



International journal of endocrinology

ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)МІЖНАРОДНИЙ
ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ
ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Вітапромпт® B₁₂Лікування 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
НІМЕЧЧИНІmib
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 ціанкобаламіну (вітаміну B₁₂). Показання: лікування дефіциту вітаміну B₁₂ внаслідок неповноцінного харчування, недостатнього лікування синдрому дефіциту вітаміну B₁₂, непереносимості лактози, ентероколії, мальабсорбції, нервової лікування периферичної невралгії та дефіциту вітаміну B₁₂ з нехарактерними симптомами під час лікування дефіциту 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: зафіксовані 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 № 104-2017/13-01/01, 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 мей речовини містить 1000 мкг ціанкобаламіну (вітаміну B₁₂). Показання: дефіцит вітаміну B₁₂, який не можна компенсувати відповідною дієтою. Дефіцит вітаміну B₁₂, який може проявлятися такими захворюваннями: гіперхромна макроцитарна мегалобластна анемія (перніціозна анемія, хвороба Аддісона – Бімера), функційний мієлоз. Лабораторно підтверджений дефіцит вітаміну B₁₂, який може виникнути з наступних причин: вживання раціонального продукту тваринного походження (сир, яйця, риба, м'ясо, молочні продукти, зерно), порушення всмоктування поживних речовин у тонкому кишечнику, синдром мальабсорбції через недостатнє вироблення внутрішнього фактора, захворювання кишкової клітковини, киш. ст. ст. зараження рибином солітером, синдром сповільної кишкової пепти, вроджені 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 № 104-2017/13-02/01, наказ МОЗ України від 03.06.2025 № 918. Інформація надана для медичних та фармацевтичних працівників відповідно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомитись з повною текстовою версією.

Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина. Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна», 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

ZASLAVSKY
Publishing house

mif-ua.com

Буковинський державний медичний університет



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, № 6, 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, № 6, 2026

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

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



Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Розміщення реклами та інформації про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України,
в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт
на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук.

Категорія А. Наказ МОН України від 21.02.2024 р. № 220

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 27.08.2026 р., протокол № 12

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

Українською та англійською мовами

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 15,58

Тираж 3000 прим. Зам. 2026-iej-158.

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

Свідцтво 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 (Александруполіс, 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)	
Пасічко Н.В. (Тернопіль, Україна)	
Перцева Н.О. (Дніпро, Україна)	
Резніков О.Г. (Київ, Україна)	
Сергієнко О.О. (Львів, Україна)	

Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, Україна)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Буковинський державний медичний університет, 2026
© Заславський О.Ю., 2026



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 22, № 6, 2026

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

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



Co-founders:

*Bukovinian State Medical University,
Zaslavsky O. Yu.*

Managing Editor

Kuprinenko N. V.

Advertising and Drug Promotion Department

v_iliyna@ukr.net

*The journal is included in the new List of scientific publications of the
Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations
on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences.*

Order of the MES from 21.02.2024 № 220

*Recommended for publication and circulation via the Internet on
the resolution of Scientific Council of State Higher Education Insti-
tution "Bukovinian State Medical University of Ministry of Health
of Ukraine" (27.08.2026, Protocol № 12)*

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

In Ukrainian and English

Folio: 60 × 84/8. Printer's sheet 15,58

Circulation 3000. Order 2026-iej-158.

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. Standler E.

(Munich, Germany)

Prof. Tkáč I.

(Košice, Slovakia)

Prof. Yki-Järvinen H.

(Helsinki, Finland)

Prof. Zimmet P.

(Melbourne, Australia)

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

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

© Bukovinian State Medical University, 2026
© Zaslavsky O.Yu., 2026

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor’s Page

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

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Гринюк О.Є., Гринюк М.І., Ткачук С.С., Ляхович О.Д.</i> Поширеність та структура респіраторних захворювань в осіб із цукровим діабетом 2-го типу	8	<i>O.Ye. Hryniuk, M.I. Hryniuk, S.S. Tkachuk, O.D. Liakhovych</i> Prevalence and pattern of respiratory system diseases in patients with type 2 diabetes mellitus	8
<i>Зінич П.П., Болгов М.Ю.</i> Рівень інтерлейкіну-10 та -22 у крові і тканинах пацієнтів із медулярною та папілярною карциномами щитоподібної залози	13	<i>P.P. Zynych, M.Yu. Bolhov</i> Level of interleukine-10 and -22 in the blood and tissues of patients with medullary and papillary thyroid carcinomas	13
<i>Кобринська Н.Я., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Комісаренко І.І., Гуда Б.Б., Пушкарьов В.В., Ковзун О.І.</i> Експресія інгібітора ядерного фактора каппа В у тканинах папілярної карциноми щитоподібної залози та в доброякісних новоутвореннях	20	<i>N.Ya. Kobrynska, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, I.I. Komisarenko, B.B. Guda, V.V. Pushkarev, O.I. Kovzun</i> Inhibitor of nuclear factor kappa B expression in papillary thyroid carcinoma and benign neoplasms	20
<i>Плохотніченко О.О., Тищенко Т.В., Місюра К.В., Тиха І.А., Кравчун Н.О., Лурін І.А., Горшунська М.Ю., Почерняєв А.К., Курінний В.В., Лещенко Ж.А., Колеснікова А.О., Памула К.Б., Смірнов А.С., Бречка Н.М., Мараховський І.О., Ніколаєв Р.С., Морозюк А.Ю.</i> Атерогенний індекс плазми як неінвазивний критерій діагностики метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу	26	<i>O.O. Plohotnichenko, T.V. Tyzhnenko, K.V. Misiura, I.A. Tykha, N.O. Kravchun, I.A. Lurin, M.Yu. Gorshunska, A.K. Pocherniaiev, V.V. Kurinnyi, Zh.A. Leshchenko, A.O. Kolesnikova, K.B. Pamula, A.S. Smirnov, N.M. Brechka, I.O. Marakhovskiyi, R.S. Nikolaiev, A.Yu. Moroziuk</i> Plasma atherogenic index as a non-invasive criterion for the diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus	26
<i>Alaa Mohammed Hussain, Rawaa Hadi Shareef</i> Зв’язок рівня кортизолу сироватки з біомаркерами запального процесу в пацієнтів із больовою формою м’язово-кісткових розладів	32	<i>Alaa Mohammed Hussain, Rawaa Hadi Shareef</i> Association of serum cortisol with inflammatory biomarkers in patients with musculoskeletal pain disorders	32
<i>Зелінська Г.В., Міщенко М.О., Кефелі-Яновська О.І.</i> Вплив аутоімунного тиреоїдиту на агресивність папілярної карциноми щитоподібної залози та нові можливості цитологічної діагностики	37	<i>H.V. Zelinska, M.O. Mishchenko, O.I. Kefeli-Yanovska</i> Impact of autoimmune thyroiditis on the aggressiveness of papillary thyroid carcinoma and new cytological diagnostic criteria	37
<i>Козловська Х.Ю., Урбанович А.М., Ланюш Ф.В.</i> Цукровий діабет 2-го типу в Україні за умов війни: голод, метаболічне програмування та міжпоколінні наслідки для здоров’я (2022–2024)	43	<i>Kh.Yu. Kozlovska, A.M. Urbanovych, F.V. Laniush</i> Type 2 diabetes mellitus in wartime Ukraine: famine, metabolic programming, and generational health consequences (2022–2024)	43
<i>Черняєва А.О., Микитюк М.Р., Караченцев Ю.І.</i> Синдром інсулінорезистентності і порушення глюкозного гомеостазу у хворих на первинну хронічну подагру	49	<i>A.O. Cherniaieva, M.R. Mykytiuk, Yu.I. Karachentsev</i> Insulin resistance syndrome and impaired glucose homeostasis in patients with gout	49

<i>Венгер А.Ю.</i> Оцінка впливу аполіпопротеїну J і CX3CL1 на розвиток і прогресування діабетичної ретинопатії на основі математичного моделювання 57	<i>A.Yu. Venger</i> Evaluation of the impact of apolipoprotein J and CX3CL1 on the development and progression of diabetic retinopathy based on mathematical modeling 57
<i>Ayazbekov A., Kurbaniyazova S., Khudaibergenova S., Nurkhasimova R., Terlikbaeva A.</i> Роль гормональних і демографічних факторів у розвитку дисменореї в молодих жінок 62	<i>A. Ayazbekov, S. Kurbaniyazova, S. Khudaibergenova, R. Nurkhasimova, A. Terlikbaeva</i> Role of hormonal and demographic factors in the development of dysmenorrhea in young women 62
<i>Тихонов В.Г., Коноваленко С.В., Лабудзинський Д.О., Калашиник О.М., Пасічна Е.П., Савосько С.І., Гребенніков Ю.К., Терновий М.К., Калашиников А.В.</i> Вплив кальцитоніну та інфрачервоного лазерного опромінення на сироваткові маркери ремоделювання кісткової тканини й запалення у щурів за умов експериментального дефекту кістки 70	<i>V.H. Tykhonov, S.V. Konovalenko, D.O. Labudzynskiy, O.M. Kalashnyk, E.P. Pasichna, S.I. Savosko, Yu.K. Hrebennikov, M.K. Ternovyi, A.V. Kalashnikov</i> Effects of calcitonin and infrared laser therapy on serum markers of bone remodeling and inflammation following experimental bone defect in rats 70
<i>Габрен-Силлер А.-Н., Жураківська О.Я.</i> Застосування дапагліфлозину при лікуванні діабетичної міопатії: морфологічні аспекти ризиків і переваг 80	<i>A.N. Gabren-Syller, O. Zhurakivska</i> Application of dapagliflozin in the treatment of diabetic myopathy: morphological aspects of risks and benefits 80
<i>Mohammed Jasim Mohammed, Wasan Saher Hassan, Abdullah Mohammed Abdulkarim, Osama A. Mohsein</i> Комплексна оцінка статевих гормонів, прозапальних цитокінів та біомаркерів оксидативного стресу при жіночому безплідді 89	<i>Mohammed Jasim Mohammed, Wasan Saher Hassan, Abdullah Mohammed Abdulkarim, Osama A. Mohsein</i> Approach to evaluation of sex hormones, pro-inflammatory cytokines, and oxidative stress biomarkers in female infertility 89
<i>Дейнеко І.В.</i> Особливості методів резекцій та реконструкцій верхніх дихальних шляхів при інвазії в них місцево поширених злоякісних пухлин щитоподібної залози 95	<i>I.V. Deineko</i> Features of upper airway resection and reconstruction methods in cases of invasion by locally advanced malignant thyroid tumors 95
<i>Булдигіна Ю.В., Галецька А.Г., Куруца О.С., Шубелка Х.М., Олексик Т.Х.</i> Повногеномне дослідження асоціацій при тиреоїдиті Хашимото 104	<i>Yu.V. Buldygina, A.H. Galetska, O.S. Kurutsa, Kh.M. Shchubelka, T.Kh. Oleksyk</i> Genome-wide association study in Hashimoto's thyroiditis 104

Огляд

<i>Сергієнко В.О., Гоцько М.Є., Олійник А.Ю., Сергієнко О.О.</i> Ресвератрол і серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті 2-го типу (нарративний огляд) 110	<i>V.A. Serhiyenko, M.Ye. Hotsko, A.Yu. Oliinyk, A.A. Serhiyenko</i> Resveratrol and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus (narrative review) 110
<i>Кондрат І.-А.В., Міськів В.А., Островський М.М., Мельник І.В., Івасюк І.Й., Іваночко Н.Я., Дутчак У.М., Іваночко В.М., Федорак В.М., Кулинич-Міськів М.О., Жураківський В.М.</i> Молекулярно-клінічні аспекти розвитку чоловічої безплідності при цукровому діабеті (огляд літератури) 121	<i>I.-A.V. Kondrat, V.A. Miskiv, M.M. Ostrovskiy, I.V. Melnyk, I.Y. Ivasiuk, N.Ya. Ivanochko, U.M. Dutchak, V.M. Ivanochko, V.M. Fedorak, M.O. Kulynych-Miskiv, V.M. Zhurakivskiy</i> Molecular and clinical aspects of the development of male infertility in diabetes mellitus (literature review) 121
<i>Денисенко О.І., Перепічка М.П., Гавська М.Ю., Бродовська Н.Б., Степан Н.А., Сторожук М.В.</i> Міждисциплінарні аспекти викладання дерматовенерології: роль ендокринопатій у патогенезі дерматозів 129	<i>O.I. Denysenko, M.P. Perepichka, M.Yu. Hayevska, N.B. Brodovska, N.A. Stepan, M.V. Storozhuk</i> Interdisciplinary aspects of teaching dermatovenereology: the role of endocrine pathology in the pathogenesis of dermatoses 129

Review

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.6.2026.1751>



5–8 вересня 2026 року в місті Порту — одному з найстаріших та найбагатших на історичні пам'ятки міст Європи — відбулося **47-ме щорічне засідання Європейської тиреоїдної асоціації (47th Annual Meeting of the European Thyroid Association)**. Це місто відоме своїм неповторним шармом, унікальною атмосферою старовинних вулиць, могутньою рікою Дору та гостинністю, що сприяло успішному проведенню форуму, поєднавши високий науковий рівень із цінністю особистого спілкування.

Щорічне засідання Європейської тиреоїдної асоціації в конгрес-центрі Alfândega do Porto на березі ріки Дору об'єднало провідних дослідників, клініцистів та фахівців у галузі тиреоїдології з усієї Європи та багатьох країн світу. У науковій програмі висвітлено найновіші досягнення у фундаментальних і клінічних досліджен-

нях щитоподібної залози. Форум став чудовим майданчиком для обміну науковими знаннями, співпраці та налагодження професійних контактів, надихаючи на нові ідеї та партнерства, що визначатимуть майбутнє досліджень і лікування захворювань щитоподібної залози. Справді, Порту слугує містком між традиціями та інноваціями, втілюючи атлантичний дух, що єднає Португалію з Європою та рештою світу. Романтичне місто, яке дало назву країні завойовників, відважних моряків і пекучого сонця. Місто закоханих пар і портвейну. Дні, проведені на землі Генріха-мореплавця, залишили безліч теплих спогадів.

Але повернемося до новин тиреоїдології, адже орган з масою 20–30 г справляє такий вагомий вплив на організм людини. Розглянемо роль щитоподібної залози

у взаємозв'язку між її захворюваннями та такими клінічними станами, як серцево-судинні захворювання, цукровий діабет, онкологічні захворювання, депресія тощо. Дисфункція щитоподібної залози розглядається як модулятор метаболічного синдрому. Відомо, що порушення функціонального стану щитоподібної залози та метаболічний синдром тісно взаємопов'язані й часто супроводжують одне одного. У клінічній практиці близько 20 % дорослого населення мають як дисфункцію щитоподібної залози, так і складові метаболічного синдрому.

Ожиріння (тобто надмірне нагромадження жирової тканини) є основною причиною мультисистемних захворювань, що охоплюють порушення з боку опорно-рухового апарату (наприклад, остеоартрит), метаболічні (наприклад, цукровий діабет 2-го типу), серцево-судинні (наприклад, серцева недостатність) та респіраторні (наприклад, обструктивне апное сну) розлади, а також проблеми з психічним здоров'ям (наприклад, депресія) та захворювання шлунково-кишкового тракту й печінки (наприклад, стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією). Зв'язок між тиреоїдними гормонами та ожирінням не розглядається як односпрямований, адже збільшення кількості адипоцитів в організмі може секретувати декілька гормонів або цитокінів, які можуть впливати на функцію щитоподібної залози. Крім того, тиреотропний гормон діє безпосередньо на жирову тканину, індуючи ліполіз та пригнічуючи секрецію інсуліну через фосфорилування протеїнкінази В, що призводить до інсулінорезистентності. Дисфункція щитоподібної залози також пов'язана з метаболізмом глюкози, оскільки рецептори гормонів присутні в печінці, а транспортер глюкози 4 — у скелетній та жировій тканині. На форумі акцентувався вагомий вплив захворювань щитоподібної залози на розвиток метаболічного синдрому та серцево-судинних захворювань. Дисфункція щитоподібної залози, впливаючи на ліпідний профіль, чутливість до інсуліну та судинну дисфункцію, сприяє підвищенню серцево-судинного ризику. Розуміння цих зв'язків сприяє своєчасній діагностиці та лікуванню, а також дає змогу розглядати дисфункцію щитоподібної залози як модифікований фактор ризику, що допомагає клініцистам своєчасно виявляти захворювання завдяки ранньому скринінгу. Це сприятиме кращій стратегії профілактики і подовженню тривалості життя.

З інших новин відзначу оновлення Американської тиреоїдної асоціації 2026 року. Зокрема, переглянуто тактику надання допомоги людям з помірними відхиленнями концентрації гормонів щитоподібної залози. Рекомендується зробити повторний аналіз рівня ТТГ через 3 тижні перед призначенням препаратів левотироксину, оскільки незначні відхилення показників часто самостійно повертаються до референтних значень. Слід зазначити, що наявність підвищеного рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази при нормальному рівні ТТГ вже не розглядається як пряме автоматичне показання до призначення левотироксину з метою профілактики ускладнень вагітності. Експерти також визнали аналізи сечі чи крові на рівень йодного забезпечення конкретного організму малоінформативними. При цьому акцент зміщується на індивідуальні фактори ризику. В наших умовах не забуваємо про необхідність підтримання адекватного йодного забезпечення. Тому пам'ятаємо, ми не лікуємо результати аналізів (конкретні цифри), а оцінюємо стан всього організму і здійснюємо необхідну корекцію.

Справжня медицина починається з людини і лише потім обирається все необхідне. Ідеться не про пакет послуг (величезні панелі аналізів, БАДи, інфузії, пептиди, екзосоми та різні «антивікові» персональні програми), а про місце людини всередині цієї схеми. Піввіковий досвід мого життя в медицині дає змогу констатувати, що медицина — це не лише сума знань і виконання алгоритмів. Це здатність думати, сумніватися, бачити людину, а не набір показників, приймати рішення і брати за нього відповідальність. І саме тут особистість лікаря стає вирішальною. Не хотілося б бачити медицину, у якій лікар перетворюється на шестерню добре налагодженого механізму з продажу медичних послуг.

Редакція «Міжнародного ендокринологічного журналу» висловлює глибоку повагу до вашої невтомної праці та відданості своїй справі. Сучасна медицина потребує безперервного навчання, і ми пишаємося тим, що наше видання допомагає вам бути в курсі сучасних тенденцій та досягнень у медицині. Зичимо вам точних діагнозів, успішних практик та надійного плеча колег. Нехай ваша праця завжди гідно оцінюється державою та суспільством, а професійне вигорання ніколи не торкається ваших сердець.

**Головний редактор професор
Володимир Іванович Паньків** ■

Prevalence and pattern of respiratory system diseases in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Diabetes mellitus currently affects 589 million people worldwide. Experts predict this number will grow to 670 million by 2030. Over the past few years, studies have appeared in the international and Ukrainian literature suggesting that the lungs may be another target organ in diabetes mellitus, which necessitates the investigation of mechanisms underlying the interdependence of diabetes mellitus and respiratory disease, as well as the consequences of this comorbidity. Aim was to investigate the pattern of comorbidity of acute and chronic diseases of the bronchopulmonary system among hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) compared to individuals without such comorbidity. **Materials and methods.** A retrospective analysis was conducted of 100 medical cards of patients admitted to the therapeutic department with a diagnosis of T2DM, assessing the presence, incidence, and pattern of concomitant bronchopulmonary diseases. For the comparative analysis, 100 medical cards of patients hospitalized in the therapeutic department without concomitant T2DM were analysed. **Results.** The number of patients with T2DM and exacerbation of chronic bronchitis (CB) was significantly higher (by 2.1 times) compared to those hospitalised with exacerbation of CB without T2DM ($p < 0.05$), and the number of patients with comorbidity of T2DM and community-acquired pneumonia (CAP) was 2.3 times higher than the number of patients with CAP without T2DM ($p < 0.05$). The number of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and accompanying T2DM was 2.7 times higher compared to those without diabetes ($p < 0.05$), whereas in cases of exacerbation of bronchial asthma, there was no statistically significant difference between the groups ($p > 0.05$). The number of patients with comorbidity of T2DM and bronchiectasis (BE) was 9.0 times higher compared to the number of patients with BE without T2DM ($p < 0.05$). There were by 5.5 times more patients with pulmonary tuberculosis and T2DM than those without T2DM ($p < 0.05$). The percentage of patients with diffuse pneumosclerosis and T2DM was 27.0 vs. 13.0 % for those without associated T2DM, a statistically significant difference of 2.1-fold ($p < 0.05$). **Conclusions.** Patients with T2DM have an increased risk of developing bronchopulmonary diseases: CB (2.1 times), CAP (2.3 times), tuberculosis (5.5 times), COPD (2.7 times), BE (9.0 times), diffuse pneumosclerosis (2.1 times) ($p < 0.05$) in comparison with the population indicator. **Keywords:** diabetes mellitus; pneumosclerosis; pneumonia; chronic obstructive pulmonary disease; bronchial asthma; bronchiectatic disease; tuberculosis

Introduction

The relevance of the topic of research on comorbid lung damage in type 2 diabetes mellitus (T2DM) is due to the fact that, despite systemic lesions in T2DM, the lungs have long been neglected [1, 2]. However, modern studies of 2024–2026 convincingly prove the existence of a specific “diabetic lung”. T2DM is one of the main non-infectious pandemics of the 21st century, it not only aggravates the course of bronchopulmonary pathology, but also acts as a predictor of rapid progression of respiratory failure [3–5].

Nowadays the lungs are considered a hidden target organ, the pathology of which often remains subclinical until the development of severe complications. Current epidemiological data (2024–2026) indicate that the lungs are officially recognized as a target organ in diabetes mellitus [6–8]. The relationship between impaired carbohydrate metabolism and respiratory pathology is considered through the prism of systemic inflammation, which creates high comorbidity. Patients with diabetes have a significantly higher susceptibility to acute respiratory infections due to impaired local

immunity and an altered composition of the fluid lining the respiratory tract [9, 10].

The risk of bacterial pneumonia in patients with T2DM is 2.5–3.2 times higher than in the general population. At the same time, the risk of hospitalization due to pneumonia increases by 60 % even with relative glycemic control [11, 12]. Patients with diabetes have a 4.0-fold higher risk of developing critical conditions (acute respiratory distress syndrome, respiratory failure) in viral infections. Data from 2025 indicate that T2DM remains the leading risk factor for mortality in viral pneumonia [4]. The prevalence of tuberculosis among patients with diabetes is 3 times higher compared to individuals without metabolic disorders, which is due to the suppression of the phagocytic activity of macrophages [13, 14].

The combination of diabetes and chronic respiratory diseases creates a “vicious circle” of metabolic distress in diabetes, is an independent risk factor for exacerbations and mortality in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with a prevalence among patients with diabetes of 18–25 % [2, 15, 16]. Bronchial asthma (BA) in patients with T2DM is recorded with a frequency of 12–15 % [17]. It has been proven that hyperglycemia increases bronchial hyperreactivity through oxidative stress mechanisms [18]. Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) develops in 10–12 % of patients with T2DM, caused by increased collagen glycation and microangiopathy [19]. Obstructive sleep apnea syndrome is recorded in up to 50 % of patients with T2DM with an established direct relationship with obesity and insulin resistance [20].

According to data from large-scale population studies conducted in 2025, the prevalence of subclinical impairment of lung function in patients with T2DM (even without a confirmed diagnosis of lung disease) reaches 40–50 %. A reduction in diffusion capacity is observed in one in two patients with a history of diabetes of more than 10 years, and a reduction in FVC (forced vital capacity) — on average by 10–15 % compared with the age-matched standard [21, 22].

Consequently, investigating the epidemiological aspects of the comorbidity of bronchopulmonary disease and diabetes mellitus is a relevant topic with significant scientific and practical importance.

The purpose of the study was to investigate the pattern of comorbidity of acute and chronic diseases of the bronchopulmonary system among hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus compared with individuals without such comorbidity.

Materials and methods

A retrospective analysis was conducted of 100 medical cards of patients admitted to the therapeutic department with a diagnosis of T2DM, assessing the presence, incidence, and pattern of concomitant bronchopulmonary diseases. For the comparative analysis, 100 medical cards of patients hospitalized in the therapeutic department without concomitant T2DM were analyzed.

Diagnosis of T2DM was carried out in accordance with the order of the Ministry of Health dated 07/24/2024 No. 1300, which approves the “Unified Clinical Protocol for Primary and Specialized Medical Care “Type 2 Diabetes Mellitus”. The criteria for the diagnosis of type 2 diabetes mellitus, according to the protocol, are fasting plasma glucose content — > 7.0 mmol/l (126 mg/dl), glucose tolerance test (2 hours after a 75 g glucose load): > 11.1 mmol/l (200 mg/dl), blood content of glycated hemoglobin (HbA1c): > 6.5 %.

Statistical analysis of the results was performed in accordance with the type of study and the types of numerical data obtained. Normality of distribution was checked using the Lilliefors, Shapiro-Wilk tests and the method of direct visual assessment of histograms of the distribution of eigenvalues. For comparisons of data that had a normal distribution, parametric tests were used with the assessment of the Student’s t-test or Fisher’s F-test. In the case of non-normal distribution, non-parametric methods were used: median test, calculation of the Mann-Whitney U-test, for multiple comparisons — Wilcoxon’s T-test (in the case of the study of dependent groups). To determine the strength of the relationship between two states, the Past3 program was used with the calculation of the odds ratio (OR). For statistical and graphical analysis of the results, the Statistica for Windows version 10.0 (Stat Soft inc., USA), Microsoft Excel 2007 (Microsoft, USA) software packages were used.

Table 1. Prevalence of lung diseases in patients with and without T2DM

Lung diseases	Patients with T2DM, n = 100		Patients without T2DM, n = 100		OR	95% CI
	n	%	n	%		
Chronic bronchitis	33	33.0	16	16.0	2.06*	1.07–3.98
Community-acquired pneumonia	21	21.0	9	9.0	2.33*	1.02–5.34
Tuberculosis (newly diagnosed)	11	11.0	2	2.0	5.5*	1.19–25.45
Exudative pleurisy	5	5.0	1	1.0	5.0	0.57–43.57
COPD	19	19.0	7	7.0	2.71*	1.09–6.74
BA	7	7.0	3	3.0	2.33	0.58–9.28
Bronchiectasis	9	9.0	1	1.0	9.0*	1.12–72.37
Idiopathic fibrosing alveolitis	3	3.0	1	1.0	3.0	0.31–29.33
Including pneumosclerosis	27	27.0	13	13.0	2.08*	1.01–4.26

Note: * — significant difference between the comparison groups (p < 0.05).

Results

Analysis of the structure of the incidence of pulmonary pathology among hospitalized patients with T2DM revealed the following patterns. Thus, the proportion of patients with exacerbation of chronic bronchitis (CB) in patients with T2DM was 2.1 times higher compared to the proportion of people hospitalized in the therapeutic department with exacerbation of CB without T2DM (OR = 2.06, 95% CI [1.07–3.98]) ($p < 0.05$) (Table 1).

The number of patients with CAP and comorbid T2DM was 2.3 times higher than the number of patients with CAP without T2DM (OR = 2.33, 95% CI [1.02–5.34]) ($p < 0.05$) (Table 1).

The number of patients with exudative pleurisy and T2DM was 5.0 times higher compared to the number of hospitalized patients with exudative pleurisy without T2DM (OR = 5.0, 95% CI [0.57–43.57]) ($p > 0.05$).

The frequency of hospitalisation among patients with an exacerbation of COPD varied significantly between the groups. Thus, the number of COPD patients with T2DM was 2.7 times higher than that in individuals without T2DM (OR = 2.71, 95% CI [1.09–6.74]) ($p < 0.05$). At the same time, the proportion of patients with an exacerbation of BA did not differ statistically between the groups, although in patients with T2DM it was 2.3 times higher than in the group without comorbid T2DM (OR = 2.33, 95% CI [0.58–9.28]) ($p > 0.05$).

Number of patients with BE with comorbid T2DM was 9.0 times higher compared to the number of patients with BE without T2DM (OR = 9.0, 95% CI [1.12–72.37]) ($p < 0.05$).

The incidence of newly diagnosed IFA did not differ significantly between the groups, although the number of patients with IFA and T2DM was 3.0 times higher than in those without diabetes (OR = 3.0, 95% CI [0.31–29.33]) ($p < 0.05$).

At the same time, the frequency of newly diagnosed pulmonary tuberculosis significantly differed between groups. Thus, the number of patients with pulmonary tuberculosis on the background of T2DM exceeded that in people without T2DM by 5.5 times (OR = 5.50, 95% CI [1.19–25.45]) ($p < 0.05$).

Overall, the proportion of patients with diffuse pneumosclerosis that complicated the course of the above-mentioned diseases in individuals with T2DM was 27.0 %, compared with 13.0 % in individuals without concomitant T2DM, a statistically significant difference of 2.1-fold (OR = 2.1, 95% CI [1.01–4.26]) ($p < 0.05$) (Table 1).

Discussion

The analysis of the results of our study demonstrates a clear pattern: the presence of T2DM is a powerful aggravating factor that significantly changes the structure of pulmonary pathology towards an increase in both the frequency and severity of diseases.

Analysis of the structure of hospitalized respiratory pathology demonstrates a significant ($p < 0.05$) increase in the frequency of hospitalizations for almost all major nosologies among patients with T2DM. The leader in terms of the OR for the development of the condition in patients with

T2DM is bronchiectasis, which has the highest odds ratio (OR = 9.0). This indicates a deep destruction of the bronchial wall and a tendency to chronic purulent inflammation in patients with T2DM. It is necessary to take into account a deep violation of mucociliary clearance and a tendency to chronic bacterial colonization in patients with hyperglycemia [23].

The risk of newly diagnosed pulmonary tuberculosis in patients with T2DM increases 5.5-fold (OR = 5.5). This can be explained by a significant reduction in T-cell immunity and the phagocytic activity of macrophages against a background of chronic hyperglycemia [13, 14]. This highlights the important role of metabolic control in maintaining anti-tuberculosis immunity.

For COPD and chronic bronchitis, the risks increase by 2.71 and 2.06 times, respectively. The combination of airway obstruction and diabetic microangiopathy creates the basis for frequent and prolonged exacerbations [2, 16].

An increase in the incidence of acute inflammatory lung disease and structural changes has been observed in patients with T2DM: community-acquired pneumonia occurs 2.33 times more frequently, which is explained by hyperglycemia acting as a breeding ground for pathogens. A probable 2.08-fold increase in the incidence of pneumosclerosis indicates that inflammatory processes in patients with T2DM are significantly more likely to result in necrosis and fibrosis of lung tissue than in recovery. This supports the theory of accelerated fibrosis of lung tissue in the context of “diabetic lung” [8, 10, 24].

The findings of this study support the concept of “diabetic lung” as a systemic manifestation of diabetes. The main pathomorphological and pathophysiological mechanisms are microangiopathy and protein glycation [21, 22]. Thickening of the alveolar-capillary membrane due to the accumulation of advanced glycation end products reduces the diffusion capacity of the lungs, which explains the high percentage of pneumosclerosis (27 %) [25].

T2DM is associated with immunological deficiency. The high incidence of tuberculosis and bronchiectasis is directly related to defects in neutrophil chemotaxis, which is typical for decompensated T2DM [13, 23]. High glucose concentrations in bronchial secretions promote bacterial adhesion, which explains why the proportion of patients hospitalised with exacerbations of CB and T2D is 2.1 times higher.

Attention should be paid to the results concerning exudative pleurisy and idiopathic alveolitis. Despite the high odds ratio (OR = 5.0) for pleurisy, the difference is not statistically significant ($p > 0.05$), as the confidence interval (0.57–43.57) crosses the unit. This may be due to an insufficient number of observations in this sample. A similar situation applies to bronchial asthma (OR = 2.33; $p > 0.05$). Although there is an upward trend, it has not reached statistical significance, which requires an increase in the sample size.

The analysis of the data obtained allows us to clearly identify the impact of T2DM on the formation and progression of a patient’s pulmonary profile. The results demonstrate that diabetes is not just a concomitant condition, but a factor of chronicity and destruction, a powerful risk modifier,

which increases the likelihood of hospitalization for most nosologies several times. This justifies the need for early screening of lung function in all patients with diabetes to prevent irreversible fibrotic changes.

Conclusions

Patients with T2DM have an increased risk of developing bronchopulmonary diseases: chronic bronchitis (2.1 times), community-acquired pneumonia (2.3 times), tuberculosis (5.5 times), COPD (2.7 times), bronchoectasis (9.0 times), diffuse pneumosclerosis (2.1 times) ($p < 0.05$) in comparison with the population indicator.

Perspective for further research is to investigate how the severity of community-acquired pneumonia varies depending on the presence of comorbid type 2 diabetes.

References

1. Foer D, Wu TD, Celedón JC, Burak MF, Aroda VR. Type 2 Diabetes and the Lung — Cause and Consequence. *Curr Diab Rep*. 2026 May 7;26(1):12. doi: 10.1007/s11892-026-01625-6.
2. Anghel L, Ciubară A, Patraş D, Ciubară AB. Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Type 2 Diabetes Mellitus: Complex Interactions and Clinical Implications. *J Clin Med*. 2025 Mar 7;14(6):1809. doi: 10.3390/jcm14061809.
3. Bezerra FS, Lanzetti M, Nesi RT, et al. Oxidative stress and inflammation in acute and chronic lung injuries. *Antioxidants (Basel)*. 2023;12(3):548. doi: 10.3390/antiox12030548.
4. Mihai AM, Marc M, Lucaciu F, Sima A. The Diabetes-Viral Respiratory Syndemic: Pathophysiological Insights and Precision Management: A Scoping Review. *Medicina*. 2026;62(4):770. doi: 10.3390/medicina62040770.
5. Muhammad Azeem ur Rehman, Bilal Mahmood, Roha Fiaz, Muhammad Zubair, Asma Ali, Abdul Mutalib. Prevalence, Patterns, and Clinical Factors Associated with Pulmonary Complications in Patients with Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study. *IJPRT*. 2026 Apr. 8;16(1):1445-51. Available from: <https://ijprt.org/index.php/pub/article/view/1720>.
6. Yu M, Wang R, Pei L, et al. The relationship between the use of GLP-1 receptor agonists and the incidence of respiratory illness: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2023;15(1):164. doi: 10.1186/s13098-023-01118-6.
7. Alanazi AH, Selim MS, Liu F, Zhang D, Narayanan SP, Somanath PR. Pre-Existing Diabetes Alters Pulmonary Inflammatory Gene Expression Priming for Injury. *FASEB J*. 2025 Jul 31;39(14):e70804. doi: 10.1096/fj.202500816R.
8. Sun J, Chen J, Shen Y, Yao X, Sun H, Chen B, Feng J. Diabetes mellitus-driven pulmonary injury: multidimensional mechanisms linking metabolic dysregulation to gut-lung axis and promising therapies. *Front Pharmacol*. 2025;16:1689522. doi: 10.3389/fphar.2025.1689522.
9. Javed S, Mohamed M, Altaf B, Wan Ghazali WS. Systematic Review: Surfactant Protein-D, Diabetes Mellitus, Oxidative Stress, Infections and Inflammation on the Crossroad. *J Pak Med Assoc*. 2024;74:534-543. doi: 10.47391/JPMA.9977.
10. Hamblin PS, Russell AW, Talic S, Zoungas, S. The growing range of complications of diabetes mellitus. *Trends in endocrinology and metabolism*. 2025;36(10):943-954. doi: 10.1016/j.tem.2024.12.006.
11. Xie Y, Zhang A, Wang Y, Wang R. Community-Acquired Pneumonia in Patients with Diabetes: Narrative Review. *JMIR Diabetes*. 2026;11:e82215. doi: 10.2196/82215.
12. Tarar P, Bandi V, Sarwar H, et al. Exploring the Interrelationship Between Diabetes Mellitus and Chronic Lung Diseases: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2025;16(9):e69617. doi: 10.7759/cureus.69617.
13. Yang Q, Zhang R, Gao Y, et al. Computed tomography findings in patients with pulmonary tuberculosis and diabetes at an infectious disease hospital in China: a retrospective cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2023;23:436. doi: 10.1186/s12879-023-08386-7.
14. Tong X, Wang D, Wang H, Liao Y, Song Y, Li Y, et al. Clinical features in pulmonary tuberculosis patients combined with diabetes mellitus in China: an observational study. *Clin Respir J*. 2021;15(9):1012-8. doi: 10.1111/crj.13405.
15. Su J, Li M, Wan X, Yu H, Wan Y, Hang D, et al. Associations of diabetes, prediabetes and diabetes duration with the risk of chronic obstructive pulmonary disease: A prospective UK Biobank study. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Sep;25(9):2575-2585. doi: 10.1111/dom.15142.
16. Raslan AS, Quint JK, Cook S. All-Cause, Cardiovascular and Respiratory Mortality in People with Type 2 Diabetes and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in England: A Cohort Study Using the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023 Jun 13;18:1207-1218. doi: 10.2147/COPD.S407085.
17. Meng J, Lu D, Huang J, Liu L, Huang C, Ye J, Huang X. Association Between Asthma and the Risk of Type 2 Diabetes Mellitus: Results from NHANES 2009–2016 Data. *Int J Endocrinol*. 2026 Jan 31;2026:4046954. doi: 10.1155/ije/4046954.
18. Wang X, Cao Y. A Narrative Review: Relationship Between Glycemic Variability and Emerging Complications of Diabetes Mellitus. *Biomolecules*. 2025;15:188. doi: 10.3390/biom15020188.
19. Teague TT, Payne SR, Kelly BT, et al. Evaluation for clinical benefit of metformin in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and type 2 diabetes mellitus: a national claims-based cohort analysis. *Respir Res*. 2022;23(1):91. doi: 10.1186/s12931-022-02001-0.
20. Gojevic T, Van Ryckeghem L, Jogani S, et al. Pulmonary hypertension during exercise underlies unexplained exertional dyspnoea in patients with type 2 diabetes. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(1):37-45. doi: 10.1093/eurjpc/zwac153.
21. Yu H, Liu J, He X. From Glucotoxicity to Lung Injury: Emerging Perspectives on Diabetes-Associated Respiratory Complications. *Lung*. 2025;203:80. doi: 10.1007/s00408-025-00834-2.
22. Meyyazhagan P, Kanagaraj T, Annamalai N. A cross-sectional study on effect of glycaemic status and duration of type II diabetes mellitus on the pulmonary function. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2025 Jan 21;36(1):39-50. doi: 10.1515/jbcpp-2024-0190.
23. Hull R, Liu Y, Cao Z, et al. Comorbid diabetes disease severity and microbial changes in patients with bronchiectasis: a combined analysis of data from the EMBARC, EMBARC-India, Australian, and BE-China registries. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2026. doi: 10.1016/S2213-2600(26)00057-3.
24. Abhishek Kumar Singh, Danish Rastogi, Shraddha Singh. Effect of duration of type 2 diabetes mellitus on impairment of lung functions: a cross-sectional study. *Int J Health Sci Res*. 2026;16(2):268-274. doi: 10.52403/ijhsr.20260230.

Received 25.05.2026

Revised 14.08.2026

Accepted 21.08.2026 ■

Information about authors

Olha Hryniuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: olha.hryniuk@bsmu.edu.ua; phone: +380 (97) 188-17-84; <https://orcid.org/0000-0002-7899-2287>

Mykola Hryniuk, PhD-student, Ya.D. Kirshenblat Department of Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: hryniuk.m.i@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-2975-6367>
Svitlana Tkachuk, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Ya.D. Kirshenblat Department of Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: tkachuk.svitlana14@bsmu.edu.ua, ajnora14@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4237-1902>

Oksana Liakhovych, PhD in Medicine, Assistant, Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: ksusuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7463-4397>

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

Information about funding. The study received no external funding.

Гринюк О.Є., Гринюк М.І., Ткачук С.С., Ляхович О.Д.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Поширеність та структура респіраторних захворювань в осіб із цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Сьогодні на цукровий діабет у світі страждають 589 мільйонів людей. За прогнозами фахівців, до 2030 року їхня кількість зросте до 670 мільйонів. Протягом останніх років у світовій та вітчизняній літературі з'явилися дослідження, у яких легені вважають ще одним органом-мішенню при цукровому діабеті, що зумовлює вивчення механізмів взаємообтяження цукрового діабету й респіраторної патології та наслідків цієї коморбідності. **Мета:** дослідити структуру коморбідності гострих та хронічних захворювань бронхолегеневого апарату в госпіталізованих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) порівняно з особами без коморбідності. **Матеріали та методи.** Проведено ретроспективний аналіз 100 медичних карт стаціонарних хворих, госпіталізованих у терапевтичне відділення з діагнозом ЦД2, з оцінкою наявності, частоти виникнення й структури супутньої респіраторної патології. Для порівняння проаналізовано 100 медичних карт осіб без ЦД2, госпіталізованих у терапевтичне відділення. **Результати.** Пацієнтів із ЦД2 та загостренням хронічного бронхіту (ХБ) було у 2,1 раза більше, ніж тих, хто був госпіталізований з приводу загострення ХБ, але не мав ЦД2 ($p < 0,05$), а осіб із негоспітальною

пневмонією (НГП) та коморбідним ЦД2 — у 2,3 раза більше порівняно з хворими на НГП без ЦД2 ($p < 0,05$). Кількість пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) та супутнім ЦД2 перевищувала частку осіб без діабету у 2,7 раза ($p < 0,05$), а кількість хворих із загостренням бронхіальної астми статистично не відрізнялася між групами ($p > 0,05$). Осіб із бронхоектатичною хворобою (БЕХ) та коморбідним ЦД2 було в 9,0 раза більше, ніж пацієнтів із БЕХ без ЦД2 ($p < 0,05$). Кількість хворих на туберкульоз легень на тлі ЦД2 перевищувала частку осіб без ЦД у 5,5 раза ($p < 0,05$). Хворих із дифузним пневмосклерозом та ЦД2 було 27,0 % проти 13,0 % осіб без супутнього ЦД2, що статистично вірогідно відрізнялося у 2,1 раза ($p < 0,05$). **Висновки.** У пацієнтів із ЦД2 зростає ризик розвитку бронхолегеневих захворювань: ХБ — у 2,1 раза, НГП — у 2,3 раза, туберкульозу — у 5,5 раза, ХОЗЛ — у 2,7 раза, БЕХ — у 9,0 раза, дифузного пневмосклерозу — у 2,1 раза ($p < 0,05$) порівняно з показниками в популяції.

Ключові слова: цукровий діабет; пневмосклероз; пневмонія; хронічне обструктивне захворювання легень; бронхіальна астма; бронхоектатична хвороба; туберкульоз

Level of interleukine-10 and -22 in the blood and tissues of patients with medullary and papillary thyroid carcinomas

Abstract. Background. Tumor-immune interactions critically shape thyroid cancer progression. Among immuno-regulatory cytokines, interleukin-10 (IL-10) and IL-22 exert paradoxical functions by suppressing anti-tumor immunity while promoting tumor cell survival and metastasis (Mts). Yet the tissue-systemic distribution and metastatic relevance of IL-10 and IL-22 remain insufficiently defined. The aim of the study was to comparatively evaluate IL-10 and IL-22 levels in conditionally normal (CN) thyroid tissue, primary medullary thyroid carcinoma (MTC) and papillary thyroid carcinoma (PTC) tissues, as well as in peripheral blood plasma of patients with metastatic and non-metastatic disease. **Materials and methods.** Postoperative tumor, CN thyroid tissue, metastatic lesions, and plasma samples were obtained from surgically treated patients. IL-10 and IL-22 concentrations were quantified by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical comparisons were performed using parametric and nonparametric tests. **Results.** IL-10 levels were significantly elevated in MTC and Mts tissues compared to corresponding CN thyroid samples. In patients with metastatic PTC, IL-10 concentrations both in tissues and plasma were significantly higher than in non-metastatic PTC samples. IL-22 concentrations in the non-metastatic MTC exceeded those of adjacent CN tissue by almost 2-fold. The highest IL-22 concentrations were detected in metastatic lymph node lesions of MTC, indicating progressive upregulation along the primary tumor-Mts axis. **Conclusions.** Thus, level of IL-10 in plasma of patients with PTC can be preoperative marker predicting Mts formation. The level of IL-22 in the postoperative tissue of patients with PTC can be marker predicting Mts formation in a future, and the level of IL-22 in plasma of patients with MTC can be used as preoperative marker predicting Mts formation. These findings implicate as a potential biomarker for stratifying metastatic risk in thyroid carcinomas.

Keywords: interleukin-10; interleukin-22; medullary and papillary thyroid carcinomas; metastasis; biomarkers

Introduction

Thyroid cancer progression is increasingly recognized as a consequence of dynamic tumor-immune crosstalk within the tumor microenvironment (TME), where cytokine networks orchestrate immune evasion, epithelial-mesenchymal transition (EMT), and metastatic dissemination. Among these, interleukin-10 (IL-10) and interleukin-22 (IL-22), members of the IL-10 cytokine family, represent key immunoregulatory mediators with paradoxical roles in tumor biology [1–6]. IL-10, as a homodimeric protein, consists of two polypeptide chains, each comprising 160 amino acids to form a soluble 36 kDa homodimer. This distinctive architecture facilitates the binding or engagement of IL-10 with its receptor complex comprising IL-10R α and IL-10R β [6]. IL-10

and IL-22 are key members of the IL-10 cytokine family that share characteristic properties such as defined structural features, usage of IL-10R2 as one receptor chain, and activation of signal transducer and activator of transcription (STAT)-3 as dominant signaling mode. IL-10 is a pleiotropic cytokine with important immunoregulatory functions. It is a cytokine with potent anti-inflammatory properties, repressing the expression by activated macrophages of inflammatory cytokines such as TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL-6 and IL-1 [1–6]. IL-10 is the founding member of a family of cytokines that also includes IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, and others, which also belong to the class 2 α -helical cytokines [7, 8]. It is known that macrophages, monocytes, DCs, neutrophils, mast cells, eosinophils, and natural killer cells, in addition to

CD4 and CD8 T cells and B cells secrete IL-10 in response to different stimuli [7]. More recently, the group of IL-10-producing cells was expanded to resident macrophages, such as microglia. Finally, tumor cells can also produce IL-10, which has been correlated with their ability to cause immunosuppression [1].

The IL-10/STAT3 axis is a major transcriptional inhibitor of genes encoding cytokines, chemokines, cell-surface molecules, and other molecules required for a full immune response. The immunosuppressive role of IL-10 has led to the general view that its presence during cancer would facilitate tumor immune escape. Overexpression of IL-10 resulted in failure to control an immunogenic tumor, and blockade of IL-10R α increased the therapeutic benefit of chemotherapy in a breast cancer model [2] and to other tumors [1]. However, despite considerable progress in IL-10 biology, many outstanding questions still exist.

IL-22 is a cytokine in the IL-10 family produced by T helper (Th17, Th22), NK, and ILC (innate lymphoid cells) cells. It acts on nonhematopoietic epithelial/stromal cells, promoting tissue regeneration, repair, and host defense at barrier surfaces like the intestines, lung, and liver. It also plays a role in autoimmune diseases and inflammation. Secreted in response to inflammation/infection, IL-22 signals through a receptor complex (IL-22R1/IL-10R2) to activate STAT3, promoting proliferation and tissue repair [9–11].

Interleukin-22 (IL-22) is a cytokine that promotes cancer progression, Mts, and treatment resistance in various epithelial cancers (pancreatic, gastric, breast, lung, and colorectal) by activating the STAT3, Akt, and MAPK pathways. It acts as a pro-tumorigenic factor by inducing cancer cell survival, proliferation, migration, and angiogenesis, often leading to poor patient prognosis [12, 13].

The purpose of the study was to comparatively evaluate IL-10 and IL-22 levels in conditionally normal (CN) thyroid tissue, medullary thyroid carcinoma (MTC) and papillary thyroid carcinoma (PTC) tissue, and metastatic lesions, as well as in blood plasma from patients with MTC and PTC with and without metastases, in order to clarify the tissue-systemic distribution pattern of IL-10 and IL-22 in thyroid tumors.

Materials and methods

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

Postoperative samples of 2 types of goiters, PTC, Mts, and CN (non-tumor, morphologically unchanged thyroid tissue) tissue, obtained from the surgical department of the Institute’s clinic, were used for research. Peripheral blood plasma was collected in EDTA tubes and processed within 10 minutes. Tissue lysates were prepared, and total protein concentration was determined using the Bradford assay [14]. Samples were stored at –80 °C until use. The amount of IL-10 was determined using enzyme immunoassay kits E-EL-H6154 and IL-22 — E-EL-H0106 (Elabscience, China). Measurements were performed at an optical wavelength

of 450/630 nm on an immunoenzymatic plate analyzer Stat Fax 3200 (Awareness Technology, USA).

Patients with MTC, MTC + Mts, PTC, PTC + Mts participated in the study.

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

Results

In patients with metastatic PTC, concentration IL-10 was higher than in non-metastatic tissue (Table 1, groups 1, 2; Fig. 1). IL-10 levels were significantly elevated in medullary thyroid carcinoma tissues compared with corresponding CN thyroid samples (Table 1, groups 3, 4 and 5, 6; Fig. 1). The highest IL-10 concentration was detected in metastatic lymph node lesions (Table 1, group 7), indicating progressive upregulation along the primary tumor-Mts axis.

In blood plasma of patients with metastatic PTC, IL-10 level was more than 2-fold higher than in non-metastatic tissue (Table 1, groups 8, 9; Fig. 1). There was no difference between IL-10 concentration in plasma of patients with metastatic and non-metastatic MTC (Table 1, groups 10, 11; Fig. 1).

Thus, level of IL-10 in plasma of patients with PTC can be preoperative marker predicting Mts formation.

IL-22 displayed a distinct and complementary profile. IL-22 levels were significantly elevated in the tissue of non-metastatic MTC tissues compared with corresponding CN thyroid samples (Fig. 2). In the metastatic tissue and in Mts concentration of IL-22 was ~ 2-fold higher than in non-metastatic MTC tissues.

Table 1. The IL-10 levels in the blood and postoperative tissue samples from patients with MTC and PTC

#	Tissue	IL-10, pg/mkg	SE
1	PTC	6.00	0.09
2	PTC + Mts	8.83	1.06 ¹
3	N	2.67	0.58
4	MTC	7.72	1.56 ³
5	N	3.62	0.39
6	MTC + Mts	9.12	0.82 ⁵
7	Mts	10.41	1.26 ^{4, 5}
	Plasma	pg/mL	
8	PTC	4.23	0.83
9	PTC Mts	9.01	3.13 ⁸
10	MTC	3.85	0.62
11	MTC Mts	4.39	2.28

Notes: PTC — papillary thyroid carcinoma without Mts; PTC + Mts — papillary thyroid carcinoma with Mts; N — conditionally normal tissue; MTC — medullary thyroid carcinoma without Mts; MTC + Mts — medullary thyroid carcinoma with Mts; superscripts indicate significant differences relative to the corresponding group, *p* $\leq$ 0.05.

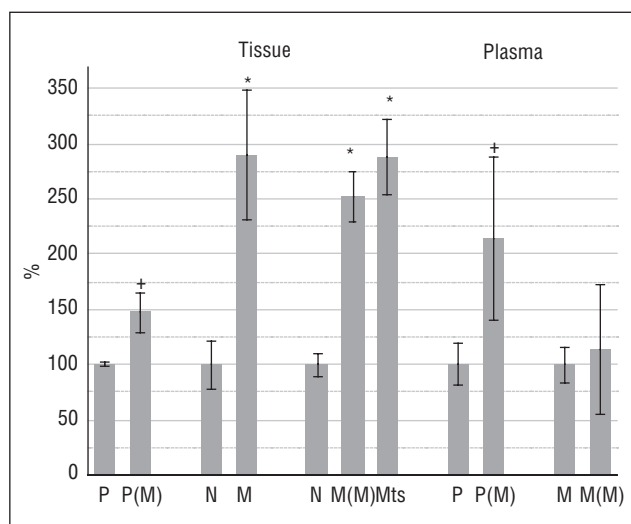


Figure 1. IL-10 concentrations in MTC and PTC

Notes: * — significant differences from the conditionally normal tissue, $P \leq 0.05$; + — significant differences between metastatic and non-metastatic PTC samples, $P \leq 0.05$; P — papillary thyroid carcinoma; P(M) — papillary thyroid carcinoma with Mts; N — conditionally normal tissue; M — medullary thyroid carcinoma; M(M) — medullary thyroid carcinoma with Mts.

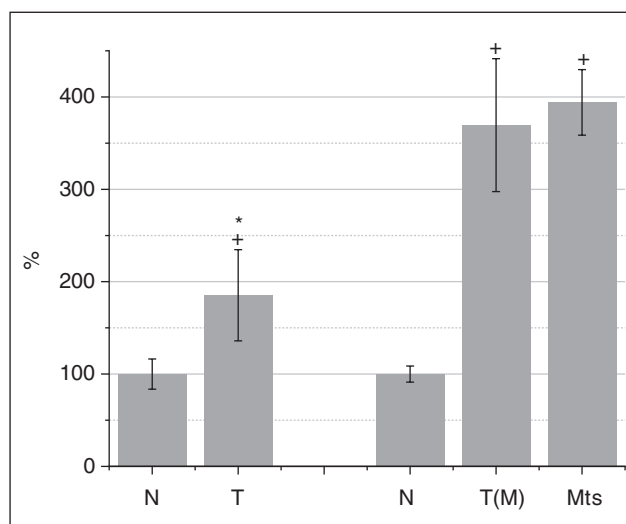


Figure 2. IL-22 concentrations in the medullary thyroid carcinoma

Notes: + — significant differences from the conditionally normal tissue, $P \leq 0.05$; * — significant differences from the MTC with Mts and Mts tissues, $P \leq 0.05$; N — conditionally normal tissue; T — medullary thyroid carcinoma; T(M) — medullary thyroid carcinoma with Mts; Mts — metastasis.

Plasma IL-22 did not differ significantly between metastatic and non-metastatic PTC; however, it was significantly elevated in metastatic MTC, indicating its potential as a circulating biomarker in this subtype (Fig. 3).

Collectively, these findings reveal cytokine-specific and tumor-specific compartmentalization, with IL-10 predominantly associated with systemic metastatic signaling in PTC and IL-22 with tissue and plasma signatures in MTC.

Thus, level of IL-22 in the postoperative tissue of patients with PTC can be marker predicting Mts formation in a future, and the level of IL-22 in plasma of patients with MTC can be used as preoperative marker predicting Mts formation.

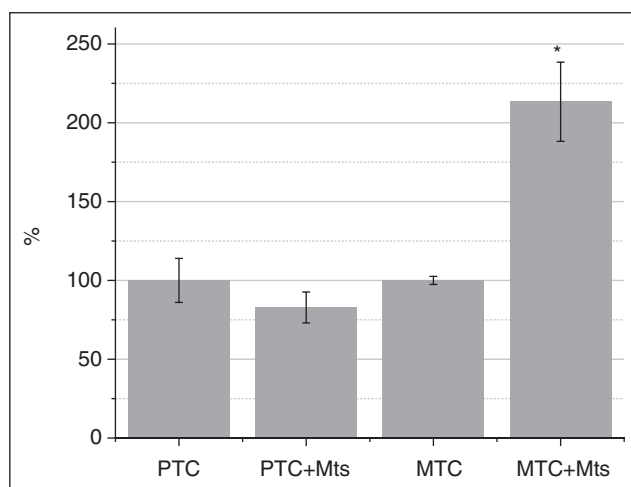


Figure 3. IL-22 concentrations in the blood plasma of PTC and MTC patients with and without Mts

Notes: * — significantly different from previous group, $P \leq 0.05$.

Discussion

This study identifies IL-10 and IL-22 as functionally complementary regulators of metastatic progression in thyroid cancer, converging on STAT3-dependent oncogenic signaling while operating through distinct cellular and spatial mechanisms.

IL-10 plays a dual, paradoxical role in cancer, acting as both an immunosuppressive, tumor-promoting factor and an immune-stimulating, tumor-inhibiting cytokine that boosts CD8+ T-cell activity. Unlike some cancers where IL-10 is purely negative, the role of IL-10 can be nuanced, but elevated levels are often associated with poor immune clearance in solid tumors. IL-10 is a multifunctional cytokine, exhibiting immunosuppressive and anti-angiogenic properties. Consequently, IL-10 plays a dual, controversial role in human carcinogenesis, as a tumor-promoting and -inhibiting factor [15–20]. In colorectal and other types of cancer, IL-10 acts contradictory controversial (IL-10 cancer paradox). Under inflammatory conditions, it can reduce tumor development by suppressing inflammation, but in other contexts, it may promote tumor growth. As cancer begins to form, IL-10 might predominantly act to stimulate NK and CTL mediated killing of cancer cells. However, if cancer cells survive and re-wire themselves to express the IL-10R, IL-10 production in the tumor microenvironment might mainly act as a potent cancer promoter [21–26].

IL-10 is an anti-inflammatory and immunosuppressive cytokine that influence the course of cancer by promoting immune escape through inhibition of the antitumor activity of immune cells. IL-10 can facilitate immune escape in thyroid cancer, promoting tumor progression. It is often part of an inflammatory network, including IL-1 and IL-8 that supports the growth of thyroid cancer cells. While generally immunosuppressive, IL-10 also has complex roles in cancer,

sometimes aiding immune surveillance, but typically elevated levels contribute to tumor progression [27–29]. The immunosuppressive effect of IL-10 may be involved in the immune escape of thyroid cancer cells and promote the aggressiveness of thyroid cancer. However, studies are needed to explain the mechanisms of this process. Along with other interleukins like IL-6, IL-17, and IL-23, IL-10 can contribute to a tumor-promoting environment in the thyroid [28]. Besides, autocrine production of IL-10 induces the over-expression of Bcl-xL and Bcl-2, two anti-apoptotic proteins, which subsequently protect thyroid cancer cells from the cytotoxic effects of antineoplastic drugs [30]. Both PTC and FTC cells express CD95 and its ligand CD95L, which mediate cell apoptosis, however, expression of CD95 and CD95L does not affect tumorigenesis and progression in thyroid cancer. Therefore, there is a molecular mechanism that restrains the CD95-mediated apoptosis signaling pathway in thyroid cancer and autocrine production of IL-10 may have significant roles in this mechanism, because IL-10 promote resistance to CD95-mediated apoptosis via the activating the JAK/STAT pathway and up-regulating cellular FLICE inhibitory protein (cFLIPL) and phosphoprotein enriched in diabetes (PED) [28, 31]. Serum level of some interleukins could also be used in discriminating benign and malignant thyroid diseases. Thus, levels of IL-7, IL-10, and IL-13 are higher in thyroid diseases than in healthy controls [32].

High concentrations of serum IL-2, IL-10, and IL-12 are correlated to the aggressive tumor characteristics in patients with DTC [33]. Another study also reported that higher levels of positive expression of IL-10 in thyroid cancer tissues were significantly correlated to extrathyroidal invasion and larger tumor size [27]. High levels of Tregs, monocytes, IL10 and chemokines (CCL12, CCL2) were also shown to associate with a higher risk of TC lymph node Mts and overall worse prognosis. Also, the number of TAMs within TME was proportionally correlated with TC primary tumor size [34].

Çil et al. investigated whether cytokine gene polymorphisms are associated with PTC. IL-10-1082 G allele frequency was higher among PTC patients than healthy controls. The patients with IL-10-1082 GG genotype have twofold increased risk of developing TC vs AA genotype. Thus, IL-10-1082 G allele is associated with an increased risk of PTC and the polymorphism of IL-10 gene can improve knowledge about the pathogenesis of PTC, and could provide to estimate people at the increased risk for PTC [35].

In summary, IL-10 acts mainly as a pro-tumor, immune-suppressing cytokine in the context of thyroid cancer.

IL-22, produced by Th17 and Th22 cells, is an inflammatory cytokine often associated with promoting tumor growth, angiogenesis, and immune evasion within the tumor microenvironment. Unlike most interleukins, IL-22 does not directly regulate the function of immune cells. The IL-22 signaling pathway triggers the activation of several key proteins, including AMPK, signal transducer and activator of transcription STAT3 [35], mitogen-activated protein kinase (MAPK), nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF- κ B), PI3K, and mammalian target of rapamycin (mTOR) [36]. IL-22 is associated with tumor development, especially in the context of chronic inflammation, where its increased production by immune cells such

as ILC3s can play a dual role. While it has been found to contribute to cancer progression during prolonged inflammation [37], IL-22 also has potential antitumor properties, as observed in some experimental models [36].

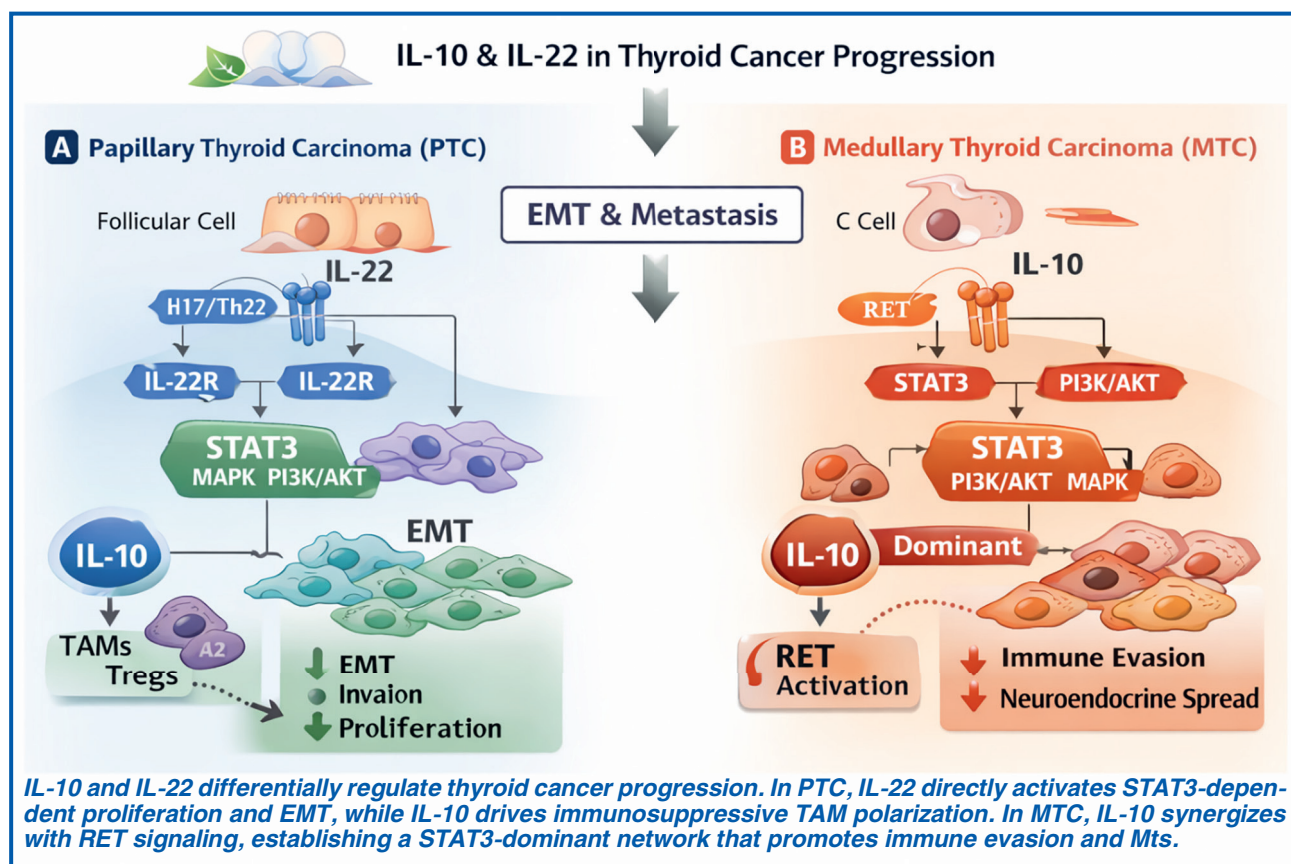
IL-22-deficient mice and mice treated with an IL-22 antibody were protected from colon-cancer-derived liver and lung Mts formation, while overexpression of IL-22 promoted Mts. Mechanistically, IL-22 acted on endothelial cells, promoting endothelial permeability and cancer cell transmigration via induction of endothelial aminopeptidase N. Thus, IL-22 may present a therapeutic target for prevention of Mts [38].

IL-22 exerts its biological effects through binding to IL-22R1 and IL-10 receptors. IL-22 induction further requires ligand-dependent activation of transcription factor aryl hydrocarbon receptor (AHR) and — to a lesser extent — of ROR γ t [39]. IL-22 triggers a variety of downstream signaling pathways including JAK/STAT3 and MAPK, resulting in cancer progression [28]. In thyroid cancer, IL-22 induces miR-595 expression, which in turn downregulates Sox17 expression, thereby enhancing the migration and invasion of thyroid cancer [40]. While specifically studied in epithelial-derived cancers (lung, pancreatic, breast, gastric, colon), its role in MTC involves complex inflammatory modulation of the tumor niche, potentially aiding progression [38, 39, 41]. Apart from promoting cell survival and proliferation, IL-22 also induces cell mobility, matrix metalloproteinase (MMP) expression, angiogenesis and tissue dysplasia. Expression of its specific receptor IL-22R1 is restricted to the non-hematopoietic cells which makes the IL-22-IL-22R1 pathway an attractive target for anti-cancer therapy [39, 42].

IL-22 acted on cancer cells to promote activation of the transcription factor STAT3 and expression of the histone 3 lysine 79 (H3K79) methyltransferase DOT1L. The DOT1L complex induced the core stem cell genes NANOG, SOX2, and Pou5F1, resulting in increased cancer stemness and tumorigenic potential [43]. Also, IL-22 serves a critical role in the malignant transformation of rat mesenchymal stem cells, which is associated with an enhancement of the IL22RA1/STAT3 signaling pathway in the tumor microenvironment [44].

EMT is a process in which epithelial cells lose adhesion properties and turn into a mesenchymal phenotype, allowing non-invasive tumor cells to attain the ability of invasion and Mts [45]. It is an essential step in successful migration and Mts of tumor cells. Some interleukins promote the EMT process of thyroid cancer and then enhance the aggressiveness of thyroid cancer. In thyroid cancer, IL-22 induces miR-595 expression, which in turn downregulates Sox17 expression, thereby enhancing the migration and invasion of thyroid cancer [28, 40, 46].

It was found that IL-22 produced by tissue resident iNKT17 cells promotes cancer cell extravasation, the early step of Mts. IL-22 levels were also increased in established metastatic sites in both human and mouse. Mechanistically, IL22-producing Th22 cells promoted angiogenesis in established Mts sites. In conclusion, these findings highlight that IL-22 is equally as important in contributing to Mts formation at late metastatic stages, and thus, identify it as a novel therapeutic target in established Mts [47].



IL-22 promotes AMPK pathway-dependent autophagy activation. The role of autophagy in cancer appears to depend on the cancer stage, the specific genetic mutations involved, and the type of tumor, highlighting its dual function in both impeding early tumor development and facilitating the survival of mature tumors [36].

IL-22 also promotes tumor growth, elevates the expression of stem cell markers, including SOX2, Oct4, NANOG, and Bmi-1 and induces chemotherapy resistance in colorectal cancer cells by activating the EGFR/ERK signaling pathway. These findings suggest that targeting IL-22 or its downstream signaling may offer novel therapeutic strategies in CRC [48].

Conclusions

Papillary thyroid carcinoma and medullary thyroid carcinoma arise from distinct cellular lineages yet share common immunoregulatory drivers of progression. Thyroid cancer progression is critically shaped by tumor-immune crosstalk within the tumor microenvironment. IL-10 and IL-22 differentially regulate tumor-immune crosstalk by coupling immune suppression with oncogenic signaling. In PTC, IL-22 directly activates tumor cells via IL-22R1, promoting STAT3-dependent proliferation and epithelial-mesenchymal transition, while IL-10 drives tumor-associated macrophage polarization and immune evasion. In contrast, MTC is dominated by IL-10-mediated immunosuppression superimposed on constitutive RET-STAT3 signaling, with limited IL-22 responsiveness. Despite these differences, both tumor types converge on STAT3-centered networks that promote metastatic dissemination and establishment a pro-metastatic niche in thyroid cancer.

References

1. Saraiva M, Vieira P, O'Garra A. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*. 2020 Jan 6;217(1):e20190418. doi: 10.1084/jem.20190418.
2. Chang CM, Lam HYP, Hsu HJ, Jiang SJ. Interleukin-10: A double-edged sword in breast cancer. *Tzu Chi Med J*. 2021 Feb 24;33(3):203-211. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_162_20.
3. Loonen AJM. Putative role of immune reactions in the mechanism of tardive dyskinesia. *Brain Behav Immun Health*. 2023 Sep 23;33:100687. doi: 10.1016/j.bbih.2023.100687.
4. Shiri AM, Fard-Aghaie M, Bedke T, et al. Foxp3 + Treg-derived IL-10 promotes colorectal cancer-derived lung metastasis. *Sci Rep*. 2024 Dec 16;14(1):30483. doi: 10.1038/s41598-024-80437-8.
5. Shiri AM, Zhang T, Bedke T, et al. IL-10 dampens antitumor immunity and promotes liver metastasis via PD-L1 induction. *J Hepatol*. 2024 Apr;80(4):634-644. doi: 10.1016/j.jhep.2023.12.015.
6. Guo Z, He Q, Zhang Y, Li Y, Zhang Z. Mechanisms of Interleukin-10-Mediated Immunosuppression in Viral Infections. *Pathogens*. 2025 Oct 1;14(10):989. doi: 10.3390/pathogens14100989.
7. Ouyang W, O'Garra A. IL-10 Family Cytokines IL-10 and IL-22: from Basic Science to Clinical Translation. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):871-891. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.020.
8. Wei HX, Wang B, Li B. IL-10 and IL-22 in Mucosal Immunity: Driving Protection and Pathology. *Front Immunol*. 2020 Jun 26;11:1315. doi: 10.3389/fimmu.2020.01315.
9. Li J, Wu Z, Wu Y, et al. IL-22, a vital cytokine in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2024 Nov 12;218(3):242-263. doi: 10.1093/cei/uxae035.
10. Zheng Y, Li T. Interleukin-22, a potent target for treatment of non-autoimmune diseases. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(12):2811-2819. doi: 10.1080/21645515.2018.1509649.

11. Dudakov JA, Hanash AM, van den Brink MR. Interleukin-22: immunobiology and pathology. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:747-85. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112123.
12. Hunzeker ZE, Zhao L, Kim AM, et al. The role of IL-22 in cancer. *Med Oncol.* 2024 Sep 5;41(10):240. doi: 10.1007/s12032-024-02481-8.
13. Briukhovetska D, Suarez-Gosalvez J, Voigt C, et al. T cell-derived interleukin-22 drives the expression of CD155 by cancer cells to suppress NK cell function and promote metastasis. *Immunity.* 2023 Jan 10;56(1):143-161.e11. doi: 10.1016/j.immuni.2022.12.010.
14. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976 May 7;72:248-254. doi: 10.1016/0003-2697(76)90527-3.
15. Ni G, Zhang L, Yang X, et al. Targeting interleukin-10 signalling for cancer immunotherapy, a promising and complicated task. *Hum Vaccin Immunother.* 2020 Oct 2;16(10):2328-2332. doi: 10.1080/21645515.2020.1717185.
16. Saxton RA, Tsutsumi N, Su LL, et al. Structure-based decoupling of the pro- and anti-inflammatory functions of interleukin-10. *Science.* 2021 Mar 19;371(6535):eabc8433. doi: 10.1126/science.abc8433.
17. Carlini V, Noonan DM, Abdalaleem E, et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Front Immunol.* 2023 Jun 8;14:1161067. doi: 10.3389/fimmu.2023.1161067.
18. Salkeni MA, Naing A. Interleukin-10 in cancer immunotherapy: from bench to bedside. *Trends Cancer.* 2023 Sep;9(9):716-725. doi: 10.1016/j.trecan.2023.05.003.
19. El-Shemi AG, Alqurashi A, Abdulrahman JA, 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. Zeng C, Niu F, Li H, et al. Progress of IL-10 and liver metastasis. *Cytokine.* 2025 Jun;190:156932. doi: 10.1016/j.cyt.2025.156932.
21. Wang Y, Liu XH, Li YH, Li O. The paradox of IL-10-mediated modulation in cervical cancer (Review). *Biomed Rep.* 2013;1:347-351. doi: 10.3892/br.2013.69.
22. Mannino MH, Zhu Z, Xiao H, Bai Q, Wakefield MR, Fang Y. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer. *Cancer Lett.* 2015 Oct 28;367(2):103-7. doi: 10.1016/j.canlet.2015.07.009.
23. Li B, Wang F, Ma C, Hao T, Geng L, Jiang H. Predictive value of IL-18 and IL-10 in the prognosis of patients with colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2019 Jul;18(1):713-719. doi: 10.3892/ol.2019.10338.
24. Aslam A, Refaat B, Almaini RA, et al. Increased protein expression of interleukin-10 and its signalling molecules in colon cancer progression: potential prognostic and therapeutic targets. *Discov Oncol.* 2025 Apr 29;16(1):637. doi: 10.1007/s12672-025-02452-z.
25. Yu J, Feng L, Luo Z, et al. Interleukin-10 deficiency suppresses colorectal cancer metastasis by enriching gut Parabacteroides distasonis. *J Adv Res.* 2025 Oct;76:467-479. doi: 10.1016/j.jare.2024.11.024.
26. Sullivan KM, Jiang X, Guha P, et al. Blockade of interleukin 10 potentiates antitumour immune function in human colorectal cancer liver metastases. *Gut.* 2023 Feb;72(2):325-337. doi: 10.1136/gutjnl-2021-325808.
27. Cunha LL, Morari EC, Nonogaki S, et al. Interleukin 10 expression is related to aggressiveness and poor prognosis of patients with thyroid cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2017;66:141-8. doi: 10.1007/s00262-016-1924-4.
28. Xi C, Zhang GQ, Sun ZK, et al. Interleukins in Thyroid Cancer: From Basic Researches to Applications in Clinical Practice. *Front Immunol.* 2020 Jun 12;11:1124. doi: 10.3389/fimmu.2020.01124.
29. Menicali E, Guzzetti M, Morelli S, Moretti S, Puxeddu E. Immune Landscape of Thyroid Cancers: New Insights. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Apr 27;11:637826. doi: 10.3389/fendo.2020.637826.
30. Stassi G, Todaro M, Zerilli M, et al. Thyroid cancer resistance to chemotherapeutic drugs via autocrine production of interleukin-4 and interleukin-10. *Cancer Res.* 2003;63(20):6784-6790. doi: 10.1016/S0165-4608(02)00795-1.
31. Todaro M, Zerilli M, Ricci-Vitiani L, et al. Autocrine production of interleukin-4 and interleukin-10 is required for survival and growth of thyroid cancer cells. *Cancer Res.* 2006;66(3):1491-1499. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-05-2514.
32. Provatopoulou X, Georgiadou D, Sergeantanis TN, et al. Interleukins as markers of inflammation in malignant and benign thyroid disease. *Inflamm Res.* 2014 Aug;63(8):667-74. doi: 10.1007/s00011-014-0739-z.
33. Martins MB, Marcello MA, Batista FA, et al. Serum interleukin measurement may help identify thyroid cancer patients with active disease. *Clin Biochem.* 2018 Feb;52:1-7. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2017.10.003.
34. Denaro N, Romanò R, Alfieri S, et al. The Tumor Microenvironment and the Estrogen Loop in Thyroid Cancer. *Cancers (Basel).* 2023 Apr 25;15(9):2458. doi: 10.3390/cancers15092458.
35. Çil E, Kumral A, Kanmaz-Özger M, et al. Interleukin-10-1082 gene polymorphism is associated with papillary thyroid cancer. *Mol Biol Rep.* 2014 May;41(5):3091-7. doi: 10.1007/s11033-014-3169-7.
36. Yu Y, Qiao M, Liu J, Guo Y, Sun Y. The reciprocal regulation between autophagy and IL-22: implications for immunity and therapy. *Clin Exp Med.* 2025 Jun 4;25(1):187. doi: 10.1007/s10238-025-01695-y.
37. Kirchberger S, Royston DJ, Boulard O, et al. Innate lymphoid cells sustain colon cancer through production of interleukin-22 in a mouse model. *J Exp Med.* 2013 May 6;210(5):917-31. doi: 10.1084/jem.20122308.
38. Giannou AD, Kempinski J, Shiri AM, et al. Tissue resident iNKT17 cells facilitate cancer cell extravasation in liver metastasis via interleukin-22. *Immunity.* 2023 Jan 10;56(1):125-142.e12. doi: 10.1016/j.immuni.2022.12.014.
39. Markota A, Endres S, Kobold S. Targeting interleukin-22 for cancer therapy. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(8):2012-2015. doi: 10.1080/21645515.2018.1461300.
40. Mei Z, Zhou L, Zhu Y, et al. Interleukin-22 promotes papillary thyroid cancer cell migration and invasion through microRNA-595/Sox17 axis. *Tumour Biol.* 2016;37:11753-62. doi: 10.1007/s13277-016-5030-1.
41. Qing C, Ghorani E. Two faces: IL-22 effects prevail over defense against metastasis. *Immunity.* 2023 Jan 10;56(1):6-8. doi: 10.1016/j.immuni.2022.12.013.
42. Lim C, Savan R. The role of the IL-22/IL-22R1 axis in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2014 Jun;25(3):257-71. doi: 10.1016/j.cytogfr.2014.04.005.
43. Kryczek I, Lin Y, Nagarsheth N, et al. IL-22⁺ CD4⁺ T cells promote colorectal cancer stemness via STAT3 transcription factor activation and induction of the methyltransferase DOT1L. *Immunity.* 2014 May 15;40(5):772-784. doi: 10.1016/j.immuni.2014.03.010.
44. Cui X, Jing X, Yi Q, et al. IL22 furthers malignant transformation of rat mesenchymal stem cells, possibly in association with IL22RA1/STAT3 signaling. *Oncol Rep.* 2019 Apr;41(4):2148-2158. doi: 10.3892/or.2019.7007.

45. Zynych PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, Tronko MD. ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: review of literature and own data. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal*. 2024;20(7):517-528. doi: 10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451 (in Ukrainian).

46. Li W, Li F, Lei W, Tao Z. TRIM30 modulates Interleukin-22-regulated papillary thyroid Cancer cell migration and invasion by targeting Sox17 for K48-linked Polyubiquitination. *Cell Commun Signal*. 2019 Dec 10;17(1):162. doi: 10.1186/s12964-019-0484-6.

47. Zhang T, Wahib R, Zazara DE, et al. CD4+ T cell-derived IL-22 enhances liver metastasis by promoting angiogenesis. *Oncol*

immunology. 2023 Oct 20;12(1):2269634. doi: 10.1080/2162402X.2023.2269634.

48. Ruan HX, Fang YL, Qin XN, Lin L. Interleukin-22 promotes cancer stemness and chemotherapy resistance in colorectal cancer via epidermal growth factor receptor/extracellular signal-regulated kinase pathway. *World J Gastrointest Oncol*. 2025 Aug 15;17(8):108535. doi: 10.4251/wjgo.v17.i8.108535.

Received 04.05.2026

Revised 17.08.2026

Accepted 21.08.2026 ■

Information about authors

Petro P. Zynych, PhD in Medicine, Researcher, Department of Endocrine Glands Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: zynychpiter@gmail.com; phone: +380 (97) 405-53-03; <https://orcid.org/0000-0001-8890-4343>

Mykhailo Yu. Bolhov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrine Glands Surgery, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: mikebolgov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9011-9982>

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

Authors' contribution. P.P. Zynych — research, analysis of literature and data, writing the text; M.Y. Bolhov — editing.

Зінич П.П., Болгов М.Ю.

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

Рівень інтерлейкіну-10 та -22 у крові і тканинах пацієнтів із медулярною та папілярною карциномами щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. Взаємодія пухлини та імунної системи критично впливає на прогресування раку щитоподібної залози (ЩЗ). Серед імунорегуляторних цитокінів інтерлейкін-10 (IL-10) та IL-22 виконують парадоксальні функції, пригнічуючи протипухлинний імунітет, одночасно сприяючи виживанню й метастазуванню пухлинних клітин. Однак їх тканинний розподіл і роль у метастазуванні залишаються недостатньо з'ясованими. **Мета:** провести порівняльну оцінку вмісту IL-10 та IL-22 в умовно нормальній (УН) тканині ЩЗ, тканинах первинної медулярної (МКЩЗ) та папілярної карциноми ЩЗ (ПКЩЗ), а також у плазмі периферичної крові пацієнтів із метастатичним і неметастатичним перебігом захворювання. **Матеріали та методи.** Зразки пухлини ЩЗ, УН тканини, метастатичних уражень та плазми периферичної крові були отримані від пацієнтів після хірургічного лікування. Концентрації IL-10 та IL-22 визначали кількісно за допомогою імуноферментного аналізу. Статистичні порівняння проводили за допомогою параметричних і непараметричних тестів. **Результати.** Концентрації IL-10 були вірогідно підвищені в тканинах МКЩЗ та метастазів по-

рівняно з відповідними УН зразками. У пацієнтів із метастатичною ПКЩЗ вміст IL-10 як у тканинах, так і у плазмі був вірогідно вищий, ніж в осіб із ПКЩЗ без метастазів. Концентрації IL-22 у тканинах неметастатичної МКЩЗ перевищували такі в прилеглій УН тканині майже у 2 рази. Найвищий рівень IL-22 виявлено в метастатичних ураженнях лімфатичних вузлів при МКЩЗ, що свідчить про поступове його зростання вздовж осі «первинна пухлина — метастази». **Висновки.** Таким чином, показник IL-10 у плазмі пацієнтів із ПКЩЗ може бути передопераційним маркером утворення метастазів. Рівень IL-22 у післяопераційній тканині хворих із ПКЩЗ може бути маркером появи метастазів у майбутньому, а його вміст у плазмі пацієнтів із МКЩЗ можна використовувати як передопераційний предиктор утворення метастазів. Це вказує на те, що IL-22 є потенційним біомаркером для стратифікації ризику метастазування при карциномах ЩЗ.

Ключові слова: інтерлейкін-10; інтерлейкін-22; медулярна та папілярна карциноми щитоподібної залози; метастазування; біомаркери

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

Inhibitor of nuclear factor kappa B expression in papillary thyroid carcinoma and benign neoplasms

Abstract. Background. The eukaryotic transcription factor NF- κ B regulates a variety of biological processes, particularly immune response and inflammatory processes. Dysregulation of NF- κ B-dependent signaling mechanisms is associated with serious human diseases, including cancer, autoimmune diseases, and chronic inflammation. NF- κ B inhibitor kappa B subunit beta (I κ B β) plays a key role in regulating NF- κ B activity and is implicated in thyroid cancer, particularly in aggressive and metastatic forms. The aim of this study was to compare levels of I κ B β in tissue samples of conditionally normal (CN) thyroid tissue, follicular adenoma, goiters, papillary thyroid carcinoma (PTC), metastasis (Mts), and in blood plasma of PTC patients. **Materials and methods.** Postoperative samples of tissues, blood plasma were obtained from the surgical department of the V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU clinic. The amount of I κ B β was determined using enzyme immunoassay kits. **Results.** There were no significant differences between I κ B β levels in benign neoplasms and CN tissue. A minor difference was detected between CN tissue and PTC tissue without metastases. In PTC tissues with metastases, I κ B β levels were more than 1.5-fold lower than in CN tissue. The lowest I κ B β levels were detected in metastatic tissue. Plasma I κ B β concentrations in PTC patients were significantly lower than in controls, with no differences between patients with and without metastases. **Conclusions.** I κ B β levels in benign thyroid neoplasms did not differ from CN tissue. In metastatic PTC tissues and especially in metastatic lesions, I κ B β concentrations were significantly reduced compared to CN tissue. Decreased I κ B β levels in primary tumors and metastatic lesions may indicate NF- κ B activation and enhanced inflammatory signaling. Alterations in I κ B β expression may be useful for predicting metastatic potential in PTC, while plasma I κ B β levels could serve as a potential preoperative diagnostic biomarker. **Keywords:** NF- κ B; I κ B β ; papillary thyroid carcinoma; metastasis; benign thyroid neoplasms

Introduction

Thyroid cancer originates from follicular or parafollicular cells and includes several histological subtypes, such as papillary thyroid carcinoma (PTC), follicular thyroid carcinoma (FTC), medullary thyroid carcinoma (MTC) and anaplastic thyroid carcinoma (ATC). PTC is the most frequent subtype, accounting for 85–90 % of all thyroid tumors. Despite its generally favorable prognosis, PTC is characterized by a relatively high frequency of regional lymphatic metastasis (Mts), which significantly affects recurrence risk and disease course. Accordingly, numerous studies have focused on identifying molecular markers involved in tumor progression and metastatic spread [1–7].

The eukaryotic transcription factor NF- κ B was first discovered as a protein bound to a specific DNA sequence within the enhancer intron of the immunoglobulin light κ chain gene in mature B cells. NF- κ B has been shown to be present in most cell types, and specific binding loci, called κ B sites, have been identified in the promoters/enhancers of a large number of inducible genes [8–10]. Since then, the NF- κ B signaling pathway has remained one of the objects of biomedical research that has been intensively studied. NF- κ B functions as one of the most important fast-acting intracellular messengers, connecting a wide variety of environmental signals with the expression of numerous genes. NF- κ B promptly regulates a variety of biological processes,

ranging from cell growth, survival, tissue and organ development to immune response and inflammatory processes. Dysregulation of signaling mechanisms, the basis of which is NF- κ B, is associated with such serious human diseases as cancer, autoimmune diseases, chronic inflammation, metabolic disorders, diabetes of both types, and neurodegenerative transformations [8–10].

NF- κ B is a transcription factor family consisting of five members: NF- κ B1 (p105/p50), NF- κ B2 (p100/p52), RelA (p65), RelB, and c-Rel. These proteins have a unique N-terminal Rel homology domain (RHD) for the formation of hetero- or homodimers and binding to DNA. With a C-terminal transactivation domain (TAD), p65, RelB, and c-Rel function as activators of target genes upon binding to p50 or p52, which lack a TAD, and their homodimers act as transcriptional repressors that determine the threshold for NF- κ B activation. In most normal cells, NF- κ B dimers are kept in the cytoplasm by inhibitor of κ B (I κ B), which masks the nuclear localization sequence (NLS) in NF- κ B proteins. Several members of the I κ B protein family have been identified: I κ B α , I κ B β , I κ B γ , I κ B ϵ , and BCL-3. The high affinity of the I κ B repressor proteins for NF- κ B provides tight control over the activation of this signaling pathway. The precursor proteins p105 and p100 function similarly to I κ B proteins, inhibiting and sequestering NF- κ B in the cytoplasm [8–10]. In response to different extracellular or intracellular stimuli, I κ B is phosphorylated by the I κ B kinase (IKK) complex, ubiquitinated, and degraded by the proteasome that allow the NF- κ B dimers move to the nucleus, where they trigger transcription of genes involved in the regulation of inflammatory and immune response, cell proliferation, and survival [9–12].

Many studies pointed out the involvement of the NF- κ B in neoplastic properties of thyroid cancer (TC), such as cell division, apoptosis resistance, invasiveness, cancer stem-cell properties and resistance to cancer therapy [13]. The pivotal role of NF- κ B is particularly prominent in advanced thyroid tumors, given that its constitutive activity is strongly detectable in human specimens from PDTC and ATC tissues and that its signaling is required for ATC cancer stem cells self-renewal and tumorigenic activity [12].

The aim of this study was to compare levels of NF- κ B inhibitor I κ B β in tissue samples of conditionally normal (CN) thyroid tissue, follicular adenoma (FA), goiters, papillary thyroid carcinoma, metastasis, and in the blood plasma of patients with PTC.

Materials and methods

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

Postoperative samples of FA (6 samples), 2 types of goiters (6 samples both), PTC (10 samples), PTC with Mts (21 samples), and conditionally normal (non-tumor, morphologically unchanged thyroid tissue) tissue, obtained from the surgical department of the Institute’s clinic, were used for research. Blood plasma of patients (6 samples of PTC and 6 samples of PTC + Mts) was also analyzed. Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA tubes. Plasma was separated by centrifugation within 10 minutes after blood sampling. The concentration of protein in tissue lysates was determined according to Bradford [14]. Blood controls (4 samples) were taken from healthy individuals without thyroid and comorbid diseases.

Samples were stored at -80°C until use. The amount of I κ B β was determined using enzyme immunoassay kits EH2018 (FineTest[®], China). Measurements were performed at an optical wavelength of 450/630 nm on an immunoenzymatic plate analyzer Stat Fax 3200 (Awareness Technology, USA).

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

Results

I κ B β expression was analyzed in postoperative thyroid tissue samples and plasma from patients with PTC and benign thyroid diseases. The study cohort included patients with follicular adenoma, nodular and multinodular goiter (MNG), PTC without metastases, and PTC with regional lymph node metastases. Metastatic lymph node tissues and conditionally normal thyroid tissues adjacent to tumors were also examined.

I κ B β levels did not differ significantly between benign thyroid lesions (follicular adenoma, nodular goiter (NG), and multinodular goiter) and their corresponding conditionally normal thyroid tissues (Table 1; Fig. 1). In contrast, a modest but statistically significant reduction in I κ B β levels was observed in PTC tissues without metastases compared with conditionally normal tissues (Table 1; Fig. 1).

Table 1. The amount of I κ B β in conditionally normal tissues, benign neoplasms, and malignant tumors with and without metastases

Groups	CN		T		Mts	
	I κ B β (ng/ μ g)	SE $\pm$	I κ B β (ng/ μ g)	SE $\pm$	I κ B β (ng/ μ g)	SE $\pm$
FA	0.981	0.179	1.181	0.194	–	–
NG	0.858	0.125	0.984	0.208	–	–
MNG	0.763	0.070	0.927	0.148	–	–
PTC	0.405	0.005*	0.375	0.010*	–	–
PTC + Mts	0.897	0.228	0.591	0.096*	0.226	0.037*

Notes: * — significant differences from the normal tissue, $P \leq 0.05$; + — significant differences from the other CN tissue, $P \leq 0.05$; T — transformed/tumor tissue.

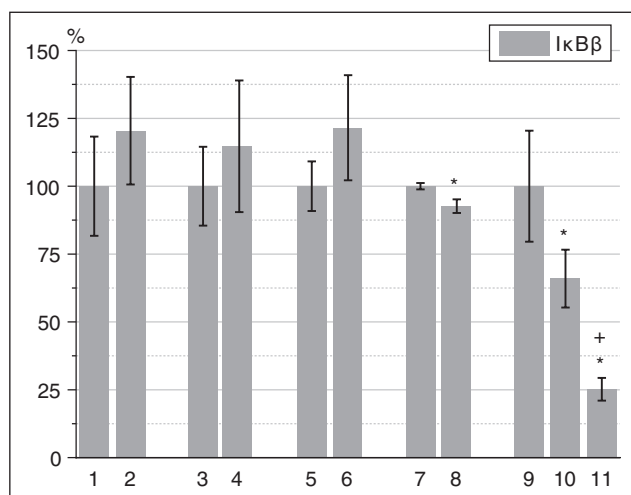


Figure 1. Percentage of IκBβ concentrations in the thyroid benign neoplasms and malignant tumors: 1, 3, 5, 7, 9 — CN tissue; 2 — FA; 4 — NG; 6 — MNG; 8 — PTC; 10 — PTC with Mts; 11 — Mts

Notes: * — significant differences from the CN tissue, $P \leq 0.05$; + — significant differences from all other groups, $P \leq 0.05$.

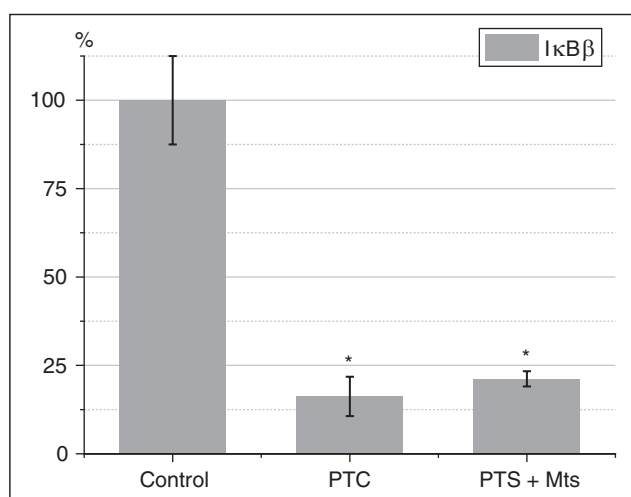


Figure 2. Percentage of IκBβ concentrations in the blood plasma of patients with PTC with and without Mts

Notes: * — significantly different from control group, $P \leq 0.05$.

A pronounced decrease in IκBβ expression was detected in PTC tissues from patients with metastatic disease. IκBβ levels in primary tumors with metastases were significantly lower than in both conditionally normal tissues and primary tumors without metastases (Fig. 1). The lowest IκBβ levels were observed in metastatic lymph node tissues, which were significantly reduced compared with primary PTC tissues, indicating progressive downregulation of IκBβ during metastatic progression (Table 1; Fig. 1).

Notably, reduced IκBβ levels were also detected in conditionally normal thyroid tissues adjacent to PTC without metastases, suggesting activation of NF-κB-related inflammatory signaling in the tumor microenvironment and potential reciprocal interactions between tumor and surrounding non-tumorous tissues [15, 16].

Plasma analysis revealed significantly lower circulating IκBβ levels in PTC patients compared with healthy controls. However, no significant differences were detected between PTC patients with and without metastases (Fig. 2).

Overall, these data indicate a progressive reduction of IκBβ expression from benign thyroid tissue to primary PTC and metastatic lesions, consistent with increasing NF-κB pathway activation during tumor progression.

Discussion

The NF-κB family of transcription factors plays a pivotal role in regulating immune and inflammatory responses and is activated by a wide range of stimuli, including cytokines, growth factors, microbial components, and cellular stress signals. Upon activation, NF-κB translocates to the nucleus and regulates the transcription of genes involved in inflammation, cell proliferation, survival, and immune modulation. NF-κB also occupies a central position in shaping the tumor microenvironment by influencing the recruitment and polarization of tumor-associated macrophages and myeloid-derived suppressor cells, thereby promoting immunosuppression and tumor progression [10, 17].

Accumulating evidence indicates that NF-κB signaling contributes to epithelial-mesenchymal transition (EMT), a key mechanism underlying tumor invasion and metastasis. Nuclear translocation of NF-κB p65 induces the transcription of EMT-related genes, including ZEB1/2, transforming growth factor-β (TGF-β), and Slug, thereby enhancing tumor cell invasiveness and metastatic dissemination. NF-κB-driven EMT is accompanied by downregulation of E-cadherin and upregulation of mesenchymal markers such as N-cadherin and vimentin. Moreover, activation of the NF-κB/EMT axis has been implicated in drug resistance, suggesting that suppression of NF-κB signaling may increase the sensitivity of tumor cells to chemotherapeutic agents [10, 18].

In thyroid cancer, constitutive activation of NF-κB has been reported in aggressive and poorly differentiated tumors, particularly ATC, where it promotes tumor cell survival, proliferation, and resistance to therapy. NF-κB activation is driven by oncogenic mutations that characterize thyroid carcinomas and is associated with poor clinical outcomes. NF-κB signaling promotes tumor progression through anti-apoptotic pathways and contributes to aggressive and metastatic phenotypes in both follicular and papillary thyroid carcinomas [19, 20].

NF-κB signaling has also been linked to resistance to radioiodine and chemotherapeutic agents, making it an attractive therapeutic target. Pharmacological inhibition of NF-κB has been proposed to enhance treatment efficacy in thyroid cancer and other malignancies [12, 13, 17, 21–24]. In PTC, NF-κB activity has been implicated in resistance to radioiodine therapy, and NF-κB inhibition has been shown to increase ^{131}I uptake and therapeutic efficacy in differentiated thyroid cancer models [25–27].

In the present study, we demonstrated a progressive decrease in IκBβ levels from benign thyroid tissues to primary PTC and metastatic lesions. Given that IκBβ functions as a key inhibitor of NF-κB signaling, reduced IκBβ expression may reflect constitutive NF-κB activation during PTC progression and metastatic dissemination. The observed re-

duction of IκBβ in conditionally normal tissues adjacent to tumors further suggests activation of NF-κB-mediated inflammatory signaling in the tumor microenvironment and reciprocal interactions between tumor and surrounding non-tumorous tissues.

Conclusions

NF-κB is a key transcription factor involved in the progression of aggressive thyroid cancers, promoting tumor cell survival, proliferation, and resistance to therapy. Members of the IκB protein family, particularly IκBα and IκBβ, inhibit NF-κB activation and provide tight regulation of this signaling pathway.

In this study, IκBβ levels did not differ significantly between benign thyroid lesions (follicular adenoma, nodular goiter, and multinodular goiter) and conditionally normal thyroid tissue. In contrast, IκBβ expression was significantly reduced in PTC tissues with metastases and was lowest in metastatic lesions, indicating progressive downregulation of this NF-κB inhibitor during tumor progression. Circulating IκBβ levels were significantly altered in the plasma of PTC patients compared with healthy individuals, although no differences were observed between patients with and without metastases.

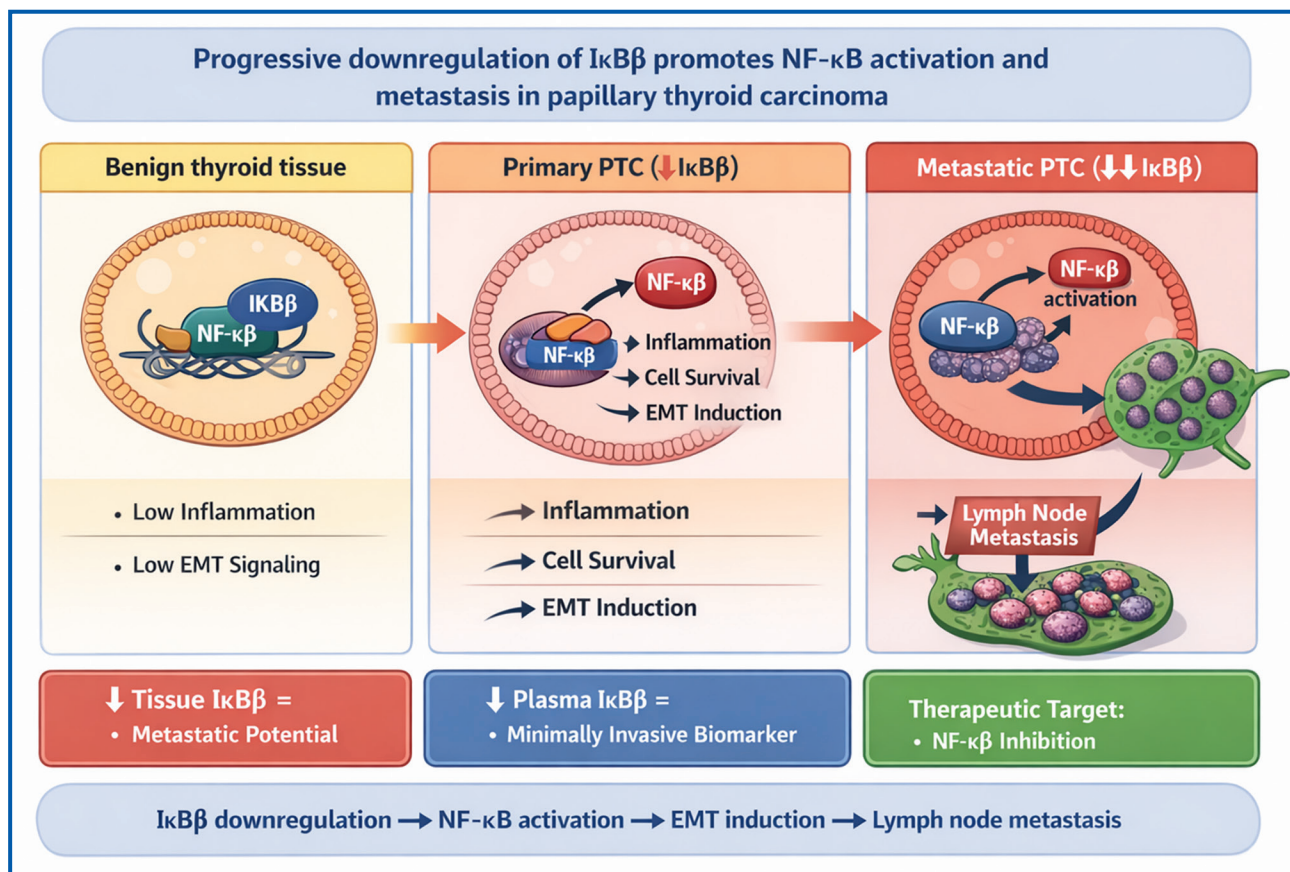
Alterations in IκBβ expression may serve as a potential biomarker for metastatic potential in PTC. Furthermore, plasma IκBβ levels could represent a minimally invasive biomarker for preoperative diagnosis and risk stratification of PTC patients. Further studies in larger cohorts are required to validate the clinical utility of IκBβ as a prognostic and diagnostic biomarker.

Limitations

This study has several limitations. It was conducted at a single center; therefore, the findings require validation in large-scale, multicenter studies. In addition, the relatively small number of patients in the overall cohort and in individual subgroups may have influenced the measured levels of the studied parameters.

References

1. Xing M. Molecular pathogenesis and mechanisms of thyroid cancer. *Nat Rev Cancer*. 2013 Mar;13(3):184-99. doi: 10.1038/nrc.3431.
2. Guda BB, Pushkarev VM, Kovalenko AE, Pushkarev VV, Kovzun OI, Tronko MD. Molecular genetic mechanisms of the pathogenesis of thyroid malignant tumors (review of literature and own data, part 1). *Endokrynologia*. 2019;24(1):53-65. doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.53 (in Ukrainian).
3. Qian B, Guo S, Zhou J, Qu X, Zhang S. Intraglandular dissemination is a risk factor for lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a propensity score matching analysis. *Gland Surg*. 2021 Dec;10(12):3169-3180. doi: 10.21037/gs-21-470.
4. Li Z, Wang N, Li X, et al. Thyroid cancer: From molecular insights to therapy (Review). *Oncol Lett*. 2025 Sep 10;30(5):520. doi: 10.3892/ol.2025.15266.
5. Niciporuka R, Nazarovs J, Ozolins A, Narbutis Z, Miklavics E, Gardovskis J. Can We Predict Differentiated Thyroid Cancer Behavior? Role of Genetic and Molecular Markers. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 19;57(10):1131. doi: 10.3390/medicina57101131.
6. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Tronko MD. Mechanisms and markers of thyroid cancer



metastasis. Review of literature and own data (part 1). *Endokrynologia. 2024;29(3):283-93. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.283 (in Ukrainian).*

7. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Tronko MD. Mechanisms and markers of thyroid cancer metastasis. Review of literature and own data (part 2). *Endokrynologia. 2024;29(4):372-79. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.372 (in Ukrainian).*

8. Ghosh S. *Handbook of transcription factor NF-kappaB*. Boca Raton: CRC Press; 2006. 232 p.

9. Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Huda BB, Tronko MD. Chronic inflammation and cancer. Role of nuclear factor NF-κB (review of literature and own data). *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2015;21(3-4):287-98 (in Ukrainian).*

10. Mao H, Zhao X, Sun SC. NF-κB in inflammation and cancer. *Cell Mol Immunol. 2025 Aug;22(8):811-839. doi: 10.1038/s41423-025-01310-w.*

11. Cornice J, Verzella D, Arboretto P, et al. NF-κB: Governing Macrophages in Cancer. *Genes (Basel). 2024 Jan 31;15(2):197. doi: 10.3390/genes15020197.*

12. Crescenzi E, Leonardi A, Pacifico F. NF-κB in Thyroid Cancer: An Update. *Int J Mol Sci. 2024 Oct 25;25(21):11464. doi: 10.3390/ijms252111464.*

13. Cormier F, Housni S, Dumont F, et al. NF-κB signaling activation and roles in thyroid cancers: implication of MAP3K14/NIK. *Oncogenesis. 2023 Nov 16;12(1):55. doi: 10.1038/s41389-023-00496-w.*

14. Bradford MM. A rapid and sensitive methods for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem. 1976;72(1):248-254. doi: 10.1016/0003-2697(76)90527-3.*

15. Pernot S, Evrard S, Khatib AM. The Give-and-Take Interaction Between the Tumor Microenvironment and Immune Cells Regulating Tumor Progression and Repression. *Front Immunol. 2022 Apr 13;13:850856. doi: 10.3389/fimmu.2022.850856.*

16. Garifulin OM, Filonenko VV, Bdzholia AV, et al. Expression of Ribosomal Protein Kinase S6 (S6K1) Isoforms in Different Types of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cytology and Genetics. 2023;57(4):305-311. doi: 10.3103/S0095452723040059.*

17. Shi S, Ou X, Liu C, Li R, Zheng Q, Hu L. NF-κB signaling and the tumor microenvironment in osteosarcoma: implications for immune evasion and therapeutic resistance. *Front Immunol. 2025 Jan 30;16:1518664. doi: 10.3389/fimmu.2025.1518664.*

18. Mirzaei S, Saghari S, Bassiri F, et al. NF-κB as a regulator of cancer metastasis and therapy response: A focus on epithelial-mesenchymal transition. *J Cell Physiol. 2022 Jul;237(7):2770-2795. doi: 10.1002/jcp.30759.*

19. Pozdeyev N, Berlinberg A, Zhou Q, et al. Targeting the NF-κB Pathway as a Combination Therapy for Advanced Thyroid Cancer. *PLoS One. 2015 Aug 11;10(8):e0134901. doi: 10.1371/journal.pone.0134901.*

20. Li X, Abdel-Mageed AB, Mondal D, Kandil E. The nuclear factor kappa-B signaling pathway as a therapeutic target against thyroid cancers. *Thyroid. 2013 Feb;23(2):209-18. doi: 10.1089/thy.2012.0237.*

21. Bilyy OM, Mitriaieva NA, Grebinyk LV, Artiukh SV. The role of NF-κB in carcinogenesis and its connection with inflammation and chemoradioresistance of secondary edematous breast cancer and other malignant tumors (literature review and own research). *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology. 2024;32(4):459-477. doi: 10.46879/ukroj.4.2024.459-477 (in Ukrainian).*

22. Bauerle KT, Schweppe RE, Haugen BR. Inhibition of nuclear factor-kappa B differentially affects thyroid cancer cell growth, apoptosis, and invasion. *Mol Cancer. 2010 May 21;9:117. doi: 10.1186/1476-4598-9-117.*

23. Pushkarev VV, Starenki DV, Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Inhibitor of the transcription factor NF-κB, DHMEQ, enhances the effect of paclitaxel on cells of anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo. *Ukr Biochem J. 2015 May-Jun;87(3):63-74. doi: 10.15407/ubj87.03.063.*

24. Pushkarev VM, Kovzun OI, Pushkarev VV, Guda BB, Tronko MD. Biochemical aspects of the combined use of taxanes, irradiation and other antineoplastic agents for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Ukr Biochem J. 2018 Sep-Oct;90(5):5-19. doi: 10.15407/ubj90.05.005*

25. Meng Z, Lou S, Tan J, et al. Nuclear factor-kappa B inhibition can enhance therapeutic efficacy of 131I on the in vivo management of differentiated thyroid cancer. *Life Sci. 2012 Dec 10;91(23-24):1236-41. doi: 10.1016/j.lfs.2012.09.026.*

26. Chen F, Yin S, Zhu J, et al. Effects of nuclear factor κB on the uptake of ¹³¹Iodine and apoptosis of thyroid carcinoma cells. *Mol Med Rep. 2018 Apr;17(4):4959-4964. doi: 10.3892/mmr.2018.8481.*

27. Choi YW, Kim HJ, Kim YH, et al. B-RafV600E inhibits sodium iodide symporter expression via regulation of DNA methyltransferase 1. *Exp Mol Med. 2014 Nov 7;46(11):e120. doi: 10.1038/emmm.2014.68.*

Received 05.01.2026

Revised 21.04.2026

Accepted 28.04.2026 ■

Information about authors

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Експресія інгібітора ядерного фактора каппа В у тканинах папілярної карциноми щитоподібної залози та в доброякісних новоутвореннях

Резюме. Актуальність. Еукаріотичний транскрипційний фактор NF-κB регулює широкий спектр біологічних процесів, зокрема імунну відповідь й запалення. Дисрегуляція сигнальних механізмів, залежних від NF-κB, пов'язана з тяжкими патологічними станами людини, включно з раком, аутоімунними захворюваннями та хронічним запаленням. Інгібітор NF-κB, субодиниця бета (ІκВβ), відіграє ключову роль у регуляції активності NF-κB і залучений у розвиток раку щитоподібної залози, особливо в агресивних і метастатичних формах. **Мета:** порівняти вміст ІκВβ у зразках умовно нормальної (УН) тканини щитоподібної залози, тканинах фолікулярної аденоми, зоба, папілярної карциноми щитоподібної залози (ПКЩЗ), метастазів (Мтс), а також у плазмі крові пацієнтів із ПКЩЗ. **Матеріали та методи.** Післяопераційні зразки тканин і плазми крові були отримані в хірургічному відділенні клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України». Кількість ІκВβ визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу. **Результати.** Статистично значущих відмінностей між рівнями ІκВβ у доброякісних новоутвореннях та УН тканині не вияв-

лено. Незначну різницю зафіксовано між УН тканиною та тканиною ПКЩЗ без Мтс. У тканинах ПКЩЗ із метастазами показники ІκВβ були більше ніж в 1,5 раза нижчими порівняно з УН тканиною. Найнижчий уміст ІκВβ спостерігався в метастазах. Концентрації ІκВβ у плазмі крові осіб із ПКЩЗ були значно нижчими, ніж у контролі, без відмінностей між пацієнтами з Мтс та без них. **Висновки.** Рівні ІκВβ у доброякісних новоутвореннях щитоподібної залози не відрізнялися від таких в УН тканині. У метастатичних тканинах ПКЩЗ та особливо в метастатичних ураженнях концентрації ІκВβ були суттєво знижені порівняно з УН тканиною. Зменшення кількості ІκВβ у первинних пухлинах і метастатичних ураженнях може свідчити про активацію NF-κB та посилення запального сигналіну. Зміни експресії ІκВβ можуть бути корисними для прогнозування метастатичного потенціалу ПКЩЗ, тоді як рівні ІκВβ у плазмі крові розглядаються як перспективний передопераційний діагностичний біомаркер.

Ключові слова: NF-κB; ІκВβ; папілярна карцинома щитоподібної залози; метастази; доброякісні новоутворення щитоподібної залози

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.6.2026.1755>

O.O. Plokhotnichenko¹, T.V. Tyzhnenko¹, K.V. Misiura¹, I.A. Tykha¹, N.O. Kravchun^{1,2}, I.A. Lurin^{3,4}, M.Yu. Gorshunskaya⁵, A.K. Pocherniaiev^{1,6}, V.V. Kurinnyi^{7,8}, Zh.A. Leshchenko¹, A.O. Kolesnikova¹, K.B. Pamuta⁹, A.S. Smirnov¹⁰, N.M. Brechka¹⁰, I.O. Marakhovskiy¹, R.S. Nikolaiev¹, A.Yu. Morozuk¹

¹ SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

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

⁴ SI "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine

⁵ V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

⁶ Poltava Scientific Research Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Poltava, Ukraine

⁷ Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine

⁸ Medical Service of the Kharkiv Military Garrison, Kharkiv, Ukraine

⁹ 5th Military Clinical Hospital SPZOZ, Krakow, Poland

¹⁰ University of Medicine and Social Sciences, Kharkiv, Ukraine

Plasma atherogenic index as a non-invasive criterion for the diagnosis of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease in patients with type 2 diabetes mellitus

Abstract. Background. Identification of risk factors and detection of target organs in the early stages of the formation of cardiovascular diseases, liver and kidney diseases and other complications with the correction of identified disorders is an integral part of the successful reduction of morbidity and mortality among the population. Diabetes mellitus (DM) is a syndrome of various etiologies, characterized mainly by chronic hyperglycemia with disorders associated with protein and lipid metabolism. The purpose of the study was to determine the presence and nature of the relationship of a new indirect index with the presence (or absence) of metabolically associated steatotic fatty liver disease (MASLD) in patients with T2DM, to determine the contribution of the atherogenic index of plasma (AIP) to the risk of developing liver disease and to characterize its diagnostic value using logistic regression and ROC analysis. **Materials and methods.** Sixty patients with T2DM were examined (33/27 men/women; age 53.00 ± 1.20 years; disease duration 13.36 ± 3.49 years), of them 24 participants with MASLD and 36 without it. The diagnosis of MASLD was established on the basis of clinical analysis of the disease, lipid and carbohydrate metabolism indicators, aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activity and ultrasound examination of the liver. **Results.** A significant and statistically significant relationship was found between the AIP and the presence of metabolically associated fatty liver disease. A distinct and significant correlation was established between the AIP and glycemia, as well as some indicators of oxidative stress (in particular, the index of free fatty acids and OXY levels) and the level of lipocalin, an adipokine. A diagnostic model was developed to identify risk groups for the development of MASLD in patients with T2DM based on the AIP. **Conclusions.** A diagnostic model was developed to form risk groups for MASLD among patients with T2DM using logistic regression and ROC analysis. The diagnostic criterion is a new non-invasive indicator — the AIP, the threshold value of the predictor is defined as 0.60.

Keywords: atherogenic index of plasma; type 2 diabetes mellitus; metabolically associated steatotic fatty liver disease; logistic regression; ROC analysis; insulin resistance

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

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

Для кореспонденції: Пlochotnichenko Ольга Олександрівна, молодший науковий співробітник відділу патоморфології та генетики ендокринних захворювань, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: oplokhotnichenko@bigmir.net

For correspondence: Olha Plokhotnichenko, Junior Researcher Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", Alchevskiy st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: oplokhotnichenko@bigmir.net

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

Introduction

One of the most important problems of modern society is the spread of “diseases of civilization”: obesity, atherosclerosis, diabetes mellitus (DM) and high mortality associated with their complications. In this regard, the basis of modern health care is the strategy of preventive medicine. Identification of risk factors and detection of target organs in the early stages of the formation of cardiovascular diseases (CVD), liver and kidney diseases and other complications with the correction of identified disorders is an integral part of the successful reduction of morbidity and mortality among the population. DM is a syndrome of various etiologies, characterized mainly by chronic hyperglycemia with disorders associated with protein and lipid metabolism. Hyperglycemia (increased blood glucose concentration) may be associated with the inability to produce, secrete or not absorb insulin, or even with a set of all these abnormalities. There are three main types of diabetes mellitus: type 1 diabetes mellitus, T2DM mellitus (T2DM), and gestational diabetes. T2DM stands out among them, accounting for approximately 90 % of cases [1]. T2DM is a multifactorial polygenic disease that is thought to result from the interaction between several genes and environmental factors [2]. T2DM is accompanied by multiple metabolic abnormalities, such as lipid and lipoprotein metabolism disorders, oxidative stress, subclinical inflammation, vascular endothelial dysfunction, and hypertension [3]. These disorders have long-term consequences, such as micro- and macrovascular complications, neuropathy, retinopathy, nephropathy, and consequently increased mortality [4]. Modern approaches to the management of patients with diabetes mellitus also include the use of digital technologies, remote monitoring, and predictive analytics, which allow to improved glycemic control and timely detection of complications [5].

T2DM has a number of complications, one of which is metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). MASLD is hepatic steatosis associated with overweight/obesity, T2DM, or metabolic dysregulation. Fatty liver disease is the most common chronic liver disease that increases the risk of cardiovascular disease and all-cause mortality [6].

The diagnosis of MASLD is based on histological (biopsy) or blood biomarker evidence of fat accumulation in the liver (hepatic steatosis) and one of the following three criteria: overweight/obesity, presence of T2DM, or evidence of metabolic dysfunction. In addition, insulin resistance (IR) is likely to play a key role in the pathogenesis of MASLD, determining the increase in hepatic lipogenesis and the lack of inhibition of adipose tissue lipolysis, which leads to an increase in the supply of fatty acids to the liver [7]. IR and related metabolic disorders are key factors in the development of MASLD, accompanied by changes in body composition, hemodynamics and lipid profile [8]. At the same time, genetic determinants, in particular leptin gene polymorphisms, can modulate the risk of developing steatotic liver changes in patients with T2DM [9]. In particular, the use of mathematical models, such as multivariate regression, allows us to reconstruct and predict changes in endocrine parameters in patients with metabolic disorders, which opens up new opportunities for personalized medicine [10].

Metabolically associated steatosis is known to be closely associated with IR and lipid metabolism disorders, especially in patients with T2DM. Dysregulation of lipid metabolism pathways in the liver can lead to lipid accumulation, which causes oxidative stress, hepatocyte damage, and the development and progression of liver disease [11]. IR is a major contributor to the dyslipidemia associated with MASLD and a major cause of morbidity and mortality in patients with MASLD, premature CVD [12]. IR alters the secretion of adipokines, including adiponectin and leptin, which play a role in the regulation of lipid metabolism, atherosclerosis, and metabolic syndrome [13]. It has previously been shown that triglyceride levels, in combination with other metabolic markers, can be used to predict the development of hepatic steatosis in patients with T2DM [14].

The atherogenic index of plasma (AIP), as a biomarker of dyslipidemia, can predict CVD risk and mortality in these patients, but its specific role in patients with MASLD has not been studied in detail. Regular monitoring of the AIP levels may help identify high-risk patients at an early stage and provide clinical risk assessment before intervention, thereby improving patient management and prognosis. Further studies are needed to better understand and investigate the role of AIP in different ethnic groups under different conditions to optimize prevention and treatment strategies for CVD [15].

MASLD affects almost one-third of the world's population and is associated with an increased risk of developing advanced liver disease and CVD [16]. Its prevalence has increased from 25.3 to 38.2 % over the past 30 years [17]. MASLD refines the structure of NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease), including metabolic risk factors such as obesity, hyperglycemia, and hypertension, highlighting the crucial role of metabolic dysfunction in the progression of liver disease [18].

Research on MASLD is still in its early stages, and few studies are available to identify and predict effective indicators of this disease. On the other hand, early diagnosis is crucial to reduce the burden of MASLD [19].

Furthermore, the increasing prevalence of MASLD is associated with the increasing prevalence of obesity. According to a recent systematic review and meta-analysis, the prevalence of MASLD among overweight or obese adults in the general population was found to be 50.7 % [20].

Early diagnosis and assessment of associated risk factors will greatly contribute to the prevention or treatment of MASLD. The AIP reflects a novel complex biochemical marker of lipid metabolism [21].

The exact mechanism responsible for the pathogenesis of AIP and MASLD remains unclear, but it can be investigated in various ways, for example, in the setting of elevated triglycerides and low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol. Excessive intake of saturated fat, fructose, and carbohydrates leads to excessive fat deposition in the liver, accumulation of free fatty acids, and triglycerides in the liver. This metabolic imbalance is associated with an increased incidence of MASLD [22].

Patients with T2DM and MASLD have been found to have higher AIP scores than those without liver disease. The prevalence and progression of MASLD in patients with T2DM may depend on the AIP score [20].

AIP is an effective predictor of the risk of atherosclerosis and coronary heart disease. According to several studies, an elevated AIP score is associated with the development of diabetes, coronary heart disease, MASLD, and hypertension, and has good prognostic value [23, 24]. However, studies on the relationship between AIP and MASLD in patients with T2DM are currently scarce.

The course of MASLD can be asymptomatic and detected by chance, due to nonspecific complaints from the patient (weakness, fatigue, heaviness in the right hypochondrium), or their complete absence (in the initial stage of the disease) [25].

The accumulation of fat in hepatocytes disrupts their metabolism, physiological activity, makes them vulnerable to damage, which leads to cell death, and activation of hepatic stellate cells (HSCs). The main mechanisms of hepatocyte damage (caused by excess fatty acids) are oxidative stress and increased levels of pro-inflammatory cytokines [26]. These damages, in turn, lead to apoptosis or necrosis of cells due to lipotoxicity of damage from endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction. It should be noted that insulin has profibrogenic activity, induces mitogenesis of hepatic stellate cells and collagen synthesis, i.e. can accelerate the course of the disease and intensify the manifestations of fibrosis and worsen the prognosis for patients with T2DM mellitus, which is characterized by hyperinsulinemia (as a consequence of IR) [27].

According to the results of a number of studies, a clear relationship has been established between an increase in the AIP and the risk of developing metabolically associated fatty liver disease, and therefore, the AIP can be used as a new predictor.

The index is calculated using the following formula: $AIP = \log_{10}(TG/HDL-c)$ [28] ($\log_{10}$ is the base 10 logarithm; TG is triglycerides (mmol/L)/HDL-c (high-density lipoproteins in mmol/L). AIP is defined as the base 10 logarithm of the ratio of triglycerides to high-density lipoprotein cholesterol (HDL) (TG/HDL-C).

In the context of wartime conditions and increased burden on healthcare systems, rapid and non-invasive diagnostic approaches become especially important. The AIP may serve as a simple and accessible tool for early risk stratification of MASLD in patients with T2DM, including those requiring continuous medical monitoring in military personnel and injured populations. Implementation of such biomarkers may facilitate timely identification of high-risk patients and optimization of medical support in conditions of limited diagnostic resources.

The purpose of the study was to determine the presence and nature of the relationship of a new indirect index with the presence (or absence) of MASLD in patients with T2DM, and to determine the contribution of the AIP to the risk of developing liver disease and to characterize its diagnostic value using logistic regression and ROC analysis.

Materials and methods

There are 60 patients with T2DM were examined (33/27 men/women; age 53.00 ± 1.20 years; disease duration 13.36 ± 3.49 years), of them with MASLD (n = 24) without MASLD (n = 36). The diagnosis of MASLD was established on the basis of clinical analysis of the disease, lipid and carbohydrate metabolism indicators, aspartate aminotrans-

ferase (AST) and alanine aminotransferase (ALT) activity and ultrasound examination of the liver. Determination of total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL), triglycerides was performed by enzymatic method. Free fatty acids (FFA) were measured using a Wako Diagnostics kit (USA). According to the manufacturer's instructions for using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), adipocytokine levels were determined, as well as insulin (DRG, Germany). IR was calculated based on the HOMA-IR index (Homeostasis Model Assessment-Insulin Resistance) [29], which includes the simultaneous determination of individual fasting insulin and glucose levels in serum. Insulin sensitivity was determined by the QUICKI (Quantitative Insulin Check Index) [30]. To assess the diagnostic properties of the TyG index, logistic regression analysis was used, including ROC analysis (receiver operation characteristic) [31]. The odds ratio (OR) was calculated, as well as the odds ratio unit change (OR unit-ch.), which reflects the risk of developing a complication when the studied characteristic increases by 1, and the corresponding confidence interval (CI), sensitivity, specificity, positive prognostic value (PPV) and negative prognostic value (NPV) of the results, and the accuracy index [32].

Results and discussion

The studied group consisted exclusively of patients with T2DM with an insulin-resistant phenotype (body mass index (BMI): 32.68 ± 0.77 kg/m², HOMA-IR 8.04 ± 0.77 CU, QUICKI 0.46 ± 0.007 CU) with varying degrees of glycemic control (HbA1c = 7.06 ± 0.18).

The AIP is a widely available and simple indicator in practical use. Patients with liver disease are characterized by a higher AIP (0.57 ± 0.07) than the group without complications (0.29 ± 0.04 ; $t = 3.46$; $p = 0.001$).

A significant correlation was found between the studied feature (AIP) and a number of biochemical parameters: indicators of glycemia, oxidative stress, lipocalin and one of the liver enzymes, which clearly confirms the relationship

Table 1. Characteristics of the correlations of AIP with a number of biochemical indicators in patients with T2DM

Indicator	Spearman r	T(N-2)	P
AIP & glycemia, mmol/L	0.27	2.20	0.03
AIP & QUICKI	0.16	1.24	0.22
AIP & lipocalin, ng/mL	0.34	2.12	0.04
AIP & RBP-4, ng/mL	0.11	0.65	0.51
AIP & MMP-9, ng/mL	0.21	1.28	0.20
AIP & total cholesterol, ng/mL	0.16	1.28	0.20
AIP & CRP, ng/mL	0.18	1.38	0.17
AIP & FFA, ng/mL	0.31	2.46	0.01
AIP & AST	0.35	2.55	0.01
AIP & OXY	-0.28	-2.25	0.02

Notes: QUICKI — quantitative insulin sensitivity check index; RBP-4 — retinol binding protein-4; MMP-9 — matrix metalloproteinase-9; CRP — C-reactive protein; FFA — free fatty acids; AST — aspartate aminotransferase; Spearman r — Spearman correlation coefficient; P — probability of difference.

between the AIP and the pathogenesis of metabolically associated fatty liver disease. AIP is significantly elevated in patients with fatty liver disease and may be a potential marker for detecting fatty liver disease [33]. A lipid biomarker as a direct biological target would also be useful in the prevention and therapeutic treatment of liver disease. AIP is a new index calculated from triglyceride and high-density lipoprotein cholesterol levels, which comprehensively considers the two lipid compounds. It is used to quantify blood lipid levels and is commonly used as an optimal indicator of dyslipidemia, obesity, and CVD. Qian Wang et al. (2018) found that AIP was closely correlated with fatty liver disease in obese patients and suggested that it could be used as a regular liver disease monitoring index for obese individuals. Using AIP, a composite index, lipids could be adjusted for the lack of conflicting assessments of different lipid components and simplified the prediction task in practice. Previous studies have shown that AIP was a better predictor of liver disease than LDL. It has also been shown that high AIP values (i.e., high TG/HDL-C ratio) may indicate IR [34].

A moderate or high-risk AIP indicates the likelihood of extreme abdominal obesity, and the combination of complementary cholesterol and AIP may increase the specificity and sensitivity of detecting abdominal obesity in clinical practice. The results suggest that AIP can be used as a guideline for detecting abdominal obesity [35].

These results are consistent with previous studies that have demonstrated the importance of metabolic markers, including triglycerides, in assessing the risk of hepatic steatosis in patients with T2DM [36]. The task was to identify, evaluate from a pathophysiological point of view and mathematically calculate the properties, first of all, the relevance of the AIP as a new non-invasive indicator for the diagnosis of metabolically associated fatty liver disease in the diabetic population. To assess the relevance, the method of logistic regression was used, as well as general regression models.

According to the results of logistic regression, the value of OR unit-ch for the AIP was obtained, which is equal to 28.49 CI: 2.53–319.84, $p = 0.005$, which reflects the risk of developing complications when the predictor increases by 1 (the rather large value of the OR unit-ch itself and its asymmetric interval may be a consequence of the predisposition of the studied group to the development of accelerated atherogenesis).

Next, to establish the critical level of the predictor (and its further practical use), ROC analysis was performed. A universal characteristic of the quality of the results is the area under the curve (AUC).

The diagnostic model based on the calculation of the AIP has a fairly good quality, as evidenced by the area under the ROC curve, which is 69.2 % $p = 0.012$; the threshold value of the AIP is 0.60. The sensitivity of the test is 87.0 % (reflects the ability of the test to identify patients who are at risk in the general population); specificity is 41.0 % (reflects the ability of the test to identify patients who are not at risk in the general population); the predictive value of a positive result is 67.0 % (reflects the probability of the risk of a complication in a particular patient); the predictive value of a negative result is 33.0 % (reflects the probability of the absence of the risk of a complication in a particular patient); the accuracy index is 67.0 % (the total number of correct results).

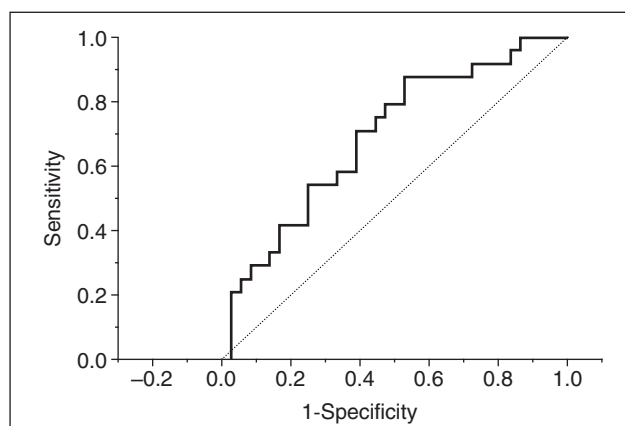


Figure 1. ROC curve for the AIP in individuals with T2DM (patients with metabolically associated fatty liver disease versus the group without complications)

Conclusions

A significant and statistically significant relationship was established between AIP and the presence of metabolically associated fatty liver disease.

A distinct and significant correlation was established between AIP and glycemia, as well as some indicators of oxidative stress (in particular, the index of free fatty acids and OXY levels) and the level of adipokine — lipocalin.

A diagnostic model was developed to identify risk groups for the development of metabolically associated steatotic liver disease in patients with T2DM mellitus based on AIP.

Using correlation, regression and ROC analysis, a diagnostic model was developed to identify risk groups for the development of metabolically associated fatty liver disease in patients with T2DM mellitus based on the latest indirect index. The threshold value of the index, namely 0.60, was identified, the achievement or exceeding of which indicates the risk of metabolically associated fatty liver disease.

The proposed diagnostic model, based on the use of a new indirect non-invasive marker, may be useful for developing an optimal examination algorithm, as well as a set of measures aimed at preventing the progression of metabolically associated fatty liver disease in patients with T2DM.

References

1. Cole JB, Florez JC. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Jul;16(7):377-390. doi: 10.1038/s41581-020-0278-5.
2. Rheinheimer J, de Souza BM, Cardoso NS, Bauer AC, Crispim D. Current role of the NLRP3 inflammasome on obesity and insulin resistance: a systematic review. *Metabolism.* 2017 Sep;74:1-9. doi: 10.1016/j.metabol.2017.06.002.
3. Gadi R, Samaha FF. Dyslipidemia in T2DM mellitus. *Curr Diab Rep.* 2007 Jun;7(3):228-234. doi: 10.1007/s11892-007-0036-0.
4. Constantino MI, Molyneaux L, Limacher-Gisler F, et al. Long-term complications and mortality in young-onset diabetes: T2DM is more hazardous and lethal than type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Dec;36(12):3863-3869. doi: 10.2337/dc12-2455
5. Smelyakov KS, Lurin IA, Misiura KV, Chupryna AS, Tyzhnenko TV, Dolhanenko OD, Repikhov VM. Smart diabetes management: remote monitoring and predictive health insights. *Internatio-*

- nal Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2025;21(4):433-440. doi: 10.22141/2224-0721.21.4.2025.1571.
6. Li XM, Liu SL, He YJ, Shu JC. Using new indices to predict metabolism dysfunction-associated fatty liver disease (MASLD): analysis of the national health and nutrition examination survey database. *BMC Gastroenterol*. 2024 Mar 15;24(1):109. doi: 10.1186/s12876-024-03190-2.
 7. Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des*. 2010;16(17):1941-1951. doi: 10.2174/138161210791208875.
 8. Misiura KV. Specific features of hemodynamics in individuals with different body mass: correlation with composition of the body and insulin resistance. *Endokrynologia*. 2017;22(4):315-325.
 9. Tyzhnenko TV, Misyura KV, Kravchun NO, et al. Investigation of 2548G > A leptine gene polymorphic variant impact on risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with T2DM mellitus. *Problems of Endocrine Pathology*. 2022;3:42-52. doi: 10.21856/j-PEP.2022.3.06.
 10. Sokol Y, Shchapov P, Kolisnyk K, Misiura K, Bernadskaya T, Chepurko A. Using multivariate regression models for restoring endocrinological indicators. In: *Proceedings of the 2024 IEEE 5th KhPI Week on Advanced Technology (KhPI Week)*. doi: 10.1109/khpiweek61434.2024.10878003.
 11. Pei K, Gui T, Kan D, et al. An overview of lipid metabolism and nonalcoholic fatty liver disease. *Biomed Res Int*. 2020;2020:4020249. doi: 10.1155/2020/4020249.
 12. Akhtar DH, Iqbal U, Vazquez-Montesino LM, Dennis BB, Ahmed A. Pathogenesis of insulin resistance and atherogenic dyslipidemia in nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2019 Dec 28;7(4):362-370. doi: 10.14218/JCTH.2019.00028.
 13. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, et al. Adipokines and Insulin Resistance. *Mol Med*. 2008;14:741-751. doi: 10.2119/2008-00058.Rabe.
 14. Plohotnichenko OA, Gorshunska MY, Tyzhnenko TV, Krasova NS, Leshchenko ZhA, Gladkih AI, Poltorak VV. Assessment of non-alcoholic fatty liver disease risk in patients with type 2 diabetes mellitus by leptine and triglyceride levels (mathematic model). *Problems of Endocrine Pathology*. 2018;66(4):7-15. doi: 10.21856/j-PEP.2018.4.01.
 15. Lv J, Yao J, Zheng L, et al. Association between atherogenic index of plasma and all-cause mortality and cardiovascular disease among individuals with non-alcoholic fatty liver disease or metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Diabetol Metab Syndr*. 2025 May 14;17(1):153. doi: 10.1186/s13098-025-01715-7.
 16. Rinella ME, Lazarus JV, Ratzju V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *Hepatology*. 2023;78(6):1966-1986. doi: 10.1097/HEP.0000000000000520.
 17. Younossi ZM, et al. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease — meta-analytic assessment of prevalence. *Hepatology*. 2023;77(2):775-789. doi: 10.1002/hep.32666.
 18. Zheng H, Sechi LA, Navarese EP, et al. Metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease and cardiovascular risk: a comprehensive review. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23:346. doi: 10.1186/s12933-024-02434-5.
 19. Wang D, Miao J, Zhang L, Zhang L. Research advances in the diagnosis and treatment of MASLD/MASH. *Ann Med*. 2025 Dec;57(1):2445780. doi: 10.1080/07853890.2024.2445780.
 20. Lin J, Li H, Wan Q. A cross-sectional study of the correlation between the atherogenic index of plasma and nonalcoholic fatty liver disease in patients with T2DM. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 Jul 30;15:2227-2234. doi: 10.2147/DMSO.S375300.
 21. Li Y, Men X, Liu Y, et al. Association with the plasma atherogenic index with hepatic steatosis and fibrosis in the US population. *Medicine (Baltimore)*. 2024 Feb 23;103(8):e37152. doi: 10.1097/MD.00000000000037152.
 22. Hernandez-Rodas MC, Valenzuela R, Videla LA. Relevant aspects of nutritional and dietary interventions in non-alcoholic fatty liver disease. *Int J Mol Sci*. 2015 Oct;16(10):25168-25198. doi: 10.3390/ijms161025168.
 23. Won KB, Heo R, Park HB, et al. Atherogenic index of plasma and the risk of rapid progression of coronary atherosclerosis beyond traditional risk factors. *Atherosclerosis*. 2021 Jun;324:46-51. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.03.009.
 24. Hamzeh B, Pasdar Y, Mirzaei N, et al. Visceral adiposity index and atherogenic index of plasma as useful predictors of risk of cardiovascular diseases: evidence from a cohort study in Iran. *Lipids Health Dis*. 2021 May 1;20(1):82. doi: 10.1186/s12944-021-01505-w.
 25. Wang J, Yan S, Cui Y. The diagnostic and prognostic value of the triglyceride-glucose index in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease (MASLD): a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2022 Dec;14(23):4969. doi: 10.3390/nu14234969.
 26. Ferro D, Baratta F, Pastori D, et al. New insights into the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease: gut-derived lipopolysaccharides and oxidative stress. *Nutrients*. 2020 Sep;12(9):2762. doi: 10.3390/nu12092762.
 27. Lee K-C, et al. Pathogenesis and treatment of non-alcoholic steatohepatitis and its fibrosis. *Clin Mol Hepatol*. 2023 Jan;29(1):77-98. doi: 10.3350/cmh.2022.0237.
 28. Dobiášová M. Atherogenic index of plasma log(triglycerides/HDL-cholesterol): theoretical and practical implications. *Clin Chem*. 2004 Jul;50(7):1113-1115. doi: 10.1373/clinchem.2004.033175.
 29. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-419. doi: 10.1007/BF00280883.
 30. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, Quon MJ. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Jul;85(7):2402-2410. doi: 10.1210/jcem.85.7.6661.
 31. Fawcett T. An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognit Lett*. 2006;27(8):861-874. doi: 10.1016/j.patrec.2005.10.010.
 32. Hajian-Tilaki K. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis for medical diagnostic test evaluation. *Caspian J Intern Med*. 2013 Spring;4(2):627-635.
 33. Ismaiel A, Ciobanu OS, Ismaiel M, Leucuta DC, Popa SL, David L, et al. Atherogenic index of plasma in non-alcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis. *Biomedicines*. 2022;10(9):2101. doi: 10.3390/biomedicines10092101.
 34. Wang Q, Zheng D, Liu J, Fang L, Li Q. Atherogenic index of plasma is associated with non-alcoholic fatty liver disease in obese participants: a cross-sectional study. *Lipids in Health and Disease*. 2018;17:1-8. doi: 10.1186/s12944-018-0680-z.
 35. Shen S, Lu Y, Wu L, et al. Association between atherogenic index of plasma and abdominal obesity in adults: evidence from a large population-based study. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:738871. doi: 10.3389/fendo.2021.738871.
 36. Plohotnichenko OO, Tyzhnenko TV, Misiura KV, Kravchun NA, Gorshunska MY, Pochernyaev AK, et al. Triglyceride-glucose index as novel noninvasive indicator of non-alcoholic fatty liver disease diagnostics in type 2 diabetes mellitus patients. *Problems of Endocrine Pathology*. 2025;82(1):25-32. doi: 10.21856/j-PEP.2025.1.03.

Received 21.04.2026

Revised 17.07.2026

Accepted 03.08.2026 ■

Information about authors

Olha Plohotnichenko, Junior Researcher, Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: oplohotnichenko88@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-3035-8208>

Tetiana Tyzhnenko, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: tyzhnenko@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-1223-6240>

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

Inna Tykha, PhD in Medicine, Associate Professor, Endocrinologist, Supervisor of the Scientific Developments, SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: tykha_inna@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-6019-7114>

Nonna Kravchun, SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; Prof. Departments of Endocrinology and Pediatric Endocrinology; e-mail: vladimirovana59@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7222-8424>

Ihor Lurin, MD, DSc, PhD, Professor, Vice-President of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Major General of Medical Service, State Institution "Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine" of the State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua; <https://orcid.org/0000-0001-6280-1725>

Mariana Gorshunskaya, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine, V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: m.gorshunskaya@karazin.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4402-9441>

Artem Pocherniaiev, Junior Researcher, Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; Poltava Scientific Research Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Poltava, Ukraine; e-mail: pochernyaev.ak84@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9520-4492>

Viacheslav Kurinnyi, Doctor of Philosophy in Medical, Honored Doctor of Ukraine, Magister of Medicine, Magister of Organizational Management and Administration, Colonel of the Medical Service, Deputy Chief of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region for the Medical Unit — Chief of the Medical Unit of the Medical Forces Command of the Armed Forces of Ukraine, Chief of the Medical Service of the Kharkiv Garrison, Kharkiv, Ukraine; e-mail: v.kurinnyi74@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-0391-1880>

Zhanna Leshchenko, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher of Sector of Scientific and Methodical Work, Department of Coordination of Scientific Function, SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: zhanna.leshchenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6141-689X>

Alla Kolesnikova, Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher, Department of Pathomorphology and Genetics of Endocrine Diseases, SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: kolesnikova.al.alex@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3799-0402>

Karolina Biernot Pamula, A head of the clinical and diagnostic laboratory of 5th Military Clinical Hospital SPZOZ, Krakow, Poland; e-mail: szpital@5wszk.com.pl; <https://orcid.org/0000-0001-6998-9783>

Anton S. Smirnov, Doctor of Law, PhD in Medical Sciences, Associate Professor, President of the University of Medicine and Social Sciences, Kharkiv, Ukraine; e-mail: admin@umss.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0006-5599-0939>

Nataliia M. Brechka, Professor, Doctor hab. of Biological Sciences, Professor of Department of Social Sciences, Humanities and Biomedical Disciplines of the University of Medicine and Social Sciences, Kharkiv, Ukraine; e-mail: admin@umss.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-6132-9705>

Ihor Marakhovskiy, PhD, Senior Researcher, Department of Experimental Endocrinology, SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: ihor1marakhovskiy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9744-8324>

Roman Nikolaiev, PhD, Senior Researcher, Department of Clinical Endocrinology, SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: 0958285235@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-2452-8224>

Anastasia Moroziuk, Postgraduate, Junior Researcher, Laboratory of Toxicology and Hygienic Regulation of Medicinal Products, SI "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMS of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: essirejn@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5258-2888>

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.

Плохотніченко О.О.¹, Тижненко Т.В.¹, Місюра К.В.¹, Тиха І.А.¹, Кравчун Н.О.^{1,2}, Лурін І.А.^{3,4}, Горшунська М.Ю.⁵, Почерняєв А.К.^{1,6}, Курінний В.В.^{7,8}, Лещенко Ж.А.¹, Колеснікова А.О.¹, Памула К.Б.⁹, Смірнов А.С.¹⁰, Бречка Н.М.¹⁰, Мараховський І.О.¹, Ніколаєв Р.С.¹, Морозюк А.Ю.¹

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

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³ Національна академія медичних наук України, м. Київ, Україна

⁴ ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

⁵ Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

⁶ Полтавський науково-дослідний експертно-криміналістичний центр, м. Полтава, Україна

⁷ Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна

⁸ Медична служба Харківського військового гарнізону, м. Харків, Україна

⁹ 5-а Військова клінічна лікарня SPZOZ, м. Краків, Польща

¹⁰ Університет медицини та соціальних наук, м. Харків, Україна

Атерогенний індекс плазми як неінвазивний критерій діагностики метаболічно асоційованої стеатотичної хвороби печінки в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Визначення факторів ризику й органів-мішеней на ранніх стадіях формування захворювань серцево-судинної системи, печінки, нирок та інших ускладнень із корекцією виявлених порушень є невід'ємною частиною успішного зниження захворюваності та смертності серед населення. Цукровий діабет (ЦД) — це синдром різної етіології, що характеризується переважно хронічною гіперглікемією з порушеннями, пов'язаними з білковим і ліпідним обміном. **Мета:** визначити наявність та характер зв'язку нового непрямого індексу з наявністю (або відсутністю) метаболічно асоційованої стеатотичної жирової хвороби печінки (МАСЖХП) у пацієнтів із ЦД 2-го типу, а також внесок атерогенного індексу плазми (AIP) у ризик розвитку захворювань печінки й охарактеризувати його діагностичну цінність за допомогою логістичної регресії та ROC-аналізу. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 пацієнтів із ЦД 2-го типу (33 чоловіки/27 жінок; вік $53,00 \pm 1,20$ року; тривалість захворювання $13,36 \pm 3,49$ року), із них 24 особи із МАСЖХП, 36 — без. Діагноз МАСЖХП було встановлено на основі клінічного аналізу захворювання, показників ліпідного і

вуглеводного обміну, активності аспартат- та аланінамінотрансферази й ультразвукового дослідження печінки. **Результати.** Виявлено значний та статистично значущий зв'язок між AIP та наявністю метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. Чітку й значущу кореляцію знайдено між AIP і глікемією, а також деякими показниками оксидативного стресу (зокрема, індексом вільних жирних кислот та рівнем ОХУ) і вмістом адипокіну ліпокаліну. Розроблено діагностичну модель для виявлення груп ризику розвитку МАСЖХП у пацієнтів із ЦД 2-го типу на основі AIP. **Висновки.** Розроблено діагностичну модель для формування груп ризику метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки серед осіб із цукровим діабетом 2-го типу за допомогою логістичної регресії та ROC-аналізу. Діагностичним критерієм є новий неінвазивний показник — атерогенний індекс плазми, порогове значення предиктора визначено як 0,60. **Ключові слова:** атерогенний індекс плазми; цукровий діабет 2-го типу; метаболічно асоційована стеатотична жирова хвороба печінки; логістична регресія; ROC-аналіз; інсуліно-резистентність

Alaa Mohammed Hussain, Rawaa Hadi Shareef
Faculty of Pharmacy, University of Kufa, Iraq

Association of serum cortisol with inflammatory biomarkers in patients with musculoskeletal pain disorders

Abstract. Background. Musculoskeletal pain disorders are major causes of chronic pain, disability, and reduced quality of life worldwide. Some studies reported elevated cortisol levels associated with increased inflammation and pain severity, while others demonstrated hypocortisolism in chronic pain conditions. Increasing evidence suggests that psychosocial stress and activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis may contribute to inflammatory processes involved in musculoskeletal pain disorders. This study purposed to investigate the relationship between serum cortisol levels and inflammatory biomarkers including interleukin-6 and C-reactive protein (CRP) among patients with musculoskeletal pain disorders. **Materials and methods.** This cross-sectional study was conducted at Al-Furat Al-Awsat Teaching Hospital and Al-Sadder Teaching Hospital/Joint and Physical Therapy Center in Al-Najaf, Iraq, from December 2025 to March 2026. It included 180 patients with musculoskeletal pain. The following data were collected for each patient: age, sex, body mass index, heart rate, and severity of pain. In addition, biochemical markers were analyzed. Statistical analysis was performed using SPSS, with significance at $p < 0.05$. **Results.** The study included 56 males (31.1 %) and 124 females (68.9 %), mean age of 42.32 ± 11.53 years. The mean serum cortisol level was 80.18 ± 45.34 ng/mL. Participants were divided into high and low cortisol groups. Patients in high-cortisol group showed statistically significant difference ($p < 0.05$) in CRP levels, while no significant difference was observed in interleukin-6 levels. Pain scores were higher in participants with higher cortisol levels (8.13 ± 0.78). **Conclusions.** Elevated cortisol levels were associated with increased systemic inflammation, particularly CRP, supporting the role of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in musculoskeletal pain disorders. Assessment of cortisol and inflammatory biomarkers may provide useful clinical insights for identifying high-risk musculoskeletal pain patients and improving individualized management strategies.

Keywords: cortisol; hypothalamic-pituitary-adrenal axis; musculoskeletal pain; systemic inflammation; inflammatory biomarkers

Introduction

Musculoskeletal pain disorders (MSDs) are the leading causes of disability and functional impairment worldwide, affecting more than 1.7 billion individuals globally [1]. These disorders involve muscles, bones, joints, tendons, and connective tissues and are commonly associated with chronic pain, restricted mobility, and reduce the quality of life. The burden of musculoskeletal disorders continues to increase due to aging populations, obesity, sedentary lifestyles, and psychosocial stressors [2].

The pathophysiology of musculoskeletal pain is multifactorial and involves complex interactions between inflammatory pathways, immune dysregulation, neuroendocrine mechanisms, and central sensitization [3]. Chronic musculoskeletal pain has been associated with activation of

inflammatory mediators including cytokines and acute-phase reactants. Among these biomarkers, interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) are considered important indicators of inflammatory activity and pain progression [4].

IL-6 is a pro-inflammatory cytokine that contributes to nociceptor sensitization and chronic pain development through activation of inflammatory signaling pathways. Elevated IL-6 levels have been reported in several chronic pain conditions including osteoarthritis, fibromyalgia, and chronic low back pain [5]. CRP is another widely recognized inflammatory marker associated with systemic inflammation and pain severity in musculoskeletal disorders [6].

Psychological stress has emerged as an important factor influencing chronic pain and inflammatory responses. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis

during stress leads to increased secretion of cortisol, a glucocorticoid hormone with immunomodulatory and metabolic functions [7]. Although cortisol normally exerts anti-inflammatory effects, chronic stress may result in dysregulation of cortisol secretion and altered inflammatory responses. Persistent cortisol elevation has been linked to chronic pain, immune dysfunction, and reduced tissue repair [8].

Some studies reported elevated cortisol levels associated with increased inflammation and pain severity, while others demonstrated hypocortisolism in chronic pain conditions [9].

Most previous studies investigating cortisol and inflammatory biomarkers focused on isolated chronic pain conditions such as fibromyalgia or chronic low back pain without comprehensive evaluation of musculoskeletal disorders as a broader clinical entity. Understanding the relationship between cortisol dysregulation and inflammatory biomarkers may provide important insights into the mechanisms underlying chronic musculoskeletal pain. Identification of inflammatory and stress-related biomarkers could improve early diagnosis, risk stratification, and therapeutic management of musculoskeletal disorders. Furthermore, evaluation of psychosocial stress and inflammatory status may help to develop more comprehensive and individualized treatment strategies [10].

The purpose of this study was to evaluate the relationship between serum cortisol and inflammatory biomarkers including IL-6 and CRP in musculoskeletal pain patients.

Materials and methods

This cross-sectional study was conducted at Al-Furat Al-Awsat Teaching Hospital and Al-Sadder Teaching Hospital/Joint and Physical Therapy Center in Al-Najaf City, Iraq, from December 2025 to March 2026. A total of 180 patients diagnosed with musculoskeletal pain disorders were enrolled in this study. Patients' age ranged from 20 to 80 years. Each patient admitted to the hospital was provided with this information and analysis: the patient's name, age, sex, family history, site and duration of musculoskeletal pain, severity of pain, heart rate and body mass index (BMI). Serum cortisol, IL-6 and CRP levels. In addition to these data, patient case notes were meticulously recorded and utilized for the purpose of data collection. All patients included in this study were administered a detailed questionnaire and provided written informed consent.

The BMI is calculated by using the following equation [11]: $BMI = \text{weight (kg)} / \text{height (m)}^2$.

The sample size of a study was determined according to this equation: $N = Z^2 P (1 - P) / d^2$.

Inclusion criteria: patients are diagnosed with musculoskeletal pain disorders; age between 20–80 years.

Exclusion criteria: diabetes mellitus, rheumatoid arthritis, hyperthyroidism, pregnancy and lactation, age below 18 years.

The Spin 200 automated analyzer machine utilized of Spinreact company, manufactured in Spain. Centrifuge of DLAB, manufactured in China. Gel tube, EDTA tube, blue tips, Eppendorf tube and plastic rack of Chaoran, manufactured in China. Deep freezer of Denka, manufactured in Turkey. ELISA machine utilized of Human, manufactured in Germany. Spincell 3 machine utilized of Spinreact, manu-

factured in Spain. Human Cortisol ELISA Kit and Human Interleukin 6 ELISA Kit of BT LAB manufactured in China. C-Reactive Protein Kit of Spinreact manufactured in Spain.

Three milliliters of venous blood were collected from patients. centrifuging the blood in gel tube for 10–20 minutes by using centrifuge. Centrifuged (2000 to 3000 rpm) for 20 minutes to separate serum. The serum samples separated from gel tube were kept in capped plastic tubes and stored at –20 °C. Based on measured serum cortisol concentrations, cortisol classified into two groups: high and low cortisol group.

Ethical considerations. Study was approved by the medical ethical committee of the University of Kufa College of Medicine, following the guidelines of Helsinki and (reference document number MEC-267 in December 2025).

Statistical analysis. All the data collected were analyzed by using the SPSS software (V.26 Inc., Chicago, USA) and Microsoft Excel 2019. Numerical variables that normally distributed were compared between two groups by independent t-test and for all patients as one group by one-sample t-test. Altogether data expressed as (mean ± SD) standard deviation. Otherwise, nominal variables were presented as percentage (%) and frequency were compared between studied groups by means of the chi-square test. Finally, Pearson's correlation was used for correlation coefficient analysis. Significance of differences was detected at $p < 0.05$.

Results

A comprehensive study was conducted on patients suffering from musculoskeletal pain disorders. The patients' demographic characteristics, including age, sex, family history, site and duration of musculoskeletal pain, severity of pain, heart rate, body mass index (BMI). Serum cortisol, IL-6 and CRP levels were thoroughly examined. The present study enrolled 180 patients with MSDs, females 124 (68.9 %) and males 56 (31.1 %) as in Table 1. Back pain was the most commonly reported site of pain (34.4 %), followed by knee pain (20.0 %).

The mean of age was 42.32 ± 11.53 years, the mean of BMI was 29.09 ± 6.56 kg/m², indicating an overweight to obese population. Mean of heart rate was 86.96 ± 12.67 bpm, while the mean of pain severity score was 8.13 ± 0.78 , as in Table 2.

According to the serum cortisol level mean (80.18 ± 45.34 ng/mL), the patients were classified into two

Table 1. Sex-based distribution of the study population

Gender	Frequency	%
Male	56	31.1
Female	124	68.9
Total	180	100.0

Table 2. Distribution of study population based on age, BMI, heart rate and severity of pain

Variables	Min	Max	Mean	SD
Age (years)	20	80	42.32	11.538
BMI	15.60	49.90	29.0944	6.55997
Heart rate (bpm)	61	123	86.96	12.668
Severity of pain (0–10)	6	9	8.13	0.78

Table 3. Serum cortisol levels (ng/mL) in the study populations

Groups	Mean ± SD	p value
High cortisol (n = 96)	116.14 ± 22.84	0.000*
Low cortisol (n = 84)	45.20 ± 18.07	

Note (here and in Table 4, 5): * — mean significant $p < 0.05$.

Table 4. Impact of inflammatory markers (CRP, IL-6) on the study populations according to cortisol levels

Parameters	Groups	Mean ± SD	p value
CRP, mg/L	High cortisol	4.6298 ± 2.5040	0.018*
	Low cortisol	1.7331 ± 0.8110	
IL-6, ng/L	High cortisol	88.5846 ± 69.3750	0.680
	Low cortisol	85.8701 ± 23.5190	

groups: high cortisol — 116.14 ± 22.84 ng/mL, low cortisol — 45.20 ± 18.07 ng/mL. A highly significant difference was observed between groups ($p < 0.001$), as in Table 3.

Additionally, a statistically significant difference ($p < 0.05$) was observed in the CRP levels in the high cortisol group compared with the low cortisol group, while no statistically significant difference ($p > 0.05$) was observed in the levels of IL-6 compared with cortisol groups as in Table 4.

According to the study, from the demographic parameters only gender was significant difference ($p < 0.05$) between cortisol groups. While, age, BMI, heart rate, family history and severity of pain no significant differences between cortisol groups, as demonstrated in Table 5.

Table 5. Demographic characteristics of study participants according to cortisol levels

Variables	High cortisol group	Low cortisol group	p value
Gender, male/female (%)	18/78 (18.7/81.3)	38/46 (45.2/54.8)	0.02*
Family history, yes/no (%)	54/42 (56.3/43.7)	50/34 (59.5/40.5)	0.22
Severity of pain, n (%): — mild (1–3); — moderate (4–6); — severe (7–10)	0 (0) 2 (2) 94 (98)	0 (0) 4 (4.8) 80 (95.2)	0.85
Age (years), mean ± SD	41.0625 ± 10.7000	43.7907 ± 12.1000	0.467
Heart rate (bpm), mean ± SD	87.60420 ± 12.59865	86.21950 ± 12.64816	0.110
BMI (kg/m ²), mean ± SD	29.53330 ± 5.79253	28.9930 ± 7.71106	0.591

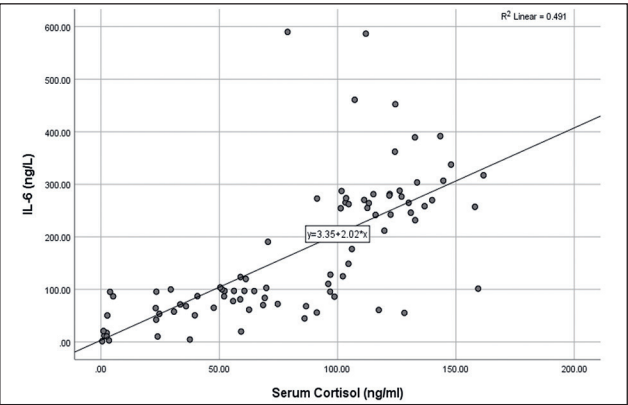


Figure 1. The correlation between serum cortisol and IL-6 levels

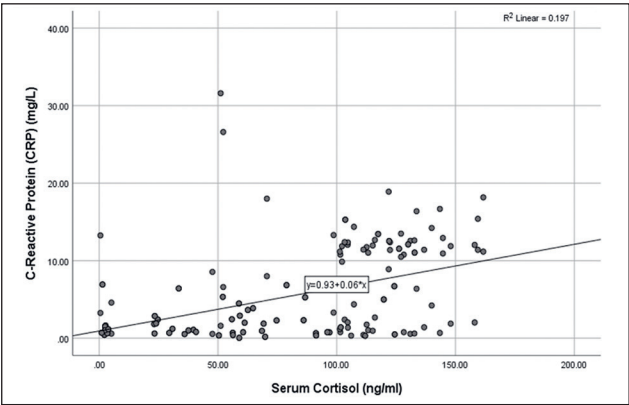


Figure 2. The correlation between serum cortisol and CRP levels

Finally, the results of study showed that there was a positive correlation between serum cortisol and inflammatory biomarkers IL-6 ($R^2 = 0.491$), CRP ($R^2 = 0.197$), as in Fig. 1, 2. These findings indicate that increased psychosocial stress may contribute to inflammatory activation in musculoskeletal pain disorders.

Discussion

The present study investigated the relationship between serum cortisol and inflammatory biomarkers among patients with musculoskeletal pain disorders. The findings demonstrated that elevated cortisol levels were significantly associated with increased CRP levels, suggesting enhanced systemic inflammatory activity in patients experiencing greater psychosocial stress. The explanation of this result due to elevated cortisol levels lead to increased production of CRP levels and other inflammatory markers reflecting the activity of the HPA axis and its role in systemic inflammation and pain. CRP is most considered to be an indicator of an acute inflammatory state. There may be an association between CRP levels and pain sensitivity [12].

This is consistent with the recent studies indicating that perceived stress affects inflammatory markers through alterations in cortisol dynamics, which are associated with increased CRP. Additionally, chronic stress can lead to elevated glucocorticoids, which may disturb inflammatory levels and exacerbating musculoskeletal pain disorders [13].

According to gender results, females represented the majority of participants, which is consistent with previous evidence indicating a higher prevalence of musculoskeletal pain disorders among women. Hormonal fluctuations,

psychosocial stress, and differences in pain perception may contribute to this observation [14]. Females in Iraq exhibit higher cortisol levels than males can be explained that through multifactorial, reflecting biological, hormonal, psychosocial stressors and lifestyle factor. This is consistent with the study that reported a hypo-responsive HPA axis, indicated by low cortisol response to stress, is associated with young females. This association was not observed in males, suggesting a gender-specific response to cortisol levels in patients with musculoskeletal pain [15].

The elevated BMI observed in the study population supports the role of obesity as a major risk factor for musculoskeletal pain. Excess body weight contributes to mechanical joint stress and chronic low-grade inflammation, thereby increasing pain severity and disability [16]. The present study also found that no significant difference in BMI when compare the cortisol groups, due to may be sample size, environmental factor and lifestyle of Iraqi population, that they suffer from obesity.

Higher heart rate prevalence among participants may reflect chronic sympathetic nervous system activation associated with persistent pain and stress. Chronic activation of the HPA axis may contribute to cardiovascular dysregulation and inflammatory imbalance [17]. The present study also found that no significant difference in the heart rate comparing with cortisol groups, due to may be to the lifestyle of Iraqi population that live in chronic stress. In acute stress cortisol has increased heart rate and cardiac output. In chronic stress, because of autonomic adaptation, receptor desensitization, heart rate may remain stable despite elevated cortisol levels [18]. This study also found that there is no significant difference in the family history between cortisol groups. Although, the genetic predisposition to certain diseases, cortisol levels are more strongly influenced by current environmental and psychological factors rather than inherited traits alone. Unless there is a specific genetic disorder affecting the HPA axis, family history may not show a direct correlation with cortisol levels.

The significant increase in CRP levels among high cortisol patients suggests that chronic stress may amplify systemic inflammation. Although cortisol possesses anti-inflammatory effects under normal physiological conditions, prolonged stress exposure may lead to glucocorticoid resistance and dysregulated immune responses [19].

No significant difference in IL-6 levels was observed between cortisol groups despite a positive correlation. This finding may be explained by that production of IL-6 and release are relatively slower and sustained inflammatory processes. A transient increase in cortisol is often insufficient to produce an immediate or measurable change in circulating IL-6 levels. IL-6 a pro-inflammatory cytokine, contributes to musculoskeletal pain disorders by disabling the lymphatic pump mechanism, promoting interstitial inflammatory stasis, and facilitating central sensitization, which perpetuates chronic pain states and enhances nociceptive signaling in affected tissues [20].

Moreira et al. also reported that increased levels of IL-6, a pro-inflammatory biomarker, positively correlated with non-specific low back pain, suggesting its role in the inflammatory response associated with musculoskeletal pain disorders, particularly in chronic low back pain patients [21].

The present findings are consistent with previous studies reporting associations between elevated cortisol, inflammation, and chronic pain severity [22]. The interaction between psychosocial stress and inflammatory pathways may play a major role in pain chronification and disease progression [23].

Conclusions

Serum cortisol levels were significantly associated with inflammatory activity in patients with musculoskeletal pain disorders, particularly regarding CRP levels. Elevated cortisol may reflect psychosocial stress-related dysregulation contributing to chronic inflammation and pain persistence. Assessment of cortisol and inflammatory biomarkers may provide useful clinical insights for identifying high-risk musculoskeletal pain patients and improving individualized management strategies.

References

1. Beaudart C, Biver E, Bruyère O, Cooper C, Al-Daghri N, Reginster JY, Rizzoli R. Quality of life assessment in musculo-skeletal health. *Aging Clin Exp Res*. 2018 May;30(5):413-418. doi: 10.1007/s40520-017-0794-8.
2. El-Tallawy SN, Nalamasu R, Salem GI, LeQuang JAK, Pergolizzi JV, Christo PJ. Management of Musculoskeletal Pain: An Update with Emphasis on Chronic Musculoskeletal Pain. *Pain Ther*. 2021 Jun;10(1):181-209. doi: 10.1007/s40122-021-00235-2.
3. Shanshal AM, Aljorani RH, Hussain SA. Targeting IL-6 signaling pathways for musculoskeletal disorders treatment: Risks and benefits. *Al-Rafidain J Med Sci*. 2023;4:34-43. doi: 10.54133/ajms.v4i.101.
4. Hu J, Tong H, Zhang J, Jiang L. Acupotomy for Musculoskeletal Pain: Exploring Therapeutic Potential and Future Directions. *J Pain Res*. 2025 Jun 17;18:3027-3036. doi: 10.2147/JPR.S518705.
5. Favalli EG. Understanding the Role of Interleukin-6 (IL-6) in the Joint and Beyond: A Comprehensive Review of IL-6 Inhibition for the Management of Rheumatoid Arthritis. 2020;6:473-516. doi: 10.1007/s40744-020-00219-2.
6. Selmi C, Kon E, De Santis M, Favalli EG, Cimaz R, Generali E, Sinigaglia L. How advances in personalized medicine will change rheumatology. *Per Med*. 2018 Mar;15(2):75-78. doi: 10.2217/pme-2017-0079.
7. Vinstrup J, Sundstrup E, Andersen LL. Psychosocial stress and musculoskeletal pain among senior workers from nine occupational groups: Cross-sectional findings from the SeniorWorkingLife study. *BMJ Open*. 2021 Mar 29;11(3):e043520. doi: 10.1136/bmjopen-2020-043520.
8. Gaultney W, O'Brien JR, Heierle J, Battison EAJ, Wilson A, Rovnaghi C, et al. Hair cortisol sampling as a measure of physiological stress in youth with acute musculoskeletal pain. *Compr Psychoneuroendocrinology*. 2024;20:100267. doi: 10.1016/j.cpnec.2024.100267.
9. Mohamed El-Sawy EA, Abdul Hakim MM, Kadry El-Zohery AA, Salama SM. Significance of Inflammatory Markers in Primary Fibromyalgia Syndrome and Their Relation in Assessing the Disease Severity. *QJM An Int J Med*. 2024;117. doi: 10.55133/eji.310108.
10. Otero E, Isabel G, Ortega E. Influence of Chronic Fatigue Syndrome Codiagnosis on the Relationship between Perceived and Objective Psychoneuro-Immunoendocrine Disorders in Women with Fibromyalgia. 2023. doi: 10.3390/biomedicines11051488.

11. Rosa S, Martins D, Martins M, Guimarães B, Cabral L, Horta L, et al. Body mass index and musculoskeletal pain: a cross-sectional study. *Cureus*. 2021;13(2). doi: 10.7759/cureus.13400.
12. Milan T, Václav V. Musculoskeletal disorders and working. *Cent Eur J Public Health*. 2020;28(88):6-11. doi: 10.21101/cejph.a6183.
13. Müller A, Kob R, Sieber CC, Freiburger E, Rohleder N, Britting S. Relationship between stress systems and inflammation in older adults concerned about falling — findings from the FEARFALL study. *Exp Gerontol*. 2025;112899. doi: 10.1016/j.exger.2025.112899.
14. Najafi F, Darbandi M, Neya SK, Belasi MT, Izadi N, Pasdar Y. Epidemiology of musculoskeletal disorders among Iranian adults: results from a non-communicable disease cohort study. 2023;1-7. doi: 10.1186/s12891-023-06435-5.
15. Paananen M, O'Sullivan P, Straker L, Beales D, Coenen P, Karppinen J, et al. A low cortisol response to stress is associated with musculoskeletal pain combined with increased pain sensitivity in young adults: a longitudinal cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):355. doi: 10.1186/s13075-015-0875-z.
16. Sengar M, Gupta A, Kunwar R. Correspondence analysis to demonstrate the relationship between musculoskeletal pain and body mass index. *Cureus*. 2023;15(6). doi: 10.7759/cureus.40570.
17. Reynolds CA, Minic Z. Chronic Pain-Associated Cardiovascular Disease: The Role of Sympathetic Nerve Activity. 2023. doi: 10.3390/ijms24065378.
18. Cao R, Huang Y, Rahmani AM, Lindsay K. Prenatal Cortisol Levels Estimation Using Heart Rate and Heart Rate Variability: A Weak Supervised Learning Based Approach. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine & Biology Society*. 2022 Jul;2022:4430-4433. doi: 10.1109/EMBC48229.2022.9871718.
19. Generaal E, Vogelzangs N, Macfarlane GJ, Geenen R, Smit JH, Penninx BWJH, et al. Reduced hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in chronic multi-site musculoskeletal pain: partly masked by depressive and anxiety disorders. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15(1):227. doi: 10.1186/1471-2474-15-227.
20. Tuckey B, Srbely J, Rigney G, Vythilingam M, Shah J. Impaired Lymphatic Drainage and Interstitial Inflammatory Stasis in Chronic Musculoskeletal and Idiopathic Pain Syndromes: Exploring a Novel Mechanism. 2021;2(Aug):1-15. doi: 10.3389/fpain.2021.691740.
21. Moreira E, João P, Neves R, Laranjeira M, Reis J. The importance of inflammatory biomarkers in non-specific acute and chronic low back pain: a systematic review. *Eur Spine J*. 2023;32(9):3230-44. doi: 10.1007/s00586-023-07717-1.
22. Vachon-Pressseau E, Roy M, Martel M, Olivier, Caron E, Plante I, Sullivan MJ, et al. The stress model of chronic pain: evidence from basal cortisol and hippocampal structure and function in humans. 2013. doi: 10.1093/brain/aws371.
23. Muhtz C, Rodriguez-Raecke R, Hinkelmann K, Moeller-Bertram T, Kiefer F, Wiedemann K, et al. Cortisol Response to Experimental Pain in Patients with Chronic Low Back Pain and Patients with Major Depression. 2013;498-503. doi: 10.1111/j.1526-4637.2012.01514.x.

Received 23.04.2026

Revised 21.07.2026

Accepted 17.08.2026 ■

Information about authors

Alaa Mohammed Hussain, Department of Pharmacy Sciences, Faculty of Pharmacy, University of Kufa, Iraq; e-mail: alaa.alshmmaa@student.uokufa.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0008-4675-1666>
Rawaa Hadi Shareef, Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, University of Kufa, Iraq

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

Information about funding. The authors have no funding to report.

Alaa Mohammed Hussain, Rawaa Hadi Shareef
Faculty of Pharmacy, University of Kufa, Iraq

Зв'язок рівня кортизолу сироватки з біомаркерами запального процесу в пацієнтів із больовою формою м'язово-кісткових розладів

Резюме. Актуальність. Больові розлади опорно-рухового апарату є основними причинами хронічного болю, інвалідності та зниження якості життя. У деяких дослідженнях виявлено зв'язок підвищеного рівня кортизолу зі збільшенням показників запалення й інтенсивності болю, тоді як в інших продемонстровано гіпокортицизм при хронічних больових станах. Зростаюча кількість доказів свідчить про те, що психосоціальний стрес та активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі можуть призводити до запальних процесів, пов'язаних із розладами опорно-рухового апарату. **Мета:** дослідити зв'язок між рівнем кортизолу в сироватці крові й запальними біомаркерами, включаючи інтерлейкін-6 та С-реактивний білок, у пацієнтів із больовими розладами опорно-рухового апарату. **Матеріали та методи.** Перехресне дослідження було проведено в закладах Al-Furat Al-Awsat Teaching Hospital і Al-Sadder Teaching Hospital/Joint and Physical Therapy Center (Al-Najaf, Ірак) з грудня 2025 року до березня 2026 року. У ньому взяли участь 180 осіб із больовою формою розладів опорно-рухового апарату. Для кожного пацієнта були зібрані такі дані: вік, стать, індекс маси тіла, частота серцевих скорочень та інтенсивність болю. Крім того, проаналізовано біохімічні маркери. Статистичний аналіз проведено за допомогою програми SPSS,

зі значущістю при $p < 0,05$. **Результати.** Під спостереженням перебувало 56 чоловіків (31,1 %) та 124 жінки (68,9 %), середній вік яких становив $42,32 \pm 11,53$ року. Середній рівень кортизолу в сироватці крові дорівнював $80,18 \pm 45,34$ нг/мл. Учасників розділили на групи з високим та низьким умістом кортизолу. Серед пацієнтів із високим його рівнем спостерігалася статистично значуща різниця ($p < 0,05$) у концентрації С-реактивного білка, тоді як суттєвої різниці щодо вмісту інтерлейкіну-6 не виявлено. Показники інтенсивності болю були вірогідно вищі у хворих із вищими рівнями кортизолу (8.13 ± 0.78). **Висновки.** Зростання вмісту кортизолу пов'язане з посиленням системного запалення, зокрема збільшенням концентрації С-реактивного білка, що підтверджує роль дисрегуляції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі в розвитку больових розладів опорно-рухового апарату. Оцінка рівня кортизолу й запальних біомаркерів може надати корисну клінічну інформацію для виявлення пацієнтів із високим ризиком опорно-рухового болю та поліпшення індивідуалізованих стратегій лікування.

Ключові слова: кортизол; гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь; опорно-руховий біль; системне запалення; запальні біомаркери

Зелінська Г.В.¹, Міщенко М.О.², Кефелі-Яновська О.І.³

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

² ННЦ «Інститут біології та медицини», Київський національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

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

Вплив автоімунного тиреоїдиту на агресивність папілярної карциноми щитоподібної залози та нові можливості цитологічної діагностики

Резюме. Актуальність. Папілярна карцинома (ПК) щитоподібної залози (ЩЗ) на тлі автоімунного тиреоїдиту (АІТ) залишається дискусійним питанням тиреоїдології. Необхідність пошуку нових цитоморфологічних критеріїв малігнізації в умовах хронічного запалення є критичною для запобігання хибнопозитивним діагнозам. **Мета:** дослідити вплив автоімунного тиреоїдиту на ступінь агресії папілярної карциноми ЩЗ та виявити цитоморфологічні маркери, що поліпшують передопераційну діагностику ПК на тлі АІТ. **Матеріали та методи.** У ретроспективному та проспективному дослідженні проаналізовано пунктати утворень ЩЗ у 500 пацієнтів із подальшою гістологічною верифікацією. Проведено цитоморфологічні дослідження та імуноцитохімічне визначення експресії цитокератинів 7 і 17 та тиреоглобуліну. Для порівняння якісних показників (агресія пухлин за класифікацією TNM, розмір пухлин та метастазів, наявність судинної інвазії, частота АІТ у групах з метастазуванням та без нього) використовували непараметричний критерій χ^2 . Статистичне порівняння розмірів метастазів визначали за допомогою U-критерію. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. **Результати.** У 12 % випадків папілярної карциноми ЩЗ на тлі АІТ виявлено специфічні цитологічні комплекси, які складаються з кальцинатів, оточених епітеліальними клітинами, які були відсутні при доброякісних утвореннях. Імуноцитохімічний аналіз підтвердив епітеліальну та тиреоїдну природу даних клітин. Статистично доведено, що пацієнти з папілярною карциномою на тлі АІТ мають меншу частоту метастазування та менший розмір метастазів ($p < 0,05$) порівняно з групою папілярних карцином без АІТ. Виявлено вірогідно вищу частоту АІТ серед пацієнтів без ознак метастазування ($p = 0,0056$). **Висновки.** У пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом метастазування при папілярній карциномі перебігає менш агресивно, ніж у пацієнтів без автоімунного тиреоїдиту, з меншим розміром і частотою метастазів. У пунктатах папілярної карциноми на тлі автоімунного тиреоїдиту виявлено специфічні цитологічні комплекси з псамомними тілцями та тиреоїдними клітинами, які можуть бути цитологічними маркерами злоякісності зі специфічністю 100 %. **Ключові слова:** щитоподібна залоза; папілярна карцинома; автоімунний тиреоїдит; цитологічна діагностика; пункційна біопсія

Вступ

Папілярний рак щитоподібної залози (ЩЗ) є найпоширенішою формою ендокринних патологій зі стабільною тенденцією до зростання захворюваності як в Україні, так і в усьому світі [1–4]. Попри переважно сприятливий прогноз, існує значна частка пацієнтів з агресивними варіантами перебігу папілярного раку, що характеризуються екстратиреоїдною інвазією, раннім

лімфогенним метастазуванням та рецидивуванням. Частота регіонарного метастазування папілярного раку ЩЗ становить від 30 до 80 % випадків, а частота віддаленого метастазування сягає 5 % випадків [5, 6].

Проте особливе місце в сучасній онкоендокринології посідає питання співіснування папілярної карциноми (ПК) з автоімунним тиреоїдитом (АІТ). За даними літератури, ознаки АІТ виявляються при ПК у 20–40 %

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

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

Для кореспонденції: Зелінська Ганна Володимирівна, доктор біологічних наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник, лабораторія ультразвукової та функціональної діагностики, консультативно-діагностичне відділення, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net; тел.: +380 (50) 517-19-28

For correspondence: Hanna Zelinska, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Laboratory of Ultrasound and Functional Diagnostics, Consultative and Diagnostic Department, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Vyshhorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net; phone: +380 (50) 517-19-28

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

випадків [7, 8]. Найбільш часто описаною гістопатологічною аномалією при тиреоїдиті Хашимото є лімфоцитарна інфільтрація та фіброз [9, 10]. Значення антитіл до компонентів ЩЗ в патогенезі ПК залишається дискусійним. Антитіла до тиреопероксидази (АТ-ТПО) часто асоціюються з менш агресивним клінічним перебігом пухлини, виявляючи певний протективний вплив на інвазивність та метастатичний потенціал. Натомість антитіла до тиреоглобуліну (АТ-ТГ) розглядаються як фактор ризику, що корелює з підвищеною частотою розвитку ПК та метастазуванням у регіонарні лімфатичні вузли [11]. Зокрема, високий рівень IgG4 до ТГ пов'язують із ризиком малігнізації, що, ймовірно, зумовлено відмінностями в епітопній структурі антигенів. Деякі молекулярні дані свідчать, що АТ-ТГ можуть сприяти прогресуванню пухлини через зниження експресії p53 та Е-кадгерину, протидіючи клітинному старінню, індукованому мутацією *BRAF^{V600E}* [12]. Крім цього, у пацієнтів із поєднанням ПК та АІТ спостерігається вища експресія PD-L1. Проте суперечливість наявних даних щодо ролі цих антитіл у забезпеченні агресивного потенціалу пухлини вказує на необхідність подальших поглиблених досліджень для уточнення їхнього прогностичного значення [13].

Попри значний інтерес дослідників до поєднання ПК ЩЗ та АІТ, клінічна та біологічна роль АІТ у модуляції агресивності ПК залишається дискусійною. Попередні дослідження демонструють суперечливі результати: деякі автори вказують на «протективний» ефект АІТ, що проявляється меншим розміром пухлин та зниженою інвазивністю [14], тоді як інші ставлять під сумнів вплив хронічного запалення на метастатичний потенціал карциноми [15]. Крім того, цитоморфологічна диференціація ПК на тлі АІТ залишається складним діагностичним завданням, оскільки, попри високу ефективність методу, існує ризик отримання хибнопозитивних або непереконливих результатів [16–19].

Отже, вивчення впливу АІТ на біологічну поведінку ПК та пошук нових цитологічних маркерів, що дозволяють диференціювати злоякісний процес у тканині, ураженій автоімунним запаленням, є надзвичайно актуальними завданнями сучасної тиреоїдології.

Метою роботи є дослідження впливу АІТ на ступінь агресії папілярної карциноми ЩЗ та виявлення можливих цитологічних маркерів злоякісності пухлин за наявності АІТ, які могли б збільшити ефективність цитологічної діагностики новоутворень ЩЗ.

Матеріали та методи

Дослідження базувалося на аналізі матеріалу тонкогोलкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) новоутворень ЩЗ, отриманого під контролем УЗД у 500 пацієнтів з гістологічно верифікованими доброякісними та злоякісними утвореннями віком від 15 до 65 років, які проходили обстеження та лікування в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації 1964 року, положень належної клінічної практики (GCP) та етичних норм Бельмонтської доповіді. Протокол дослідження погоджено

локальним етичним комітетом. Усі пацієнти надали інформовану згоду на використання біологічного матеріалу в наукових цілях.

Цитологічні препарати фіксували метанолом (5 хв) та забарвлювали за методом Романовського (30 хв). Імуноцитохімічне (ІЦХ) дослідження проводили непрямим імунопероксидазним методом з використанням моноклональних антитіл (МКАТ) проти цитокератинів (СК) 7, 17 та тиреоглобуліну (DakoCytomation, Denmark). Як вторинні антитіла застосовували МКАТ проти гамма-глобулінів миші. Позитивним контролем слугували цитологічні препарати вузлового зоба, негативним — ділянки препарату, на які не наносили первинні антитіла.

Клініко-морфологічний аналіз базувався на даних електронної бази Інституту Therdepp. Було сформовано вибірку пацієнтів (вік 15–65 років) з гістологічно верифікованою ПК, яку розподілили на групи:

- 1) пацієнти з ПК ЩЗ;
- 2) пацієнти з ПК ЩЗ на тлі АІТ;
- 3) пацієнти з ПК без ознак метастазування;
- 4) пацієнти з ПК та післяопераційним метастазуванням.

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета Statistica 12. Для порівняння якісних показників (агресія пухлин за класифікацією TNM, розмір пухлин та метастазів, наявність судинної інвазії, частота АІТ у групах з метастазуванням та без нього) використовували непараметричний критерій χ^2 . Статистичне порівняння розмірів метастазів досліджуваних груп здійснювали за допомогою U-критерію Манна — Уїтні. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати

При порівнянні цитологічних препаратів гістологічно верифікованих доброякісних та злоякісних новоутворень ЩЗ ми виявили, що в 12 % (30/250) випадків ПК на тлі АІТ спостерігались особливі клітинні комплекси, які були відсутніми в усіх випадках доброякісних утворень ЩЗ. Згадані комплекси мали сферичну форму та складалися з центрально розташованих кальцинатів, оточених шарами клітин із вакуолізованою цитоплазмою (рис. 1).

Для визначення природи клітин комплексів було проведено ІЦХ-дослідження з антитілами до СК-7 та СК-17. При цьому було виявлено позитивну реакцію з антитілами до досліджених цитокератинів, що підтверджує епітеліальну природу клітин, які оточують кальцинати (рис. 2). Також більшість клітин, що оточують псамомне тіло у складі комплексів, продемонстрували інтенсивну позитивну ІЦХ-реакцію з антитілами до ТГ, що підтверджує тиреоїдну природу цих клітин.

Діагностичну ефективність виявлених цитологічних комплексів оцінювали на вибірці з 500 пацієнтів з гістологічно верифікованими діагнозами (250 з ПК та 250 з доброякісними вузлами). Розрахунок показників виявив 100% специфічність та 100% прогностичну цінність позитивного результату (PPV), що вказує на патогномонічну природу цих комплексів для ПК ЩЗ. Чутливість методу становила 12 %. Таким чином, попри низьку чутливість, виявлення даних комплексів є

надійним інструментом для верифікації злоякісного процесу, що особливо важливо для зменшення кількості хибнопозитивних діагнозів у пацієнтів із супутнім АІТ. Це має найбільше значення у складних для цитологічної діагностики випадках ПК на тлі АІТ, коли в епітелії карциноми немає внутрішньоядерних включень, які є найбільш точним цитологічним маркером ПК.

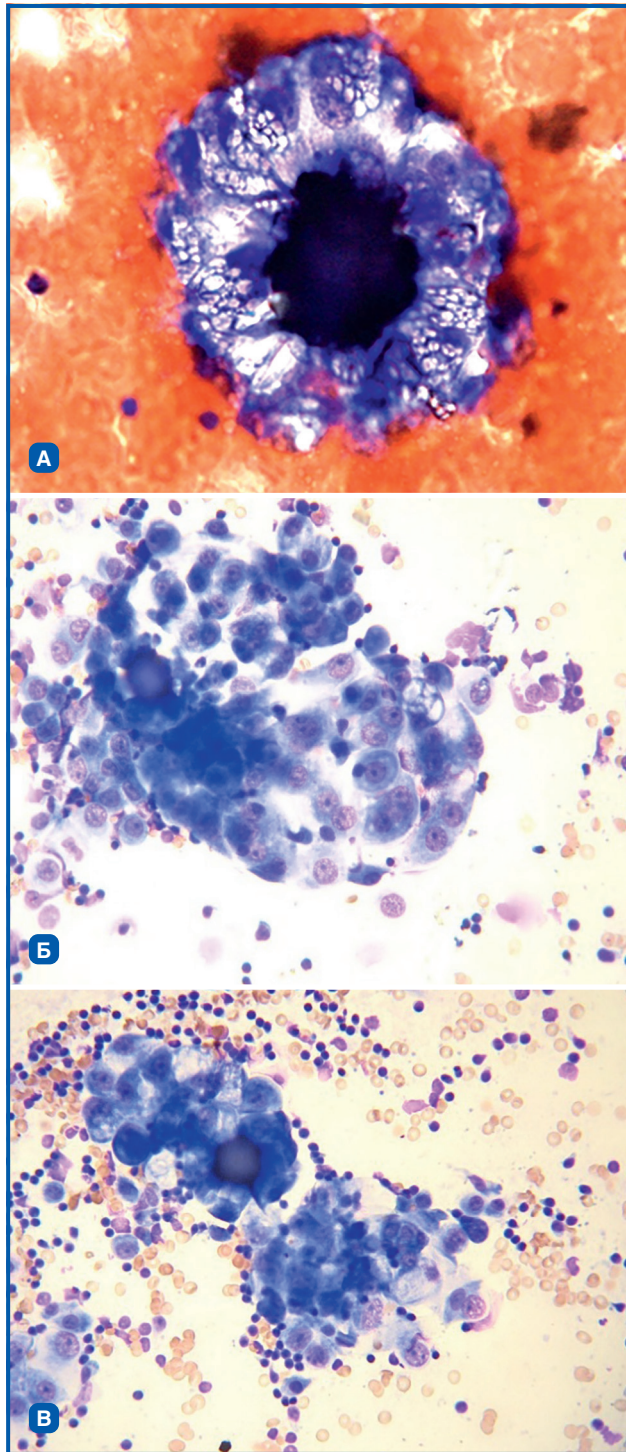


Рисунок 1. Мікрофотографії цитологічних комплексів з кальцинатів та вакуолізованих клітин у пунктатах ПК ЩЗ. Забарвлення за Романовським. А — комплекс з одним шаром клітин навколо кальцифікату, $\times 400$; Б, В — комплекси з кальцифікатом, оточеним багатьма шарами клітин, $\times 200$

Під час статистичного аналізу за допомогою критерію χ^2 порівнювались такі характеристики, як агресія пухлин за класифікацією TNM, розмір пухлин, розмір метастазів, наявність інвазії в кровоносні та лімфатичні судини, частота наявності АІТ у групах з метастазуванням та без нього. Отримані результати подані в табл. 1.

У процесі статистичного аналізу для порівняння частоти виявлення АІТ у групі пацієнтів з ПК ЩЗ без метастазування з частотою АІТ у групі пацієнтів з формуванням метастазів в післяопераційному періоді було отримано результати, що окремо подані у табл. 2.

Згідно з результатами статистичної обробки, вірогідних відмінностей у частоті категорій T1a, T1b, N0, N1a, Nx, а також у частоті судинної інвазії та екстратиреоїдного поширення між групами пацієнтів з ПК та ПК і АІТ не виявлено ($p > 0,05$). Водночас встановлено статистично значущу різницю за категорією N1b: у групі пацієнтів з ПК частота метастазування була вищою по-

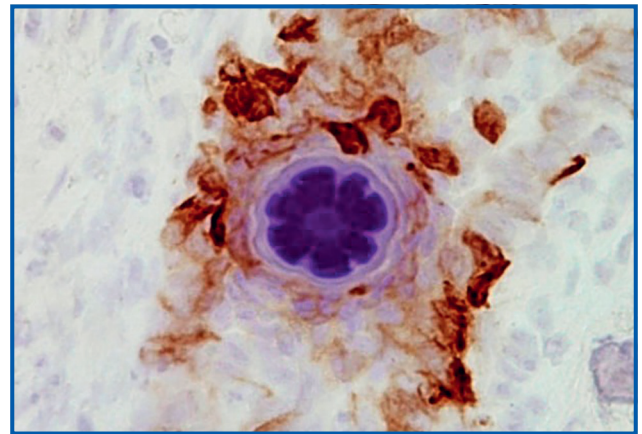


Рисунок 2. Результат проведення ІЦХ-реакції з антитілами до СК-17. Ядра клітин забарвлені гематоксиліном, $\times 400$

Таблиця 1. Частота гістологічних ознак агресивності при ПК ЩЗ залежно від наявності АІТ (n%)

Ознака	Пацієнти з ПК та АІТ (n = 78)	Пацієнти з ПК (n = 79)	p
Інвазія в кровоносні судини	5/6,4	7/8,86	0,5328
Інвазія в лімфатичні судини	39/50	28/35,4	0,088
Екстратиреоїдне поширення	15/19,2	19/24	0,3075
T1a	30/38,4	31/39,2	0,8201
T1b	29/37,1	31/39,2	0,6956
N ₀	35/44,8	27/34,17	0,2144
N1a	26/33,3	19/24	0,2361
N1b	6/7,7	14/17,7	0,0491*
Nx	10/12,8	6/7,6	0,3038
Середній розмір метастазу (Mean $\pm$ SD), мм	4,60 $\pm$ 5,29	16,00 $\pm$ 11,26	0,028**

Примітки: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) за критерієм χ^2 між досліджуваними групами; ** — вірогідна різниця ($p < 0,05$) за критерієм Манна — Уїтні між групами.

Таблиця 2. Частота АІТ у пацієнтів у групах з ПК ЩЗ без метастазування в післяопераційний період порівняно з пацієнтами з ПК ЩЗ з ознаками метастазування в післяопераційний період (n/%)

Ознака	Пацієнти без метастазування ПК (n = 155)	Пацієнти з метастазуванням ПК (n = 102)	p
Частота АІТ у групах	74/47,7	31/30,3	0,0056*

Примітка: * — вірогідна різниця ($p < 0,05$) за критерієм χ^2 між досліджуваними групами.

рівняно з групою ПК і АІТ (14/79 проти 6/78; $p = 0,049$). Також виявлено статистично значущу різницю за розміром метастазів: у групі ПК показник був вірогідно більшим, ніж у пацієнтів із ПК на тлі АІТ ($p = 0,028$). Порівняльний аналіз показав, що АІТ значуще частіше діагностується у пацієнтів без ознак метастазування порівняно з пацієнтами, у яких у післяопераційному періоді виникли метастази ($p = 0,0056$).

Обговорення

Таким чином, у результаті проведеної роботи не було отримано даних щодо впливу АІТ на такі характеристики агресивності пухлин, як інвазія в кровоносні та лімфатичні судини, екстратиреоїдне поширення пухлини, категорії N_x , N_0 , N_{1a} . Водночас розмір метастазів у пацієнтів з ПК значуще перевищував такий у пацієнтів з ПК на тлі АІТ. Крім того, АІТ спостерігався значуще частіше у групі пацієнтів без метастазування порівняно з тими, які мали метастази в післяопераційному періоді. АІТ створює унікальне імунне мікросередовище, яке, з одного боку, обмежує інвазивний потенціал пухлини, а з іншого — потребує вищої точності цитологічної діагностики через схожість морфологічних ознак запалення та неоплазії.

При порівнянні пунктів злоякісних та доброякісних новоутворень визначено специфічні цитологічні комплекси у частині випадків ПК ЩЗ на тлі АІТ, які були відсутні у пунктатах доброякісних утворень ЩЗ. Дані комплекси склались з центрально локалізованих кальцифікатів, оточених шарами епітеліальних клітин із вакуолізованою цитоплазмою. Морфологічно такі структури можуть бути пов'язані з формуванням псамомних тілець, які є характерною ознакою ПК ЩЗ. Відомо, що псамомні тілця виникають унаслідок дистрофічної кальцифікації дегенеративно змінених клітин або тромбованих папілярних структур [20, 21]. У нашому дослідженні навколо кальцифікатів виявлялись життєздатні епітеліальні клітини, що може свідчити про активну участь пухлинного епітелію у формуванні цих структур. Результати ІЦХ-дослідження підтвердили епітеліальну природу клітин, які оточують кальцифікати, завдяки експресії СК-7 та СК-17. Оскільки експресія СК-17 раніше була асоційована нами з радіоїднорезистентністю, ці комплекси потребують детальнішого аналізу як можливі маркери резистентності пухлин [22, 23]. Наявність у більшості клітин комплексів ТГ підтверджує їх тиреоїдне походження та дозволяє виключити можливість формування подібних структур за рахунок неспецифічних макрофагальних або запальних елементів, що особливо важливо в умовах АІТ, коли цитологічна картина може бути значно ускладнена вираженою лімфоїдною інфільтрацією та дистрофічними змінами.

Як ми зазначали, поєднання ПК з АІТ часто створює труднощі для цитологічної діагностики через наявність реактивної атиpii тиреоцитів. У цьому контексті описані комплекси можуть розглядатися як додатковий цитологічний критерій злоякісного процесу зі специфічністю 100 %, водночас частота виявлення даних структур становила лише 12 %, що свідчить про їх відносно низьку чутливість. Тому їх відсутність не виключає наявності ПК, однак їх виявлення може підсилювати підозру на злоякісний процес та мати суттєве діагностичне значення, особливо у сумнівних цитологічних випадках.

Наведемо пояснення більш інтенсивного метастазування ПК без ознак АІТ порівняно з ПК на тлі АІТ.

1. Імунна активація та контроль пухлини. АІТ супроводжується інтенсивною лімфоцитарною інфільтрацією тканини ЩЗ, що включає $CD4^+$ -, $CD8^+$ -Т-лімфоцити та макрофаги. У контексті ПК цей імунний фон відіграє ключову роль у здійсненні імунологічного нагляду. Цитотоксичні Т-лімфоцити (CTL) здатні специфічно ідентифікувати та елімінувати пухлинні клітини шляхом розпізнавання антигенів, презентованих через молекули МНС І класу. У пацієнтів із поєднанням ПК та АІТ спостерігається виражена інфільтрація пухлинної тканини цими імунними клітинами, що, ймовірно, обмежує проліферативний потенціал новоутворення. Дані літератури підтверджують, що інтенсивність такої імунної відповіді позитивно корелює зі зменшенням розмірів первинної пухлини та зниженням частоти метастазування у регіонарні лімфатичні вузли [22].

2. Менша частота мутацій. Одним із визначальних маркерів агресивного перебігу ПК є мутація гена *BRAF* (V600E), що активує сигнальний шлях Ras/Raf/MEK/ERK, стимулюючи клітинну проліферацію. Згідно з результатами генетичних досліджень, у пацієнтів із поєднанням ПК та АІТ частота виявлення цієї мутації є вірогідно нижчою, що може вказувати на менший біологічний агресивний потенціал таких пухлин. Припускається, що імунне мікросередовище, сформоване при АІТ, несприятливе для селекції пухлинних клонів із мутацією *BRAF*^{V600E}, що зумовлює зміни в молекулярному профілі новоутворення. Додатково варто зазначити, що в клітинах ПК ЩЗ мутація *BRAF*^{V600E} залучає не лише MAPK-каскад, а й сигнальний шлях NF- κ B, що сприяє інгібуванню апоптозу та посиленню інвазивних властивостей [23].

3. Рання діагностика. Зазвичай пацієнти з АІТ часто проходять регулярні обстеження, включаючи УЗД ЩЗ, що може сприяти виявленню ПК на ранніх стадіях, коли пухлина ще не почала процеси метастазування [24].

Наші результати дозволяють припустити двофазний вплив АІТ на біологію ПК ЩЗ. На етапі формування первинного вузла (T1, N0/N1a) імунний фон АІТ не відіграє суттєвої ролі в обмеженні росту, що підтвер-

джується відсутністю статистичної різниці між групами. Однак на етапі поширення (N1b) та метастатичного росту імунне мікросередовище АІТ реалізує свою протективну функцію.

Це пояснює, чому ми спостерігаємо однакову частоту початкових стадій, але суттєво менші розміри метастазів та рідші випадки N1b у пацієнтів з автоімунним компонентом. АІТ не є бар'єром для самого факту виникнення раку, але вступає в гру на етапі дисемінації та підтримки росту метастазів. Розуміння протективного ефекту АІТ відкриває вікно можливостей для імуноорієнтованої стратифікації пацієнтів. Виявлення імунних механізмів, які стримують метастазування при АІТ, дозволяє розглядати цей стан як модель для вивчення успішної протипухлинної імунної відповіді, що в майбутньому може бути імплементовано в терапевтичні протоколи для пацієнтів з більш агресивними формами карцином без супутнього АІТ.

Висновки

Встановлено, що папілярна карцинома щитоподібної залози на тлі автоімунного тиреоїдиту має менш агресивний перебіг, що проявляється вірогідно меншою частотою регіонарного метастазування (категорія N1b) та меншим розміром метастатичних вогнищ і значуще більшою частотою автоімунного тиреоїдиту у пацієнтів без ознак метастазування порівняно з пацієнтами з післяопераційним метастазуванням ($p = 0,0056$).

У пунктатах папілярної карциноми на тлі автоімунного тиреоїдиту виявлено специфічні цитологічні комплекси з псамомних тілець та тиреоїдних клітин, які можуть бути цитологічними маркерами для діагностики раку щитоподібної залози на тлі автоімунного тиреоїдиту зі специфічністю 100 %.

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

Інформація про фінансування. Роботу виконано в рамках НДР № 545, номер держреєстрації 0123U100762 «Удосконалення діагностики, лікування, до- та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології у жителів України в умовах воєнного часу».

Внесок авторів. Зелінська Г.В. — аналіз літератури, ідея, концепція та дизайн дослідження, збір даних, цитологічні та імуноцитохімічні дослідження, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті; Міщенко М.О. — аналіз літератури, дизайн дослідження, проведення цитологічних досліджень, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті; Булдигіна Ю.В. — аналіз літератури, збір та аналіз даних, концепція та дизайн дослідження, написання статті; Кефелі-Яновська О.І. — аналіз літератури, дизайн дослідження, написання статті.

Список літератури

1. Zachariah S, Kumar K, Lee SWH, Choon WY, Naeem S, Leong C. Interpretation of Laboratory Data and General Physical Examination by Pharmacists: Thyroid Function. *Clinical Pharmacy*

Education, Practice and Research. 2019;91:108. doi: 10.1016/B978-0-12-814276-9.00007-6.

2. Fedoniuk LYa, Bilyk YO, Porokhovska NV, Matolinets OM, Kulitska MI. Dynamics of the prevalence of thyroid gland diseases among the adult population. *Wiadomości Lekarskie Medical Advances*. 2026;79(2):425-432. doi: 10.36740/WLek/218722.

3. Song M, Sun W, Liu Q, Wang Z, Zhang H. Global scientific trends on thyroid disease in early 21st century: a bibliometric and visualized analysis. *Front Endocrinol*. 2024;14:1306232. doi: 10.3389/fendo.2023.1306232.

4. Forma A, Kłodnicka K, Pająk W, Flieger J, Teresińska B, Januszewski J, et al. Thyroid Cancer: Epidemiology, Classification, Risk Factors, Diagnostic and Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2025;26(11):5173. doi: 10.3390/ijms26115173.

5. Zhang J, Xu S. High aggressiveness of papillary thyroid cancer: from clinical evidence to regulatory cellular networks. *Cell Death Discov*. 2024;10:378. doi: 10.1038/s41420-024-02157-2.

6. Miličić B, Prstačić R, Prgomiet D. Skip Metastases in Papillary Thyroid Carcinoma — Prevalence, Predictive and Clinicopathological Factors. *Acta Clin Croat*. 2020;59(Suppl 1):122-128. doi: 10.20471/acc.2020.59.s1.16.

7. Lai X, Xia Y, Zhang B, Li J, Jiang Y. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk. *Oncotarget*. 2017;8(37):62414-62424. doi: 10.18632/oncotarget.18620.

8. Cinar I, Sengul I. Coexistence of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma revisited in thyroidology, an experience from an endemic region: fad or future? *Rev Assoc Med Bras*. 2024;70(4):e20231380. doi: 10.1590/1806-9282.20231380.

9. Vargas-Uricoechea H, Meza-Cabrera I, Castellanos-Pinedo A, Urrego-Noguera K, Pinzón-Fernández MV. Differential diagnosis of Hashimoto's thyroiditis: The importance of pathological anatomy. *J Biol Methods*. 2025;12(3):e99010064. doi: 10.14440/jbm.2024.0139.

10. Delgadillo F, Agrawal DK. Immunopathogenesis, Diagnosis, and Treatment of Hashimoto's Thyroiditis. *Arch Intern Med Res*. 2026;9(1):1-13. doi: 10.26502/aimr.0232.

11. Tan HL, Qin ZE, Duan S-L, Jiang Y-L, Tang N, Chang S. Association of thyroid autoantibodies with aggressive characteristics of papillary thyroid cancer: a case-control study. *World J Surg Oncol*. 2024;22:224. doi: 10.1186/s12957-024-03501-7.

12. Yao S, Zhang H. Papillary thyroid carcinoma with Hashimoto's thyroiditis: impact and correlation. *Front Endocrinol*. 2025;16:1512417. doi: 10.3389/fendo.2025.1512417.

13. Li X, Gao S, Shan C, Zhang Q, Tan Y, Yu X, et al. Advances in PD-1/PD-L1 pathway inhibitors in the treatment of thyroid cancer: mechanisms and clinical therapeutic perspectives. *Front Immunol*. 2025;16:1643421. doi: 10.3389/fimmu.2025.1643421.

14. Gejoe G, Yadev IP, Kumaran A, Swasthik KS, Chisthi MM. Coexistence of Histologically Proven Chronic Lymphocytic Thyroiditis with Other Thyroid Disorders: A Retrospective Study. *Surg J*. 2022;8(2):e131-e135. doi: 10.1055/s-0041-1740626.

15. Avramidou E, Gkantaras A, Dermitzakis I, Sapalidis K, Manthou M, Theotokis P. Histological Alterations in Hashimoto's Disease: A Case-Series Ultrastructural Study. *Medicines (Basel)*. 2023;10(9):51. doi: 10.3390/medicines10090051.

16. Boi F, Pani F, Mariotti S. Thyroid Autoimmunity and Thyroid Cancer: Review Focused on Cytological Studies. *Eur Thyroid J*. 2017;6(4):178-186. doi: 10.1159/000468928.

17. Misiakos EP, Margari N, Meristoudis C, Machairas N, Schizas D, Petropoulos K, et al. Cytopathologic diagnosis of fine needle as-

piration biopsies of thyroid nodules. *World J Clin Cases*. 2016;4(2):38-48. doi: 10.12998/wjcc.v4.i2.38.

18. Harahap AS, Jung CK. Cytologic hallmarks and differential diagnosis of papillary thyroid carcinoma subtypes. *J Pathol Transl Med*. 2024;58(6):265-282. doi: 10.4132/jptm.2024.10.11.

19. Devi J, Das MC, Aziz N. Hashimoto's Thyroiditis Mimicking Papillary Thyroid Carcinoma — False Positive Cytology with Histo-pathological Correlation: A Rare Case Report. *Int J Sci Res*. 2023. doi: 10.36106/ijrs.

20. Rossi ED, Agarwal S, Erkilic S, Hang JF, Jalaly JB, Khanafshar E, et al. Psammoma bodies in thyroid: are they always indicative of malignancy? A multi-institutional study. *Virchows Arch*. 2024 Nov;485(5):853-858. doi: 10.1007/s00428-024-03934-1.

21. Cardisciani L, Policardo F, Tralongo P, Fiorentino V, Rossi ED. What psammoma bodies can represent in the thyroid. What we recently learnt from a story of lack of evidence. *Pathologica*. 2022 Oct;114(5):373-375. doi: 10.32074/1591-951X-815.

22. Zelinska HV. Cytokeratin № 17 and thyroid peroxidase as immunocytochemical markers of preoperative prediction of radioiodine resistance and efficacy of radioiodine therapy for papillary thyroid cancer. *Onkology*. 2019;21(1):31-5. doi: 10.32471/oncology.2663-7928.t-21-3-2019-g.7376.

23. Zelinska HV. Cytological prediction of thyroid cancer aggression as a new promising direction in clinical thyroidology. *Endokrynologia*. 2024;29(4):363-371. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.363.

24. Wang L, Li W, Ye H, Niu L. Impact of Hashimoto's thyroiditis on clinicopathologic features of papillary thyroid carcinoma associated with infiltration of tumor-infiltrating lymphocytes. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(5):2768-2775.

25. Deng J, Yu L, Luo S, Yang Z, Liu J, Liao L. The BRAF V600E Mutation and Clinicopathological Changes Among Patients With Hashimoto Thyroiditis, Papillary Thyroid Carcinoma With Hashimoto Thyroiditis, and Nodular Goiter. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2024;32(7):345-349. doi: 10.1097/PAI.0000000000001204.

26. Szwarkowska M, Kaleta K, Jurek A, Kujdowicz M, Taczanowska-Niemczuk A, Kiszka-Wiłkojć A, et al. Occult Thyroid Cancer in Autoimmune Thyroiditis: Lymph Node Ultrasound as the Sole Diagnostic Indicator of Malignancy in a Pediatric Case of Papillary Thyroid Carcinoma. *Children (Basel)*. 2025;12(2):194. doi: 10.3390/children12020194.

Отримано/Received 21.05.2026

Рецензовано/Revised 03.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 11.08.2026 ■

Information about authors

Hanna Zelinska, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Laboratory of Ultrasound and Functional Diagnostics, Consultative and Diagnostic Department, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: ann.zelinskaya@ukr.net; phone: +380 (50) 517-19-28; <https://orcid.org/0000-0002-4320-6901>

Mariia Mishchenko, Bachelor in Biological Sciences, Assistant, Department of Cytology, Histology and Reproductive Medicine, Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; e-mail: chrn.biomed@knu.ua; <https://orcid.org/0009-0000-0946-9604>

Olena Kefeli-Yanovska, PhD in Medicine, Senior Lecturer, Academic Center of Continuous Professional Education, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: lenakefeli@nmu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1326-2424>

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 carried out within the framework of the State Register No. 545, state registration number 0123U100762 "Improvement of diagnosis, treatment, pre- and postoperative tactics of management of combined thyroid pathology in residents of Ukraine in wartime conditions".

Authors' contribution. G.V. Zelinska — literature analysis, idea, concept and research design, data collection, conducting cytological and immunocytochemical studies, analysis and interpretation of the obtained results, writing the article; M.O. Mishchenko — literature analysis, concept and research design, data collection, conducting cytological studies, analysis and interpretation of the obtained results, writing the article; O.I. Kefeli-Yanovska — literature analysis, research design, article writing.

H.V. Zelinska¹, M.O. Mishchenko², O.I. Kefeli-Yanovska³

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

² Institute of Biology and Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

³ Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Impact of autoimmune thyroiditis on the aggressiveness of papillary thyroid carcinoma and new cytological diagnostic criteria

Abstract. Background. Papillary thyroid carcinoma (PTC) coexisting with autoimmune thyroiditis (AIT) remains a controversial issue in thyroidology. The need to identify new cytomorphological criteria for malignancy in the context of chronic inflammation is critical to avoid false-positive diagnoses. The purpose was to investigate the influence of AIT on the aggressiveness of PTC and to identify cytomorphological markers that improve preoperative diagnostic accuracy. **Materials and methods.** A retrospective and prospective study was conducted on fine-needle aspiration biopsy specimens from 500 patients with thyroid nodules verified histologically. Cytomorphological and immunocytochemical analyses were performed to evaluate the expression of cytokeratins 7, 17, and thyroglobulin. To compare qualitative indicators (tumor aggression according to TNM classification, tumor and metastasis size, presence of vascular invasion, frequency of AIT in groups with and without metastasis), non-parametric χ^2 test was used. Statistical comparison of metastasis sizes was determined using U-criterion. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$. **Results.** In 12 % of

PTC cases with AIT, specific cytological complexes were identified, consisting of calcifications surrounded by epithelial cells; these were absent in benign thyroid nodules. Immunocytochemical analysis confirmed the epithelial and thyroid origin of these cells. It was statistically proven that patients with PTC and AIT had a lower incidence and a smaller size of metastasis ($p < 0.05$) compared to the PTC group without AIT. A significantly higher frequency of AIT was observed among patients without metastatic disease ($p = 0.0056$). **Conclusions.** In patients with autoimmune thyroiditis, metastasis from papillary carcinoma is less aggressive than in those without autoimmune thyroiditis, with a smaller size and frequency of metastases. Specific cytological complexes of psammoma bodies and thyroid cells have been found in papillary carcinoma biopsy specimens against the background of autoimmune thyroiditis, which can be markers for the cytological diagnosis of thyroid cancer with a specificity of 100 %.

Keywords: thyroid gland; papillary carcinoma; autoimmune thyroiditis; cytological diagnosis; fine-needle aspiration biopsy

Kh. Yu. Kozlovska, A.M. Urbanovych, F.V. Laniush
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Type 2 diabetes mellitus in wartime Ukraine: famine, metabolic programming, and generational health consequences (2022–2024)

Abstract. Background. Famine-like conditions resulting from the 2022 Russian invasion of Ukraine have created an acute humanitarian crisis with serious long-term metabolic health implications. Drawing on the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) framework and historical evidence from the Holodomor (1932–1933), this review examines the emerging association between war-induced nutritional deprivation and type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Ukraine between 2022 and 2024. **Materials and methods.** This narrative review synthesized data from national health records, regional hospital reports, humanitarian organization assessments (World Food Programme, UNICEF, Médecins Sans Frontières), birth cohort studies from three Ukrainian perinatal centers, and peer-reviewed literature on famine-related metabolic outcomes. Sources were identified through PubMed, Scopus, Web of Science, and Embase databases as well as official reports from the Ukrainian Ministry of Health and international humanitarian agencies. **Results.** Hospitals in eastern and southern regions reported a 25–30 % increase in newly diagnosed adult-onset T2DM between mid-2022 and late 2023. Up to 80 % of diabetic patients in conflict-affected zones were forced to self-fund medications due to healthcare system collapse. Preliminary birth cohort data ($n = 1,500+$) from three perinatal centers revealed elevated HOMA-IR scores, reduced C-peptide levels, and early signs of metabolic syndrome in infants by 12 months of age. Case studies from Mariupol documented gestational diabetes mellitus incidence exceeding 40 % and body mass index drops of 3–6 kg/m² in pregnant women. In Kharkiv, screening programs identified a 45 % increase in pre-diabetes cases and elevated fasting glucose in children aged 5–10 years. Biological mechanisms identified include impaired pancreatic β -cell development, activation of the thrifty phenotype, chronic low-grade inflammation, HPA axis dysregulation, and mitochondrial dysfunction — all driven by prenatal and early-life undernutrition. **Conclusions.** The convergence of famine, chronic psychosocial stress, and healthcare collapse has accelerated T2DM onset and created conditions for a generational metabolic epidemic in Ukraine. Urgent, long-term public health strategies integrating nutritional rehabilitation, early metabolic screening, and mental health support are required to prevent a chronic disease crisis in future decades.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; famine; Ukraine; DOHaD hypothesis; epigenetics; war; metabolic syndrome; review

Introduction

The short-term effects of famine on mortality and acute illness are well documented. However, assessing the potential long-term impact on chronic diseases such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) remains challenging. Historical evidence from the Holodomor — a man-made famine orchestrated by Soviet policies in 1932–1933 that caused the deaths of millions of Ukrainians — has provided compelling epidemio-

logical data linking prenatal famine exposure to significantly increased risks of developing T2DM and other non-communicable diseases (NCDs) in later life [1, 2].

One of the most prominent studies showed that individuals born during the Holodomor had over twice the likelihood of developing T2DM by their 50s [3]. Researchers also identified a dose-response relationship: the more intense the famine exposure, the higher the risk. These findings support

the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis [4], which postulates that adverse nutritional environments during critical developmental windows — particularly in utero and during the first two years of life — can induce permanent physiological and epigenetic changes in metabolic programming [5].

Epigenetic mechanisms including DNA methylation, histone modification, and altered gene expression have been identified as mediators of these long-term effects [6, 7]. Specifically, undernutrition during gestation may impair pancreatic β -cell development, reduce insulin sensitivity, and alter hepatic glucose metabolism, thereby increasing the risk of T2DM in adulthood. The Holodomor cohort studies revealed not only increased T2DM prevalence but also elevated risks of obesity, hypertension, and cardiovascular disease [8].

The Russian invasion of Ukraine in February 2022 has once again led to famine-like conditions in several regions. Eastern and southern cities including Mariupol, Kharkiv, Donetsk, and Luhansk experienced prolonged blockades, destruction of food supply chains, water scarcity, power outages, and mass displacement, leading to severe nutritional deficiencies particularly among children, pregnant women, the elderly, and individuals with preexisting conditions [9, 10].

Of particular concern are populations currently within critical developmental windows. Fetal exposure to maternal malnutrition and stress during the conflict is expected to have lasting metabolic consequences consistent with DOHaD-framework predictions [11]. Emerging data from national birth registries indicate increases in low birth weight, preterm deliveries, and intrauterine growth restriction — all established risk factors for adult T2DM [12].

Beyond its immediate relevance for Ukraine, this situation provides a cautionary lens through which to view public health preparedness in conflict zones worldwide [13]. The lessons from both the Holodomor and the current war underscore the enduring impact of famine on population health and the necessity of timely intervention to mitigate chronic disease burdens in post-conflict recovery. This review synthesizes and analyzes current data on T2DM trends in Ukraine from 2022 to 2024, exploring how war-induced famine is shaping health outcomes across generations. The purpose of this review is to evaluate national and regional statistics, birth cohort data, and hospital records to outline immediate concerns and provide policy recommendations for Ukraine's health recovery. Recent modelling estimates that the 2022 war-related food crisis could produce 13,000–19,000 additional diabetes cases in the 2023 Ukrainian birth cohort alone [13].

Materials and methods

This narrative review was conducted in accordance with recommendations for systematic literature review methodology (EQUATOR Network guidelines). A comprehensive search was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, The Cochrane Library, and EBSCO databases. Search terms included: “famine AND diabetes”, “Holodomor AND type 2 diabetes”, “DOHaD AND Ukraine”, “war AND malnutrition AND metabolic”, “prenatal undernutrition AND insulin resistance”, “Ukraine AND T2DM AND 2022–2024”. Articles published between 2000 and 2024 were considered; priority was given to original research from the last 5–7 years.

In addition to peer-reviewed literature, official reports from the Ukrainian Ministry of Health, the World Food Programme [15], Médecins Sans Frontières [16], UNICEF Ukraine [17], and WHO Ukraine [18] were included. Data from three birth cohort studies initiated in 2022–2023 at the Dnipro Regional Perinatal Center, Lviv Clinical Maternity Hospital 1, and Poltava State Medical University Obstetrics Department were synthesized. Regional hospital data and humanitarian medical mission reports from Mariupol and Kharkiv were analyzed as case studies.

Study inclusion criteria: epidemiological studies on famine or undernutrition and T2DM/metabolic outcomes; clinical reports from Ukraine (2022–2024); studies on DOHaD mechanisms in famine-exposed populations; humanitarian reports with quantitative nutritional or health data.

Exclusion criteria: non-peer-reviewed sources without institutional affiliation, conference abstracts without full data, and studies unrelated to famine or conflict-related malnutrition.

No individual patient data were collected in this review; ethics committee approval was not required.

Results

Epidemiological trends: rising T2DM rates (2022–2024)

Prior to the full-scale invasion, the International Diabetes Federation (IDF) estimated approximately 1.3 million Ukrainians were living with diabetes as of 2021 [19, 20]. Between mid-2022 and late 2023, hospitals and health centers in frontline areas reported a 25–30 % increase in newly diagnosed adult-onset T2DM [21]. Clinicians in mobile hospital units noted that many patients presented with advanced uncontrolled diabetes without prior diagnosis, suggesting a large underdiagnosed population. Reports from the Ukrainian Diabetic Charitable Foundation and MSF revealed that up to 80 % of diabetic patients in conflict-affected zones were forced to self-fund medications [22]. Insulin, oral hypoglycemic agents, and basic supplies such as test strips and glucometers were in critically short supply, contributing to poor glycemic control and higher rates of complications including diabetic ketoacidosis, neuropathy, and vision loss.

Biological mechanisms linking famine to T2DM

The biological connection between early-life famine and later T2DM is rooted in epigenetic and physiological adaptations made by the fetus or infant in response to nutrient scarcity — the DOHaD hypothesis [6].

Reduced pancreatic β -cell mass and impaired insulin secretion. Nutrient deprivation during fetal development interferes with the formation and proliferation of pancreatic β -cells. Both animal models and retrospective birth cohort analyses have demonstrated that poor intrauterine nutrition results in reduced β -cell number, impaired insulin synthesis, and abnormal glucose sensing [23], setting the stage for hyperglycemia independent of insulin resistance.

Thrifty phenotype and visceral adiposity. The thrifty phenotype hypothesis [25, 26] explains how fetal malnutrition leads to metabolic conservatism: the fetus prioritizes energy conservation and fat storage. When these individuals are later exposed to normal or high-calorie diets during post-war

recovery, their metabolic systems become overwhelmed, resulting in central adiposity, elevated free fatty acids, and lipotoxicity impairing insulin signaling.

Chronic low-grade inflammation. Nutritional stress leads to systemic inflammation through elevated pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-6), macrophage infiltration of adipose tissue, and endothelial dysfunction impairing glucose transport. Together, these factors reduce insulin sensitivity and promote oxidative stress, accelerating the transition to overt T2DM [7].

HPA axis activation and cortisol dysregulation. Psychosocial trauma and chronic stress stimulate the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis, increasing cortisol secretion. Elevated cortisol promotes gluconeogenesis, inhibits insulin action in peripheral tissues, and encourages central fat deposition [7]. Children born to mothers exposed to prolonged trauma or undernutrition during pregnancy are more likely to have altered HPA axis function [27].

Mitochondrial dysfunction. Early malnutrition impairs mitochondrial biogenesis in muscle and liver cells, leading to inefficient energy production, reactive oxygen species (ROS) accumulation, and dampened insulin receptor signaling — contributing to systemic insulin resistance [28].

Critical windows of exposure and vulnerable populations

Analysis of Ukrainian health surveillance data and famine severity mapping from 2022–2024 identifies the highest famine intensity in Donetsk, Luhansk, Mariupol, Zaporizhzhia, and southern Kherson during late 2022 through early 2023.

Pregnant women. In the absence of prenatal supplements and essential micronutrients (iron, iodine, folate, zinc), pregnant women in conflict zones experienced intrauterine growth restriction (IUGR), micronutrient-deficiency anemia, and elevated cortisol. These conditions influenced placental function and fetal metabolic programming, increasing the likelihood of reduced β -cell mass and dysregulated glucose metabolism in utero. Even short-term undernutrition during the first trimester has been linked with irreversible metabolic alterations [29, 30].

Infants and toddlers. The first 1,000 days of life represent a critical window of metabolic calibration. Field reports from temporary shelters across Lviv, Dnipro, Vinnytsia, and Odesa documented chronic undernutrition causing stunting, vitamin D and calcium deficiencies, and acute malnutrition requiring emergency refeeding. Blood glucose screenings by mobile health units found elevated HOMA-IR scores in children as young as 3 years old, particularly those whose mothers reported severe food insecurity during pregnancy and lactation.

Elderly individuals and internally displaced persons (IDPs). This group faces loss of access to medications, disrupted meal routines, and reliance on carbohydrate-dense emergency rations devoid of fiber and protein. Many IDPs fled without health documentation, making continuity of diabetes care virtually impossible. Crowded shelter conditions, high psychosocial stress, and absence of fresh produce further impair glucose metabolism through HPA axis activation.

Regional case studies

Mariupol. This city endured prolonged siege conditions from March to October 2022. Key observations by mobile clinics included: BMI drops of 3–6 kg/m² in pregnant wo-

men surviving primarily on low-protein, high-carbohydrate foods; among women who delivered in field hospitals between July and September 2022, over 40 % met criteria for gestational diabetes mellitus (GDM) by blood glucose testing; new adult-onset T2DM in patients aged 30–55 with blood glucose levels frequently exceeding 250 mg/dL, with critical shortages of insulin and metformin preventing adequate management.

Kharkiv. Screening programs conducted between April and November 2023 revealed: a 45 % increase in pre-diabetes cases defined by impaired fasting glucose or HbA1c between 5.7 and 6.4 %; elevated fasting blood glucose (above 110 mg/dL) and early signs of central obesity in children aged 5–10 years displaced from eastern oblasts; elevated cortisol levels in children and adolescents documented by endocrinologists from Kyiv Medical University, potentially accelerating insulin resistance.

Birth cohort studies: early exposure and lifelong risk

Three research institutions initiated longitudinal birth cohort studies: Dnipro Regional Perinatal Center, Lviv Clinical Maternity Hospital 1, and Poltava State Medical University Obstetrics Department. Between October 2022 and May 2023, over 1,500 infants born to mothers who experienced moderate-to-severe food insecurity during pregnancy were enrolled.

Early findings (as of 2024): infants tested at 6 and 12 months showed significantly impaired glucose clearance and reduced C-peptide levels compared to pre-war age-matched controls, suggesting compromised β -cell function; salivary cortisol at 6 months revealed heightened diurnal variation and elevated baseline levels, with abnormal leptin concentrations indicating dysregulation of hunger and fat storage mechanisms; by age 1, some infants showed central adiposity, elevated triglycerides, and low HDL cholesterol — hallmarks of early metabolic dysregulation.

Maternal factors contributing to fetal programming included high prevalence of anemia (iron deficiency) and vitamin D deficiency during pregnancy, lack of prenatal supplementation with folic acid and iodine, and antibiotic overuse compounding metabolic stress. These findings align with observations from the Dutch Hunger Winter and Chinese Great Famine cohorts, in which children born during nutritional stress showed a 2–4-fold increased risk of T2DM and cardiovascular diseases later in life [31–34].

Famine intensity, geographic correlation, and T2DM outcomes

National surveillance data and field reports suggest caloric consumption in some areas fell to 800–1,200 kcal/day during March–October 2022. By mid-2023, hospitals across affected oblasts reported marked increases in new-onset T2DM, particularly among individuals with no prior metabolic history. In one observational study at the Kharkiv Regional Endocrinology Center, over 40 % of newly diagnosed patients between August 2022 and April 2023 had experienced significant food insecurity or unintentional weight loss during the initial war months. Geographical correlation between famine severity maps and T2DM incidence rates re-

inforces the need to view metabolic disease as a consequence of population-level trauma.

Discussion

Ukraine now faces a complex health crisis where the immediate impact of war intersects with the silent rise of chronic diseases. Unlike typical conflict-related illnesses, T2DM in this context is deeply rooted in war-induced famine, prolonged psychological stress, and widespread healthcare disruption — a pattern that mirrors trends observed during the Holodomor, where prenatal and early-life exposure to nutritional deprivation led to measurable increases in NCDs decades later [35].

The current crisis unfolds under different conditions. Contemporary Ukraine is more urbanized and exposed to additional stressors including forced displacement, post-traumatic stress disorder (PTSD), and inconsistent access to modern healthcare. These factors may intensify famine-related T2DM expression, leading to earlier onset and increased comorbidity with cardiovascular and mental health disorders — consistent with findings from Syrian, Yemeni, and sub-Saharan African conflict zones [36, 37].

The intergenerational transmission of disease risk through epigenetic mechanisms means that even children born after the conflict may carry the imprint of famine. Comparative evidence from the Dutch Hunger Winter (1944–1945) and the Chinese Great Famine (1959–1961) cohorts demonstrates that offspring of famine-exposed mothers showed increased rates of obesity, T2DM, and cardiovascular disease across their lifetimes [32, 33]. If Ukraine follows these precedents, a delayed but significant chronic disease burden is to be expected in the next 2–3 decades.

Post-famine metabolic recovery requires a comprehensive strategy. Routine glucose and HbA1c screenings for individuals born between 2022 and 2024 and for women who experienced prenatal undernutrition should be prioritized. Maternal and child health infrastructure must be reinforced with micronutrient-fortified foods, breastfeeding support, and growth monitoring. Endocrinology services must be expanded with stable antidiabetic medication supplies and decentralized care models. Mental health integration into diabetes prevention is essential given the established link between HPA axis dysregulation and metabolic dysfunction [38].

Several limitations of this review should be acknowledged. The analysis relies on observational data, humanitarian field reports, and preliminary cohort findings gathered under active conflict conditions. Data from occupied territories remain largely inaccessible, and national surveillance systems have been significantly disrupted. The reported T2DM increases should therefore be interpreted as minimum estimates. Future studies using rigorous epidemiological designs — ideally prospective cohort studies with standardized metabolic assessments — are needed to quantify the true long-term burden.

Conclusions

The war-driven famine conditions that emerged in Ukraine following the 2022 invasion have catalyzed a 25–30 % increase in newly diagnosed T2DM in conflict-affected regions, with a disproportionate burden on eastern and southern oblasts.

Multiple converging biological mechanisms — impaired β -cell development, thrifty phenotype activation, chronic inflammation, HPA axis dysregulation, and mitochondrial dysfunction — link early-life famine exposure to long-term metabolic disease risk.

Preliminary birth cohort data indicate that infants exposed to prenatal undernutrition are already showing signs of metabolic dysregulation by 12 months of age, consistent with DOHaD-framework predictions and historical famine cohort data.

A comprehensive post-famine public health strategy — integrating early metabolic screening, nutritional rehabilitation, mental health support, and strengthened endocrinology services — is urgently needed to prevent a generational chronic disease epidemic in Ukraine.

Acknowledgments. The authors express sincere gratitude to the Ukrainian Ministry of Health, the National Diabetes Registry, and the Ukrainian Diabetic Charitable Foundation for access to regional health data and field reports. Special thanks to Dr. Andriy Vasyliuk and Dr. Olena Markova from the Lviv Institute of Public Health, and to the World Food Programme and Médecins Sans Frontières for access to nutritional assessment tools and situational analyses. This work is dedicated to all healthcare professionals and volunteers protecting Ukraine's most vulnerable populations.

Ethics approval. This narrative review used only aggregate published and publicly available data; no individual patient data were collected; ethics committee approval was not required.

References

1. Taeubert MJ, van den Kieboom K, Zhou J, Kuipers TB, Conley DC, Li C, et al. Prenatal famine exposure restricts genetic effects on birth weight with implications for metabolic disease risk. *Commun Med (Lond)*. 2026 Mar 12;6(1):209. doi: 10.1038/s43856-026-01495-9.
2. Li C, Ó Gráda C, Lumey LH. Famine mortality and contributions to later-life type 2 diabetes at the population level: a synthesis of findings from Ukrainian, Dutch and Chinese famines. *BMJ Glob Health*. 2024 Aug 29;9(8):e015355. doi: 10.1136/bmjgh-2024-015355.
3. Vaiserman AM, Khalangot ND, Pisaruk AV, Mekhova LV, Kolyada AK, Kutsenko KYu, Voitenko VP. Predisposition to type II diabetes among those residents of Ukraine whose prenatal development coincided with the famine of 1932–1933. *Adv Gerontol*. 2011;1(4):362–366. doi: 10.1134/S2079057011040163.
4. Hagemann E, Silva DT, Davis JA, Gibson LY, Prescott SL. Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD): The importance of life-course and transgenerational approaches. *Paediatr Respir Rev*. 2021 Dec;40:3–9. doi: 10.1016/j.prrv.2021.05.005.
5. Hoffman DJ, Powell TL, Barrett ES, Hardy DB. Developmental origins of health and disease: current knowledge and potential mechanisms. *Physiol Rev*. 2021;101(3):739–795. doi: 10.1152/physrev.00002.2020.
6. Justulin LA, Zambrano E, Ong TP, Ozanne SE. Early life epigenetic programming of health and disease through the DOHaD perspective. *Front Cell Dev Biol*. 2023;11:1139283. doi: 10.3389/fcell.2023.1139283.
7. Eberle C, Ament C. Impact of maternal prenatal stress by glucocorticoids on metabolic and cardiovascular outcomes in their offspring:

- a systematic scoping review. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245386. doi: 10.1371/journal.pone.0245386.
8. Lumey LH, Li C, Khalangot M, Levchuk N, Wolowyna O. Fetal exposure to the Ukraine famine of 1932–1933 and adult type 2 diabetes mellitus. *Science*. 2024 Aug 9;385(6709):667–671. doi: 10.1126/science.adn4614.
9. Leal Filho W, Fedoruk M, Eustachio JHP, Barbir J, Lisovska T, Lingos A, et al. How the war in Ukraine affects food security. *Foods*. 2023;12(21):3996. doi: 10.3390/foods12213996.
10. Osendarp S, Verburg G, Bhutta Z, Black RE, de Pee S, Fabrizio C, et al. Act now before Ukraine war plunges millions into malnutrition. *Nature*. 2022;604(7907):620–624. doi: 10.1038/d41586-022-01076-5.
11. Tohi M, Tu'akoi S, Vickers MH. A systematic review exploring evidence for adolescent understanding of concepts related to the developmental origins of health and disease. *J Dev Orig Health Dis*. 2023 Dec;14(6):755–762. doi: 10.1017/S2040174423000442.
12. Arbužova S, Nikolenko M, Atramentova L, Cuckle H. Evidence of reduced birthweight in Ukraine following the Russian invasion. *Sci Rep*. 2025 Apr 25;15(1):14413. doi: 10.1038/s41598-025-98668-8.
13. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Gurianov V, Pankiv V, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine*. 2024 Dec 15;79:103008. doi: 10.1016/j.eclim.2024.103008.
14. Klimek P, Thurner S. The lasting effects of famine. *Science*. 2024;385(6709):606–607. doi: 10.1126/science.adr1425.
15. World Food Programme. Ukraine food security update: impact of ongoing conflict on nutritional health. Geneva: WFP; 2023. Available from: <https://www.wfp.org/countries/ukraine>.
16. Médecins Sans Frontières. Ukraine emergency reports and nutrition assessments. Geneva: MSF; 2023. Available from: <https://www.msf.org/ukraine>.
17. UNICEF Ukraine. Nutrition and child health situation report. Kyiv: UNICEF; 2023. Available from: <https://www.unicef.org/ukraine/reports>.
18. World Health Organization Ukraine. Responding to health needs in conflict-affected populations. Geneva: WHO; 2024. Available from: <https://www.who.int/ukraine>.
19. Mityuryayeva-Korniyko IO, Volosovets OP, Kryvopustov SP, Burlaka IA, Polukhina MO, Shevchenko TA, et al. Epidemiological assessment of diabetes mellitus in children of Ukraine during the last 20 years (2002–2021) of peacetime. *SAGE Open Med*. 2024 Oct 31;12:20503121241255213. doi: 10.1177/20503121241255213.
20. Yoo JWS, Barmanray RD. Lessons on Diabetes From the Front Line: The Impact of Armed Conflict on Ukrainians With Diabetes: The TeleHelp Ukraine Initiative. *Diabetes Spectr*. 2024 Sep 11;38(1):75–81. doi: 10.2337/ds24-0003.
21. Ukrainian Ministry of Health. Annual national health report: diabetes and non-communicable disease burden 2022–2023. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2023. Available from: <https://moz.gov.ua>.
22. Ukrainian Diabetic Charitable Foundation. Crisis impact briefing: diabetes care in conflict zones. Kyiv: UDCF; 2024. Available from: <https://www.diabet.org.ua>.
23. Alejandro EU, Jo S, Akhaphong B, Llacer PR, Gianchandani M, Gregg B, et al. Maternal low-protein diet on the last week of pregnancy contributes to insulin resistance and β -cell dysfunction in the mouse offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2020 Oct 1;319(4):R485–R496. doi: 10.1152/ajpregu.00284.2019.
24. Reinhardt M, Thearle MS, Ibrahim M, Hohenadel MG, Bogardus C, Krakoff J, Votruba SB. A Human Thrifty Phenotype Associated With Less Weight Loss During Caloric Restriction. *Diabetes*. 2015 Aug;64(8):2859–67. doi: 10.2337/db14-1881.
25. Vaag AA, Grunnet LG, Arora GP, Brøns C. The thrifty phenotype hypothesis revisited. *Diabetologia*. 2012 Aug;55(8):2085–8. doi: 10.1007/s00125-012-2589-y.
26. Bhatia K, Gupta VK, Upadhyay SK. Obesity and type 2 diabetes as chronic inflammation: how does the cytokine evidence align? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2026 Feb 3;17:1721206. doi: 10.3389/fendo.2026.1721206.
27. Biarcó A, Palou M. The stress axis in obesity and diabetes mellitus: an update. *Endocrines*. 2021;2(3):334–347. doi: 10.3390/endocrines2030031.
28. Iheagwam FN, Joseph AJ, Adedoyin ED, Iheagwam OT, Ejoh SA. Mitochondrial Dysfunction in Diabetes: Shedding Light on a Widespread Oversight. *Pathophysiology*. 2025 Feb 13;32(1):9. doi: 10.3390/pathophysiology32010009.
29. Demisew M, Fekadu Gemedem H, Ayele K. Prevalence of undernutrition and its associated factors among pregnant women in north Shewa, Ethiopia: A multi-center cross-sectional study. *Women's Health (Lond)*. 2024 Jan–Dec;20:17455057241290883. doi: 10.1177/17455057241290883.
30. Ahmed A, Mohammed A, Ateye MD, Abdusamed S. Prevalence of undernutrition and associated factors among adolescent pregnant women in Dolo-Ado town, Somali region, Ethiopia. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2025 Jan 31;25(1):105. doi: 10.1186/s12884-025-07153-7.
31. Qiao L, Lu C, Saget S, Shao J. Maternal Obesity Programs Glucose Intolerance in Pregnant Female Offspring. *Diabetes*. 2026 Jan 1;75(1):51–62. doi: 10.2337/db25-0603.
32. De Rooij SR, Bleker LS, Painter RC, Ravelli AC, Roseboom TJ. Lessons learned from 25 years of research into long-term consequences of prenatal exposure to the Dutch famine 1944–45: the Dutch Famine Birth Cohort. *Int J Environ Health Res*. 2022;32(3):688–701. doi: 10.1080/09603123.2021.1888894.
33. Li J, Liu S, Li S, Feng R, Na L, Chu X, et al. Prenatal exposure to famine and the development of hyperglycemia and type 2 diabetes in adulthood across consecutive generations: a population-based cohort study of families in Suihua, China. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(1):221–227. doi: 10.3945/ajcn.116.138792.
34. Meng R, Lv J, Yu C, Guo Y, Bian Z, Yang L, et al. Prenatal famine exposure, adulthood obesity patterns and risk of type 2 diabetes. *Int J Epidemiol*. 2018;47(2):399–408. doi: 10.1093/ije/dyx228.
35. Serhiyenko A, Baitsar M, Sehin V, Serhiyenko L, Kuznets V, Serhiyenko V. Post-traumatic stress disorder, insomnia, heart rate variability and metabolic syndrome (narrative review). *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2024 Jun;73(1):1–10. doi: 10.25040/ntsh2024.01.07.
36. Ospelt E, Hendriks E, Nefs G, Hartmann-Boyce J, Khunti K. The impact of war and conflict on people living with diabetes: a scoping review. *Clin Diabetol*. 2024;13(6):396–411. doi: 10.5603/cd.101175.
37. Shchubelka K, Wolfsberger WW, Oleksyk O, Sverdliuk I, Kacur M, Tynta S, et al. Genomics of Type 1 Diabetes in Ukraine Initiative. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2025;21(4):343–350. doi: 10.22141/2224-0721.21.4.2025.1557.
38. Shimu SJ, Akter S, Rahman MM, Arbee S, Mohiuddin MS, Sazzad S, et al. Integrating Mental Health into Diabetes Care: Closing the Treatment Gap for Better Outcomes — A Systematic Review. *Med Sci (Basel)*. 2025 Nov 3;13(4):259. doi: 10.3390/medsci13040259.

Received 22.05.2026

Revised 03.08.2026

Accepted 11.08.2026 ■

Information about authors

Khrystyna Kozlovskaya, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: kristindoclviv@gmail.com; phone: +380 (97) 227-64-40; <https://orcid.org/0000-0002-8230-7908>

Alina Urbanovych, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: alinaur@dr.com; phone: +380 (322) 76-46-73; <https://orcid.org/0000-0003-3676-7345>

Fedir Laniush, PhD in Medicine, Assistant, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: lanyushfedya@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0891-2082>

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

Information about funding. This research received no specific funding from any public, commercial, or not-for-profit organization.

Authors' contribution. Kh.Yu. Kozlovskaya — concept and design of study, collection of material, text writing; A.M. Urbanovych — supervision, critical review and editing of the manuscript; F.V. Laniush — literature search, data analysis, text editing.

Козловська Х.Ю., Урбанович А.М., Ланюш Ф.В.

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

Цукровий діабет 2-го типу в Україні за умов війни: голод, метаболічне програмування та міжпоколінні наслідки для здоров'я (2022–2024)

Резюме. Актуальність. Умови, подібні до голоду, що виникли внаслідок російського вторгнення в Україну у 2022 році, спричинили гостру гуманітарну кризу з серйозними довгостроковими наслідками для метаболічного здоров'я населення. Спираючись на концепцію DONaD та історичні дані про Голодомор (1932–1933), автори досліджують зв'язок між воєнним продовольчим дефіцитом та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) в Україні у 2022–2024 роках. **Матеріали та методи.** У цьому наративному огляді синтезовано дані національних медичних записів, регіональних лікарняних звітів, оцінок гуманітарних організацій (Всесвітня продовольча програма, ЮНІСЕФ, «Лікарі без кордонів»), когортних досліджень новонароджених у трьох перинатальних центрах України та рецензованої літератури щодо метаболічних наслідків, пов'язаних із голодом. Пошук здійснювали в базах PubMed, Scopus, Web of Science та Embase, а також в офіційних звітах МОЗ України та міжнародних гуманітарних організацій. **Результати.** У лікарнях східних і південних областей зафіксовано зростання частоти вперше встановленого діагнозу ЦД2 на 25–30 % у середині 2022 — кінці 2023 року. До 80 % хворих на діабет у зонах конфлікту були змушені самостійно купувати ліки через руйнування системи охорони здоров'я. Когортні дані (n = 1500+) трьох перинатальних центрів продемонстрували підвищені

індекси HOMA-IR, знижений рівень С-пептиду та ранні ознаки метаболічного синдрому в немовлят до 12 місяців. У Маріуполі частота гестаційного діабету перевищила 40 %, а індекс маси тіла у вагітних жінок знизився на 3–6 кг/м². У Харкові за допомогою програм скринінгу встановили 45% збільшення випадків переддіабету й підвищений рівень глюкози натще у дітей віком 5–10 років. Виявлені біологічні механізми, як-от порушення розвитку β-клітин підшлункової залози, активація «ощадливого» фенотипу, хронічне запалення низького ступеня, дисрегуляція гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі та мітохондріальна дисфункція, зумовлені недоїданням у пренатальному та ранньому постнатальному періодах. **Висновки.** Поеднання голоду, хронічного психосоціального стресу та руйнування системи охорони здоров'я прискорило розвиток ЦД2 і створило умови для міжпоколінної метаболічної епідемії в Україні. Необхідні невідкладні довгострокові стратегії охорони громадського здоров'я, які поєднуюватимуть нутритивну реабілітацію, ранній метаболічний скринінг та психологічну підтримку, щоб запобігти кризі хронічних захворювань у наступні десятиліття.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; голод; Україна; гіпотеза DONaD; епігенетика; війна; метаболічний синдром; огляд

Черняєва А.О.^{1,2}, Микитюк М.Р.¹, Караченцев Ю.І.^{1,2}¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Синдром інсулінорезистентності і порушення глюкозного гомеостазу у хворих на первинну хронічну подагру

Резюме. Актуальність. За результатами популяційних досліджень, гіперурикемію (ГУ) визнано фактором ризику інсулінорезистентності (ІР), предіабету і цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Встановлено, що підвищення сироваткової концентрації сечової кислоти (СК) на 1 мг/дл призводить до збільшення ризику ЦД 2-го типу на 17 %. **Мета:** вивчити особливості проявів синдрому інсулінорезистентності у хворих на первинну хронічну подагру (ПХП), її зв'язок з гіперурикемією та ураженням суглобів для встановлення хронологічного зв'язку між окремими компонентами метаболічного синдрому (МС) і розвитком хронічного подагричного артриту. **Матеріали та методи.** Обстежено 92 хворі на ПХП з МС. Сформовано три групи хворих чоловічої статі: 1-ша група (n = 11) — з індексом НОМА-ІР $\leq 2,7$ ум.од.; 2-га група (n = 13) — з індексом НОМА-ІР $> 2,7$ ум.од.; 3-тя група (n = 25) — з ЦД 2-го типу. Групу порівняння становили хворі на МС без ПХП (n = 46). **Результати.** Частота МС у хворих на ПХП становила 78,3 %. ЦД 2-го типу діагностували у кожного другого хворого на ПХП і у кожного 15-го хворого на МС. Для хворих на ПХП за відсутності ІР і порушень глюкозного гомеостазу (ПГГ) типовим був інтермітуючий перебіг захворювання з чергуванням рідких суглобових атак і тривалих періодів ремісії; для хворих з ІР і ЦД 2-го типу — тяжкий хронічний перебіг захворювання з високим рівнем урикемії, частими затяжними суглобовими атаками із залученням більшої кількості суглобів. Наведені математичні моделі апроксимації вказують на різучі відхилення параметрів глюкозного гомеостазу у хворих на ПХП з ІР і ЦД 2-го типу порівняно з хворими на ПХП без ІР і ПГГ, які потребують залучення більш складних компенсаторних механізмів, спрямованих на їх підтримку. **Висновки.** У хворих на ПХП рівень урикемії і період тривалості ГУ визначають дисперсію параметрів глюкозного гомеостазу і є предикторами розвитку його порушень.

Ключові слова: сечова кислота; гіперурикемія; первинна хронічна подагра; інсулінорезистентність; метаболічний синдром; цукровий діабет 2-го типу; кардіоваскулярний ризик

Вступ

За результатами популяційних досліджень, гіперурикемію (ГУ) визнано фактором ризику інсулінорезистентності (ІР), предіабету і цукрового діабету (ЦД) 2-го типу [1–3]. Встановлено, що підвищення сироваткової концентрації сечової кислоти (СК) на 1 мг/дл призводить до збільшення ризику ЦД 2-го типу на 17 % [4]. Метааналіз 38 досліджень показав, що поширеність ЦД 2-го типу серед хворих на ГУ та подагру становить 19,10 і 16,7 % відповідно [5].

На сьогодні основними постулатами, що доводять значення ГУ в патогенезі ЦД 2-го типу, є: ГУ передують розвитку ЦД 2-го типу за даними епідеміологічних досліджень [4]; спровокована фруктозою експериментальна ГУ призводить до розвитку ІР у щурів [6]; на фруктозозалежних і фруктозозалежних експериментальних моделях метаболічного синдрому (МС) доведено зменшення проявів ІР при зниженні сироваткової концентрації СК [6, 7]; встановлено клітинні механізми індукції СК ЦД [8]; зниження сироваткової

концентрації СК зменшує прояви ІР в осіб з ГУ [9], що не доведено в осіб, яким вводили високі дози фруктози [10]. Однак завжди потрібно бути відкритим до того, що висунута гіпотеза може виявитися неспроможною і потребувати додаткових досліджень, спрямованих на її спростування. З огляду на це дослідження, спрямовані на вивчення причинно-наслідкового зв'язку між ГУ і порушеннями глюкозного гомеостазу (ПГГ), досі залишаються актуальними.

Мета дослідження: вивчити особливості проявів синдрому ІР у хворих на первинну хронічну подагру (ПХП), її зв'язок з ГУ та ураженням суглобів для встановлення хронологічного зв'язку між окремими компонентами МС і розвитком хронічного подагричного артриту (ХПА).

Матеріали та методи

Дослідження проведено відповідно до основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини та вимог належної клінічної практики.

Обстежено 92 хворі на ПХП з МС, що перебували на стаціонарному лікуванні в ревматологічному відділенні КНП «Міська лікарня № 28» Харківської міської ради. З метою виключення впливу статі на конкурентні ефекти глікемії й інсулінемії на ниркову екскрецію СК і, як наслідок, сироваткову концентрацію СК були сформовані три групи хворих на ПХП чоловічої статі ($n = 49$) з ІР і ЦД 2-го типу, репрезентативні за віком і загальною тривалістю ПХП ($T_{\text{ПХП}}$): 1-ша група ($n = 11$) — з індексом $\text{HOMA-IR} \leq 2,7$ ум.од.; 2-га група ($n = 13$) — з індексом $\text{HOMA-IR} > 2,7$ ум.од.; 3-тя група ($n = 25$) — з ЦД 2-го типу. У дослідження включалися хворі, які не приймали цукрознижувальні лікарські засоби. Групу порівняння становили хворі на МС без ПХП та іншого запального процесу імунного генезу репрезентативного віку і статі ($n = 46$), що перебували на лікуванні в клініці ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Антропометричні дослідження: вимірювали обвід талії (ОТ, см) і обвід стегон (ОС, см), розраховували індекс маси тіла (IMT , кг/м^2).

МС діагностували за критеріями IDF (2006 р.) [11]. Кардіоваскулярний ризик (КВР) оцінювали за шкалами SCORE і PROCAM [12]. Розраховували 10-річний ризик смертельних і нефатальних серцево-судинних захворювань (ССЗ) за шкалою HeartScore, яка базується на діаграмах ризику SCORE-2 та SCORE2-OP [13].

Рівень артеріального тиску (АТ) вимірювали на плечовому сегменті лівої верхньої кінцівки на рівні серця за допомогою автоматичного сфігмоманометра (OMRON Corporation, Японія) з манжетою відповідного розміру. Вимірювання проводили після 5–10 хв перебування хворого в стані спокою в положенні сидячи. Рівень систолічного (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) розраховували як середнє двох послідовних вимірювань. Артеріальну гіпертензію (АГ) діагностували за рівня АТ $> 140/90$ мм рт.ст. [14].

Оцінку стану глюкозного гомеостазу (ГГ) здійснювали згідно з рекомендаціями ADA 2024 р. [15]. Рівень глікемії натще (ГКн, ммоль/л) визначали в плазмі венозної крові глюкозооксидазним методом на аналізаторі Biosen C-line (EKF, Німеччина). Для діагностики порушення толерантності до глюкози (ПТГ) проводили стандартний пероральний тест толерантності до глюкози 75 г.

Аналіз біохімічних параметрів венозної крові, отриманої натще, включав: вимірювання рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c} , %) фотоколориметричним методом; рівня загального холестерину (ЗХС, ммоль/л) і тригліцеридів (ТГ, ммоль/л) колориметричним методом; холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ, ммоль/л) — методом осадження; сироваткової концентрації СК (мкмоль/л) колориметричним методом. Під ГУ розуміли сироваткову концентрацію СК > 416 мкмоль/л для чоловіків [16]. Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС-ЛПНЩ, ммоль/л) і холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (мкмоль/л) визначали розрахунковим методом за формулами Фридвальда [17]. Рівні імунореактивного інсуліну (ІРІ), С-пептиду та високочутливого С-реактивного білка (hs-СРБ, нг/мл) у крові визначали імунохемілюмінесцентним методом за допомогою наборів ELISA (DRG Diagnostics, США).

Оцінювали вираженість ІР (HOMA2-IR), чутливість тканин до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози ($\text{HOMA2-\%S}$) та функцію панкреатичних β -клітин ($\text{HOMA2-\%B}$) за допомогою калькулятора HOMA2 версії 2.2 (<http://www.dtu.ox.ac.uk/index.php?maindoc=/homa/index.php>, Diabetes Trials Unit, University of Oxford, Oxford, UK) [18].

Отримані дані оброблено за допомогою Microsoft Windows 7 Home PromOA, Dell xPCG3, ключ продукту V6CTX-V486D-RQFQR-P9472-TG943, X16-96072. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США), Serial number: ZZS999000009906307DEMO-5. Нормальність розподілу змінних перевіряли за допомогою критеріїв Колмогорова — Смирнова. Для статистичної оцінки розбіжностей між емпіричними і теоретичними частотами варіаційного ряду застосовували критерій χ^2 -квадрат (χ^2) з поправкою Yates. Для порівняння декількох груп з ненормальним розподілом змінних застосовували критерій Уїлкоксона — Манна — Уїтні, з нормальним розподілом змінних — непарний критерій Стюдента. Зв'язок між кількісними змінними встановлювали за допомогою кореляційного аналізу за Спірманом (r_s). Асоціації між залежними і незалежними змінними аналізували методом покрокового багатфакторного регресійного аналізу, результати якого подані у вигляді таблиць і включають такі характеристики моделей, як коефіцієнт регресії (В), стандартизований коефіцієнт регресії (β) і коефіцієнт детермінації (R^2). Перевірка нульових гіпотез проведена на рівні значущості $P \leq 0,05$. Отримані результати подано в таблицях у вигляді $\bar{X} \pm s$; [Min-Max], де $\bar{X}$ — середнє арифметичне, s — стандартне відхилення, Me — медіана, Min — мінімальне значення показника у вибірці, Max — максимальне значення показника у вибірці.

Результати

Серед загалу хворих на подагру МС [11] діагностовано у 78,3 % (n = 72), що відповідає світовій тенденції (60–82 %) [19, 20].

На першому етапі дослідження проводили порівняльний аналіз частоти компонентів МС та сумарного КВР за шкалами SCORE і PROCAM між досліджуваними групами, результати якого наведено в табл. 1.

Встановлено, що в основній групі частота порушень ГГ (ПГГ), ішемічної хвороби серця (ІХС), АТ $\geq 130/85$ мм рт.ст., ожиріння, зокрема абдомінального (АО), значуще вища, ніж в групі порівняння. В основній групі також спостерігалися значуще вищі рівні ХС-ЛПВЩ, ТГ, ХС-ЛПНЩ та hs-СРБ у крові, ніж у групі порівняння. Аналіз залежності частоти коморбідності у хворих основної групи від $T_{\text{ПХП}}$ показав наявність тенденції до підвищення ІМТ зі зростанням $T_{\text{ПХП}}$ ($P < 0,06$). Частота АО у хворих на ПХП збільшувалася з $T_{\text{ПХП}}$ незалежно від статі й віку ($P < 0,02$). У 54,2 % (n = 39) досліджуваних основної групи ПХП маніфестувала у віці до 50 років. У 84,7 % (n = 61) досліджуваних спостерігався типовий дебют захворювання з ураження І плюсно-фалангового суглоба ступні та у 11 % (n = 8) — з ураження фалангових суглобів кисті. У 43,1 % (n = 31) обстежених спостерігався хронічний тофусний артрит, у 46,9 % (n = 41) — ХПА. Частота загострень ХПА в середньому становила 3 за рік і коливалася від 1 до 12. При цьому у 43,1 % хворих (n = 31) відбувалося більше ніж 3 загострення на рік, у 6,9 % (n = 5) — щомісяця. Тривалість загострення ХПА в середньому становила 6 тижнів. У патологічний процес у досліджуваних в середньому було залучено 6 (1,0–16) суглобів. Частота сечокам'яної хвороби (СКХ), асоційованої з ПХП, становила 43,1 % (n = 31), у 9,7 % (n = 3) обстеже-

них її діагностували до маніфестації ПХП. Уратзнижувальну терапію алопуринолом 100–300 мг/добу отримували 43,1 % (n = 31) хворих, фебуксостатом 40–120 мг/добу — 20,8 % (n = 15) хворих.

Ожиріння в основній групі діагностували у 68,1 % хворих проти 39,1 % у групі порівняння ($\chi^2 = 8,43$; $P < 0,001$). У інших представників досліджуваних груп ІМТ відповідав надлишковій масі тіла — 28,8 [25,2–29,3] та 27,1 [25,1–28,7] кг/м² відповідно. Частка хворих на ожиріння II і III ступеня в основній групі становила 37,5 %, тоді як у групі порівняння — 15,2 % ($\chi^2 = 5,75$; $P < 0,017$). Частота АО також була вища в основній групі (87,8 %), ніж у групі порівняння (39,1 %) ($\chi^2 = 3,98$; $P < 0,047$).

В основній групі співвідношення хворих без/з ПГГ становило 1 : 1,8, у групі порівняння — 9,2 : 1. Тобто у кожного другого хворого на ПХП було діагностовано ПГГ різного ступеня вираженості, тоді як у групі порівняння — у кожного дев'ятого. ЦД 2-го типу діагностували у кожного другого хворого на ПХП і у кожного 15-го хворого на МС.

Частота ІХС в основній групі була значуще вища, ніж у групі порівняння ($\chi^2 = 4,46$; $P < 0,035$). У п'яти (6,9 %) представників основної групи в анамнезі був інфаркт міокарда (ІМ) і у чотирьох (5,6 %) — гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). У групі порівняння були відсутні хворі з ІМ і ГПМК в анамнезі.

Як мінімум один додатковий компонент МС було виявлено у всіх обстежених. У 29,2 % (n = 21) хворих основної групи і у 6,5 % (n = 3) групи порівняння були наявні усі п'ять додаткових компонентів МС ($\chi^2 = 7,54$; $P < 0,007$). Значуще більша кількість представників основної групи проти групи порівняння мала більше ніж три додаткових компоненти МС — 37 (51,4 %) і 14 (30,4 %) відповідно ($\chi^2 = 4,20$; $P < 0,041$).

Таблиця 1. Структура компонентів МС і сумарний КВР у хворих досліджуваних груп, n (%), Ме [Min-Max]

Параметр	Основна група, n = 72	Група порівняння, n = 46	P-значення
Вік, років (чоловіки)	49,0 $\pm$ 9,5	48,3 $\pm$ 11,2	< 0,1
АТ $\geq 130/85$ мм рт.ст., n (%)	68 (94,4)	31 (67,4)	< 0,001
ПГГ, n (%)	39 (54,2)	5 (10,8)	< 0,001
ПТГ, n (%)	5 (6,9)	2 (4,3)	< 0,86
ЦД 2-го типу, n (%)	34 (47,2)	3 (6,5)	< 0,001
ІХС, n (%)	21 (29,2)	5 (10,9)	< 0,035
Ожиріння, n (%)	49 (68,1)	18 (39,1)	< 0,004
АО, n (%)	43 (87,8)	18 (39,1)	< 0,047
ХС-ЛПВЩ < 1,0 ммоль/л, n (%)	48 (66,8)	10 (21,7)	< 0,001
ТГ > 1,7 ммоль/л, n (%)	58 (80,6)	26 (56,5)	< 0,01
ХС-ЛПНЩ > 3,0 ммоль/л, n (%)	61 (84,7)	27 (58,7)	< 0,004
Тютюнокуріння, n (%)	25 (34,7)	14 (30,4)	< 0,78
ОТ, см	108,0 [95,0–127,0]	100,0 [94,0–118,0]	< 0,001
ІМТ, кг/м ²	33,1 [29,0–44,1]	32,8 [29,5–42,7]	< 0,1
hs-СРБ, нг/мл	3,80 [1,56–6,75]	1,56 [1,15–3,4]	< 0,05
SCORE, %	7,0 [3,8–9,2]	2,8 [1,7–5,1]	< 0,05
PROCAM, %	13,5 [6,7–23,4]	11,8 [6,8–16,9]	< 0,01

Сумарний 10-річний КВР за шкалами SCORE і PROCAM виявився значуще вищим у чоловіків основної групи, ніж у групі порівняння (табл. 1). Гіпертригліцеридемія, гіпо- α -холестеринемія і підвищений рівень ХС-ЛПНЩ значуще частіше виявлялися у хворих основної групи, ніж у групі порівняння. Встановлено наявність дуже слабкої кореляції між рівнем hs-СРБ і сумарним 10-річним КВР за шкалами PROCAM і SCORE в обох досліджуваних групах: $r_s = 0,11$, $P > 0,05$; $r_s = 0,12$, $P > 0,05$, та $r_s = 0,16$, $P > 0,05$; $r_s = -0,14$, $P > 0,05$. Зв'язок між сироватковою концентрацією СК і сумарним 10-річним КВР за шкалою PROCAM був середньої ($r_s = 0,58$; $P < 0,01$) і помірної ($r_s = 0,42$; $P < 0,01$) сили відповідно; за шкалою SCORE — помірної сили ($r_s = 0,36$, $P < 0,05$, і $r_s = 0,32$; $P < 0,05$, відповідно). Такі особливості кореляції можна пояснити зв'язком між сироватковою концентрацією СК і рівнем ТГ у крові

незалежно від наявності МС або ПХП у досліджуваних. Крім цього, наявність у хворого гіпертригліцеридемії також значуще підвищує сумарний 10-річний КВР за шкалою PROCAM ($P < 0,01$).

На наступному етапі дослідження проводили порівняльний аналіз клінічних і біохімічних параметрів у хворих на ПХП між досліджуваними групами з урахуванням наявності ІР і ПГТ, результати якого подані в табл. 2.

Встановлено, що за віком і тривалістю ПХП досліджувані групи значуще не відрізнялися. Для хворих 1-ї групи типовим був інтермітуючий перебіг ПХП з чергуванням гострих нападів і тривалих періодів ремісії. Для хворих 2-ї і 3-ї груп був притаманний хронічний перебіг захворювання — частка хворих з ХПА становила 69,3 та 56,0 % відповідно. Кількість уражених суглобів у хворих 2-ї і 3-ї груп, у яких індекс НОМА2-IR був значуще

Таблиця 2. Клінічні та біохімічні параметри у хворих на ПХП з урахуванням ІР і ЦД 2-го типу ($\bar{X} \pm s$)

Параметр	Група 1, n = 11	Група 2, n = 13	Група 3, n = 25	P-значення
Вік, роки	46,1 $\pm$ 9,3	50,1 $\pm$ 10,1	48,6 $\pm$ 10,8	—
T _{ПХП} , роки	9,7 $\pm$ 1,4	10,8 $\pm$ 1,5	9,6 $\pm$ 1,1	—
Перебіг подагри: — напади артриту, n (%) — кількість нападів артриту, n/рік — ХПА, n (%)	8 (72,7) 2,1 $\pm$ 0,8 3 (27,3)	4 (30,7) 4,2 $\pm$ 1,6 9 (69,3)	11 (56,0) 4,0 $\pm$ 1,6 14 (56,0)	— $P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ —
Кількість уражених суглобів	6,5 $\pm$ 2,6	10,9 $\pm$ 5,3	9,2 $\pm$ 3,8	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$
СКХ, n (%)	6 (54,5)	7 (61,5)	18 (72,0)	—
САТ, мм рт.ст.	138,6 $\pm$ 12,4	142,4 $\pm$ 11,3	156,2 $\pm$ 18,8	$P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
ДАТ, мм рт.ст.	82,6 $\pm$ 7,6	92,6 $\pm$ 9,4	98,4 $\pm$ 10,2	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
ІМТ, кг/м ²	29,8 $\pm$ 4,3	31,4 $\pm$ 4,1	33,1 $\pm$ 3,2	—
ОТ, см	103,4 $\pm$ 6,9	106,4 $\pm$ 6,3	110,8 $\pm$ 7,4	$P_2 < 0,05$
СК крові, мкмоль/л	408,3 $\pm$ 40,3	506,1 $\pm$ 72,1	528,3 $\pm$ 78,1	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
ГКн, ммоль/л	5,30 $\pm$ 0,4	4,9 $\pm$ 0,4	7,6 $\pm$ 0,5	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
HbA _{1c} , %	5,4 $\pm$ 0,6	5,2 $\pm$ 0,5	7,57 $\pm$ 0,4	$P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
ІРІ, мкОд/мл	11,8 $\pm$ 1,6	28,6 $\pm$ 2,5	37,2 $\pm$ 3,8	$P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$
НОМА2-%В, ум.од.	78,4 $\pm$ 15,0	123,3 $\pm$ 26,12	233,2 $\pm$ 80,43	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$ $P_3 < 0,05$
НОМА2-%S, ум.од.	64,8 $\pm$ 12,9	38,3 $\pm$ 11,8	29,5 $\pm$ 7,0	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$
НОМА2-IR, ум.од.	2,53 $\pm$ 0,42	5,91 $\pm$ 1,01	6,30 $\pm$ 0,96	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,01$
ЗХС, ммоль/л	5,64 $\pm$ 0,88	5,46 $\pm$ 1,05	5,85 $\pm$ 1,03	—
ХС-ЛПВЩ, ммоль/л	1,21 $\pm$ 0,34	1,07 $\pm$ 0,24	0,86 $\pm$ 0,53	$P_2 < 0,05$
ТГ, ммоль/л	1,76 $\pm$ 0,31	2,48 $\pm$ 0,68	3,16 $\pm$ 0,41	$P_1 < 0,01$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,01$

вищим щодо 1-ї групи, була значуще більшою, ніж у хворих 1-ї групи ($P < 0,05$ і $P < 0,05$ відповідно). Крім того, у хворих 2-ї і 3-ї груп щорічна кількість нападів артрити виявилася значуще більшою, ніж у хворих 1-ї групи ($P < 0,01$ і $P < 0,01$ відповідно). За відсутності статистично значущих відмінностей в $T_{\text{ПХП}}$ між досліджуваними групами у хворих 2-ї і 3-ї груп відмічається більш тяжкий перебіг захворювання, що дозволяє пов'язати це з наявністю ІР. Як видно з табл. 2, у хворих з гіперінсулінемією (ГІ) ХПА наявний більше ніж у половини представників 2-ї і 3-ї груп, а у випадку інтермітуючого клінічного перебігу щорічна кількість суглобових атак була удвічі більшою, ніж у хворих 1-ї групи. Суглобові атаки у хворих 2-ї і 3-ї груп мали затяжний перебіг із залученням більшої кількості суглобів порівняно з хворими 1-ї групи. Більш агресивний перебіг ПХП у хворих 2-ї і 3-ї груп з ГІ пояснювали значуще більш високою сироватковою концентрацією СК, ніж у хворих 1-ї групи. Урикозуричний ефект гіперглікемії [21] у хворих 3-ї групи пригнічується ГІ, яка в цій групі найбільш виражена. У хворих 2 і 3 груп спостерігається зниження чутливості тканин до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози і підвищення функції панкреатичних β -клітин щодо хворих 1-ї групи. Значуще підвищення функції панкреатичних β -клітин розглядали як адаптивну реакцію організму за ГУ на зростаючу потребу в інсуліні внаслідок зниження чутливості тканин до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози.

Для оцінки значення ГУ в генезі ПГГ за ПХП проводили кореляційний аналіз між параметрами ГГ і сироватковою концентрацією СК. Встановлено, що рівень ГКн хворих на ПХП загалом нелінійно позитивно з помірною силою асоціюється з сироватковою концентрацією СК ($r_s = 0,36$; $P < 0,003$) і ІРІ ($r_s = 0,48$;

$P < 0,001$). Визначено, що зниження чутливості тканин до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози у досліджуваних груп відбувається лінійно пропорційно зростанню сироваткової концентрації СК ($r_s = 0,43$; $P < 0,04$). Аналіз кривих апроксимації показав, що максимальне зниження індексу НОМА2-S% у хворих на ПХП відбувається в діапазоні сироваткової концентрації СК 480–530 мкмоль/л з наступною стабілізацією. З'ясовано, що у хворих на ПХП індекс НОМА2-%В нелінійно негативно з помірною силою корелює з індексом НОМА2-S% ($r_s = -0,45$; $P < 0,001$). Визначено, що у хворих на ПХП індекс НОМА2-ІР лінійно позитивно з помірною силою корелює з сироватковою концентрацією СК ($r_s = 0,43$; $P < 0,003$).

Цікаво, що в одних хворих за незначної $T_{\text{ПХП}}$ і високої сироваткової концентрації СК відсутні ПГГ, тоді як у інших за значної $T_{\text{ПХП}}$ і помірної сироваткової концентрації СК вони розвиваються. На підставі цих спостережень було висунуто гіпотезу, згідно з якою на стан ГГ у хворих на ПХП впливає не стільки $T_{\text{ПХП}}$, скільки тривалість періоду ГУ ($T_{\text{ГУ}}$). Для встановлення правомочності цієї гіпотези за допомогою багатофакторного регресійного аналізу у хворих на ПХП без ПГГ ($n = 33$) вивчали вплив вікового фактора, періоду $T_{\text{ГУ}}$ і вираженості ГУ на дисперсію досліджуваних параметрів стану ГГ, результати якого наведені в табл. 3.

Встановлено, що модель 1 пояснює 61,5 % дисперсії рівня ГКн ($P < 0,0001$), модель 2 — 63,0 % дисперсії індексу НОМА2-S% ($P < 0,001$), модель 3 — 65,5 % дисперсії індексу НОМА2-B% ($P < 0,0001$) і модель 4 — 66,1 % дисперсії індексу НОМА2-ІР ($P < 0,0001$). $T_{\text{ГУ}}$ за величиною t у всіх моделях виступає незалежною змінною, що визначає дисперсію досліджуваних залежних змінних, які характеризують стан ГГ.

Таблиця 3. Результати багатофакторного регресійного аналізу

Змінна		Статистичний показник			
Залежна	Незалежна	B	β	t	P-значення
ГКн	Модель 1				
	Вік _{маніфестПХП}	0,004	0,002	1,96	0,06
	СК крові	0,04	0,006	7,1	0,002
	$T_{\text{ГУ}}$	0,15	0,03	15,6	0,0001
НОМА2-%S	Модель 2				
	Вік _{маніфестПХП}	0,1	0,06	1,37	0,18
	СК крові	-0,04	0,005	-9,2	0,01
	$T_{\text{ГУ}}$	1,18	0,34	11,5	0,001
НОМА2-%B	Модель 3				
	Вік _{маніфестПХП}	0,12	0,11	1,1	0,29
	СК крові	1,86	0,43	4,5	0,0001
	$T_{\text{ГУ}}$	2,74	0,65	6,8	0,0001
НОМА2-ІР	Модель 4				
	Вік _{маніфестПХП}	0,02	0,004	0,1	0,93
	СК крові	0,02	0,007	3,5	0,003
	$T_{\text{ГУ}}$	1,04	0,31	14,3	0,0001

Обговорення

ГУ і подагра тісно співіснують з МС [22, 23]. У загальній популяції Сполучених Штатів Америки поширеність МС перевищила 71 % серед хворих на подагру віком 40 років і старше [22] порівняно із загальною поширеністю 22 % серед усіх дорослих американців за той самий період часу [24]. Аналогічним чином, поширеність МС має тенденцію до поступового зростання зі збільшенням сироваткової концентрації СК, досягаючи майже 90 % серед жінок з концентрацією більше за 10 мг/дл [25]. Загально визнано, що пацієнти з подагрою несуть високий тягар супутніх захворювань, включаючи АГ (74 %), хронічну хворобу нирок 2-ї стадії і вище (71 %), ожиріння (53 %), ЦД (26 %), ІМ (14 %) та серцеву недостатність (11 %) [26], які в два-три рази частіше зустрічаються у хворих на подагру порівняно з тими, хто не страждає на цю хворобу.

Розраховані сумарні ризики ССЗ за шкалами SCORE і PROCAM для хворих на ПХП у поєднанні з МС є порівнянними з результатами, отриманими іншими авторами [27, 28]. Тобто ПХП слід розглядати як мультидисциплінарну патологію з високим КВР. У хворих на ПХП у поєднанні з МС високий КВР може бути обумовлений дисліпідемією, яка тісно корелює з вираженістю ГУ [29].

На думку деяких авторів, ГУ є незалежним фактором розвитку ГІ, яка передуює розвитку ЦД 2-го типу [30]. Серед можливих механізмів, які визначають діабетогенні ефекти СК, може бути опосередковане нею хронічне низькоінтенсивне запалення, для якого притаманні гіперпродукція прозапальних цитокінів, що знижують чутливість тканин до інсулін-опосередкованого засвоєння глюкози та індукують запалення в панкреатичних β-клітинах і оксидативний стрес [31, 32]. У свою чергу, ПГГ суттєво впливають на рівень урикемії. Так, за ГІ відбувається зниження ренальної екскреції СК, а рівень урикемії підвищується [33], що може справляти негативний вплив на перебіг подагри, зокрема у хворих на ЦД 2-го типу [34]. ГУ в осіб з ГІ може виникати внаслідок як стимуляції інсуліном реабсорбції СК в проксимальних канальцях нефрона, так і зниження канальцевої секреції СК шляхом конкурентної блокади рецепторів молочної кислоти [35]. F. Facchini та співавт. встановили, що у здорових ренальний кліренс СК знижується пропорційно зростанню ІР, що призводить до розвитку ГУ [36]. Доведено, що гостра еуглікемічна ГІ знижує фракційну екскрецію СК на 26 % у здорових, що вказує на здатність інсуліну пригнічувати її ниркову екскрецію [37]. Крім цього, показано, що ГУ спричиняє ІР, впливаючи на сигнальні шляхи інсуліну [38, 39]. Це дозволило авторам висунути гіпотезу модулюючого впливу ІР на рівні нирок на сироваткову концентрацію СК.

Таким чином, загалом у хворих на ПХП висока частота традиційних факторів ризику і МС (АО, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, ПГГ тощо) обумовлює наявність підвищеного кардіоваскулярного ризику, оціненого за шкалами SCORE і PROCAM [40]. Проведене дослідження актуалізує погляд на ПХП як на мультидисциплінарну патологію з висо-

ким КВР. Наведені математичні моделі апроксимації вказують на разючі відхилення параметрів ГГ у хворих на ПХП з ІР і ЦД 2-го типу порівняно з хворими на ПХП без ІР і ПГГ, які потребують залучення більш складних компенсаторних механізмів, спрямованих на їх підтримку.

Висновки

Частота метаболічного синдрому у хворих на первинну хронічну подагру становила 78,3 %. Цукровий діабет 2-го типу діагностували у кожного другого хворого на первинну хронічну подагру і у кожного 15-го хворого на метаболічний синдром.

Для хворих на первинну хронічну подагру за відсутності інсулінорезистентності і порушень глікозного гомеостазу типовим є інтермітуючий перебіг захворювання з чергуванням рідких суглобових атак і тривалих періодів ремісії; для хворих з інсулінорезистентністю і цукровим діабетом 2-го типу — тяжкий хронічний перебіг захворювання з високим рівнем урикемії, частими затяжними суглобовими атаками із залученням більшої кількості суглобів.

У хворих на первинну хронічну подагру рівень урикемії і період тривалості гіперурикемії визначають дисперсію параметрів глікозного гомеостазу і є предикторами розвитку його порушень.

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

Внесок авторів. Караченцев Ю.І., Микитюк М.Р. — концепція та дизайн дослідження; Черняєва А.О. — збір та обробка матеріалу, написання тексту, редагування тексту.

Список літератури

1. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, et al. Hyperuricemia in young adults and risk of insulin resistance, prediabetes, and diabetes: a 15-year follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(2):108–16. doi: 10.1093/aje/kws002.
2. Juraschek SP, McAdams-Demarco M, et al. Temporal relationship between uric acid concentration and risk of diabetes in a community-based study population. *Am J Epidemiol.* 2014;179(6):684–91. doi: 10.1093/aje/kwt320.
3. Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One.* 2013;8(2):e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864.
4. Ismail L, Materwala H, Al Kaabi J. Association of risk factors with type 2 diabetes: A systematic review. *Comput Struct Biotechnol J.* 2021;19:1759–1785. doi: 10.1016/j.csbj.2021.03.003.
5. Jiang J, Zhang T, Liu Y, et al. Prevalence of Diabetes in Patients with Hyperuricemia and Gout: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Diab Rep.* 2023;23(6):103–117. doi: 10.1007/s11892-023-01506-2.
6. Ng HY, Lee YT, Kuo WH, et al. Alterations of Renal Epithelial Glucose and Uric Acid Transporters in Fructose Induced Metabolic Syndrome. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(6):1822–1831. doi: 10.1159/000495814.

7. Battelli MG, Bortolotti M, Polito L, et al. The role of xanthine oxidoreductase and uric acid in metabolic syndrome. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2018;1864(8):2557-2565. doi: 10.1016/j.bba-dis.2018.05.003.
8. Cicerchi C, Li N, Kratzer J, et al. Uric acid-dependent inhibition of AMP kinase induces hepatic glucose production in diabetes and starvation: evolutionary implications of the uricase loss in hominids. *FASEB J.* 2014;28(8):3339-50. doi: 10.1096/fj.13-243634.
9. Ogino K, Kato M, Furuse Y, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail.* 2010;3(1):73-81. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.868604.
10. Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, et al. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes (Lond).* 2010;34(3):454-61. doi: 10.1038/ijo.2009.259.
11. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome — a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x.
12. Uthoff H, Staub D, Socrates T, et al. PROCAM-, FRAMINGHAM-, SCORE- and SMART-risk score for predicting cardiovascular morbidity and mortality in patients with overt atherosclerosis. *Vasa.* 2010;39(4):325-33. doi: 10.1024/0301-1526/a000057.
13. SCORE2-OP working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2-OP risk prediction algorithms: estimating incident cardiovascular event risk in older persons in four geographical risk regions. *Eur Heart J.* 2021;42(25):2455-2467. doi: 10.1093/eurheartj/ehab312.
14. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2019;72(2):160. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2018.12.004.
15. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002.
16. Sui X, Church TS, Meriwether RA, et al. Uric acid and the development of metabolic syndrome in women and men. *Metabolism.* 2008;57(6):845-52. doi: 10.1016/j.metabol.2008.01.030.
17. Sahebkar A, Serban MC, Penson P, et al. Lipid and Blood Pressure Meta-analysis Collaboration (LBPMC) Group. The Effects of Tamoxifen on Plasma Lipoprotein(a) Concentrations: Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs.* 2017;77(11):1187-1197. doi: 10.1007/s40265-017-0767-4.
18. Li L, Zhong H, Shao Y, et al. Association between the homeostasis model assessment of insulin resistance and coronary artery calcification: a meta-analysis of observational studies. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1271857. doi: 10.3389/fendo.2023.1271857.
19. Doualla-Bija M, Lobe Batchama Y, Moutchia-Suh J, et al. Prevalence and characteristics of metabolic syndrome in gout patients in a hospital setting in sub-Saharan Africa. *Diabetes Metab Syndr.* 2018;12(6):1007-1011. doi: 10.1016/j.dsx.2018.06.015.
20. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med.* 2020;80:1-11. doi: 10.1016/j.ejim.2020.07.006.
21. Lytvyn Y, Škrtić M, Yang GK, et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2015;308(2):F77-83. doi: 10.1152/ajprenal.00555.2014.
22. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum.* 2007;57(1):109-15. doi: 10.1002/art.22466.
23. Abbasi F, Okeke Q, Reaven GM. Evaluation of fasting plasma insulin concentration as an estimate of insulin action in nondiabetic individuals: comparison with the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). *Acta Diabetol.* 2014;51(2):193-7. doi: 10.1007/s00592-013-0461-2.
24. Tan L, Liu Y, Liu J, et al. Associations of individual and mixture exposure to volatile organic compounds with metabolic syndrome and its components among US adults. *Chemosphere.* 2024;347:140683. doi: 10.1016/j.chemosphere.2023.140683.
25. Du L, Zong Y, Li H, Wang Q, Xie L, Yang B, Pang Y, Zhang C, Zhong Z, Gao J. Hyperuricemia and its related diseases: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024;9(1):212. doi: 10.1038/s41392-024-01916-y. PMID: 39191722; PMCID: PMC11350024.
26. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. *Am J Med.* 2012;125(7):679-687.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.
27. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al. MRFIT Research Group. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med.* 2008;168(10):1104-10. doi: 10.1001/archinte.168.10.1104.
28. Singh JA, Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum.* 2020 Jun;50(3S):S11-S16. doi: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008.
29. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med.* 2017;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9. PMID: 28669352; PMCID: PMC5494879.
30. Yoshida Y, Chen Z, Baudier RL, et al. Sex Differences in the Progression of Metabolic Risk Factors in Diabetes Development. *JAMA Netw Open.* 2022;5(7):e222070. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.22070.
31. Alem MM. Allopurinol and endothelial function: A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovasc Ther.* 2018;36(4):e12432. doi: 10.1111/1755-5922.12432.
32. Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. Glucose-induced β cell production of IL-1 β contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest.* 2017;127(4):1589. doi: 10.1172/JCI92172. Epub 2017 Apr 3. Erratum for: *J Clin Invest.* 2002;110(6):851-60. doi: 10.1172/JCI15318.
33. Bahadoran Z, Mirmiran P, Kashfi K, et al. Hyperuricemia-induced endothelial insulin resistance: the nitric oxide connection. *Pflugers Arch.* 2022;474(1):83-98. doi: 10.1007/s00424-021-02606-2.
34. Mortada I. Hyperuricemia, Type 2 Diabetes Mellitus, and Hypertension: an Emerging Association. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(9):69. doi: 10.1007/s11906-017-0770-x.
35. Varelzjs R, Perez A, Reisin E. Hyperuricemia: An Intriguing Connection to Metabolic Syndrome, Diabetes, Kidney Disease, and Hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2024;26(6):237-245. doi: 10.1007/s11906-024-01295-3.
36. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, et al. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA.* 1991;266(21):3008-11.
37. Ramos GK, Goldfarb DS. Update on Uric Acid and the Kidney. *Curr Rheumatol Rep.* 2022;24(5):132-138. doi: 10.1007/s11926-022-01069-3.

38. Zhu Y, Hu Y, Huang T, et al. High uric acid directly inhibits insulin signalling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;447(4):707-14. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.080.

39. Pankiv V, Yuzvenko T, Kobyliak N, Pankiv I. Correction of Androgen Deficiency in Men with Type 2 Diabetes. *Rev Recent Clin Trials*. 2022;17(1):34-39. doi: 10.2174/1574887116666211202155304. PMID: 34856912.

40. Romanens M, Adams A, Warmuth W. PROCAM based myocardial infarction risk in relation to global vascular disease risk: observations from the ARCO cohort study. *Swiss Med Wkly*. 2022;152:w30111. doi: 10.4414/smw.2022.w30111.

Отримано/Received 19.05.2026

Рецензовано/Revised 04.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 11.08.2026 ■

Information about authors

Anna Cherniaieva, MD, DSc, PhD, Head of the Consultative Polyclinic, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: annakholodnaja2008@gmail.com; phone: +380 (95) 451-19-48; Associate Professor, Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-2812-3323>

Myroslava Mykytiuk, MD, DSc, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Clinical Endocrinology, V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: myroslavamk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6169-7628>

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: admin@ipep.com.ua, yi.karachentsev@kmmu.edu.ua; phone: +380 (50) 343-18-81; Head of the Department of Endocrinology and Pediatric Endocrinology, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1317-6999>

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, M.R. Mykytiuk — research concept and design; A.O. Cherniaieva — collecting and processing material, writing text, editing text.

A.O. Cherniaieva^{1,2}, M.R. Mykytiuk¹, Yu.I. Karachentsev^{1,2}

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

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Insulin resistance syndrome and impaired glucose homeostasis in patients with gout

Abstract. Background. According to the results of population studies, hyperuricemia (HU) was recognized as a risk factor for insulin resistance (IR) and type 2 diabetes mellitus (DM). It was found that an increase in serum uric acid concentration by 1 mg/dL leads to a 17% increase in the risk of type 2 DM. The aim is to study the features of the manifestations of IR syndrome in patients with gout, its connection with HU and joint damage to establish a chronological relationship between individual components of metabolic syndrome (MS) and the development of chronic gouty arthritis. **Materials and methods.** Ninety-two patients with gout and MS were examined. Three groups of male patients were formed: group 1 (n = 11) — with the HOMA-IR index ≤ 2.7 units; group 2 (n = 13) — with the HOMA-IR index > 2.7 units; group 3 (n = 25) — with type 2 DM. The comparison group consisted of patients with MS without gout (n = 46). **Results.** The incidence of MS in gout patients was 78.3 %. Type 2 DM was diagnosed in every second patient with gout and in

every 15th patient with MS. For patients with gout in the absence of IR and impaired glucose homeostasis, an intermittent course of the disease with alternating rare joint attacks and long periods of remission was typical; for patients with IR and type 2 DM — a severe chronic course of the disease with a high level of uricemia, frequent protracted joint attacks involving more joints. The presented mathematical models of approximation indicate more striking deviations in the parameters of glucose homeostasis in patients with gout, IR and type 2 DM, compared to those with gout and without IR and impaired glucose homeostasis, who require the involvement of more complex compensatory mechanisms aimed at maintaining them. **Conclusions.** In patients with gout, the level of uricemia and the period of HU duration determine the variance of glucose homeostasis parameters and act as predictors for the development of its disorders. **Keywords:** uric acid; hyperuricemia; gout; insulin resistance; metabolic syndrome; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular risk

Оцінка впливу аполіпопротеїну J і CX3CL1 на розвиток і прогресування діабетичної ретинопатії на основі математичного моделювання

Резюме. Актуальність. Результати клінічних та експериментальних досліджень свідчать про участь хемокінів аполіпопротеїну J і CX3CL1 у патогенезі діабетичних уражень сітківки. Можливий лікувальний потенціал аполіпопротеїну J і CX3CL1 спонукає до подальших поглиблених клінічних досліджень їхньої прогностичної значущості, особливо на основі математичного моделювання. **Мета роботи** полягала в розробці математичної моделі оцінки прогностичної значущості аполіпопротеїну J і CX3CL1 у розвитку та прогресуванні діабетичної ретинопатії (ДР) на основі дискримінантного аналізу. **Матеріали та методи.** Дослідження було відкритим, одномоментним, когортним, неінтервенційним, за типом «випадок — контроль», одноцентровим. Критерії включення пацієнтів у дослідження: громадяни України (українська популяція), інформована згода пацієнта, документальне підтвердження діагнозу цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, вік від 18 років, дотримання положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008). Офтальмологічні критерії невиключення: патологія зорового нерва, макулопатія, глаукома, зріла катаракта, гемофтальм, відшарування сітківки різного генезу. Для розробки математичної моделі для аполіпопротеїну J і CX3CL1 було класифіковано 18 хворих на ЦД 2-го типу і непроліферативну ДР (I стадія, група 1), 42 хворих на ЦД 2-го типу і препроліферативну ДР (II стадія, група 2) і 22 хворих на ЦД 2-го типу і проліферативну ДР (III стадія, група 3). Головним статистичним методом обробки результатів був дискримінантний аналіз. Значення $P < 0,05$ вважалося статистично значущим. Для статистичної обробки отриманих даних застосовувався програмний пакет Statistica 9.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA). **Результати.** Проведений аналіз дозволив розробити математичний алгоритм для оцінки ризику обтяження ДР у хворих на ЦД 2-го типу за участі аполіпопротеїну J і CX3CL1. В основі складання прогнозу перебігу ДР лежить обчислення функцій класифікації (ФК), які були отримані за результатами побудови математичної моделі. За отриманими клінічними даними й лабораторними показниками підраховуються ФК1, ФК2 і ФК3. Далі порівнюють ФК1 з ФК2 або ФК2 з ФК3. Прогностичне рішення приймається як вибір тієї ФК, яка має більше значення. Так, якщо ФК1 > ФК2, то прогноз позитивний (стабілізація процесу на I або II стадії ДР). Якщо ФК2 > ФК3, то прогноз відносно сприятливий (стабілізація процесу на II стадії ДР). Якщо ФК1 < ФК2 або ФК2 < ФК3, то прогноз негативний, є імовірність ризику обтяження ДР і прогресування ДР на наступну стадію. **Висновки.** Модель оцінки прогностичної значущості аполіпопротеїну J має інформативність 74,39 % і вірогідність $P = 0,0001$. Модель оцінки прогностичної значущості CX3CL1 має інформативність 78,5 % і вірогідність $P = 0,00001$. **Ключові слова:** діабетична ретинопатія; цукровий діабет 2-го типу; аполіпопротеїн J; CX3CL1; прогноз; математична модель

Вступ

Щорічна захворюваність на цукровий діабет (ЦД) серед дорослих становить 8,5 % [1], а хворі на ЦД 2-го типу становлять більшу частку пацієнтів з діабетичною ретинопатією (ДР) [2]. ДР є основною причиною втрати зору

і сліпоти в усьому світі та найчастішою причиною нових випадків сліпоти серед дорослих осіб у країнах з високим рівнем доходу [3]. Згідно з результатами сучасних досліджень, ДР є не тільки мікросудинним, але й тканинспецифічним нейроваскулярним ускладненням ЦД [2].

Відомо, що мікроглія відіграє ключову роль у збереженні й функціонуванні нервово-судинної одиниці ока завдяки унікальному протизапальному хемокіну CX3CL1 [4–6]. Уміст CX3CL1 збільшується у водянистій волозі у хворих на ЦД [7], а введення рекомбінантного CX3CL1 в експерименті зменшує в діабетичній сітківці активацію мікроглії та проникність судин [8]. Неспецифічне низькоградуальне запалення, опосередковане мікроглією, відіграє значну роль у пошкодженні нейронів і судин при ДР [9–11]. Безпосереднім чинником впливу на стан гематоретинального бар'єра є хемокін аполіпопротеїн J (APO J) [12], уміст якого знижений у склоподібному тілі в пацієнтів із ЦД 2-го типу на проліферативній стадії ДР [13].

Враховуючи результати клінічних та експериментальних досліджень, можна стверджувати, що APO J і CX3CL1 беруть участь у патогенезі діабетичних уражень сітківки. Можливий лікувальний потенціал APO J і CX3CL1 спонукає до подальших поглиблених клінічних досліджень щодо їхньої прогностичної значущості, особливо на основі математичного моделювання (як аналог ШП), яке останнім часом особливо актуальне, широко застосовується у вітчизняній офтальмології та діабетології [14] і відповідає світовому тренду в клініці очних хвороб.

Мета роботи: розробка математичної моделі оцінки прогностичної значущості аполіпопротеїну J і CX3CL1 у розвитку та прогресуванні ДР на основі дискримінантного аналізу.

Матеріали та методи

Дослідження було відкритим, одномоментним, когортним, неінтервенційним, за типом «випадок — контроль», одноцентровим. *Критерії включення* пацієнтів у дослідження: громадяни України (українська популяція), інформована згода пацієнта, документальне підтвердження діагнозу ЦД 2-го типу, вік від 18 років, дотримання положень Гельсінської декларації Все-світньої медичної асоціації (Сеул, 2008) і Наказу МОЗ України від 18.03.2008. *Критерії невключення:* вагітність і лактація, ЦД 1-го типу, інша ендокринна патологія, хронічна хвороба нирок з протеїнурією, гіперкреатинінемією, онкологія (у тому числі в анамнезі), психічні та гострі інфекційні захворювання, декомпенсація інших коморбідних станів, наявність нейродегенеративних захворювань; офтальмологічні захворювання — патологія

зорового нерва, макулопатія, глаукома, зріла катаракта, гемофтальм, відшарування сітківки різного генезу. Діагноз ЦД 2-го типу встановлювався згідно з Наказом МОЗ України від 24.07.2024 № 1300, діагноз ДР — згідно з Наказом МОЗ України № 574 від 05.08.2009. Методи дослідження: візометрія, рефрактометрія, офтальмоскопія, біомікроскопія, біометрія, тонометрія, периметрія, оптична когерентна томографія, флуоресцентна ангіографія. Уміст аполіпопротеїну J і CX3CL1 у сироватці крові встановлювали імуноферментним аналізом. Для розробки математичної моделі для аполіпопротеїну J і CX3CL1 було класифіковано 18 хворих на ЦД 2-го типу і непроліферативну ДР (I стадія, група 1), 42 хворих на ЦД 2-го типу і препроліферативну ДР (II стадія, група 2) і 22 хворих на ЦД 2-го типу і проліферативну ДР (III стадія, група 3). Головним статистичним методом обробки результатів був дискримінантний аналіз. Значення $P < 0,05$ вважалося статистично значущим. Для статистичної обробки отриманих даних застосовувався програмний пакет Statistica 9.0 (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Результати та обговорення

Математична модель дискримінації трьох груп пацієнтів з ДР відтворюється двома функціями дискримінації (ФД) — ФД1 і ФД2. Розподіл об'єктів на площині, що утворена цими функціями, для аполіпопротеїну J відображено на рис. 1.

Величину внеску окремої змінної у ФД визначали за значенням стандартизованих коефіцієнтів для ФД1 і ФД2 (табл. 1), за допомогою яких з'ясовували, які змінні роблять головний або другорядний внесок у формування кожної стадії ДР. Параметри побудованої моделі подані в табл. 1.

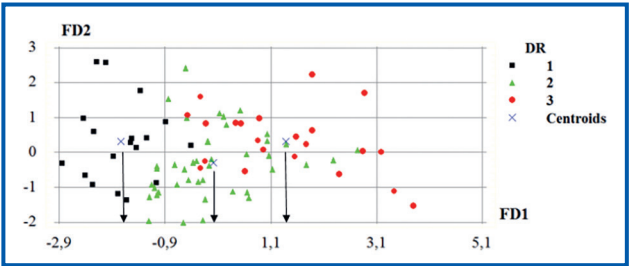


Рисунок 1. Координати центрів дискримінантної моделі для аполіпопротеїну J згідно зі стадією ДР

Таблиця 1. Параметри моделі дискримінації груп пацієнтів із ЦД 2-го типу на різних стадіях ДР (для аполіпопротеїну J)

Набір змінних моделі	Стандартизовані коефіцієнти функції дискримінації		Інформативність (%) і статистична значимість моделі, P	Координати центрів на площині за осями X і Y		
	ФД1	ФД2		ДР I стадії	ДР II стадії	ДР III стадії
Концентрація APO J	0,17	0,59	74,39 % $P_{\text{Ф1}} = 0,0001$ $P_{\text{Ф2}} = 0,12$	-1,72; 0,31	0,01; -0,30	1,38; 0,32
HbA1c	-0,063	0,59				
Вік	-0,08	-0,41				
Стаж ЦД	0,97	-0,16				
Вид лікування	0,09	0,51				

Примітка: P — рівень статистичної значущості.

При розгляді положення центрів розподілу груп на умовній «осі тяжкості ДР» (ФД1) центроїд непроліферативної ДР перебуває в ділянці негативних значень (−1,72), центроїд препроліферативної ДР отримав координату (0,01), тобто розташовується фактично на нулі, а центроїд проліферативної ДР міститься в ділянці позитивних значень (1,38) (указано стрілками). Згідно зі стандартизованими коефіцієнтами для ФД1 максимальний внесок у розташування центроїда пацієнтів групи 1 робить стаж ЦД (0,97), концентрація аполіпопротеїну J (0,17), а мінімальний — вміст HbA1c (−0,063), вік пацієнтів (−0,08) і вид лікування (0,09). Координата центру пацієнтів групи 3 займає крайній правий локус (1,38) на осі X (FD1). Центр пацієнтів групи 2 займає на осі X проміжне положення (0,01), що передбачає збалансований внесок змінних з негативним і позитивним знаком. Отже, концентрація аполіпопротеїну J сироватки крові та стаж діабету є провідними кластерами формування проліферативної ДР. Положення об'єктів на осі Y надає додаткову інформацію про роль змінних, що становлять інтегральну суму ФД2. При дискримінації хворих з ДР за ФД2 у моделі координати центрів груп хворих 1 і 3 (координати центроїдів) знаходяться в площині позитивних значень осі Y (0,31 і 0,32 відповідно). Таке місце розташування визначається внеском у ФД2 концентрації аполіпопротеїну J і вмісту HbA1c у рівних частках (по 0,59) і, що важливо, виду антидіабетичного лікування (0,51). Координати центру пацієнтів групи 2 (координати центроїдів) знаходяться в ділянці негативних значень (−0,3) за рахунок внеску в інтегральну суму ФД2 змінної віку хворих (−0,41) і стажу ЦД (−0,16). Виявлено, що дискримінація груп пацієнтів за ФД2 має рівень тенденції ($p = 0,12$).

Проведений аналіз дозволив розробити математичний алгоритм для оцінки ризику обтяження ДР у хворих на ЦД 2-го типу за участі аполіпопротеїну J. В основі складання прогнозу перебігу ДР лежить обчислення функцій класифікації (ФК), які були отримані за результатами побудови поданої моделі [15].

Ухвалення остаточного рішення щодо перебігу (прогресування) ДР здійснюється в кілька етапів [16].

На 1-му етапі визначають концентрацію аполіпопротеїну J сироватки та вміст HbA1c крові. Далі пацієнту присвоюється код антидіабетичного лікування (ВидЛік) (таблетовані препарати — 0, ін'єкційна терапія — 1), встановлюється вік хворого та стаж діабету.

На 2-му етапі за отриманими клінічними даними й лабораторними показниками підраховуються ФК1, ФК2 і ФК3. Далі за результатами обчислення ФК обирається рішення щодо приналежності до тієї групи, що відповідає найбільшому чисельному значенню однієї з трьох ФК. На 3-му етапі порівнюють ФК1 з ФК2 або ФК2 з ФК3. Прогностичне рішення приймається як вибір тієї ФК, яка має більше значення. Так, якщо $ФК1 > ФК2$, то прогноз позитивний (стабілізація процесу на I або II стадії ДР). Якщо $ФК2 > ФК3$, то прогноз відносно сприятливий (стабілізація процесу на II стадії ДР). Якщо $ФК1 < ФК2$ або $ФК2 < ФК3$, то прогноз негативний, є імовірність ризику обтяження ДР і прогресування ДР на наступну стадію, що вимагає від лікаря відповідних лікувальних втручань.

Формули ФК з моделі аполіпопротеїну J:

$$ФК1 = 0,22 \times APO J + 2,11 \times HbA1c + 9,92 \times ВидЛік + 0,13 \times Стаж ЦД + 0,55 \times Вік - 45,2;$$

$$ФК2 = 0,22 \times APO J + 1,86 \times HbA1c + 9,60 \times ВидЛік + 0,47 \times Стаж ЦД + 0,56 \times Вік - 46,7;$$

$$ФК3 = 0,25 \times APO J + 2,01 \times HbA1c + 10,5 \times ВидЛік + 0,71 \times Стаж ЦД + 0,53 \times Вік - 54,3,$$

де ФК — функція класифікації; APO J — концентрація аполіпопротеїну J, мкг/л; HbA1c — вміст глікованого гемоглобіну, %; ВидЛік — вид антидіабетичного лікування: таблетовані препарати — 0, ін'єкційна терапія — 1; Стаж ЦД — роки; Вік — роки.

Координати центроїдів дискримінантної моделі для CX3CL1 (або розподіл об'єктів на площині, що утворена ФД1 і ФД2) згідно зі стадією ДР подано на рис. 2.

Параметри побудованої моделі для CX3CL1 подані в табл. 2.

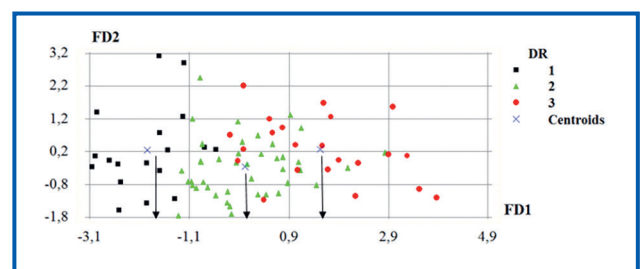


Рисунок 2. Координати центроїдів дискримінантної моделі для CX3CL1 згідно зі стадією ДР

Таблиця 2. Параметри моделі дискримінації груп пацієнтів із ЦД 2-го типу на різних стадіях ДР (для CX3CL1)

Набір змінних у моделі	Стандартизовані коефіцієнти функції дискримінації		Інформативність (%) і статистична значимість моделі, P	Координати центроїдів на площині за осями X та Y		
	ФД1	ФД2		ДР I стадії	ДР II стадії	ДР III стадії
Концентрація CX3CL1	0,49	0,14	78,05 % $P_{Ф1} = 0,00001$ $P_{Ф2} = 0,27$	−1,94; 0,25	0,03; −0,25	1,53; 0,27
HbA1c	−0,0019	0,77				
Вік	−0,07	−0,38				
Стаж ЦД	1,05	−0,12				
Вид терапії	−0,019	0,39				

Примітка: P — рівень статистичної значущості.

При аналізі положення координат центроїдів на умовній «осі тяжкості ДР» (FD1) центроїд непроліферативної ДР перебуває в ділянці негативних значень (–1,94), центроїд препроліферативної ДР отримав координату (0,03), а центроїд проліферативної ДР міститься в ділянці позитивних значень (1,53) (указано стрілками). Згідно зі стандартизованими коефіцієнтами для ФД1 максимальний внесок у розташування центроїда пацієнтів групи 1 зробив стаж ЦД (1,05), концентрація CX3CL1 сироватки крові (0,49), а мінімальний — вміст HbA1c (–0,0019) і вид антидіабетичного лікування (–0,019). Координата центру пацієнтів групи 3 займає локус праворуч (1,53) на осі X (FD1), а пацієнтів групи 2 — проміжне положення (0,03), що передбачає збалансований внесок змінних з негативним і позитивним знаком.

Отже, провідними кластерами формування проліферативної ДР є концентрація CX3CL1 сироватки крові, а також стаж діабету. При дискримінації хворих з ДР за ФД2 у моделі координати центрів груп хворих 1 і 3 знаходяться в площині позитивних значень осі Y (0,25 і 0,27 відповідно). Таке місце розташування визначається внеском у ФД2 концентрації CX3CL1 (0,14), вмісту HbA1c (0,77), виду антидіабетичного лікування (0,39). Координати центру пацієнтів групи 2 знаходяться в ділянці негативних значень (–0,25) за рахунок внеску в інтегральну суму ФД2 змінної віку хворих (–0,38) і стажу діабету (–0,12). Отже, на пізніх стадіях ДР важливу роль у прогнозуванні ризику обтяження ДР може відігравати вид антидіабетичного лікування.

Формули ФК з моделі для CX3CL1:

$$\Phi K1 = 3,55 \times CX3CL1 + 2,42 \times HbA1c + 6,60 \times ВидЛік + 0,31 \times Стаж\ ЦД + 0,60 \times Вік - 40,97;$$

$$\Phi K2 = 4,64 \times CX3CL1 + 2,22 \times HbA1c + 6,1 \times ВидЛік + 0,72 \times Стаж\ ЦД + 0,61 \times Вік - 45,41;$$

$$\Phi K3 = 5,62 \times CX3CL1 + 2,43 \times HbA1c + 6,47 \times ВидЛік + 1,01 \times Стаж\ ЦД + 0,57 \times Вік - 53,72,$$

де ΦK — функція класифікації; CX3CL1 — концентрація CX3CL1 сироватки, нг/мл; HbA1c — вміст глікованого гемоглобіну, %; ВидЛік — вид антидіабетичного лікування: таблетовані препарати — 0, ін'єкційна терапія — 1; Стаж ЦД — роки; Вік — роки.

Висновки

Було розроблено дискримінантні моделі оцінки ризику прогресування діабетичної ретинопатії, що дозволяють встановити можливість її прогресування або стабілізації у хворих на цукровий діабет 2-го типу. Модель оцінки прогностичної значущості аполіпропротеїну J має інформативність 74,39 % і вірогідність $P = 0,0001$. Модель оцінки прогностичної значущості CX3CL1 має інформативність 78,5 % і вірогідність $P = 0,00001$.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність будь-якого конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці й написанні статті.

Інформація щодо фінансування. Джерелом фінансування є МОЗ України. Робота була фрагментом НДР

«Оптимізація діагностики, лікування та профілактики розвитку дегенеративних та запальних захворювань органу зору» кафедри офтальмології Одеського національного медичного університету МОЗ України (номер держреєстрації 0119U003575).

Список літератури

1. WHO Diabetes. 5 April 2023. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. <https://doi.org/10.3390/ijms241713182>.
2. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, et al. Diabetic retinopathy preferred practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020;127(1):66–145. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.025.
3. Kalyani RR, Neumiller JJ, Maruthur NM, Wexler DJ. Diagnosis and treatment of type 2 diabetes in adults: a review. *JAMA*. 2025;334:984–1002. doi: 10.1001/jama.2025.5956.
4. Rodriguez D, Church KA, Pietramale AN, et al. Fractalkine isoforms differentially regulate microglia-mediated inflammation and enhance visual function in the diabetic retina. *J Neuroinflammation*. 2024;21:42. <https://doi.org/10.1186/s12974-023-02983-8>.
5. Szukiewicz D. CX3CL1 (Fractalkine)-CX3CR1 Axis in Inflammation-Induced Angiogenesis and Tumorigenesis. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 25;25(9):4679. doi: 10.3390/ijms25094679.
6. Finneran D, Li Q, Subbarayan MS, et al. Concentration and proteolysis of CX3CL1 may regulate the microglial response to CX3CL1. *Glia*. 2023Feb;71(2):245–258. <https://doi.org/10.1002/glia.24269>.
7. Jiang M, Xie H, Zhang Ch, et al. Enhancing fractalkine/CX3CR1 signalling pathway can reduce neuroinflammation by attenuating microglia activation in experimental diabetic retinopathy. *J Cell Mol Med*. 2022;26:1229–1244. doi: 10.1111/jcmm.17179.
8. Mendiola AS, Garza R, Cardona SM, et al. Fractalkine signaling attenuates perivascular clustering of microglia and fibrinogen leakage during systemic inflammation in mouse models of diabetic retinopathy. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:303. doi: 10.3389/fnecel.2016.00303.
9. Quiriconi P, Hristov V, Aburaya M, et al. The role of microglia in the development of diabetic retinopathy. *NPJ Metab Health Dis*. 2024;2:article 7. <https://doi.org/10.1038/s44324-024-00009-2>.
10. Sarker B, Cardona SM, Church KA, et al. Defibrinogenation ameliorates retinal microgliosis and inflammation in a CX3CR1-independent manner. *ASN Neuro*. Oct 2022;14:17590914221131446. doi: 10.1177/17590914221131446.
11. Antonetti DA, Silva PS, Stitt AW. Current understanding of the molecular and cellular pathology of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17:195–206. <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00451-4>.
12. Gross C, Guérin L-P, Socol BG, Germain L, Guérin SL. The Ins and Outs of Apo Jsterin: Its Role in Cancer, Eye Diseases and Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(17):13182.
13. Wang H, Feng L, Hu JW, et al. Characterisation of the vitreous proteome in proliferative diabetic retinopathy. *Proteome Science*. 2012;10(1):15. doi: 10.1186/1477-5956-10-15.
14. Netrebin L, Pankiv V, Kyryliuk M. Mathematical model for assessing the prognostic significance of 25(OH)D deficiency in the progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(4):269–273. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1284>.
15. Serdiuk VN, Kyryliuk ML, Ishchenko VA. Mathematical substantiation of the method for assessing the risk of progression of

diabetic retinopathy with serum leptin determination in patients with metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2018;2(481):17-21. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh/2018/2/1721>.

16. Kyryliuk M. Evaluation of the prognostic significance of leptin, adiponectin and resistin in the development of diabetic retinopathy in

type 2 diabetes mellitus patients. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(3):209-213. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.3.2021.232649>.

Отримано/Received 11.05.2026

Рецензовано/Revised 09.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 17.08.2026 ■

Information about author

Anna Venger, postgraduate student of the Department of General, Pediatric and Military Surgery with a course in Urology and Ophthalmology, Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Odesa, Ukraine; e-mail: midorinome01@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-3428-5572>

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

Information about funding. The source of funding is the Ministry of Health of Ukraine. The work was a fragment of the research project No. state registration 0119U003575 "Optimization of diagnostics, treatment and prevention of the development of degenerative and inflammatory diseases of the organ of vision" of the Department of Ophthalmology of the Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

A.Yu. Venger

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Evaluation of the impact of apolipoprotein J and CX3CL1 on the development and progression of diabetic retinopathy based on mathematical modeling

Abstract. Background. The results of clinical and experimental studies indicate the involvement of chemokines apolipoprotein J and CX3CL1 in the pathogenesis of diabetic retinopathy (DR). The potential therapeutic relevance of these molecules warrants further in-depth clinical investigations aimed at evaluating their prognostic significance, especially based on mathematical modeling. The purpose of the work was to develop a mathematical model for assessing the prognostic significance of apolipoprotein J and CX3CL1 in the development and progression of DR based on discriminant analysis.

Materials and methods. The study was open, single-stage, cohort, non-interventional, case-control, single-center. Inclusion criteria: citizenship of Ukraine (Ukrainian population), informed consent of the patient, documentary confirmation of the diagnosis of type 2 diabetes, age from 18 years, compliance with the provisions of the WMA Declaration of Helsinki (Seoul, 2008). Ophthalmological exclusion criteria: optic nerve pathology, maculopathy, glaucoma, mature cataract, hemophthalmos, retinal detachment of various etiologies. To develop mathematical models for apolipoprotein J and CX3CL1, 18 patients with type 2 diabetes and nonproliferative DR (stage I, group 1), 42 patients with type 2 diabetes and preproliferative DR (stage II, group 2) and 22 patients with type 2 diabetes and proliferative DR (stage III, group 3) were classified. The main statistical method for processing the results was discriminant analysis. The

P value < 0.05 was considered statistically significant. The Statistica 9.0 software package (StatSoft, Tulsa, OK, USA) was used for statistical processing of the obtained data. **Results.** The analysis conducted allowed us to develop a mathematical algorithm for assessing the risk of DR worsening in patients with type 2 diabetes with an involvement of apolipoprotein J and CX3CL1. The basis for predicting DR course was the calculation of classification functions (CF), which were obtained from the results of building a mathematical model. CF1, CF2 and CF3 were calculated according to the obtained clinical data and laboratory indicators. Next, CF1 was compared with CF2 or CF2 with CF3. The prognostic decision is made as the choice of CF that had greater significance. Thus, if CF1 > CF2, then the prognosis was positive (stabilization of the process at stage I or II of DR). If CF2 > CF3, then the prognosis was relatively favorable (stabilization of the process at stage II of DR). If CF1 < CF2 or CF2 < CF3, then the prognosis was negative, there was a risk of DR worsening and progression to the next stage. **Conclusions.** The model for estimating the prognostic significance of apolipoprotein J had an informativeness of 74.39 % and a probability of P = 0.0001. The model for estimating the prognostic significance of CX3CL1 had an informativeness of 78.5 % and a probability of P = 0.00001.

Keywords: diabetic retinopathy; type 2 diabetes; apolipoprotein J; CX3CL1; prognosis; mathematical model

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.6.2026.1761>

A. Ayazbekov¹, S. Kurbanliyazova², S. Khudaibergenova², R. Nurkhasimova², A. Terlikbaeva³
¹ JSC Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Almaty, Republic of Kazakhstan

² Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan, Republic of Kazakhstan

³ Board for Science and Strategic Development, JSC Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Almaty, Republic of Kazakhstan

Role of hormonal and demographic factors in the development of dysmenorrhea in young women

Abstract. Background. Primary dysmenorrhea has a multifactorial aetiology involving inflammatory, nutritional, hormonal, somatic, psychoemotional, and genetic factors. The purpose of the study was to determine the hormonal, anthropometric, and clinical characteristics of primary dysmenorrhea among adolescent girls of the Turkistan region (Kazakhstan). **Materials and methods.** Between January and May 2025, 183 adolescent girls were examined, of whom 105 presented with clinical manifestations of dysmenorrhea, while 78 formed the control group without complaints of menstrual pain. **Results.** Comparative analysis demonstrated that the two groups exhibited no statistically significant differences in age, stages of pubertal development, body mass index, levels of follicle-stimulating and luteinising hormones, prolactin, and thyroid-stimulating hormone, as well as in the prevalence of chronic somatic diseases and the frequency of hirsutism. At the same time, the only indicator showing statistically reliable differences was the vitamin D level, which in the dysmenorrhea group was 15.68 ± 3.31 ng/mL, whereas in healthy peers this parameter reached 22.25 ± 2.74 ng/mL ($p < 0.001$). The synthesis of the findings indicates a pronounced and statistically confirmed association between reduced vitamin D concentration and the development of primary dysmenorrhea in adolescence, allowing hypovitaminosis D to be considered a potential biomarker of the risk of menstrual pain and a basis for preventive and therapeutic strategies. **Conclusions.** Most classical somatic and hormonal factors exerted no significant influence on the presence of menstrual pain, while decreased vitamin D levels emerged as a potentially meaningful biomarker of primary dysmenorrhea. The practical relevance of these results lies in the possibility of using vitamin D assessment as an accessible and informative approach to the early identification and prevention of dysmenorrhea in adolescent girls.

Keywords: primary dysmenorrhea; endocrine regulation; menstrual cycle; adolescence; vitamin D deficiency; pain syndrome; reproductive health

Introduction

Dysmenorrhea is one of the most common complaints among adolescent girls and can significantly impair daily functioning and quality of life. According to the World Health Organization (WHO) [1], 50–90 % of adolescents and young women experience dysmenorrhea, making it a major cause of school absenteeism and reduced social activity. R.R. Sanjeevi et al. [2] distinguished primary dysmenorrhea, which occurs without underlying disease and is mainly associated with functional changes in prostaglandin metabolism, from secondary dysmenorrhea. A. Abreu-Sánchez et al. [3] demonstrated that irregular

cycles and prolonged menstrual bleeding are associated with more severe dysmenorrhea symptoms. Similarly, R. Itani et al. [4] reported that despite available pharmacological and non-pharmacological treatments, pain remains common, partly due to insufficient recognition of endocrine and metabolic factors.

P. Farhangnia et al. [5] highlighted the role of vitamin D in inflammatory regulation and immune modulation, suggesting that its deficiency may increase dysmenorrhea pain and the risk of endometriosis. I. Karibayeva et al. [6] found a high prevalence of vitamin D deficiency among children and adolescents in Kazakhstan, emphasizing its potential

relevance to reproductive health in Central Asia. R. Kabodmehri et al. [7] showed that subclinical hypothyroidism may adversely affect reproductive health, suggesting a possible relationship between thyroid function and dysmenorrhea. K. Li et al. [8], analysing more than 378,000 menstrual-tracking app users, found that irregular cycles were associated with more severe menstrual symptoms, supporting menstrual regularity as a relevant clinical factor.

In a randomized controlled trial, F.A. Rahnamaei et al. [9] demonstrated that vitamin D supplementation significantly reduced pain severity in girls with primary dysmenorrhea. A. Koyyada and P. Orsu [10] further emphasized the importance of early detection of thyroid and metabolic disorders in women with menstrual disorders because of their potential reproductive consequences. Overall, the literature indicates that primary dysmenorrhea is multifactorial and may be influenced by vitamin D status, hormonal function, anthropometric characteristics, and menstrual regularity. However, no integrated study from Kazakhstan has examined the relationship between vitamin D insufficiency, thyroid dysfunction, and menstrual cycle regularity in adolescent girls. This highlights the scientific and practical relevance of the present study.

Primary dysmenorrhea is cyclical menstrual pain occurring without organic disease, typically beginning during adolescence or early adulthood. Its prevalence ranges from 50–90 % among girls and women of reproductive age. S. Pouraliroudbaneh et al. [11] reported that over 70 % of adolescents experience moderate to severe pain during the first three years after menarche, while S. Dixon et al. [12] found that only one in five girls seeks medical treatment. Primary dysmenorrhea differs from secondary dysmenorrhea because it occurs in otherwise healthy individuals with normal ovarian function and pelvic anatomy and is not associated with conditions such as endometriosis, ovarian cysts, or congenital uterine abnormalities [13].

The most accepted pathophysiological mechanism involves increased endometrial prostaglandins, particularly prostaglandin F_{2α}, which cause uterine contractions, ischemia, and pain [14]. Other contributing mechanisms include autonomic nervous system dysregulation, nociceptor hypersensitivity, and individual differences in pain thresholds [15]. G.T. de Arruda et al. [16] also identified a possible role of central sensitization in menstrual pain. Evidence regarding anthropometric and demographic factors is inconsistent. I.M.R. Islami [17] found an inverse association between BMI and pain intensity, suggesting that lower BMI may be a risk factor, whereas A. Donayeva et al. [18] found no significant BMI differences between girls with and without dysmenorrhea. Similarly, C.I. Lund et al. [19] and Y. Naraoka et al. [20] found no significant association between age at menarche and dysmenorrhea severity or development. Studies of reproductive and thyroid hormones have also shown no significant differences in affected adolescents [21, 22].

Vitamin D may be an important modifiable factor. N.F. Pathan et al. [23] reported an association between reduced serum 25(OH)D levels and increased dysmenorrhea risk. A. Moini et al. [24] demonstrated that vitamin D supplementation significantly reduced pain in women with pri-

mary dysmenorrhea and vitamin D deficiency. Vitamin D may also influence genes involved in pain regulation [25]. Similar findings have been reported in other populations [26, 27], including adolescents in Riyadh, where vitamin D deficiency was common despite high solar exposure [28]. P. Gambadauro et al. [29] reported a higher prevalence of somatic disorders among girls with primary dysmenorrhea. Although hirsutism has been associated with ovulatory disturbances [30], it does not appear to be directly associated with menstrual pain, suggesting that androgen-related factors are unlikely to be a primary cause. Genetic polymorphisms involving prostaglandin, vitamin D, and endorphin receptors may also contribute to susceptibility, although further research is required [31].

Overall, primary dysmenorrhea has a multifactorial aetiology involving inflammatory, nutritional, hormonal, somatic, psychoemotional, and genetic factors. Its management should therefore be individualized, considering the diverse biological and psychosocial characteristics of adolescents.

The purpose of the study was to identify hormonal, anthropometric, and clinical factors associated with primary dysmenorrhea among adolescent girls in the Turkistan region and to assess the role of vitamin D deficiency in menstrual pain. The hypothesis was that girls with primary dysmenorrhea would differ significantly from their peers in hormonal, anthropometric, and clinical indicators, including having lower vitamin D levels as a potential risk factor.

Materials and methods

The study was conducted from January to May 2025 at the outpatient clinical diagnostic department of Turkistan Regional Perinatal Centre No. 3. It included 183 adolescent girls aged 12–19 years from Turkistan and the surrounding villages of Shornak, Ikan, and Shaga (Sauran district), selected by stratified random sampling based on residence, physical activity, dietary patterns, and vitamin supplementation. Inclusion criteria were age 12–19 years, absence of severe chronic somatic disease, ability to provide informed consent, and survey participation. Exclusion criteria included pregnancy, hormonal medication use within the previous six months, secondary dysmenorrhea, and confirmed gynaecological disease. None of the participants used tobacco.

The study was approved by the local ethics committee of Turkistan Regional Hospital. Written informed consent was obtained from participants and, for those under 18 years, their legal representatives. The study complied with the Declaration of Helsinki. Participants were divided according to the presence of primary dysmenorrhea symptoms: the main group included 105 girls with menstrual pain, while the control group included 78 girls without pain. Pain intensity was assessed using a visual analogue scale and a 0–10 menstrual pain scale. Secondary dysmenorrhea was excluded through gynaecological examination and pelvic ultrasound.

The examination consisted of three stages. The first stage (20–30 minutes) included medical history and a questionnaire covering age at menarche, menstrual regularity, hereditary factors, physical activity, dietary patterns, and vitamin supplementation. The second stage (15–20 minu-

tes) included anthropometric assessment (height, body mass) performed with certified instruments: medical scales with an accuracy of 0.1 kg and a stadiometer with an accuracy of 0.5 cm and classified using international criteria: < 19 kg/m² — underweight, 19–25 kg/m² — normal range, > 25 kg/m² — overweight.

The third stage included clinical and laboratory evaluation. Fasting venous blood samples were collected in the morning and analysed within 2 hours. Serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, thyroid-stimulating hormone, and 25(OH) vitamin D were measured by ELISA using certified ABC Diagnostics test systems. Vitamin D status was classified as deficient (< 20 ng/mL), insufficient (20–30 ng/mL), or normal (> 30 ng/mL) [32]. Chronic conditions, including endemic goitre, pyelonephritis, vitiligo, arthritis, hepatic echinococcosis, and congenital heart defects, were identified using questionnaires and medical records. Hirsutism was assessed using the Ferriman-Gallwey scale.

Statistical analysis was performed using SPSS v.26.0. Data normality was assessed with the Kolmogorov-Smirnov test. Student’s t-test was used for continuous variables, while Pearson’s χ^2 test with Yates correction and Fisher’s exact test were used for categorical variables. Statistical significance was set at $p < 0.05$. Results were interpreted considering study limitations, particularly the January-May data collection period, which coincides with low solar exposure in the region.

Results

The mean age of all participants was 16.42 ± 1.93 years (Table 1). Analysis of age distribution across subgroups indicated that the mean age in the dysmenorrhea group was 16.51 ± 1.99 years, whereas in the group without dysmenorrhea it was 16.28 ± 1.84 years. According to Student’s t-test, the difference was statistically non-significant ($p = 0.421$), permitting both groups to be regarded as age-comparable cohorts.

No significant differences were found between girls with and without dysmenorrhea in pubertal development markers. Mean age at menarche was 13.18 ± 1.43 versus 12.92 ± 1.38 years ($p = 0.222$), thelarche 12.19 ± 2.45 versus 11.58 ± 2.08 years ($p = 0.076$), pubic hair development 13.05 ± 3.21 versus 13.19 ± 2.44 years ($p = 0.739$), and axillary hair development 13.05 ± 4.34 versus 13.45 ± 3.35 years ($p = 0.497$). Overall, pubertal development in the study population was within generally recognized age ranges, with no significant association between these markers and menstrual pain. Mean BMI was also comparable between groups (21.55 ± 3.91 vs. 21.30 ± 0.84 kg/m²; $p = 0.640$), despite a wide range of 15.24 – 38.01 kg/m².

Endocrine parameters showed no significant differences. FSH levels were 5.59 ± 2.58 versus 6.12 ± 2.36 mIU/mL ($p = 0.157$), LH 8.95 ± 7.30 versus 8.86 ± 5.41 mIU/mL ($p = 0.924$), and prolactin 17.23 ± 10.74 versus 17.75 ± 5.97 ng/mL ($p = 0.703$) in the dysmenorrhea and control groups, respectively. TSH was slightly higher in girls

Table 1. Characteristics of study participants by groups

Parameter	Dysmenorrhea group (n = 105)	Non-dysmenorrhea group (n = 78)	p-value
Mean age, years	16.51 ± 1.99	16.28 ± 1.84	0.421
Age at menarche, years	13.18 ± 1.43	12.92 ± 1.38	0.222
Age at thelarche, years	12.19 ± 2.45	11.58 ± 2.08	0.076
Age at appearance of pubic hair, years	13.05 ± 3.21	13.19 ± 2.44	0.739
Age at appearance of axillary hair, years	13.05 ± 4.34	13.45 ± 3.35	0.497
Body mass index, kg/m ²	21.55 ± 3.91	21.30 ± 2.84	0.640
FSH level, mIU/mL	5.59 ± 2.58	6.12 ± 2.36	0.157
LH level, mIU/mL	8.95 ± 7.30	8.86 ± 5.41	0.924
Prolactin level, ng/mL	17.23 ± 10.74	17.75 ± 5.97	0.703
TSH level, mIU/L	2.29 ± 1.03	2.06 ± 0.90	0.124
Vitamin D level, ng/mL	15.68 ± 3.31	22.25 ± 2.74	0.000

Notes: values are presented as mean $\pm$ standard deviation; p-values were obtained using Student’s t-test; the only statistically significant difference between the groups is the vitamin D level ($p < 0.001$), indicating an association between vitamin D deficiency and the presence of dysmenorrhea; the remaining parameters, including age and hormonal indicators, demonstrated no significant differences, confirming group comparability with respect to principal characteristics. Source: systematised data obtained by the author through comparative analysis of hormonal, somatic, and biochemical profiles in adolescents with and without primary dysmenorrhea.

Table 2. Serum 25(OH) vitamin D levels in girls with and without dysmenorrhea, ng/mL

Group	Mean 25(OH) vitamin D level	Range of values	p-value
With dysmenorrhea (n = 105)	15.68 ± 3.31	8.3–22.7	< 0.001
Without dysmenorrhea (n = 78)	22.25 ± 2.74	17.6–28.4	< 0.001
Total sample (n = 183)	18.56 ± 4.27	8.3–28.4	–

Source: compiled by the author on the basis of original study data.

with dysmenorrhea (2.29 ± 1.03 vs. 2.06 ± 0.90 mIU/L), but the difference was not significant ($p = 0.124$). Vitamin D was the only parameter showing a significant between-group difference. Mean 25(OH)D was substantially lower in girls with dysmenorrhea than in controls (15.68 ± 3.31 vs. 22.25 ± 2.74 ng/mL; $p < 0.001$). Levels ranged from 8.3 to 28.4 ng/mL, indicating widespread vitamin D deficiency or insufficiency, particularly among girls with menstrual pain. These findings demonstrate a strong association between hypovitaminosis D and primary dysmenorrhea (Table 2).

Most clinical and hormonal parameters, including pubertal development, BMI, and reproductive hormones, did not differ significantly between girls with and without dysmenorrhea. Vitamin D was the only significant exception, with lower levels in the dysmenorrhea group. The prevalence of comorbid conditions and hirsutism was subsequently compared using cross-tabulation and chi-square analysis. Among girls with dysmenorrhea, 21.9 % had at least one chronic condition potentially affecting reproductive health, including endemic goitre, pyelonephritis, vitiligo, arthritis, hepatic echinococcosis, or congenital heart defects. The corresponding rate in the control group was 24.4 %. No significant between-group difference was observed ($\chi^2 = 1.155$; $df = 3$; $p = 0.764$), indicating no association between these chronic conditions and primary dysmenorrhea. Hirsutism was present in 27.6 % of girls with dysmenorrhea and 28.2 % of controls, with an overall prevalence of 27.9 %. The difference was not statistically significant ($\chi^2 = 0.008$; $df = 1$; $p = 0.930$), suggesting that hirsutism was not associated with primary dysmenorrhea in this population (Table 3).

Hirsutism was similarly prevalent among girls with and without dysmenorrhea (27.6 vs. 28.2 %) and was not significantly associated with the condition ($\chi^2 = 0.008$; $p = 0.930$). Continuity correction, likelihood ratio, and Fisher’s exact test confirmed the absence of an association. In contrast, menstrual irregularity was strongly associated with primary dysmenorrhea. Irregular cycles were reported in 82.9 % of girls with dysmenorrhea compared with 19.2 % of controls

($\chi^2 = 73.439$; $p < 0.001$). These findings were consistent across additional statistical tests, indicating that menstrual regularity may be an important clinical factor in dysmenorrhea. A significant association was also observed between dysmenorrhea and TSH status ($\chi^2 = 4.927$; $p = 0.026$), with elevated TSH more common among affected girls. This suggests that thyroid function and menstrual regularity may warrant assessment in adolescents with primary dysmenorrhea [33, 34].

BMI categories (< 19 , $19\text{--}25$, and ≥ 25 kg/m²) did not differ significantly between groups ($\chi^2 = 3.253$; $p = 0.197$). Among girls with dysmenorrhea, 23.8 % had BMI < 19 kg/m², 63.8 % had normal BMI, and 12.4 % had BMI ≥ 25 kg/m², compared with 17.9, 75.6, and 6.4 %, respectively, among controls. Vitamin D status showed the strongest association with dysmenorrhea. The chi-square analysis demonstrated a highly significant difference between groups ($\chi^2 = 155.542$; $p < 0.001$), with vitamin D deficiency (< 20 ng/mL) and insufficiency (< 30 ng/mL) highly prevalent, particularly among girls with dysmenorrhea. Given vitamin D’s role in inflammatory, immune, and hormonal processes, assessment and correction of hypovitaminosis D may be relevant in adolescents with menstrual pain [35].

Girls with vitamin D deficiency and dysmenorrhea frequently reported fatigue, musculoskeletal pain, irritability, and poor concentration, particularly during the premenstrual and menstrual periods. Those with elevated TSH reported symptoms compatible with hypothyroidism, including excessive sleepiness, fatigue, weight gain, cold extremities, and irritability. Menstrual irregularities were also common, with many affected girls reporting irregular cycles and pain predominantly during the first 1–2 days of menstruation. Overall, significant between-group differences were identified primarily for vitamin D status, menstrual regularity, and TSH-related findings, whereas age, BMI, pubertal development, FSH, LH, prolactin, chronic diseases, and hirsutism showed no significant associations. Thus, the study hypothesis was only partially confirmed. The findings suggest that low vitamin D levels, menstrual irregularity, and possible

Table 3. Distribution of participants by dysmenorrhea status and number of chronic diseases

Dysmenorrhea	Number of chronic diseases				
	0	1	2	3	Total
Present, abs.	82	7	11	5	105
% within dysmenorrhea	78.1	6.7	10.5	4.8	100
% within category “Number of diseases”	58.2	63.6	47.8	62.5	57.4
% of total	44.8	3.8	6.0	2.7	57.4
Absent, abs.	59	4	12	3	78
% within dysmenorrhea	75.6	5.1	15.4	3.8	100
% within category “Number of diseases”	41.8	36.4	52.2	37.5	42.6
% of total	32.2	2.2	6.6	1.6	42.6
Total, abs.	141	11	23	8	183
% within dysmenorrhea	77.0	6.0	12.6	4.4	100
% within category “Number of diseases”	100	100	100	100	100
% of total	77.0	6.0	12.6	4.4	100

Notes: $\chi^2 = 1.117$; $df = 3$; $p = 0.764$. **Source:** compiled by the author based on systematised study data.

subclinical thyroid dysfunction may be relevant factors in primary dysmenorrhea and should be considered during early assessment and management.

Discussion

Most somatic, pubertal, and endocrine parameters were not significantly associated with primary dysmenorrhea, consistent with previous studies. F.G. Demirkan et al. [38], M.M. Alhakeem et al. [39], and M. Moosazadeh et al. [40] found no significant differences in age at menarche between girls with and without dysmenorrhea. BMI was also comparable between groups, contrasting with studies suggesting that low BMI increases dysmenorrhea risk [41]. However, a systematic review and meta-analysis by L. Wu et al. [42] found no significant association between BMI and primary dysmenorrhea across individuals aged 12–45 years. Similarly, FSH, LH, prolactin, and TSH levels did not differ significantly between groups, consistent with findings by V.O. Dynnik et al. [43], although transient LH elevations may influence pain severity in some patients.

Vitamin D was the only parameter showing a significant between-group difference. Girls with dysmenorrhea had a mean level of 15.68 ng/mL, indicating deficiency. Similar findings were reported by A. Matsas et al. [44] and F. Abdi et al. [45], who suggested that vitamin D may influence prostaglandin metabolism, inflammation, and muscle relaxation. Supporting its potential therapeutic relevance, a meta-analysis of 11 randomized controlled trials by K.C. Lin et al. [46] (approximately 687 participants) found that vitamin D supplementation significantly reduced menstrual pain (mean difference -1.64 points; 95% CI -2.27 to -1.00 ; $p < 0.001$), with moderate-quality evidence for primary dysmenorrhea.

No significant association was found between dysmenorrhea and chronic somatic diseases, including endemic goitre, pyelonephritis, or congenital heart defects. These conditions may contribute indirectly but do not appear to be specific predictors of menstrual pain [47]. R. Li et al. [48] reported a 41 % increased long-term risk of chronic pain among individuals with dysmenorrhea, supporting possible roles for central sensitization and functional mechanisms. Hirsutism was also not significantly associated with dysmenorrhea, suggesting limited involvement of androgen-related factors. Although D. Shah et al. [49] reported more frequent ovulatory disturbances in girls with hirsutism, this did not translate into an increased risk of dysmenorrhea. The hypothesis was only partially confirmed. The strongest association was observed between primary dysmenorrhea and low serum 25(OH)D levels, while other hormonal, anthropometric, pubertal, and somatic parameters showed no significant differences. However, this association does not establish causality; vitamin D deficiency may be a risk factor rather than a direct cause, and prospective interventional studies are needed to clarify this relationship.

Despite high solar exposure in the Turkistan region, concealing clothing may limit vitamin D synthesis. Therefore, population-level screening for vitamin D deficiency among adolescents may be warranted regardless of season. J.S. Lenz et al. [50] similarly found substantial vitamin D deficiency among adolescents in Palestine, despite high solar exposure, with deficiency associated with fatigue, low physical acti-

vity, and musculoskeletal pain. Comparable findings were observed in the present study, particularly among girls with primary dysmenorrhea. Elevated TSH levels in a substantial proportion of girls with dysmenorrhea may indicate subclinical thyroid dysfunction, which could influence ovarian and endometrial function [51]. Thyroid abnormalities may also affect prostaglandin-mediated pathways involved in menstrual pain. S. Penumalla and R. Kandimalla [52] reported that TSH levels > 4 mIU/mL were associated with increased menstrual irregularities (approximately 55 %; $p < 0.05$), suggesting a possible role of even mild thyroid dysfunction in cycle regulation.

No significant association was found between BMI and dysmenorrhea. Although low BMI has been linked to hypoestrogenism and increased prostaglandin production, while high BMI may be associated with hyperandrogenism, these relationships were not observed in the present population [53]. E.C. Jusuf et al. [54] reported that low BMI was associated with increased urinary $\text{PGF}_2\alpha$ and dysmenorrhea ($\text{OR} \approx 4.78$; $p < 0.001$), whereas high BMI was not associated with the condition. The high prevalence of vitamin D insufficiency among girls with dysmenorrhea may indicate a role in prostaglandin regulation. Vitamin D can inhibit cyclooxygenase-2 (COX-2), an enzyme involved in pro-inflammatory prostaglandin synthesis. A systematic review of seven randomized controlled trials by I.W. Zhou et al. [55] found that vitamin D supplementation significantly reduced menstrual pain (mean difference -1.12 points; 95% CI -2.16 to -0.07), although substantial heterogeneity was observed ($I^2 = 81$ %). High-dose supplementation was also associated with reduced need for NSAIDs.

Overall, these findings support a multifactorial model of primary dysmenorrhea. The lack of significant differences in most anthropometric and hormonal parameters shifts attention toward micronutrient status, thyroid function, menstrual regularity, neuroendocrine mechanisms, and individual differences in pain perception. The associations with vitamin D, thyroid function, and cycle irregularity further support the interaction of inflammatory, metabolic, and neuroendocrine factors in primary dysmenorrhea.

Conclusions

The research study therefore made it possible to conclude that the majority of somatic, pubertal and endocrine markers are not associated with primary dysmenorrhea in adolescents of the Turkistan region. More specifically, there were no statistically significant differences, in particular, in age of menarche, BMI, and serum levels of FSH, LH, prolactin, TSH between those with and without dysmenorrhea. The findings therefore help to indicate the lack of association between dysmenorrhea and commonly evaluated hormonal and somatic markers, suggesting the lack of their use for the evaluation for risk of the development of the condition. The sole marker that exhibited a high level of significance was the vitamin D level. In patients with dysmenorrhea, the average level of 25(OH)D was significantly (15.68 ng/mL) deficient. These findings support the potential role of hypovitaminosis D as a factor that increases susceptibility to pain (through the effect on the synthesis of prostaglandins and myometrium tone).

These findings indicate the relative independence of dysmenorrhea as a clinical entity not directly determined by the presence of concomitant pathology. Limitations of the study included lack of interventional study since there was no vitamin D correction, it is a cross-sectional study, there was no cause and effect, small sample size. Prospective developments for future studies include: vitamin D supplementation effectiveness, genetic polymorphisms for vitamin D metabolism and pain, micronutrient indicators in clinical practice in order to assist adolescent with chronic menstrual pain in clinical practice.

References

1. Cameron L, Mikocka-Walus A, Stanley K, Payne LA, Druitt M, Grover S, Evans S. The relationship between menstrual pain in adolescence and mental health in adolescence and early adulthood. *J Psychosom Res.* 2025 May;192:112122. doi: 10.1016/j.jpsychores.2025.112122.
2. Sanjeevi RR, Balasubramanian K, Alfaiji BH, Temehy BF, Alshehri MM, et al. Primary Dysmenorrhea and Its Impact on Mental Health and Quality of Life Among Female Medical Students in Saudi Arabia: A Cross-Sectional Study. *Acta Psychol (Amst).* 2026 Jun;266:106817. doi: 10.1016/j.actpsy.2026.1068.
3. Abreu-Sánchez A, Parra-Fernández ML, Onieva-Zafra MD, Ramos-Pichardo JD, Fernández-Martínez E. Type of dysmenorrhea, menstrual characteristics and symptoms in nursing students in Southern Spain. *Healthcare (Basel).* 2020 Aug;8(3):302. doi: 10.3390/healthcare8030302.
4. Itani R, Soubra L, Karout S, Rahme D, Karout L, Khajah HMJ. Primary dysmenorrhea: pathophysiology, diagnosis, and treatment updates. *Korean J Fam Med.* 2022 Mar;43(2):101-108. doi: 10.4082/kjfm.21.0103.
5. Farhangnia P, Noormohammadi M, Delbandi AA. Vitamin D and reproductive disorders: a comprehensive review with a focus on endometriosis. *Reprod Health.* 2024 May;21(1):61. doi: 10.1186/s12978-024-01797-y.
6. Karibayeva I, Bilibayeva G, Iglukova A, et al. Vitamin D deficiency in Kazakhstani children: insights from a systematic review and meta-analysis. *Medicina (Kaunas).* 2025 Feb;61(3):428. doi: 10.3390/medicina61030428.
7. Kabodmehri R, Sharami SH, Sorouri ZZ, et al. The relationship between thyroid function and ovarian reserve: a prospective cross-sectional study. *Thyroid Res.* 2021;14(1):22. doi: 10.1186/s13044-021-00112-2.
8. Li K, Urteaga I, Wiggins CH, et al. Characterizing physiological and symptomatic variation in menstrual cycles using self-tracked mobile-health data. *NPJ Digit Med.* 2020 May;3:79. doi: 10.1038/s41746-020-0269-8.
9. Rahnemaei FA, Gholamrezaei A, Afrakhteh M, et al. Vitamin D supplementation for primary dysmenorrhea: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol Sci.* 2021 Jul;64(4):353-363. doi: 10.5468/ogs.20316.
10. Koyyada A, Orsu P. Role of hypothyroidism and associated pathways in pregnancy and infertility: clinical insights. *Tzu Chi Med J.* 2020 Apr;32(4):312-317. doi: 10.4103/tcmj.tcmj_255_19.
11. Pouraliroudbaneh S, Marino J, Riggs E, Saber A, Jayasinghe Y, Peate M. Heavy menstrual bleeding and dysmenorrhea in adolescents: a systematic review of self-management strategies, quality of life, and unmet needs. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024 Oct;167(1):16-41. doi: 10.1002/ijgo.15554.
12. Dixon S, Hirst J, Taghinejadi N, Duddy C, Vincent K, Ziebland S. What is known about adolescent dysmenorrhea in (and for) community health settings? *Front Reprod Health.* 2024 Jul;6:1394978. doi: 10.3389/frph.2024.1394978.
13. Martire FG, Piccione E, Exacoustos C, Zupi E. Endometriosis and adolescence: the impact of dysmenorrhea. *J Clin Med.* 2023 Sep;12(17):5624. doi: 10.3390/jcm12175624.
14. Jiang J, Zhuang Y, Si S, et al. The association of reproductive hormones during the menstrual period with primary dysmenorrhea. *Int J Womens Health.* 2023;15:1501-1514. doi: 10.2147/IJWH.S421950.
15. Chen CX, Carpenter JS, Ofner S, LaPradd M, Fortenberry JD. Dysmenorrhea symptom-based phenotypes: a replication and extension study. *Nurs Res.* 2021 Jan;70(1):24-33. doi: 10.1097/NNR.0000000000000477.
16. De Arruda GT, Driusso P, Rodrigues JC, et al. Are menstrual symptoms associated with central sensitization inventory? A cross-sectional study. *Eur J Pain.* 2022 Sep;26(8):1759-1767. doi: 10.1002/ejp.1999.
17. Islami IMR. Dysmenorrhea in adolescent girls: does body mass index play a role? *Sci Midwifery.* 2024 Dec;12(5):691-698.
18. Donayeva A, Amanzholyzy A, Nurgaliyeva R, Gubasheva G, Abdelazim IA, Samaha II. The relation between primary dysmenorrhea in adolescents and body mass index. *Menopause Rev.* 2023 Sep;22(3):126-129. doi: 10.5114/pm.2023.131314.
19. Lund CI, Engdahl B, Rosseland LA, et al. The association between age at menarche and chronic pain outcomes in women: the Tromsø Study, 2007 to 2016. *Pain.* 2022 Sep;163(9):1790-1799. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002579.
20. Naraoka Y, Hosokawa M, Minato-Inokawa S, Sato Y. Severity of menstrual pain is associated with nutritional intake and lifestyle habits. *Healthcare (Basel).* 2023 Apr;11(9):1289. doi: 10.3390/healthcare11091289.
21. Yi SJ, Kim M, Park I. Investigating influencing factors on premenstrual syndrome (PMS) among female college students. *BMC Womens Health.* 2023 Nov;23(1):592. doi: 10.1186/s12905-023-02752-y.
22. Slouha E, Segal J, White C, et al. Ovarian reserve and hormone alteration following laparoscopic ovarian drilling for polycystic ovarian syndrome: a systematic review. *Cureus.* 2024 Jun;16(6):e62092. doi: 10.7759/cureus.62092.
23. Pathan NF, Khuhro BN, Nasir S, Khakwani F. Association between vitamin D deficiency and primary dysmenorrhea. *Pak J Med Health Sci.* 2023 Dec;17(12):268-270. doi: 10.53350/pjmhs020231712268.
24. Moini A, Ebrahimi T, Shirzad N, et al. The effect of vitamin D on primary dysmenorrhea with vitamin D deficiency: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2016 Jun;32(6):502-505. doi: 10.3109/09513590.2015.1136617.
25. Amzajerdi A, Keshavarz M, Ghorbali E, Pezaro S, Sarvi F. The effect of vitamin D on the severity of dysmenorrhea and menstrual blood loss: a randomized clinical trial. *BMC Womens Health.* 2023 Mar;23(1):138. doi: 10.1186/s12905-023-02284-5.
26. Zareef TA, Jackson RT. Knowledge and attitudes about vitamin D and sunlight exposure in premenopausal women living in Jeddah, and their relationship with serum vitamin D levels. *J Health Popul Nutr.* 2021 Dec;40(1):38. doi: 10.1186/s41043-021-00263-w.
27. Whitbread AL, Mittelmeier L, Rao RP, Mittelmeier W, Osmanski-Zenk K. Menstrual blood as a non-invasive alternative for monitoring vitamin levels. *J Clin Med.* 2024 Dec;13(23):7212. doi: 10.3390/jcm13237212.

28. Tuffaha M, El Bcheraoui C, Daoud F, et al. Deficiencies under plenty of sun: vitamin D status among adults in the Kingdom of Saudi Arabia, 2013. *N Am J Med Sci*. 2015 Oct;7(10):467-475.
29. Gambadauro P, Hadlaczky G, Wasserman D, Carli V. Dysmenorrhea and adolescent mental health: a school-based cross-sectional study. *BJOG*. 2025 Sep;132(9):1278-1284. doi: 10.1111/1471-0528.18187.
30. Spritzer PM, Marchesan LB, Santos BR, Figuera TM. Hirsutism, normal androgens and diagnosis of PCOS. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Aug;12(8):1922. doi: 10.3390/diagnostics12081922.
31. Yakovleva O, Nikolova O, Doroshkevych I, Shcherbeniuk N. Genetic polymorphism of vitamin D receptor determines its metabolism and efficiency. *Pain. Joints. Spine*. 2021;7(2):73-78. doi: 10.22141/2224-1507.7.2.2017.108699.
32. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, et al. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2024 Jan 16;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270.
33. Kulzhanova DS, Nurgaliyeva RE, Donayeva AE, Stankevicius E, Tubulbaeva SA, Amanzholkyzy A. Assessment impact of vitamin D on premenstrual syndrome in adolescent girls with primary dysmenorrhea. *Reprod Med Cent Asia*. 2024 Mar;1:88-95. doi: 10.37800/RM.1.2024.88-95.
34. Jaiprakash M, D'Souza UJA, Heethal J, Siat AF. Obesity and prolactin in various populations. *Indian J Public Health Res Dev*. 2019 Jun;10(6):1351-1356. doi: 10.5958/0976-5506.2019.01485.2.
35. Ermakhanova T, Bazarbekova RB, Svyatova GS, Dossanova AK. Genotype-phenotype association in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency in children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023 May;98(5):654-661. doi: 10.1111/cen.14859.
36. Jaiprakash M, D'Souza UJA, Fong SY, Karkada IR, Jaiprakash H. Association between leptin (G2548A) and leptin receptor (Q223R) polymorphisms with plasma leptin, BMI, stress, sleep and eating patterns among the multiethnic young Malaysian adult population from a healthcare university. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jul;19(14):8862. doi: 10.3390/ijerph19148862.
37. Khudoyarova D, Tursunov N, Shopulotova Z, Babayeva M, Javanshir P. Acute abdomen in gynaecology: current trends. *Ital J Gynaecol Obstet*. 2025 Sep;37(3):336-350. doi: 10.36129/jog.2025.213.
38. Demirkan FG, Yetim Şahin A, Çakmak F, et al. Investigation of dysmenorrhea in adolescent girls with familial Mediterranean fever: a comparative study with healthy controls. *Eur J Pediatr*. 2025;184:204. doi: 10.1007/s00431-025-06033-8.
39. Alhakeem MM, Baghdadi LR, Alshathri AH, Alshathri AH, Alqahtani AA, Alshathri MH. Risk factors for low quality of life among women using different types of contraceptives in Saudi Arabia: a questionnaire-based study. *Behav Sci (Basel)*. 2024 Sep;14(9):829. doi: 10.3390/bs14090829.
40. Moosazadeh M, Bordbari AH, Hashemi SM, Ghasemi Tirtashi M, Kargar-Soleimanabad S. The association between age at menarche and infertility: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Contracept Reprod Med*. 2025;10(1):15. doi: 10.1186/s40834-025-00346-7.
41. Mizgier M, Więckowska B, Sansoni V, et al. Risk factors of primary dysmenorrhea in female adolescent basketball players related to dietary, hormonal, and immuno-metabolic factors and disordered eating attitudes. *Nutrients*. 2025 Apr;17(7):1190. doi: 10.3390/nu17071190.
42. Wu L, Zhang J, Tang J, Fang H. The relation between body mass index and primary dysmenorrhea: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2022 Dec;101(12):1364-1373. doi: 10.1111/aogs.14449.
43. Dynnik VO, Novokhatska SV, Verhoshanova OH, Dynnik OO. The state of gonadotropic and prolactin-synthesizing function of the pituitary gland in adolescent girls with oligomenorrhea depending on the disease duration. *Reprod Endocrinol*. 2024;74:25-30. doi: 10.18370/2309-4117.2024.74.25-30.
44. Matsas A, Sachinidis A, Lamprinou M, Stamoula E, Christopoulos P. Vitamin effects in primary dysmenorrhea. *Life (Basel)*. 2023 Jun;13(6):1308. doi: 10.3390/life13061308.
45. Abdi F, Amjadi MA, Zaheri F, Rahnemaei FA. Role of vitamin D and calcium in the relief of primary dysmenorrhea: a systematic review. *Obstet Gynecol Sci*. 2021 Jan;64(1):13-26. doi: 10.5468/ogs.20205.
46. Lin KC, Huang KJ, Lin MN, Wang CY, Tsai TY. Vitamin D supplementation for patients with dysmenorrhea: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomised controlled trials. *Nutrients*. 2024 Apr;16(7):1089. doi: 10.3390/nu16071089.
47. Dyussupova AA, Svyatova GS, Berezina GM, Dyussupov A, Omarkulov B, Dzhamukhametova A, et al. Genetic associations of TCF7L2 (rs7903146) and PPARG (rs1801282) with prediabetes in the ethnic Kazakh population. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Dec;14(24):2769. doi: 10.3390/diagnostics14242769.
48. Li R, Kreher DA, Jusko TA, Chapman BP, Bonham AD, Seplaki CL. Prospective association between dysmenorrhea and chronic pain development in community-dwelling women. *J Pain*. 2021 Sep;22(9):1084-1096. doi: 10.1016/j.jpain.2021.03.139.
49. Shah D, Patil M, National PCOS Working Group. Consensus statement on the use of oral contraceptive pills in polycystic ovarian syndrome women in India. *J Hum Reprod Sci*. 2018 Jun;11(2):96-118. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_72_18.
50. Lenz JS, Tintle N, Kerlikowsky F, et al. Assessment of the vitamin D status and its determinants in young healthy students from Palestine. *J Nutr Sci*. 2023;12:e38. doi: 10.1017/jns.2023.25.
51. Ciancio FF, Insalaco G, Millan S, Randazzo C, Grasso F, Trombetta G, et al. Stage II endometrial cancer: the diagnostic power of hysteroscopic excisional biopsy and MRI in the pre-operative cervical stroma assessment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024;298:140-145.
52. Penumalla S, Kandimalla R. Hypothyroidism and its impact on menstrual irregularities in reproductive-age women: a comprehensive analysis at a tertiary care center. *Cureus*. 2024 Jun;16(6):e63158. doi: 10.7759/cureus.63158.
53. Lokshin VN, Suleimenova MD, Karibaeva SK, Baikoshkarov SB, Ibragimov AK, Azhetova ZhR, et al. Assisted reproductive technologies in Kazakhstan (2020 National ART Registry data). *Reprod Med Cent Asia*. 2024 Mar;1:8-16. doi: 10.37800/RM.1.2024.8-16.
54. Jusuf EC, Octaviani D, Husain MG, Jumrah. The influence of physical activity, body mass index and urinary levels of prostaglandin (PGF2α) with the incidence of primary dysmenorrhea in adolescents. *J Obstet Gynaecol Res*. 2024 May;50(5):909-913. doi: 10.1111/jog.15914.
55. Zhou IW, Zhang AL, Tsang MS, Xue CC. Vitamin D for primary dysmenorrhea and endometriosis-related pain: a systematic review of registered RCTs. *PLoS One*. 2025 Apr;20(4):e0321393. doi: 10.1371/journal.pone.0321393.

Received 11.05.2026

Revised 18.08.2026

Accepted 09.09.2026 ■

Information about authors

Ardak Ayazbekov, JSC Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Almaty, Republic of Kazakhstan; e-mail: ardak-ayazbekov@outlook.com; <https://orcid.org/0000-0003-1277-4292>
Saule Kurbanliyazova, Faculty of Medicine, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan, Republic of Kazakhstan; e-mail: saulekurbanliyazov@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-9620-3876>

Saltanat Khudaibergenova, Faculty of Medicine, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan, Republic of Kazakhstan; e-mail: khudai_sal@outlook.com; <https://orcid.org/0009-0005-4757-8277>

Raushan Nurkhasimova, Faculty of Medicine, Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan, Republic of Kazakhstan; e-mail: ra-nurkhasimova@hotmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-6589-872X>

Aigul Terlikbaeva, Board for Science and Strategic Development, JSC Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Almaty, Republic of Kazakhstan; e-mail: terlikbaeva.a@outlook.com; <https://orcid.org/0009-0004-9460-5007>

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. A. Ayazbekov — conceptualization, methodology, data collection, original draft; S. Kurbanliyazova — methodology, data analysis, original draft; S. Khudaibergenova — data collection, investigation, literature review; R. Nurkhasimova — statistical analysis, interpretation of results, critical revision of the manuscript; A. Terlikbaeva — supervision, project administration, review and editing. All authors read and approved the final manuscript.

Use of artificial intelligence. AI-assisted tools were not used in the preparation of this manuscript.

Ayazbekov A.¹, Kurbanliyazova S.², Khudaibergenova S.², Nurkhasimova R.², Terlikbaeva A.³

¹ JSC Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Almaty, Republic of Kazakhstan

² Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkistan, Republic of Kazakhstan

³ Board for Science and Strategic Development, JSC Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Almaty, Republic of Kazakhstan

Роль гормональних і демографічних факторів у розвитку дисменореї в молодих жінок

Резюме. Актуальність. Первинна дисменорея має багатофакторну етіологію, що включає запальні, харчові, гормональні, соматичні, психоемоційні та генетичні складові. **Мета:** визначити гормональні, антропометричні й клінічні характеристики первинної дисменореї серед дівчат-підлітків Туркестанської області (Казахстан). **Матеріали та методи.** У період із січня до травня 2025 року було обстежено 183 дівчини-підлітки: у 105 спостерігалися клінічні прояви дисменореї, тоді як 78 увійшли до контрольної групи без скарг на менструальний біль. **Результати.** Порівняльний аналіз показав, що між двома групами не було статистично значущих відмінностей за віком, стадіями пубертатного розвитку, індексом маси тіла, рівнями фолікулоstimулюючого та лютеїнізуючого гормонів, пролактину й тиреотропного гормону, а також за поширеністю хронічних соматичних захворювань і частотою гірсутизму. Водночас єдиним показником, за яким виявлено статистично вірогідні відмінності, був рівень вітаміну D: у групі дисменореї він становив $15,68 \pm 3,31$ нг/мл, у здорових ровесниць —

$22,25 \pm 2,74$ нг/мл ($p < 0,001$). Сукупність отриманих даних свідчить про виражений і статистично підтверджений зв'язок між зниженням концентрації вітаміну D та розвитком первинної дисменореї в підлітковому віці, що дає змогу розглядати гіповітаміноз D як потенційний біомаркер ризику менструального болю й основу для розроблення профілактичних і терапевтичних стратегій. **Висновки.** Таким чином, більшість класичних соматичних та гормональних факторів не мали статистично вірогідного впливу на наявність менструального болю, тоді як знижений рівень вітаміну D виявився потенційно значущим біомаркером первинної дисменореї. Практична цінність отриманих результатів полягає у використанні рівня вітаміну D як доступного й інформативного підходу до раннього виявлення та профілактики дисменореї в дівчат-підлітків.

Ключові слова: первинна дисменорея; ендокринна регуляція; менструальний цикл; підлітковий вік; дефіцит вітаміну D; больовий синдром; репродуктивне здоров'я

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.6.2026.1762>

V.H. Tykhonov¹, S.V. Konovalenko¹, D.O. Labudzynskyi², O.M. Kalashnyk², E.P. Pasichna², S.I. Savosko³, Yu.K. Hrebennikov⁴, M.K. Ternovyi¹, A.V. Kalashnikov⁴
¹ R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NASU, Kyiv, Ukraine

² Palladin Institute of Biochemistry of NASU, Kyiv, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴ Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMSU, Kyiv, Ukraine

Effects of calcitonin and infrared laser therapy on serum markers of bone remodeling and inflammation following experimental bone defect in rats

Abstract. Background. Optimization of reparative osteogenesis following traumatic bone injury remains an important challenge in regenerative medicine and experimental orthopedics, particularly in the context of osteoporosis and impaired bone healing. Serum markers of bone formation, bone resorption, and inflammation are widely used to evaluate the course of bone repair and the efficacy of therapeutic interventions. Therefore, the search for novel approaches capable of modulating reparative processes in bone tissue is of considerable scientific and clinical interest. Among such approaches, calcitonin administration and infrared laser irradiation have shown potential osteoprotective and immunomodulatory properties. The purpose of the study was to evaluate changes in serum markers of bone remodeling and inflammation following experimental bone injury in rats and to assess the effects of calcitonin and infrared laser irradiation on these parameters. **Materials and methods.** Reparative osteogenesis was investigated in an in vivo experiment involving 30 Wistar rats with standardized traumatic defects created in the mid-diaphyseal region of the tibia under general anesthesia. The animals were randomly assigned to five groups (n = 6 per group): group 1 — intact animals; group 2 — untreated rats with traumatic bone injury (control); group 3 — animals subjected to local infrared laser irradiation immediately after injury; group 4 — rats treated with calcitonin; and group 5 — animals receiving combined treatment with calcitonin and infrared laser irradiation. Serum concentrations of calcium and inorganic phosphate, alkaline phosphatase activity, and deoxypyridinoline (DPD) levels were determined as markers of bone tissue remodeling. Serum levels of interleukin-1 β (IL-1 β) and IL-10 were assessed as indicators of the systemic inflammatory response associated with experimental bone injury. Measurements were performed on postoperative days 7 and 28. **Results.** Therapeutic interventions promoted the restoration of serum inorganic phosphate concentrations toward control values, with the most pronounced effect observed following combined treatment with calcitonin and laser irradiation. Similar changes were detected for serum calcium concentrations, which approached the levels observed in intact animals, particularly in the combination therapy group. Infrared laser irradiation alone and in combination with calcitonin significantly increased alkaline phosphatase activity on postoperative day 7 and decreased its activity by day 28 compared to untreated animals, indicating enhanced osteoblastic activity and accelerated bone matrix formation during the early stages of reparative osteogenesis. Furthermore, calcitonin administration and laser irradiation significantly reduced serum DPD concentrations by postoperative day 28, whereas their combined application normalized DPD levels to those observed in intact animals, suggesting attenuation of bone resorption processes. A marked increase in IL-10 concentration was detected on postoperative day 7 in the treatment groups, reaching values 2.4-fold higher than those in untreated animals, which may reflect activation of anti-inflammatory mechanisms involved in tissue repair. By postoperative day 28, IL-10 concentrations had declined and approached control values, indicating resolution of

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

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

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

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

the inflammatory response. Overall, the combined use of calcitonin and infrared laser irradiation demonstrated the most favorable effects on both bone remodeling and inflammatory markers. **Conclusions.** Calcitonin administration, infrared laser irradiation, and particularly their combined application exert beneficial effects on reparative osteogenesis and modulate the systemic inflammatory response following experimental bone injury in rats. Combined therapy was associated with the most pronounced normalization of mineral metabolism parameters, suppression of osteoresorption markers, and restoration of cytokine balance, suggesting its potential as a promising strategy for enhancing bone repair.

Keywords: calcitonin; bone defect; reparative osteogenesis; bone remodeling; infrared laser irradiation; alkaline phosphatase; deoxypyridinoline; interleukins; inflammation; bone regeneration

Introduction

Reparative osteogenesis is a complex multistage process aimed at restoring the anatomical integrity and functional properties of bone tissue following injury. Despite considerable advances in modern traumatology and orthopedics, optimizing the healing of bone defects remains an important clinical challenge, particularly under conditions of impaired bone metabolism, such as osteoporosis [1, 2]. Moreover, given the increasing incidence of severe musculoskeletal injuries, including those associated with military conflicts, the search for effective strategies to enhance bone regeneration has become increasingly relevant. Recent research has focused on identifying factors capable of modulating reparative osteogenesis and improving the outcomes of bone healing.

In this regard, both pharmacological agents targeting the cellular mechanisms of bone remodeling and biophysical approaches designed to stimulate tissue regeneration have attracted considerable attention [3, 4]. Assessing the efficacy of such interventions requires the use of informative biomarkers that reflect the dynamic balance between bone formation and bone resorption. One of the approaches used to monitor reparative osteogenesis involves the assessment of biochemical markers of bone remodeling.

Serum concentrations of calcium and inorganic phosphate, as well as alkaline phosphatase (ALP) activity, are considered indicators of mineral metabolism and osteoblastic function. In contrast, deoxypyridinoline (DPD), a degradation product of type I collagen, is recognized as a highly specific marker of osteoclast-mediated bone resorption [5–7]. The combined evaluation of these parameters provides valuable information regarding the balance between bone formation and osteoresorption and allows monitoring of the effectiveness of therapeutic interventions in experimental models of bone injury [8]. In addition to bone remodeling, the inflammatory response plays a crucial role in the regulation of bone repair. Traumatic bone injury triggers a local inflammatory reaction that is essential for initiating regenerative processes; however, excessive or prolonged immune activation may adversely affect fracture healing.

Previous studies have demonstrated that fractures can induce systemic immunological alterations accompanied by disturbances in the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines [9, 10]. In this context, the assessment of interleukin-1 β (IL-1 β), a key mediator of inflammation, and interleukin-10 (IL-10), which contributes to the limitation of excessive inflammatory responses and the restoration of tissue homeostasis, may provide important insights into the systemic response to bone injury. Among

the potential strategies for modulating reparative osteogenesis, calcitonin and low-level infrared laser irradiation have attracted particular interest.

Calcitonin is a hormone with well-established antiresorptive properties, exerting its effects primarily through the inhibition of osteoclast activity and the reduction of bone resorption. In turn, low-level laser irradiation has been proposed as a promising biophysical modality capable of stimulating cellular metabolism, improving local microcirculation, and promoting regenerative processes in damaged tissues [3]. Although both interventions have been reported to exert beneficial effects on bone healing, their combined impact on bone remodeling markers and systemic inflammatory responses under conditions of experimental bone defects remains insufficiently investigated.

The purpose of the present study was to evaluate changes in serum markers of bone remodeling and systemic inflammatory response in rats with an experimental tibial bone defect and to determine the effects of calcitonin, infrared laser irradiation, and their combination on these parameters.

Materials and methods

Experimental animals and ethical compliance

The study was conducted on 30 sexually mature male Wistar rats. The animals were maintained under standard vivarium conditions with free access to food and water and under a natural light/dark cycle. All experimental procedures were performed in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), the Law of Ukraine No. 3447-IV of February 21, 2006 “On the Protection of Animals from Cruel Treatment”, and generally accepted principles of bioethics for laboratory animal research.

Experimental bone defect model

Following ketamine anesthesia, a traumatic defect was created in the middle third of the tibial diaphysis. The defect was produced using a pediatric dental bur by performing a standardized transcortical injury to the bone tissue under aseptic conditions. Euthanasia was carried out under general thiopental anesthesia in accordance with accepted requirements for the humane treatment of laboratory animals.

Experimental design

The animals were randomly assigned to five experimental groups, with six rats in each group. Group 1 included intact, sham-operated animals without bone defect induction. Group 2 served as the untreated traumatic bone injury con-

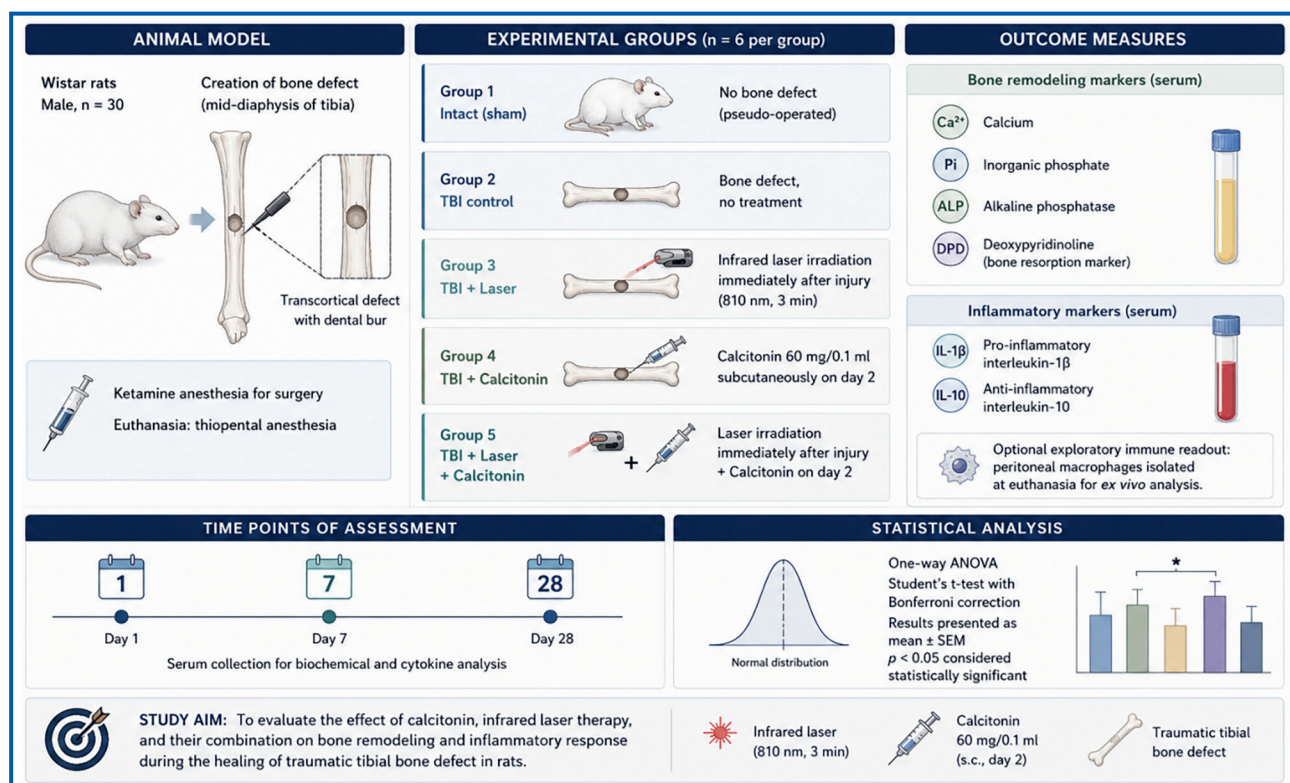


Figure 1. Effects of calcitonin, infrared laser, and their combination on bone healing after traumatic tibial defect in rats

trol group and included rats with a tibial bone defect that did not receive any therapeutic intervention. Group 3 included rats with traumatic bone injury that received local infrared laser irradiation immediately after defect induction. Group 4 included rats with traumatic bone injury treated with subcutaneous calcitonin administration. Group 5 included rats with traumatic bone injury that received combined therapy consisting of calcitonin administration and local infrared laser irradiation of the defect area.

Therapeutic interventions

Local infrared laser irradiation was performed using a “Lika-Therapist M” device (Photonica Plus LLC, Ukraine) at a wavelength of 810 nm. Laser treatment was applied immediately after induction of the traumatic bone defect and then every seven days throughout the experimental period. The duration of each irradiation session was 3 minutes. Calcitonin (Miacalcic, Novartis) was administered subcutaneously at a dose of 5 IU/kg body weight every three days throughout the experimental period, starting from the first day after surgery.

Assessment of bone remodeling and inflammatory markers

To evaluate bone remodeling processes, serum concentrations of calcium (Ca²⁺) and inorganic phosphate (Pi), alkaline phosphatase (ALP) activity, and deoxypyridinoline (DPD) concentration were measured. Calcium and inorganic phosphate were assessed as indicators of mineral metabolism, ALP activity was used as a marker of osteoblastic activity and bone formation, and DPD was evaluated as a marker of osteoclast-mediated bone resorption. To assess the

systemic immune response, serum levels of interleukin-1β (IL-1β) and interleukin-10 (IL-10) were determined. IL-1β was considered a key pro-inflammatory cytokine, whereas IL-10 was regarded as an important anti-inflammatory mediator involved in the maintenance of tissue homeostasis and regulation of bone regeneration [11, 12]. These parameters were assessed on days 1, 7, and 28 after bone defect induction. Deoxypyridinoline (DPD) was determined by an enzyme-linked immunosorbent assay using a commercial ELISA kit (MBS263828, MyBioSource, USA). Serum levels of IL-1β and IL-10 were measured using ELISA kits BMS630 (Invitrogen, USA) and MBS9135769 (MyBioSource, USA), respectively. The concentrations of mineral metabolism parameters and the activity of alkaline phosphatase were assessed using commercial diagnostic kits according to the manufacturer's instructions (Reagent, Ukraine).

Isolation and culture of peritoneal macrophages

Peritoneal macrophages were isolated on day 28 of the experiment using a modified standard peritoneal lavage protocol [13]. After euthanasia, the abdominal cavity was aseptically washed with 8–10 mL of sterile ice-cold phosphate-buffered saline, pH 7.4. The resulting cell suspension was centrifuged at 400 g for 10 minutes at 4 °C. The cell pellet was resuspended in RPMI-1640 medium supplemented with 10% fetal bovine serum, 2 mM L-glutamine, and antibiotics, including penicillin and streptomycin (RPMI-1640, FBS, L-glutamine, penicillin, and streptomycin; Sigma-Aldrich). Cell viability was assessed by trypan blue exclusion. Viable cells were seeded into 24-well plates at a concentration of 1 × 10⁶ cells/mL and incubated for 24 hours at 37 °C in a humidified atmosphere containing 5% CO₂ to allow macro-

phage adhesion. After incubation, culture supernatants were collected, centrifuged at 1000 g for 10 minutes, and stored at -80°C until further analysis.

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel 2013 (Microsoft Office, USA). Data distribution was evaluated using descriptive and variation statistics. When the data followed a normal distribution, intergroup differences were assessed using Student's t-test with Bonferroni correction for multiple comparisons. The results are presented as mean $\pm$ standard error of the mean ($M \pm \text{SEM}$). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results

Serum inorganic phosphate concentration in rats with a postoperative transcortical tibial bone defect showed a slight decrease on postoperative day 1, followed by a significant increase on day 7, reaching values 21.5 % higher than those in sham-operated control animals (Fig. 2A). Evaluation of different therapeutic approaches demonstrated that calcitonin, both alone and in combination with laser irradiation, was associated with a modest but statistically significant decrease in serum inorganic phosphate on postoperative day 7 compared with untreated rats with traumatic bone injury.

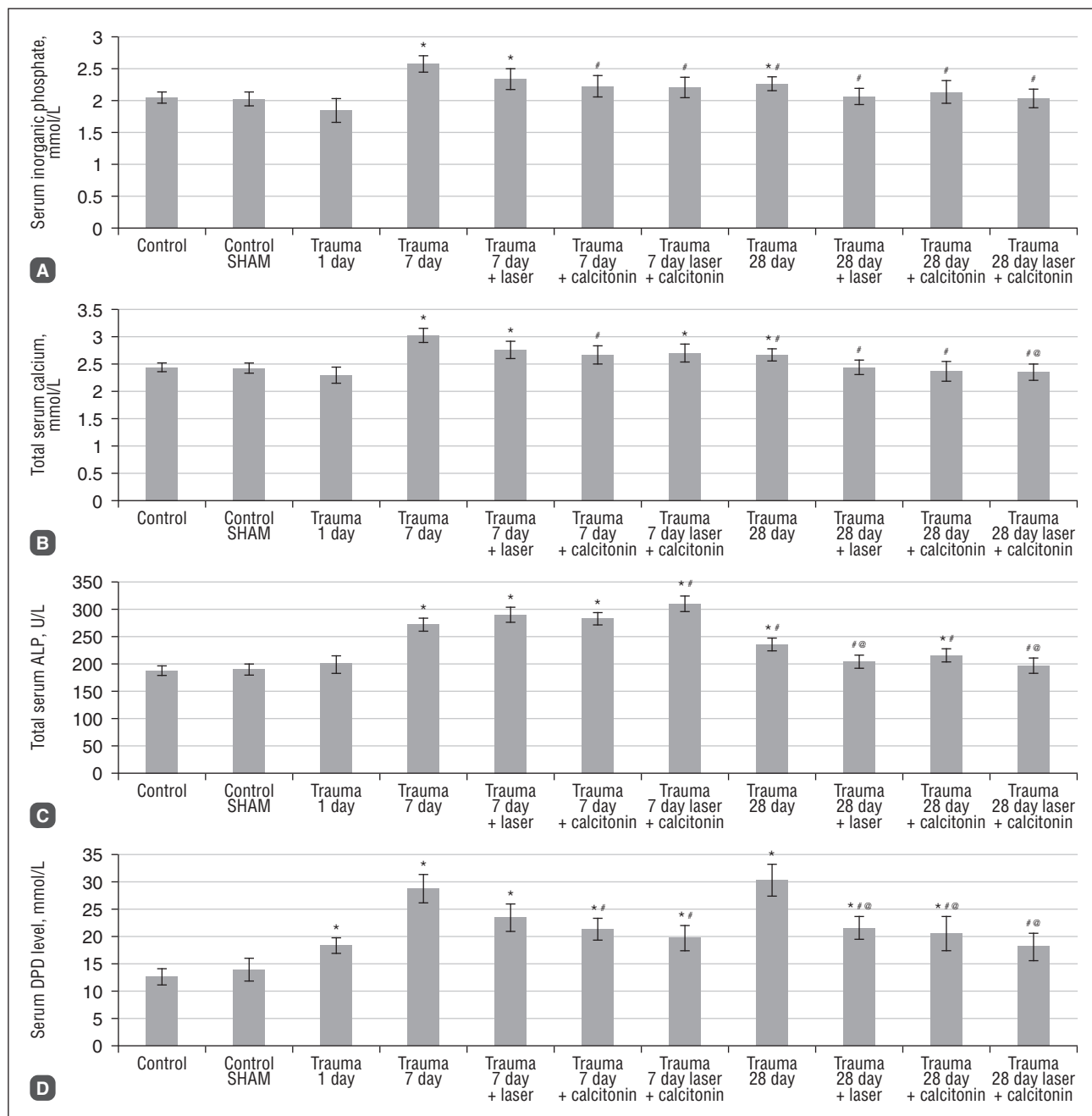


Figure 2. Serum levels of inorganic phosphate (A), calcium (B), deoxypyridinoline (C), and alkaline phosphatase activity (D) in rats with a transcortical femoral bone defect following therapeutic application of laser irradiation, calcitonin, or their combination on postoperative days 7 and 28 (n = 6)

Notes (here and in Fig. 3): * — statistically significant differences compared with the control group ($p < 0.05$); # — statistically significant differences compared with the “trauma, 7 day” group ($p < 0.05$); o — statistically significant differences compared with the “trauma, 28 day” group ($p < 0.05$).

In contrast, laser irradiation alone did not significantly affect this parameter (Fig. 2A). By postoperative day 28, serum inorganic phosphate in untreated injured rats remained 11.6 % higher than in the control group. Treatment with the investigated therapeutic agents promoted normalization of inorganic phosphate levels toward control values, with the most pronounced effect observed following combined laser irradiation and calcitonin administration (Fig. 2A).

Serum calcium concentration in rats with a postoperative transcortical tibial bone defect showed a slight decrease on postoperative day 1, paralleling the changes observed for inorganic phosphate, followed by a marked increase on day 7. At this time point, calcium levels were 19.5 % higher than those in sham-operated control animals (Fig. 2B). Calcitonin treatment resulted in a modest but statistically significant reduction in serum calcium on postoperative day 7 compared with untreated animals with traumatic bone injury, whereas laser irradiation, either alone or in combination with calcitonin, did not significantly affect serum calcium levels at this time point (Fig. 2B). On postoperative day 28, serum calcium in untreated injured rats remained elevated by 9 % compared with the control group. Administration of all therapeutic interventions promoted normalization of serum calcium toward control values, with the most pronounced effect observed in the combined laser irradiation and calcitonin group, where serum calcium was significantly reduced by 11.6 % compared with untreated injured animals (Fig. 2B).

Analysis of serum alkaline phosphatase (ALP) activity in rats with a postoperative transcortical tibial bone defect revealed no significant changes on postoperative day 1. However, by postoperative day 7, ALP activity increased by 30.3 % compared with sham-operated control animals (Fig. 2C). Notably, combined treatment with laser irradiation and calcitonin further increased ALP activity by 12.3 % on postoperative day 7 compared with the untreated bone-injury

group (Fig. 2C). This may indicate a pronounced stimulatory effect of the combined therapeutic approach on the bone-forming component of bone tissue remodeling.

On postoperative day 28, serum ALP activity in untreated injured rats remained elevated by 19.6 % compared with the control group (Fig. 2C). Laser irradiation, either alone or in combination with calcitonin, promoted normalization of serum ALP activity by postoperative day 28 and significantly reduced ALP activity by 13.7 and 16.6 %, respectively, compared with untreated injured rats (Fig. 2C). These findings suggest that laser irradiation and its combination with calcitonin may effectively modulate osteogenic processes, particularly by supporting osteoblast proliferation and metabolic activity, as well as the restoration of bone matrix at the site of injury.

The dynamics of serum inorganic phosphate and calcium concentrations on postoperative days 7 and 28 showed a similar pattern in rats with traumatic bone injury, with both parameters increasing during the course of repair. This pattern is consistent with the physiological sequence of resorption and subsequent remineralization occurring at local sites of damaged bone tissue regeneration. The obtained results are also in line with clinical observations, taking into account interspecies differences in the intensity of bone metabolism between humans and experimental animals [14, 15].

Considering that ALP catalyzes the hydrolysis of phosphorylated compounds, including pyrophosphate, one of the major inhibitors of mineralization, and thereby increases the local availability of inorganic phosphate required for the formation of bone apatite, the marked increase in serum ALP activity on postoperative day 7 followed by its gradual decrease by day 28 in untreated injured rats may reflect intensified osteoblast activation and enhanced bone matrix formation at local sites of postoperative bone injury. Importantly, laser irradiation and its combination with calcitonin significantly increased ALP activity on day 7 and reduced

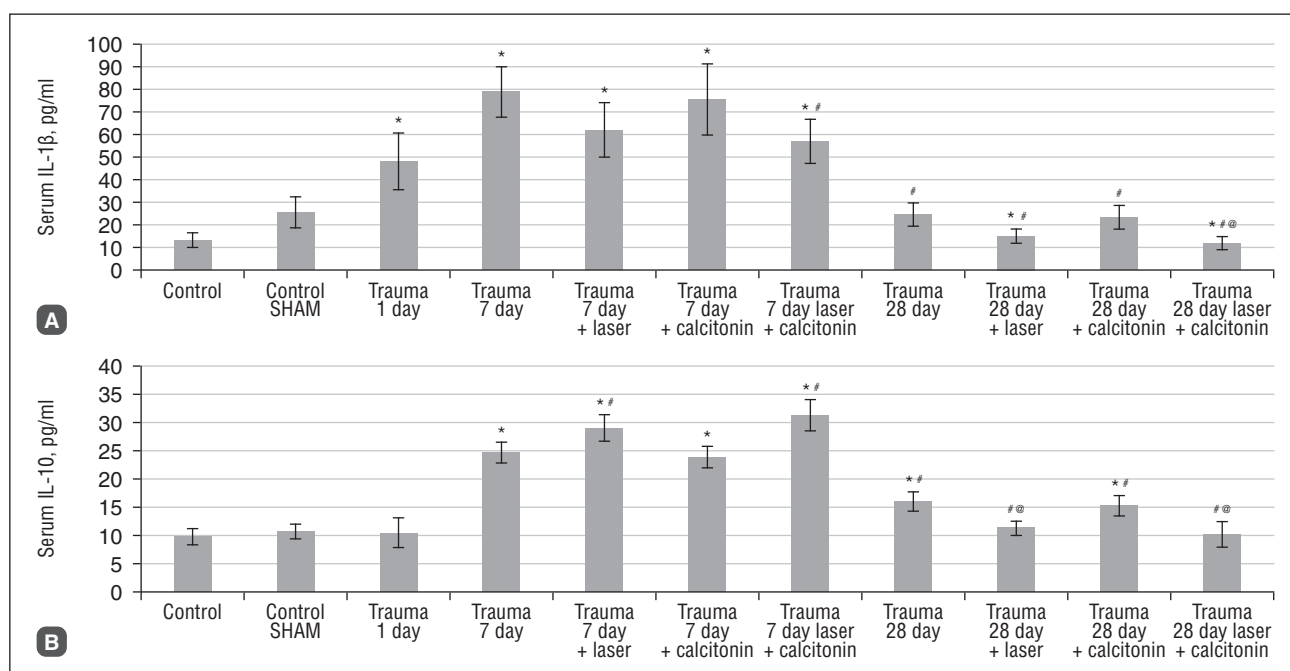


Figure 3. Serum levels of IL-1 β (A) and IL-10 (B) in rats with a transcortical femoral bone defect following therapeutic application of laser irradiation, calcitonin, or their combination on postoperative days 7 and 28 (n = 6)

its activity on day 28 compared with the untreated bone-injury group, which is consistent with the observed changes in serum calcium and inorganic phosphate concentrations (Fig. 2A-C). Taken together, these findings indicate that the therapeutic interventions, particularly combined laser irradiation and calcitonin administration, may stimulate osteoblast metabolism and bone matrix formation during postoperative bone regeneration, in agreement with recent studies [16].

The dynamics of serum deoxypyridinoline (DPD), one of the key specific markers of bone resorption and a biochemical indicator of type I collagen degradation in bone tissue, demonstrated a 31.6 % increase as early as postoperative day 1 after transcortical bone injury. By postoperative day 7, DPD levels increased 2.06-fold compared with the control group (Fig. 2D). Combined treatment with laser irradiation and calcitonin markedly reduced serum DPD concentration by 31.3 % compared with untreated injured rats (Fig. 2D). On postoperative day 28, serum DPD levels in untreated injured rats remained comparable to those observed on day 7, indicating ongoing intensive bone remodeling at the site of injury. Treatment with either laser irradiation or calcitonin significantly decreased serum DPD levels compared with untreated injured rats on postoperative day 28, whereas their combined application restored DPD concentrations to values comparable with those of the control group (Fig. 2D).

Analysis of the pro-inflammatory cytokine IL-1 β in the serum of rats after transcortical tibial bone injury revealed an 89 % increase on postoperative day 1 and a 3.2-fold increase on postoperative day 7 compared with the control group (Fig. 3A). Combined treatment with laser irradiation and calcitonin significantly reduced serum IL-1 β levels by 27.3 % compared with untreated rats with traumatic bone injury (Fig. 3A).

By postoperative day 28, serum IL-1 β levels in untreated injured rats returned to values comparable with those observed in sham-operated control animals. At the same time, laser irradiation alone and combined laser irradiation with calcitonin induced a further significant decrease in IL-1 β levels compared with the untreated bone-injury group by 38.2 and 50.8 %, respectively. Moreover, these therapeutic interventions reduced IL-1 β levels below those of the control group, bringing the values closer to those characteristic of intact animals (Fig. 3A).

Serum levels of the major anti-inflammatory cytokine IL-10 did not show statistically significant changes on postoperative day 1 after transcortical tibial bone injury compared

with control animals. However, by postoperative day 7, IL-10 levels were significantly increased, reaching values 2.4-fold higher than those in the control group (Fig. 3B). This may indicate activation of molecular recovery mechanisms following bone tissue injury.

Therapeutic laser irradiation, either alone or in combination with calcitonin, promoted an even more pronounced increase in serum IL-10 concentration, by 15 and 21 %, respectively, compared with untreated injured rats (Fig. 3B). On postoperative day 28, serum IL-10 levels in untreated injured rats remained elevated compared with the control group, approximately 1.5-fold. In contrast, in animals treated with laser irradiation or combined laser irradiation and calcitonin, IL-10 levels normalized and approached control values (Fig. 3B).

Bone tissue injury, including fractures, is known to be accompanied by the development of an inflammatory response and activation of the immune system not only at the local injury site but also at the systemic level, particularly through the involvement of peripheral immune cells [17, 18]. The macrophage arm of the immune system plays a key role in the regeneration of damaged bone tissue by participating in complex regulatory mechanisms of bone remodeling. Macrophages exert their effects through a broad spectrum of cytokine-mediated signaling, influencing both the inflammatory phase and subsequent stages of osteogenesis [9, 19]. In the present study, peritoneal macrophages also appeared to be involved in the regulatory processes associated with bone regeneration after experimental transcortical tibial bone injury in rats, despite their spatial distance from the lesion site. Specifically, therapeutic laser irradiation and its combination with calcitonin increased IL-1 β secretion into the culture medium of isolated peritoneal macrophages obtained from injured rats on postoperative day 28 by 1.15- and 1.33-fold, respectively, compared with the untreated bone-injury group (Fig. 4A). A significant increase in IL-10 secretion by isolated peritoneal macrophages was also observed following combined therapy, reaching a 1.21-fold increase compared with untreated injured animals (Fig. 4B).

Discussion

The present study demonstrates that a postoperative transcortical tibial bone defect induces not only local bone damage but also a systemic metabolic and immune response. This was reflected by changes in serum calcium and inorganic phosphate concentrations, increased alkaline

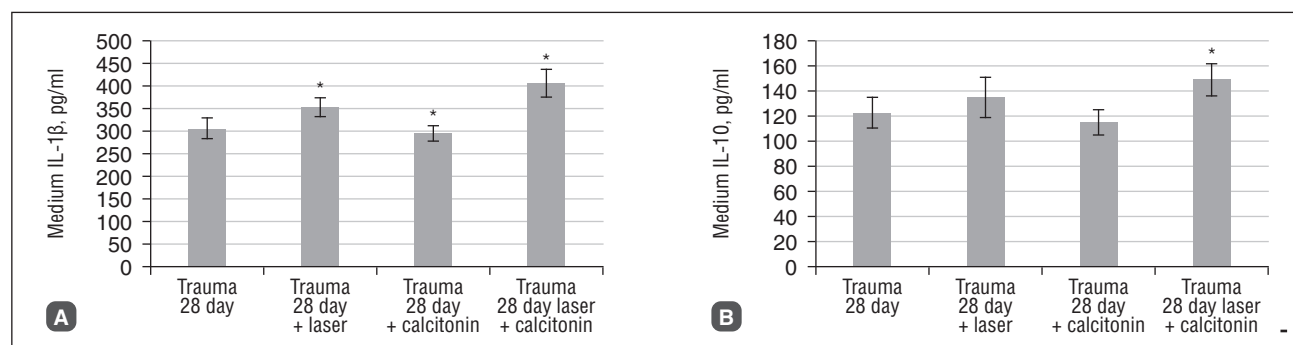


Figure 4. Levels of IL-1 β (A) and IL-10 (B) in the culture medium of isolated peritoneal macrophages from rats with a transcortical femoral bone defect following therapeutic application of laser irradiation, calcitonin, or their combination on postoperative 28 day (n = 6)

Note: * — statistically significant differences compared with the control group (p < 0.05).

phosphatase activity, elevated deoxypyridinoline levels, and alterations in cytokine production. Taken together, these findings indicate that bone repair is not limited to restoration of the local matrix, but involves coordinated interaction between mineral metabolism, osteoblast-mediated bone formation, osteoclast-mediated resorption, and immune regulation [5–8, 11, 12].

An important aspect of this response is the involvement of the macrophage component of immunity. Previous studies have shown that macrophage activity and inflammatory cytokine expression change dynamically during fracture repair and may influence the balance between inflammation and regeneration [20]. In addition, experimental and mathematical models of fracture healing emphasize that macrophage-mediated inflammation is not simply an early damaging reaction, but a regulated process required for transition from tissue clearance to repair [21]. This provides a useful framework for interpreting the cytokine changes observed in the present study.

The general sequence of inflammatory activation, repair, and remodeling is schematically illustrated in Fig. 5, where debris clearance, macrophage polarization, cytokine signaling, mesenchymal cell activity, osteoblast differentiation, and subsequent remodeling are presented as interconnected stages of fracture healing [22]. In this context, the therapeutic effect of laser irradiation and calcitonin should be considered not as an isolated influence on one biochemical marker, but as a modulation of the broader reparative program.

The changes in serum inorganic phosphate and calcium followed a similar pattern. After a slight decrease on

postoperative day 1, both parameters increased on day 7 and remained moderately elevated on day 28 in untreated injured rats. This likely reflects the transition from early matrix degradation and mineral mobilization to active remineralization within regenerating bone tissue. Similar phase-dependent changes in bone turnover markers have been reported during early fracture healing in clinical observations [14, 15, 23]. The normalization of calcium and phosphate under therapeutic conditions, especially after combined laser irradiation and calcitonin treatment, suggests a more balanced course of mineral metabolism during bone repair rather than simple suppression of metabolic activity.

The cytokine profile also supports the concept of phase-dependent regulation. The increase in IL-1 β on postoperative days 1 and 7 corresponds to the early inflammatory phase, which is necessary for immune-cell recruitment, removal of damaged tissue, and initiation of repair. However, if this response is excessive or prolonged, IL-1 β may contribute to persistent inflammatory signaling, pain-related sensitization, osteoclast activation, and delayed transition toward regeneration [24]. Therefore, the decrease in serum IL-1 β by postoperative day 28 after laser irradiation and combined therapy should not be interpreted as nonspecific immunosuppression, but rather as timely limitation of inflammation and movement toward resolution. This interpretation is consistent with the broader concept that inflammation and bone repair are tightly connected processes, and that successful regeneration requires not elimination of inflammation, but its proper temporal regulation [25].

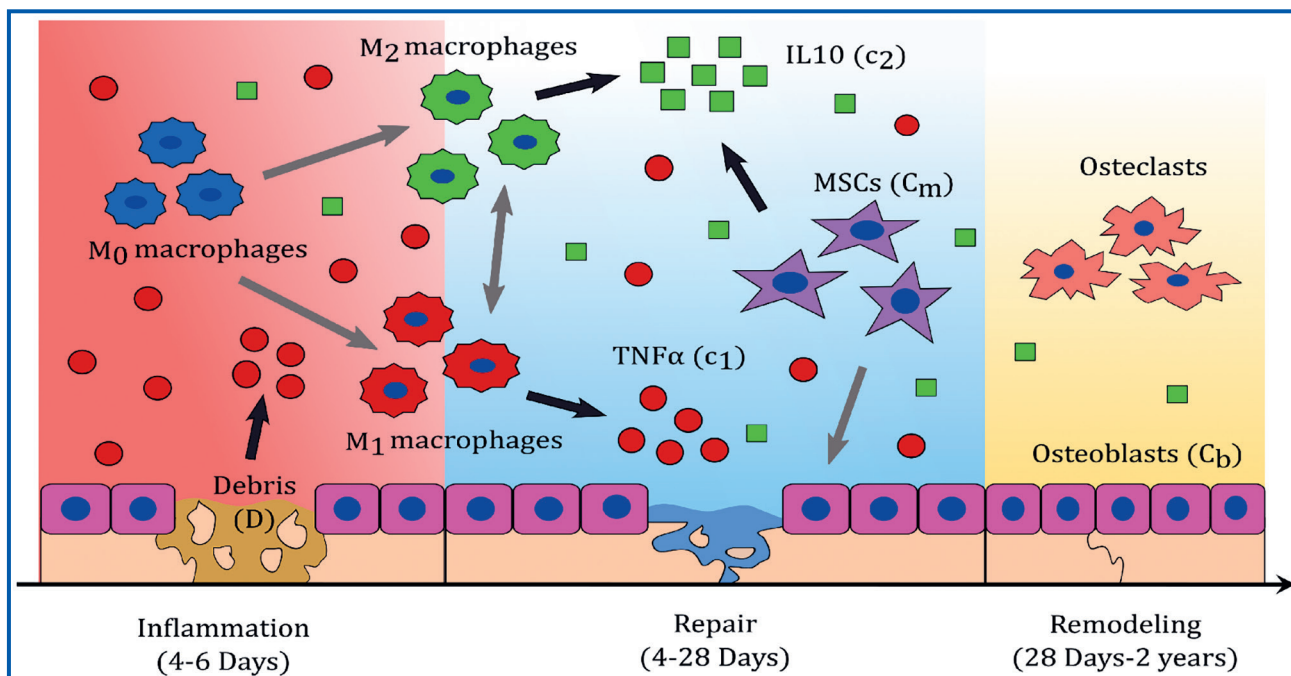


Figure 5. Phases of inflammation, repair, and remodeling during bone fracture healing [22].

During the inflammatory phase, debris (D) activates the healing process by recruiting M0 macrophages to the injury site, where they subsequently polarize toward M1 or M2 phenotypes. Activated macrophages remove debris and secrete pro- and anti-inflammatory cytokines, such as TNF- α (c1) and IL-10 (c2), which regulate inflammation and cellular functions. During the repair phase, migrating mesenchymal stem cells (MSCs) increase IL-10 production, proliferate, and differentiate into osteoblasts (Cb). Mesenchymal and osteoblastic cells contribute to the formation of cartilaginous callus that bridges the fracture gap. During the remodeling phase, osteoblasts and osteoclasts continuously deposit and resorb bone tissue until the fracture is fully healed

The IL-10 response complements this pattern. Its elevation on day 7 indicates activation of anti-inflammatory and pro-reparative mechanisms after bone injury. In the laser-treated and combined-treatment groups, IL-10 subsequently approached control values by day 28, suggesting resolution rather than persistence of systemic inflammation. Thus, the most favorable effect of therapy was not maximal suppression of cytokine production, but restoration of a proper temporal sequence: early controlled inflammation, activation of anti-inflammatory regulation, and normalization during the later remodeling phase.

The dynamics of alkaline phosphatase activity provide additional evidence of the osteogenic component of the response. ALP is directly involved in matrix mineralization by hydrolyzing phosphorylated compounds, including pyrophosphate, and increasing the local availability of inorganic phosphate required for hydroxyapatite formation [26]. In our study, the increase in ALP activity on postoperative day 7, particularly after combined laser and calcitonin treatment, may reflect stimulation of osteoblast activity and early bone matrix formation. Conversely, the reduction of ALP activity by day 28 in the treated groups suggests that the peak phase of osteogenic activation was followed by more timely normalization of remodeling. This is important because prolonged elevation of ALP may indicate persistent or incomplete remodeling, whereas its gradual reduction together with normalization of calcium and phosphate points to a more coordinated reparative process.

The behavior of deoxypyridinoline further supports this interpretation. DPD remained elevated in untreated injured rats, indicating sustained degradation of type I collagen and prolonged osteoclast-mediated resorption. Such persistence of resorptive activity is expected during bone repair, since damaged matrix must be removed before mature bone structure can be restored. However, excessive or prolonged resorption may delay regeneration and maintain a metabolically unstable repair environment. The decrease in DPD after laser irradiation, calcitonin administration, and especially their combined use indicates attenuation of excessive osteoresorption.

From a therapeutic perspective, the combined use of infrared laser irradiation and calcitonin appears especially meaningful. Laser irradiation may support osteogenic and immunomodulatory components of repair, including cellular metabolism and regenerative activity within the injury zone [27]. Calcitonin, in turn, probably contributed mainly through restriction of osteoclast-mediated bone resorption [28]. Their combined application therefore appears to act in a complementary manner: laser irradiation supports bone-forming and regulatory processes, whereas calcitonin limits excessive osteoresorption.

The results obtained from isolated peritoneal macrophages on postoperative day 28 are particularly interesting. At first glance, increased IL-1 β secretion by macrophages after laser irradiation and combined therapy may seem inconsistent with the reduced serum IL-1 β levels observed at the same time point. However, these two findings likely describe different biological levels. Serum IL-1 β reflects the current systemic inflammatory state *in vivo*, whereas cytokine secretion by isolated macrophages *ex vivo* reflects their func-

tional readiness and previous systemic programming after bone injury. Therefore, peritoneal macrophages may not be maintaining pathological systemic inflammation, but may retain an increased capacity to respond to regulatory signals during late remodeling.

The simultaneous increase in IL-1 β and IL-10 secretion by peritoneal macrophages, especially after combined therapy, may indicate not a purely pro-inflammatory shift, but a more plastic and regulated macrophage state. IL-1 β may reflect preserved participation of macrophages in remodeling-related signaling, whereas IL-10 may limit excessive inflammation and support a reparative phenotype. Such a dual response is consistent with the modern understanding of macrophages as highly plastic cells involved not only in inflammation, but also in tissue clearance, angiogenesis, remodeling, and repair [29].

Thus, the therapeutic effects of laser irradiation and calcitonin were not limited to isolated changes in individual markers. Rather, they involved a coordinated rearrangement of the “resorption — bone formation — inflammation — resolution” axis. Their combined application produced the most balanced profile: normalization of calcium and phosphate, modulation of ALP activity, reduction of DPD, limitation of serum IL-1 β , normalization of IL-10, and preservation of macrophage functional plasticity.

Therefore, combined infrared laser irradiation and calcitonin administration may be considered a promising therapeutic approach for modulating reparative osteogenesis. Its advantage lies in the simultaneous influence on bone matrix formation, osteoresorption, mineral metabolism, and systemic immune regulation. The observed activity of peritoneal macrophages further supports the view that bone repair is coordinated not only locally, but also through broader inter-organ immune-metabolic communication. Future studies should clarify the phenotype of these macrophages using markers of M1/M2 polarization, iNOS/Arg1, CD86/CD206 expression, NF- κ B/NLRP3 signaling, and correlate these findings with local histological and morphometric features of bone regeneration.

Conclusions

The *in vivo* study showed that calcitonin, infrared laser irradiation, and their combination differently modulated reparative osteogenesis after a transcortical tibial bone defect in rats. All therapeutic interventions tended to normalize serum inorganic phosphate and calcium levels, with the most consistent effect observed after combined laser irradiation and calcitonin administration. Laser irradiation, particularly in combination with calcitonin, increased alkaline phosphatase activity on postoperative day 7 and reduced it by day 28, suggesting a phase-dependent modulation of osteoblast-related bone matrix formation. Calcitonin and laser irradiation reduced serum deoxypyridinoline levels on postoperative day 28, while their combined application restored DPD values close to the control level, indicating attenuation of excessive bone resorption. Changes in IL-1 β and IL-10 suggest that the investigated therapeutic factors also influenced the systemic inflammatory response, supporting a transition from early inflammation toward resolution during later stages of repair.

Overall, combined infrared laser irradiation and calcitonin demonstrated the most balanced profile, affecting mineral metabolism, bone formation, osteoresorption, and cytokine regulation. These findings support the potential of this combined approach as a modulatory strategy for bone repair, although further morphological and functional validation is required.

References

- Guadarrama Bello D, Variola F, Nanci A. Bone Healing Around Implants in Normal and Medically Compromised Conditions: Osteoporosis and Diabetes. *Adv Healthc Mater*. 2026 Apr;15(16):e04701. doi: 10.1002/adhm.202504701.
- Chen M, Wang J, Wei J, Feng H. Unlocking bone repair in osteoporosis by targeting the angiogenic niche. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2026 Apr 7;17:1790054. doi: 10.3389/fendo.2026.1790054.
- Gebreyesus EA, Moorjani A, Guldberg RE, et al. Clinical Applications of Biophysical Stimuli Technologies for Bone Healing. *Ann Biomed Eng*. 2026. doi: 10.1007/s10439-026-04075-z.
- Pires DG, Completo A, Santos MPSd. Computational models for predicting bone fracture healing: a review of modeling approaches, predictions, and emerging strategies. *Biomech Model Mechanobiol*. 2026;25:38. doi: 10.1007/s10237-026-02061-x.
- Patel N, Ganti L. The Treatment and Monitoring of Osteoporosis using Bone Turnover Markers. *Orthop Rev (Pavia)*. 2025 Jan 6;17:127772. doi: 10.52965/001c.127772.
- Kuo TR, Chen CH. Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives. *Biomark Res*. 2017 May 18;5:18. doi: 10.1186/s40364-017-0097-4.
- Schini M, Vilaca T, Gossiel F, Salam S, Eastell R. Bone Turnover Markers: Basic Biology to Clinical Applications. *Endocr Rev*. 2023 May 8;44(3):417-473. doi: 10.1210/endrev/bnac031.
- Sousa CP, Lopez-Peña M, Guzmán FM, Abreu HV, Luís MR, Viegas CA, et al. Evaluation of bone turnover markers and serum minerals variations for predicting fracture healing versus non-union processes in adult sheep as a model for orthopedic research. *Injury*. 2017 Aug;48(8):1768-1775. doi: 10.1016/j.injury.2017.05.025.
- Sun L, Kuang S, Li Y, Wang G, Sun J, Zhou F, Zhang C. Fracture-Induced Immunological Cascades Trigger Rapid Systemic Bone Loss via Osteocyte-Regulated Osteoclastogenesis. *Immunotargets Ther*. 2025 Aug 21;14:849-875. doi: 10.2147/ITT.S533552.
- Li H, Liu J, Yao J, Zhong J, Guo L, Sun T. Fracture initiates systemic inflammatory response syndrome through recruiting polymorphonuclear leucocytes. *Immunol Res*. 2016 Aug;64(4):1053-9. doi: 10.1007/s12026-016-8801-2.
- Newman H, Shih YV, Varghese S. Resolution of inflammation in bone regeneration: From understandings to therapeutic applications. *Biomaterials*. 2021 Oct;277:121114. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121114.
- Yang N, Liu Y. The Role of the Immune Microenvironment in Bone Regeneration. *International Journal of Medical Sciences*. 2021;18(16):3697-3707. doi: 10.7150/ijms.61080.
- Ray A, Dittel BN. Isolation of Mouse Peritoneal Cavity Cells. *Journal of Visualized Experiments*. 2010;35:e1488. doi: 10.3791/1488.
- Angthong C, Angthong W, Harnroongroj T, Harnroongroj T. A comparison of survival rates for hip fracture patients with or without subsequent osteoporotic vertebral compression fractures. *Tohoku J Exp Med*. 2012 Feb;226(2):129-35. doi: 10.1620/tjem.226.129.
- Sobhani Eraghi A, Saberi S, Molazemsanandaji B, Ghaznavi A. Investigating changes in calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and 25-hydroxy vitamin D after surgical repair of fractures of femur or tibia. *Acta Biomed*. 2020 Nov 9;92(1):e2021019. doi: 10.23750/abm.v92i1.9327.
- Nascimento MF, Almeida BM, Cunha JL, Valois RB, Pinheiro JC, Ribeiro MA, et al. Improvement of bone repair in diabetic rats subjected to 810 nm low-level laser therapy. *Acta Cir Bras*. 2015 Oct;30(10):660-7. doi: 10.1590/S0102-865020150100000002.
- Amanvermez R, Gunay M, Piskin A, Keles G, Tomak L. TNF- α , IL-1 β , and oxidative stress during fracture healing with or without ankaferd. *Bratisl Lek Listy*. 2013;114(11):621-4. doi: 10.4149/bll_2013_132.
- Bastian O, Pillay J, Alblas J, Leenen L, Koenderman L, Blokhuis T. Systemic inflammation and fracture healing. *J Leukoc Biol*. 2011 May;89(5):669-73. doi: 10.1189/jlb.0810446.
- Schlundt C, El Khassawna T, Serra A, Dienelt A, Wendler S, Schell H, et al. Macrophages in bone fracture healing: Their essential role in endochondral ossification. *Bone*. 2018 Jan;106:78-89. doi: 10.1016/j.bone.2015.10.019.
- Chen L, Cheng S, Sun K, Wang J, Liu X, Zhao Y, et al. Changes in macrophage and inflammatory cytokine expressions during fracture healing in an ovariectomized mice model. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 May 28;22(1):494. doi: 10.1186/s12891-021-04360-z.
- Trejo I, Kojouharov H, Chen-Charpentier B. Modeling the Macrophage-Mediated Inflammation Involved in the Bone Fracture Healing Process. *Mathematical and Computational Applications*. 2019;24(1):12. doi: 10.3390/mca24010012.
- Vasileva R, Chaprazov T, Milanova A. Effects of Erythropoietin-Promoted Fracture Healing on Bone Turnover Markers in Cats. *J Funct Biomater*. 2024 Apr 17;15(4):106. doi: 10.3390/jfb15040106.
- Ikegami S, Kamimura M, Nakagawa H, Takahara K, Hashidate H, Uchiyama S, Kato H. Comparison in bone turnover markers during early healing of femoral neck fracture and trochanteric fracture in elderly patients. *Orthop Rev (Pavia)*. 2009 Oct 10;1(2):e21. doi: 10.4081/or.2009.e21.
- Li WW, Sabsovich I, Guo TZ, Zhao R, Kingery WS, Clark DJ. The role of enhanced cutaneous IL-1 β signaling in a rat tibia fracture model of complex regional pain syndrome. *Pain*. 2009 Aug;144(3):303-313. doi: 10.1016/j.pain.2009.04.033.
- Loi F, Córdova LA, Pajarinen J, Lin TH, Yao Z, Goodman SB. Inflammation, fracture and bone repair. *Bone*. 2016;86:119-130. doi: 10.1016/j.bone.2016.02.020.
- Vimalraj S. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization. *Gene*. 2020;754:144855. doi: 10.1016/j.gene.2020.144855.
- Berni M, Brancato AM, Torriani C, et al. The role of low-level laser therapy in bone healing. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(8):7094. doi: 10.3390/ijms24087094.
- Karsdal MA, Henriksen K, Arnold M, Christiansen C. Calcitonin: a drug of the past or for the future? Physiologic inhibition of bone resorption while sustaining osteoclast numbers improves bone quality. *BioDrugs*. 2008;22(3):137-144. doi: 10.2165/00063030-200822030-00001.
- Wynn TA, Vannella KM. Macrophages in tissue repair, regeneration, and fibrosis. *Immunity*. 2016;44(3):450-462. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.

Received 14.05.2026

Revised 19.08.2026

Accepted 21.08.2026 ■

Information about authors

Volodymyr H. Tykhonov, PhD-student, Second Category Engineer, Department of Tumor Process Monitoring and Therapy Design, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NASU, Kyiv, Ukraine; e-mail: rad40044@gmail.com; phone: +380 (93) 000-30-31, +380 (50) 468-39-41; <https://orcid.org/0009-0003-0567-4477>

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

Dmytro O. Labudzynskiy, PhD in Biological Sciences, Research Fellow, Department of Biochemistry of Vitamins and Coenzymes, Palladin Institute of Biochemistry of NASU, Kyiv, Ukraine; e-mail: labudzinskidmytro@gmail.com; phone: +380 (99) 520-37-99; <https://orcid.org/0000-0003-4389-6049>

Olena M. Kalashnyk, PhD in Biological Sciences, Senior Research Fellow, Department of Molecular Immunology, Palladin Institute of Biochemistry of NASU, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.kalashnyk56@gmail.com; phone: +380 (66) 679-29-65; <https://orcid.org/0000-0001-9844-8724>

Elvira P. Pasichna, Leading Engineer, Department of Biochemistry of Vitamins and Coenzymes, Palladin Institute of Biochemistry of NASU, Kyiv, Ukraine; e-mail: ellapasich@gmail.com; phone: +380 (67) 355-88-30; <https://orcid.org/0000-0002-5148-5234>

Serhii I. Savosko, PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Department of Histology and Embryology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: savosko_s@ukr.net; phone: +380 (97) 627-80-86; <https://orcid.org/0000-0001-5145-2195>

Yurii K. Hrebennikov, Orthopedic Traumatologist, PhD-student, Department of Traumatic Injuries of the Musculoskeletal System and Osteosynthesis Problems, Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: bospor12@gmail.com; phone: +380 (93) 898-64-77; <https://orcid.org/0009-0009-9778-561X>

Mykola K. Ternovyi, MD, DSc, PhD, Professor, Leading Research Fellow, Department of Tumor Process Monitoring and Therapy Design, R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of NASU, Kyiv, Ukraine; e-mail: prtemo@ukr.net; phone: +380 (50) 468-39-41; <https://orcid.org/0000-0001-8769-0451>

Andrii V. Kalashnikov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Traumatic Injuries of the Musculoskeletal System and Osteosynthesis Problems, Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: orgitoua@gmail.com; phone: +380 (50) 568-59-06; <https://orcid.org/0000-0001-8092-3451>

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

Information about funding. The study was funded by the authors' own funds.

Approval for publication. All authors have given their consent for publication of the manuscript.

Authors' contribution. V.H. Tykhonov, Yu.K. Hrebennikov — work concept and design, data collection, statistical analysis and data interpretation, writing the article; S.V. Konovalenko, D.O. Labudzynskiy — data collection, statistical analysis and data interpretation, writing the article, editing, critical review and finalizing the article; O.M. Kalashnyk, E.P. Pasichna, S.I. Savosko — data collection, statistical analysis and data interpretation, writing the article; M.K. Ternovyi, A.V. Kalashnikov — editing, critical review and finalizing the article, final approval of the article.

Тихонов В.Г.¹, Коноваленко С.В.¹, Лабудзинський Д.О.², Калашник О.М.², Пасічна Е.П.²,

Савоско С.І.³, Гребенніков Ю.К.⁴, Терновий М.К.¹, Калашніков А.В.⁴

¹ Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології імені Р.Є. Кавецького НАН України, м. Київ, Україна

² Інститут біохімії імені О.В. Палладіна НАН України, м. Київ, Україна

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

⁴ ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ, Україна

Вплив кальцитоніну та інфрачервоного лазерного опромінення на сироваткові маркери ремоделювання кісткової тканини й запалення у щурів за умов експериментального дефекту кістки

Резюме. Актуальність. Оптимізація репаративного остеогенезу після травматичного ушкодження кісток залишається важливим завданням регенеративної медицини й експериментальної ортопедії, особливо в умовах остеопору і порушень зрощення. Сироваткові маркери формування, резорбції та запалення кісткової тканини широко використовують для оцінки перебігу репаративних процесів й ефективності терапевтичних втручань. Тому пошук нових підходів до модулювання репаративних процесів у кістковій тканині становить значний науковий і клінічний інтерес. Серед таких методів застосування кальцитоніну й інфрачервоного лазерного опромінення має потенційний остеопротекторний та імуномодуючий вплив. **Мета:** оцінити зміни сироваткових маркерів ремоделювання кісткової тканини та запалення після експериментального ушкодження кісток щурів, а також визначити вплив кальцитоніну й інфрачервоного лазерного опромінення на ці показники. **Матеріали та методи.** Репаративний остеогенез досліджували в експерименті *in vivo* на 30 щурах лінії Wistar, яким під загальною анестезією створювали травматичні дефекти в середній третині діафіза великогомілкової кістки. Випадковим чином їх розподілили на п'ять груп (по 6 у кожній): 1-ша — інтактні тварини; 2-га — неліковані щури з травматичним ушкодженням кістки (контроль); 3-тя — тварини, яким одразу після травми проводили локальне опромінення інфрачервоним лазером; 4-та — щури, які отримували кальцитонін; 5-та — тварини, у яких застосовували комбінацію кальцитоніну й інфрачервоного лазерного опромінення. Визначено сироваткові концентрації кальцію та неорганічного фосфату, активність лужної фосфатази і рівень дезоксиіпрідиноліну (DPD) як маркерів ремоделювання кісткової тканини. Рівні інтерлейкіну (IL) 1 β та IL-10 у сироватці крові оцінювали як показники системної запальної відповіді, пов'язаної з експериментальним кістковим ушкодженням. Дослідження проводили на 7-му та 28-му добу після операції. **Результати.** Терапевтичні втручання сприяли відновленню сироваткової концентрації неорганічного фосфату до рівнів, близьких до контрольних, причому найбільш виражений ефект спостерігали при комбінованому застосуванні

кальцитоніну та лазерного опромінення. Подібні зміни виявлено щодо концентрації кальцію в сироватці крові, яка наближалася до показників інтактних тварин, особливо в групі комбінованої терапії. Інфрачервоне лазерне опромінення як самостійно, так і в комбінації з кальцитоніном вірогідно підвищувало активність лужної фосфатази на 7-му добу та знижувало — на 28-му добу порівняно з нелікованими тваринами, що свідчить про посилення активності остеобластів та прискорене формування кісткового матриксу на ранніх етапах репаративного остеогенезу. Крім того, застосування кальцитоніну й лазерного опромінення вірогідно знижувало концентрацію DPD у сироватці крові на 28-му добу, тоді як їх комбіноване застосування нормалізувало рівень DPD до показників інтактних тварин, що демонструє пригнічення процесів кісткової резорбції. На 7-му добу в групах лікування виявлено виражене зростання концентрації IL-10, яка перевищувала параметри нелікованих тварин у 2,4 раза, що може відобразити активацію протизапальних механізмів, залучених до репарації тканин. На 28-му добу рівень IL-10 знижувався та наближався до контрольних значень, що свідчило про завершення запальної відповіді. Загалом комбіноване застосування кальцитоніну й інфрачервоного лазерного опромінення продемонструвало найбільш сприятливий вплив як на показники ремоделювання кісткової тканини, так і на маркери запалення. **Висновки.** Застосування кальцитоніну, інфрачервоного лазерного опромінення та, особливо, їх комбінації чинить сприятливий вплив на репаративний остеогенез і модулює системну запальну відповідь після експериментального ушкодження кісток у щурів. Комбінована терапія характеризувалася найбільш вираженою нормалізацією показників мінерального обміну, пригніченням маркерів остеорезорбції та відновленням цитокінового балансу, що свідчить про її потенціал як перспективної стратегії посилення репарації кісткової тканини.

Ключові слова: кальцитонін; дефект кістки; репаративний остеогенез; ремоделювання кісткової тканини; інфрачервоне лазерне опромінення; лужна фосфатаза; дезоксиіпрідинолін; інтерлейкіни; запалення; регенерація кістки

Application of dapagliflozin in the treatment of diabetic myopathy: morphological aspects of risks and benefits

Abstract. Background. Given the frequent association of diabetes mellitus with diabetic myopathy and sarcopenia, the effects of antidiabetic therapies on skeletal muscle structure and function remain clinically relevant. Considering concerns that sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors may promote muscle atrophy through catabolic mechanisms, this study purposed to elucidate the advantages and disadvantages of using dapagliflozin monotherapy and in combination treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus (STZ-DM) via a morphological study of the masseter muscles. **Materials and methods.** Seventy-one male Wistar rats (180–200 g) were divided into three groups: 1 — control, 2 — with STZ-DM, and 3 — STZ-DM receiving treatment. The treatment group included the following subgroups: 3a — insulin glargine/lixisenatide; 3b — dapagliflozin monotherapy; 3c — combined therapy with insulin glargine/lixisenatide and dapagliflozin. Tissue sampling was performed on days 28 and 56 of the experiment in untreated animals and on days 14 and 42 in treated groups. **Results.** Dapagliflozin monotherapy markedly improved the morphological state of the masseter muscle, including under prolonged administration. Muscle recovery was associated with improved microcirculation, reflected by reduced vascular impairment and increased capillary density, alongside intracellular and extracellular regenerative changes. However, despite these beneficial effects, muscle fiber area at day 56 remained lower in the dapagliflozin group than in the combined-treatment group, although differences from insulin-based monotherapy were not statistically significant. Ultrastructural analysis also demonstrated reduced myofibrillar volume density after dapagliflozin monotherapy. **Conclusions.** Dapagliflozin promotes regenerative processes in diabetic skeletal muscle and improves glycemic control without inducing sarcopenia. Nevertheless, monotherapy appears insufficient for complete muscle recovery in prolonged diabetes, whereas combined insulin-dapagliflozin treatment provides superior regenerative and restorative outcomes in the masseter muscle.

Keywords: diabetes mellitus; streptozotocin-induced diabetes mellitus; myopathy; hemomicrocirculatory bed; chronic immobilization stress; dapagliflozin; skeletal muscle

Introduction

Diabetes mellitus (DM) remains the leading endocrine disease worldwide due to the continuous increase in its prevalence, high incidence of complications, disability, and mortality [1–3]. DM is a risk factor for muscle mass loss and sarcopenia, as well as a predictor for the development of diabetic myopathy [4–6]. Therefore, the search for novel antihyperglycemic drugs that maintain target glucose and glycosylated hemoglobin levels throughout the day and contribute to the prevention of DM complications is a subject of ongoing scientific research.

Currently, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i), including dapagliflozin, are among the newest antihyperglycemic agents. The primary antidiabetic effect of

SGLT2i is mediated by inhibiting glucose reabsorption in the proximal convoluted tubules of the nephron [7, 8]. Various randomized clinical trials have demonstrated the cardioprotective and renoprotective properties of SGLT2 inhibitors [7, 9–11]. Furthermore, SGLT2i reduces body weight and fat mass through increased energy expenditure via the activation of the adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK) pathway and alterations in adiponectin and leptin expression. It also mitigates inflammation and insulin resistance by activating M2 macrophages [12].

At the same time, their effect on skeletal muscles remains controversial. A number of studies report a potentially adverse effect, whereas other investigations indicate no changes or even a positive impact. This issue is of particular importance

not only given the widespread clinical use of SGLT2 inhibitors but also due to the pivotal role of skeletal muscle in the regulation of energy metabolism. Muscle tissue accounts for substantial energy expenditure during physical activity and significantly influences the basal metabolic rate. Increased glucosuria combined with a decrease in blood glucose concentration can lead to an insufficient supply of glucose to skeletal muscles, which, in turn, promotes the activation of muscle proteolysis processes [13, 14]. Moreover, SGLT2i causes a reduction in insulin levels and elevated glucagon levels, which restricts the entry of glucose and amino acids into the liver and muscles, triggering gluconeogenesis, glycogenolysis, and accelerating protein breakdown in muscles [15]. Consequently, skeletal muscle amino acids can be utilized as primary substrates for hepatic gluconeogenesis and the formation of new glucose molecules [16, 17]. This mechanism is considered the main process responsible for muscle wasting and sarcopenia during SGLT2i therapy [18, 19].

A clinical case has been described involving a 69-year-old patient who developed muscle weakness and pain after one year of therapy with the SGLT2 inhibitor empagliflozin. Following discontinuation of the drug, the patient's condition improved. Based on the examination, a diagnosis of secondary drug-induced myopathy associated with empagliflozin use was established [20]. However, not all studies demonstrate a negative impact of SGLT2i on muscle mass and the development of sarcopenia; some studies showed no effect on skeletal muscles [8, 21], while others indicated a positive effect [14, 22, 23].

Given that the literature regarding the effects of SGLT2i on skeletal muscles is quite contradictory, **this study purposed** to elucidate the advantages and disadvantages of using dapagliflozin as monotherapy and in combination treatment of streptozotocin-induced diabetes mellitus (STZ-DM) via a morphological study of the masseter muscles.

Materials and methods

The study was conducted on 71 sexually mature male white laboratory rats (body weight 180–200 g), divided into 3 groups: group 1 — control (10 animals, 5 for each observation period); group 2 — with STZ-DM (14 animals, 7 for each observation period); group 3 — with STZ-DM receiving treatment (42 rats, 7 in each group for each observation period). STZ-DM was modelled by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (24). In group 3, group 3a received daily subcutaneous injections of insulin glargine and lixisenatide at a dose of 0.5–1.0 U/kg body weight/day in the morning, 60 minutes before feeding (pre-diluted: 1 mL of the drug to 20 mL of saline); group 3b received dapagliflozin at a dose of 0.2 mg/kg body weight/day in the morning, 30 minutes before feeding; group 3c received subcutaneous injections of insulin glargine and lixisenatide at a dose of 0.5–1 U/kg body weight/day in the morning, and dapagliflozin at a dose of 0.1 mg/kg body weight/day in the evening. Tissue sampling in groups 1 and 2 was performed on days 28 and 56 of the experiment, and in group 3 on days 14 and 42 of treatment.

To eliminate the influence of circadian rhythms and biological activity on rat metabolism, material sampling was carried out in the morning before feeding. For daily blood glucose measurement under vivarium conditions, we used a

portable glucometer Accu-Chek Active by Roche Diagnostics (Germany) with a standard set of test strips, using a drop of blood obtained from the rat's tail vein via superficial incisions in the tail region in the morning fasting state. Animal studies were performed in certified laboratories: the Educational and Scientific Laboratory of Morphological Analysis at the Center of Bioelementology of the Ivano-Frankivsk National Medical University. The experiments on rats were conducted in compliance with all ethical guidelines [25].

Histological (hematoxylin and eosin, Masson's trichrome, Hart-Van Gieson staining), histochemical (Shabadash method for glycogen inclusion detection), electron microscopic, biochemical, and statistical research methods were utilized.

For morphometric analysis, photographs of histological sections were used (the field of view of a Leica DM 750 light microscope was photographed using a digital CCD camera with a resolution of 1200 × 1600 and saved in JPG format). Morphometry was performed using ImageJ software version 1.47t. The following parameters were measured on transverse histological sections: the area of muscle fibers (MF), the area of arterioles, capillaries, and their walls, followed by the determination of the Vogenvort index (VI) according to the formula [26]. The density of the capillary bed was determined by counting the number of capillaries in an area of 0.1 mm² of the transverse section of the masseter muscle.

On digitized electron micrographs, measurements of the volume density of myofibrils, mitochondria, and the sarcoplasmic reticulum were performed. A universal measuring millimeter grid with a test line length of 1 mm was used for measurements, and the volume density of the studied structures was calculated using the formula [27]: $V_i = (P_i / P_t) \times 100$, where V_i is the volume density of the object under study, P_i is the number of points inside the object under study, and P_t is the total number of points in the test system.

Computer data processing was performed using the statistical software package StatSoft Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 12. The sample parameters presented hereinafter in the tables and text are designated as follows: mean ± SE, and $p < 0.05$ — achieved level of statistical significance.

Results

Our studies showed that the use of dapagliflozin both as monotherapy and in combination with insulin significantly improved the glycemic profile of diabetic rats at all observation periods. Notably, in group 3c, glucose and HbA1c levels were closest to the control values at all stages of the study.

The histoarchitecture of the masseter muscle at both days 28 and 56 of the experiment significantly improved in all subgroups of group 3; however, the most intensive restoration of glycogen inclusions in the MFs was observed in groups 3a and 3c (Fig. 1f, j). In group 3b, which received dapagliflozin monotherapy, the content of glycogen inclusions in the MFs was heterogeneous at all observation periods (Fig. 1h), yet it was more intense compared to the untreated diabetic group (Fig. 1d). In all subgroups of group 3, the masseter muscle restored its normal histological structure (Fig. 1e, g, i). Notably, a substantial number of myosatellite cells were visualized in the endomysium of group 3c (Fig. 1i), indicating enhanced muscle regenerative activity.

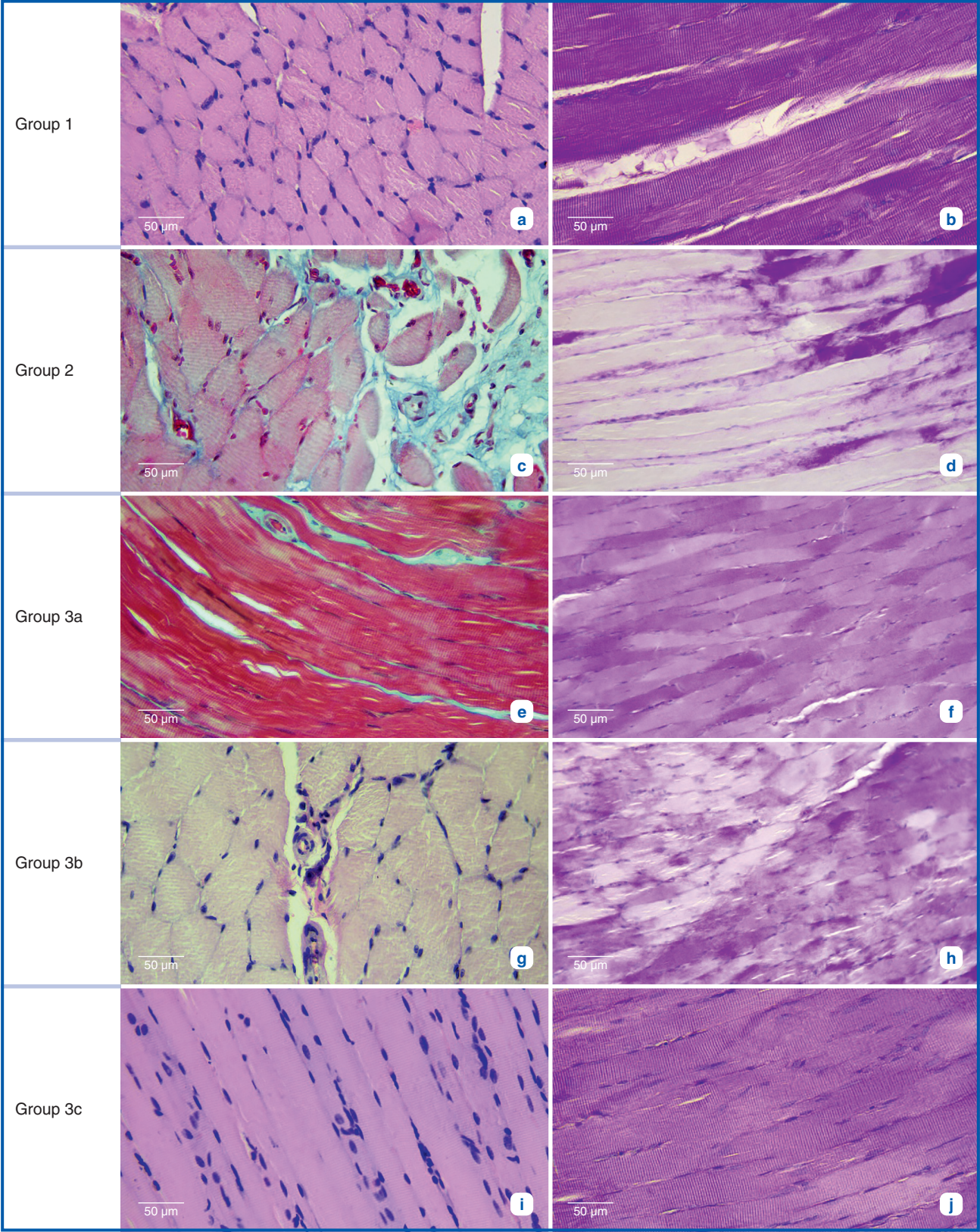


Figure 1. Remodeling of the masseter muscles during STZ-DM and treatment on the 56th day of the experiment. The picture shows the histological structure of the masseter muscle in the normal state (a, b). Muscle damage, fibrosis, vascular congestion (c), and glycogen depletion during SIDM (d). Regeneration of muscle tissue with persistent edema (e) and glycogen accumulation in the masseter muscle (f) in *r* treated with insulin. Recovery of the histo-angio-architectonics of the masseter muscle (g) and uneven distribution of glycogen granules in the masseter muscle (h) of rats treated with dapagliflozin. Increased number of myosatellocytes (i) and uniform distribution of glycogen granules (j) in the MFs of rats receiving combination therapy. Staining: H & E (a, g, i), Masson's trichrome (c, e), Shabadash's (b, d, f, h, j). Magnification: × 200 (c, e, g, i), × 400 (a, b, d, f, h, j)

In group 2 rats on day 56 of the experiment, the masseter muscle demonstrated foci of fibrosis and engorgement of all microvessels due to erythrocyte sludging and microthrombi (Fig. 2c). Severe microcirculation and blood supply disorders in the masseter muscle were confirmed morphometrically: a significant increase in the VI (Fig. 2a, b) of arterioles and capillaries was observed, indicating their low patency, alongside a reduction in capillary density per 0.1 mm² of the masseter muscle cross-section (Fig. 2c). Hyperglycemia, metabolic alterations, and microcirculatory disorders in group 2 rats resulted in masseter muscle atrophy, which was particularly pronounced on day 56 of the experiment (Fig. 2d).

In group 3 rats, compared to group 2, the patency of arterioles and capillaries significantly improved, which was particularly indicative on day 56 of the study (Fig. 2a, b). It is worth noting that the VI in the examined vessels of group 3c did not differ statistically significantly from the control values at all stages of the study. Under these conditions, an increase in capillary density per 0.1 mm² area was observed on day 56 of the experiment across the different subgroups of group 3, showing a 1.6 to 1.8-fold increase compared to group 2 (Fig. 2c). Improved microcirculation and normalization of the glycemic profile led to an increased MF area in group 3 rats on both days 28 and 56 of the experiment compared to group 2 (Fig. 2d). However, in group 3b, these parameters remained the lowest among all the treated groups (Fig. 2d).

Investigating the masseter muscle at the ultrastructural level, we noted both intracellular and extracellular processes of MF regeneration compared to group 2 rats (Fig. 3). In

group 3a, the restoration of the ultrastructural organization of mitochondria and myofibrils, structural elements of the granular and sarcoplasmic reticulum, and the accumulation of glycogen granules in the sarcoplasm between myofibrils were observed (Fig. 3b). Individual mitochondria exhibited a cleared matrix and disorganized cristae. According to the morphometric study data, the volume density of mitochondria and myofibrils was statistically significantly lower compared to the control (Table 1). However, compared to group 2, the volume density of mitochondria, myofibrils, and the sarcoplasmic reticulum increased, with the volume density of the latter approaching control values at different observation periods (Table 1). These changes occurred against the background of a partial restoration of the patency and ultrastructure of the microcirculatory bed vessels. At the same time, it should be noted that erythrocyte adhesion and phenomena of microclasmotosis were observed in the capillaries (Fig. 3b).

In group 3b of rats, which received dapagliflozin monotherapy, we noted both intracellular regenerative processes characterized by the appearance of young mitochondria and glycogen granules between myofibrils (Fig. 3c) and extracellular regenerative processes, manifested as the differentiation of myosatellite cells into MFs (Fig. 3d). Alongside these findings, MFs and myosatellite cells showing signs of destructive damage were visualized: destruction of mitochondrial cristae, lysis of individual sarcomeres within myofibrils, the appearance of small and large vacuoles, and dilation of the sarcoplasmic reticulum cisterns (Fig. 3d).

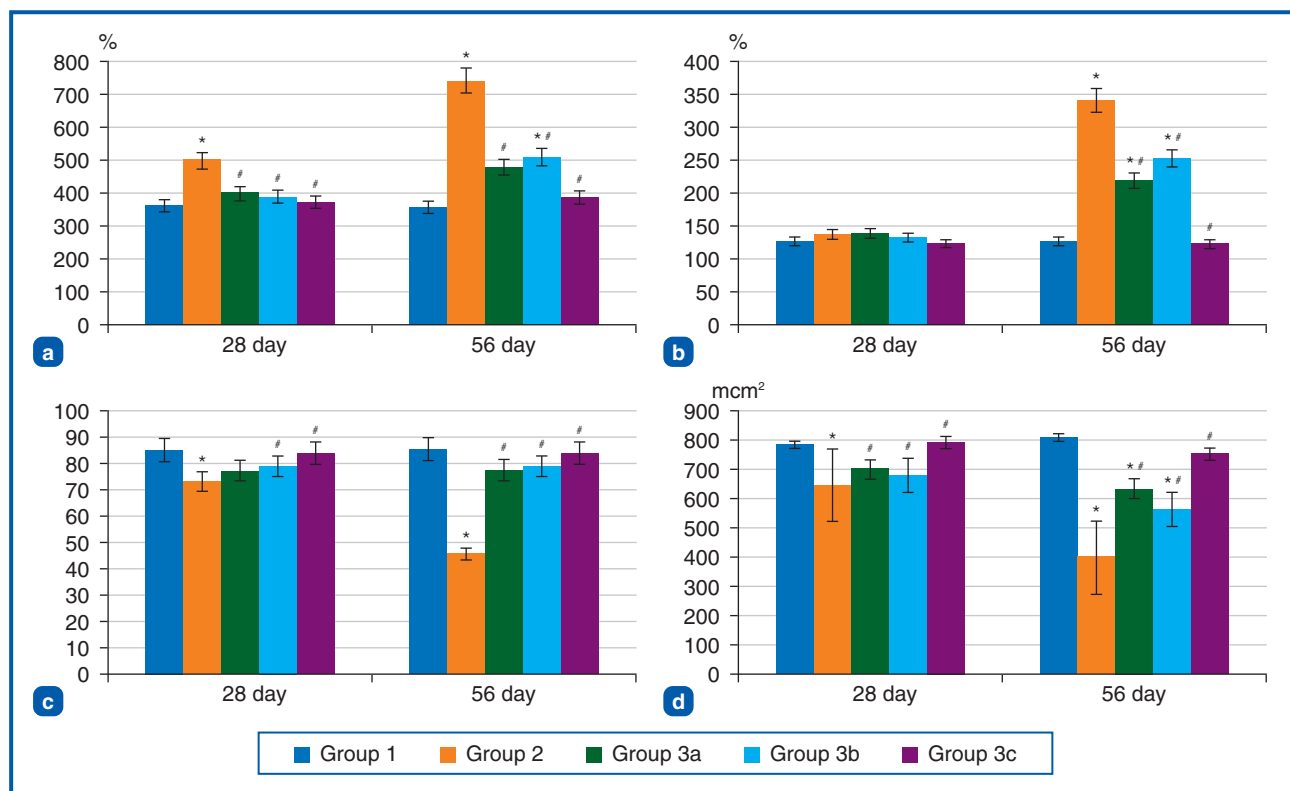


Figure 2. Increase in the VI in arterioles (a) and capillaries (b) under different treatment methods involving the use of dapagliflozin. Preservation of capillary density per 0.1 mm² of the masseter muscle in treated group 3 (c). Restoration of muscle fiber area with the use of various antidiabetic drugs (d)

Notes (here and in Table 1): * — statistically significant difference compared to group 1 ($p < 0.05$); # — statistically significant difference compared to group 2 ($p < 0.05$).

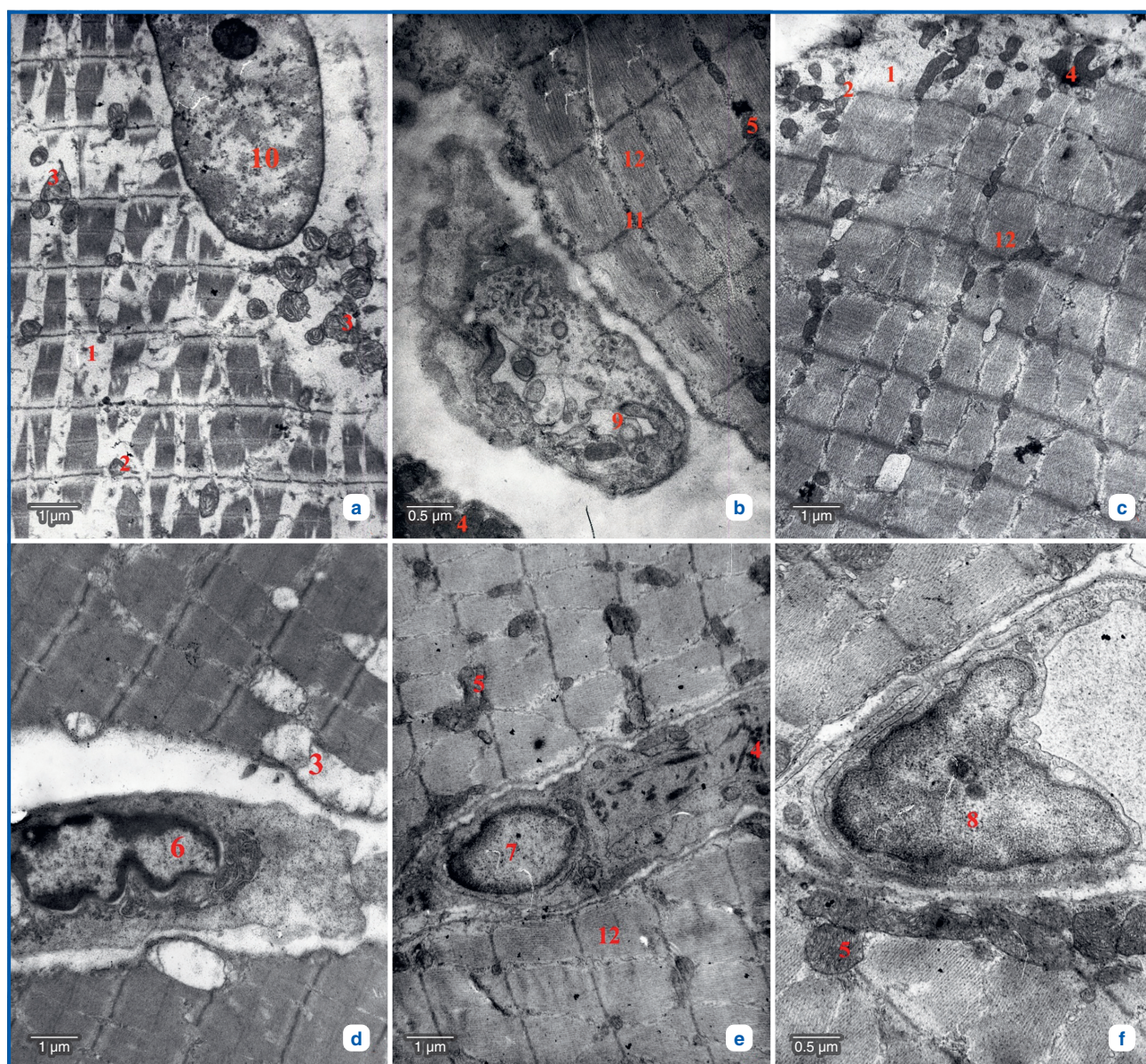


Figure 3. Ultrastructural remodeling of the masseter muscle on day 56 of the experiment. Pronounced lysis of myofibrils and destruction of mitochondria in group 2 rats (a). Preservation of MF ultrastructure and phenomena of microclasmotosis in the masseter muscle of group 3a (b). Phenomena of ferroptosis (c) and vacuolar degeneration of muscle fibers and a myosatellite cell (d) in group 3b. Differentiation of a myosatellite cell into a myoblast (e) and restoration of capillary ultrastructure (f) in group 3c. Electron micrographs, magnification: a–e) $\times 6,400$; f) $\times 8,000$. Designations: 1 — myofibril lysis; 2 — mitochondrial fragmentation; 3 — mitochondrial degeneration; 4 — young mitochondria; 5 — normal mitochondrion; 6 — myosatellite cell nucleus; 7 — myoblast nucleus; 8 — endothelial cell nucleus; 9 — microclasmotosis; 10 — MF's nucleus; 11 — glycogen granules; 12 — myofibrils

Ultrastructural morphometric analysis revealed a decrease in the volume density of myofibrils on day 56 of the study compared to control values and group 3c. However, these values were statistically significantly higher than those in group 2 animals and did not differ statistically from group 3a, while the volume density of sarcoplasmic reticulum structures did not significantly differ from the control values (Table 1).

The best indicators of masseter muscle ultrastructural regeneration were demonstrated by group 3c of rats, which received the combination treatment. The MFs exhibited a normal ultrastructure and did not differ from the control group of animals. Young and mature mitochondria, gly-

cogen granules, and structural components of the Golgi complex and rough endoplasmic reticulum were visualized in the sarcoplasm. The volume density of mitochondria, myofibrils, and the sarcoplasmic reticulum did not differ statistically significantly from the control parameters (Table 1). Moreover, a substantial number of myosatellite cells undergoing differentiation into myotubes and myofibers were recorded between the MFs (Fig. 3e). These ultrastructural changes occurred against the backdrop of the restoration of the microcirculatory bed, particularly transendothelial exchange, as indicated by a significant number of micropinocytotic vesicles in the cytoplasm of endothelial cells (Fig. 3f).

Table 1. Volume density of mitochondria (M), MFs, and sarcoplasmic reticulum (SR) in the masseter muscle (mean ± SE, %)

Observation period	Study groups	M	MFs	SR
Day 28	1	16.01 ± 0.19	56.62 ± 0.47	4.09 ± 0.04
	2	27.26 ± 0.53*	54.02 ± 0.46	4.15 ± 0.20
	3a	17.81 ± 0.34**	55.49 ± 0.46	3.99 ± 0.04
	3b	16.17 ± 0.19#	54.90 ± 0.39	4.19 ± 0.20
	3c	15.72 ± 0.17#	56.31 ± 0.48	4.13 ± 0.06
Day 56	1	15.77 ± 0.21	56.47 ± 0.34	4.05 ± 0.05
	2	10.47 ± 0.43	34.41 ± 1.20*	1.81 ± 0.08*
	3a	15.24 ± 0.44**	49.34 ± 1.81**	3.62 ± 0.16#
	3b	16.09 ± 0.22	47.79 ± 1.69**	4.16 ± 0.18#
	3c	15.92 ± 0.17	56.49 ± 0.41#	4.03 ± 0.04#

Discussion

Skeletal muscles play a key role in the regulation of glucose homeostasis, as they provide insulin-mediated uptake and subsequent metabolism of glucose [5, 28]. Given that diabetes mellitus is frequently associated with the development of myopathy and sarcopenia, which manifest as a reduction in muscle mass and strength, studying the impact of various antidiabetic drugs on the structure and functional state of skeletal muscles is of particular importance [6, 29, 30]. Because SGLT2 inhibitors induce catabolic changes by inhibiting glucose reabsorption in the proximal renal tubules, concerns have been raised regarding their potential contribution to the development of muscle atrophy or sarcopenia [31]. For instance, in clinical observations, the use of luseogliflozin was associated with a significant decrease in the skeletal muscle mass index in patients with DM [16]. Concurrently, other representatives of this class, notably tofogliflozin and dapagliflozin, demonstrated improved glycemic control and body weight reduction without a substantial decrease in muscle mass in diabetic patients [32].

According to our study data, dapagliflozin monotherapy significantly improved the morphological state of the masseter muscle, even during long-term use (42 days). First and foremost, the positive effect of dapagliflozin was manifested by a reduction in glucose and glycated hemoglobin levels, which did not differ statistically significantly from group 3a rats and were 1.5–2 times lower than the parameters of untreated diabetic rats. However, carbohydrate metabolism parameters remained higher than those of the control and group 3c. Morphologically, intracellular and extracellular regenerative processes were observed in the masseter muscle against the background of microcirculation restoration (decreased VI and increased capillary density). A characteristic feature of the former was the regeneration and appearance of young mitochondria in the MF sarcoplasm. Moreover, on day 56 of the experiment, the volume density of mitochondria in the MFs of diabetic rats receiving only dapagliflozin was the highest among all treatment groups and did not differ statistically significantly from the control and group 3c. Other researchers have experimentally proven that SGLT2i ensures the preservation of healthy mitochondria through various mechanisms, including reducing the production of reactive oxygen species, enhancing mitochondrial biogenesis via peroxisome prolifera-

tor-activated receptor-gamma coactivator-1α, regulating mitophagy, mitochondrial fusion and fission, reducing mitochondrial caspase release, and regulating mitochondrial membrane potential [33, 34]. B. Radlinger et al. showed that empagliflozin administration for 10 weeks positively affects the size and morphology of mitochondria in the skeletal muscles of C57Bl/6 mice [34]. Empagliflozin demonstrated the ability to modulate the mitochondrial apparatus of skeletal muscles regardless of dietary patterns, which was manifested by changes in their morphology and biogenesis. These changes were confirmed by an increase in citrate synthase activity (a marker of oxidative metabolism and mitochondrial density), as well as increased expression of Pgc1/alpha and its related regulators of mitochondrial biogenesis, Nrf1 and Tfam; activation of the PGC-1α-NRF1-TFAM signalling pathway promotes enhanced replication of mitochondrial DNA, transcription of respiratory chain genes, and renewal of the mitochondrial pool in skeletal musculature. Moreover, researchers demonstrated at the ultrastructural level that under the influence of empagliflozin, skeletal muscle mitochondria acquire larger sizes and a more rounded shape compared to the control. Other investigators have reported a beneficial effect of empagliflozin on mitochondrial morphology and oxidative phosphorylation processes — specifically in the myocardium — that is independent of body weight changes, as well as an improvement in skeletal muscle mitochondrial function in experimental models of heart failure [35–37]. Thus, SGLT2i improves the energy substrate of skeletal muscles by restoring mitochondrial morphology, which was also demonstrated in our studies using dapagliflozin.

Literature data point to an important role of the mitochondrial network in skeletal muscle regeneration processes and satellite cell functioning [38–40]. During myoblast differentiation and muscle tissue repair, a significant enhancement of mitochondrial biogenesis and enzymatic activity is observed [41]. Accordingly, mitochondrial dysfunction is associated with an impaired regenerative potential of skeletal muscles [41]. Here, we would like to emphasize the fact that, according to our study data at both the histological and ultrastructural levels, a significant number of myosatellite cells were visualized in the endomysium of groups 3b and 3c rats treated with dapagliflozin — especially in group 3c. This indicates a high regenerative potential in these groups, which

is supported by morphometric and ultrastructural data. Specifically, in group 3c, which received combination treatment, the MF area did not differ statistically significantly from control values at all study periods, and at the ultrastructural level, we noted enhanced differentiation of myoblasts into MFs. Despite this positive treatment effect, in group 3b (dapagliflozin monotherapy), the MF area on day 56 was the lowest among all treated groups, although it did not differ statistically significantly from group 3a. Furthermore, a decrease in the volume density of myofibrils was noted at the ultrastructural level in this group; however, it should be noted that these parameters did not differ statistically significantly from group 3a (animals receiving insulin via the drug soliqua). Thus, combination treatment (insulin + dapagliflozin) is optimal for the complete restoration of skeletal muscles in STZ-DM. According to scientists, SGLT2i improves insulin sensitivity, increases glucose uptake by skeletal muscles [42], and reduces insulin resistance in skeletal muscles [43].

Conclusions

Based on the results of our study, it can be concluded that dapagliflozin promotes both intracellular and extracellular MF regeneration processes in the masseter muscle of diabetic rats. Dapagliflozin monotherapy significantly improved glycemic control in STZ-DM; however, it is insufficient for complete muscle restoration in long-term diabetes, although it does not lead to the development of sarcopenia. Combination therapy (insulin + dapagliflozin) is optimal for maximizing the restorative and regenerative potential of the masseter muscle.

References

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet*. 2024 Nov 23;404(10467):2077-2093. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1.
2. Hossain MJ, Al-Mamun M, Islam MR. Diabetes mellitus, the fastest growing global public health concern: Early detection should be focused. *Health Sci Rep*. 2024 Mar 22;7(3):e2004. doi: 10.1002/hsr2.2004.
3. Shchubelka K, Wolfsberger WW, Oleksyk O, Sverdliuk I, Kacur M, Tynta S, et al. Genomics of Type 1 Diabetes in Ukraine Initiative. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2025;21(4):343-350. doi: 10.22141/2224-0721.21.4.2025.1557.
4. Travis C, Srivastava PS, Hawke TJ, Kalaitzoglou E. Diabetic Bone Disease and Diabetic Myopathy: Manifestations of the Impaired Muscle-Bone Unit in Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res*. 2022 May 12;2022:1-8. doi: 10.1155/2022/2650342.
5. Merz KE, Thurmond DC. Role of Skeletal Muscle in Insulin Resistance and Glucose Uptake. *Compr Physiol*. 2020 Jul 8;10(3):785-809. doi: 10.1002/cphy.c190029.
6. Yin L, Li N, Jia W, Wang N, Liang M, Yang X, et al. Skeletal muscle atrophy: From mechanisms to treatments. *Pharmacol Res*. 2021 Oct 1;172:105807. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105807.
7. Dostal C, Reiner J, Spona D, Wolner L, Pilz PM, Weber L, et al. Dapagliflozin enhances hemodynamic and metabolic recovery following cardioplegic arrest in the isolated working mouse heart. *Biomed Pharmacother*. 2025 Dec 1;193:118771. doi: 10.1016/j.biopha.2025.118771.
8. Paolillo S, Marzano F, Bruzzese D, Di Santo M, Nardi E, Asile G, et al. Effects of dapagliflozin on mortality across the spectrum of cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2026 Feb 1;36(2):104366. doi: 10.1016/j.numecd.2025.104366.
9. Alazrag W, Lambrakis K, DePasquale C, Joseph M, Hecker T, French JK, et al. Impact of SGLT2 inhibition with Dapagliflozin on biomarkers and cardiac remodeling in chronic myocardial injury: A double-blind, randomized controlled trial. *Next Res*. 2026 Jan 1;3:101033. doi: 10.1016/j.nexres.2025.101033.
10. Ma Y, Luo N, Yue C, Sun Q, Wang Y, Zhao H, et al. SIRT1-PINK1-Parkin axis orchestrated mitophagy and renal repair by dapagliflozin in diabetic nephropathy. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2026 Feb 1;1872(2):168074. doi: 10.1016/j.bbadis.2025.168074.
11. Dapagliflozin improves diabetic nephropathy by regulating autophagy and ferroptosis through CYP450s/ROS pathway. *Science Direct*. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0006295225003995>.
12. Xu L, Ota T. Emerging roles of SGLT2 inhibitors in obesity and insulin resistance: Focus on fat browning and macrophage polarization. *Adipocyte*. 2018;7(2):121-8. doi: 10.1080/21623945.2017.1413516.
13. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017;60(2):215-25. doi: 10.1007/s00125-016-4157-3.
14. Bamba R, Okamura T, Hashimoto Y, Majima S, Senmaru T, Ushigome E, et al. Extracellular lipidome change by an SGLT2 inhibitor, luseogliflozin, contributes to prevent skeletal muscle atrophy in db/db mice. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2022;13(1):574-88. doi: 10.1002/jcsm.12814.
15. Yabe D, Nishikino R, Kaneko M, Iwasaki M, Seino Y. Short-term impacts of sodium/glucose co-transporter 2 inhibitors in Japanese clinical practice: Considerations for their appropriate use to avoid serious adverse events. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(6):795-800. doi: 10.1517/14740338.2015.1034105.
16. Bouchi R, Terashima M, Sasahara Y, Asakawa M, Fukuda T, Takeuchi T, et al. Luseogliflozin reduces epicardial fat accumulation in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Mar 3;16(1):32. doi: 10.1186/s12933-017-0516-8.
17. Sasaki T, Sugawara M, Fukuda M. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor-induced changes in body composition and simultaneous changes in metabolic profile: 52-week prospective LIGHT (Luseogliflozin: the Components of Weight Loss in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus) Study. *J Diabetes Investig*. 2019 Jan;10(1):108-17. doi: 10.1111/jdi.12851.
18. Yamamoto C, Miyoshi H, Ono K, Sugawara H, Kameda R, Ichiyama M, et al. Ipragliflozin effectively reduced visceral fat in Japanese patients with type 2 diabetes under adequate diet therapy. *Endocr J*. 2016;63(6):589-96. doi: 10.1507/endocrj.EJ15-0749.
19. Kato M, Sakai K, Saito K, Tsutsui K, Yamashita S, Kato N. Efficacy and safety of ipragliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes receiving conventional therapy: clinical implication of the importance of exercise habits during treatment with ipragliflozin. *Diabetol Int*. 2017;8(3):275-85. doi: 10.1007/s13340-017-0307-1.
20. Gao F, Hall S, Bach LA. Myopathy secondary to empagliflozin therapy in type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2020 Apr 12;2020(1). doi: 10.1530/EDM-20-0017.
21. Sugiyama S, Jinnouchi H, Kurinami N, Hieshima K, Yoshida A, Jinnouchi K, et al. Dapagliflozin reduces fat mass without affecting muscle mass in type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb*. 2018;25(6):467-76. doi: 10.5551/jat.40873.

22. Naznin F, Sakoda H, Okada T, Tsubouchi H, Waise TMZ, Arakawa K, et al. Canagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, attenuates obesity-induced inflammation in the nodose ganglion, hypothalamus, and skeletal muscle of mice. *Eur J Pharmacol.* 2017;794:37-44. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.11.028.
23. Inoue H, Morino K, Ugi S, Tanaka-Mizuno S, Fuse K, Miyazawa I, et al. Ipragliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, reduces bodyweight and fat mass, but not muscle mass, in Japanese type 2 diabetes patients treated with insulin: A randomized clinical trial. *J Diabetes Investig.* 2019;10(4):1012-21. doi: 10.1111/jdi.12985.
24. Levytskyi VA, Zhurakivska OYa, Miskiv VA, Zaiats LM, Petriv RB, Yakymiv YuM, et al. Sposib modeliuвання tsukrovoho diabetu 1-ho typu u tvaryn riznogo viku. Patent na korysnu model № 62966. Ivano-Frankivskyi natsionalnyi medychnyi universytet; 2011 (in Ukrainian).
25. Louhimies S. Directive 86/609/EEC on the Protection of Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. *Altern Lab Anim.* 2002 Dec 1;30(2 suppl):217-9. doi: 10.1177/026119290203002S36.
26. Zhurakivska OYa, Koshkin OYe, Tkachuk YL, Knyazevych-Chorna TV, Rudyak OM. Age characteristics of morphogenesis of diabetic myopathies. *Probl Endocr Pathol.* 2020 Nov 12;74(4):115-23. doi: 10.21856/j-PEP.2020.4.15.
27. Vasyliuk VM, Zhurakivska OYa, Kondrat AIV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. *Pol Merkuriusz Lek.* 2023 Jun;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102.
28. Jun L, Robinson M, Geetha T, Broderick TL, Babu JR. Prevalence and Mechanisms of Skeletal Muscle Atrophy in Metabolic Conditions. *Int J Mol Sci.* 2023 Feb 3;24(3):2973. doi: 10.3390/ijms24032973.
29. Lee EJ, Jang HC, Koo KH, Kim HY, Lim JY. Mechanical Properties of Single Muscle Fibers: Understanding Poor Muscle Quality in Older Adults with Diabetes. *Ann Geriatr Med Res.* 2020 Dec 31;24(4):267-73. doi: 10.4235/agmr.20.0078.
30. Hernández-Ochoa EO, Llanos P, Lanner JT. The Underlying Mechanisms of Diabetic Myopathy. *J Diabetes Res.* 2017;2017:1-3. doi: 10.1155/2017/7485738.
31. Otsuka H, Yokomizo H, Nakamura S, Izumi Y, Takahashi M, Obara S, et al. Differential effect of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, on slow and fast skeletal muscles from nondiabetic mice. *Biochem J.* 2022 Feb 11;479(3):425-44. doi: 10.1042/BCJ20210700.
32. Afsar B, Afsar RE. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors and Sarcopenia: A controversy that must be solved. *Clin Nutr.* 2023 Dec 1;42(12):2338-52. doi: 10.1016/j.clnu.2023.10.004.
33. Afsar B, Hornum M, Afsar RE, Ertuglu LA, Ortiz A, Covic A, et al. Mitochondrion-driven nephroprotective mechanisms of novel glucose lowering medications. *Mitochondrion.* 2021;58:72-82. doi: 10.1016/j.mito.2021.02.016.
34. Radlinger B, Röss C, Folie S, Salzmann K, Lechuga A, Weiss B, et al. Empagliflozin protects mice against diet-induced obesity, insulin resistance and hepatic steatosis. *Diabetologia.* 2023 Apr 1;66(4):754-67. doi: 10.1007/s00125-022-05851-x.
35. Nambu H, Takada S, Fukushima A, Matsumoto J, Kakutani N, Maekawa S, et al. Empagliflozin restores lowered exercise endurance capacity via the activation of skeletal muscle fatty acid oxidation in a murine model of heart failure. *Eur J Pharmacol.* 2020 Jan 5;866:172810. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172810.
36. Shao Q, Meng L, Lee S, Tse G, Gong M, Zhang Z, et al. Empagliflozin, a sodium glucose co-transporter-2 inhibitor, alleviates atrial remodeling and improves mitochondrial function in high-fat diet/streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Nov 28;18(1):165. doi: 10.1186/s12933-019-0964-4.
37. Radlinger B, Hornsteiner F, Folie S, Salvenmoser W, Haubner BJ, Schuetz T, et al. Cardioprotective effects of short-term empagliflozin treatment in db/db mice. *Sci Rep.* 2020 Nov 12;10(1):19686. doi: 10.1038/s41598-020-76698-8.
38. Nichenko AS, Southern WM, Atuan M, Luan J, Peissig KB, Foltz SJ, et al. Mitochondrial maintenance via autophagy contributes to functional skeletal muscle regeneration and remodeling. *Am J Physiol-Cell Physiol.* 2016 Aug 1;311(2):C190-200. doi: 10.1152/ajpcell.00066.2016.
39. Sin J, Andres AM, Taylo RDJR, Weston T, Hiraumi Y, Stotland A, et al. Mitophagy is required for mitochondrial biogenesis and myogenic differentiation of C2C12 myoblasts. *Autophagy.* 2016;12(2):369-80. doi: 10.1080/15548627.2015.1115172.
40. Barbieri E, Battistelli M, Casadei L, Vallorani L, Piccoli G, Guescini M, et al. Morphofunctional and Biochemical Approaches for Studying Mitochondrial Changes during Myoblasts Differentiation. *J Aging Res.* 2011;2011(1):845379. doi: 10.4061/2011/845379.
41. Pessemesse L, Tintignac L, Blanchet E, Cortade F, Jublanc E, Demangel R, et al. Regulation of mitochondrial activity controls the duration of skeletal muscle regeneration in response to injury. *Sci Rep.* 2019 Aug 22;9(1):12249. doi: 10.1038/s41598-019-48703-2.
42. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest.* 2014 Feb 3;124(2):509-14. doi: 10.1172/JCI70704.
43. Joannides CN, Mangiafico SP, Waters MF, Lamont BJ, Andrikopoulos S. Dapagliflozin improves insulin resistance and glucose intolerance in a novel transgenic rat model of chronic glucose overproduction and glucose toxicity. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Aug;19(8):1135-46. doi: 10.1111/dom.12923.

Received 26.05.2026

Revised 26.08.2026

Accepted 11.09.2026

Information about authors

Oksana Zhurakivska, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, 76008, Ukraine, e-mail: zhurakivska.o.ya@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0002-1041-4237>

Aleksandra Natalia Gabren-Syller, PhD student of the Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: aleksandrasyller@gmail.com; <http://orcid.org/0009-0006-4588-9693>

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

Information about funding. This study received funding within the framework of the grant "Features of the Pathomorphogenesis of Some Organs of the Nervous and Reproductive Systems in Diabetes and Its Correction under Chronic Stress" (state registration number — 0121U113918), implemented with financial support from the Ministry of Health of Ukraine, with the implementation period spanning 2022–2024.

Authors' contribution. A.N. Gabren-Syller — conceptualization, data curation, investigation, resources methodology, formal analysis, visualization, original draft; O. Zhurakivska — curation, formal analysis, investigation, methodology, supervision, visualization, original draft, project administration.

Габрен-Силлер А.-Н., Жураківська О.Я.

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

Застосування дапагліфлозину при лікуванні діабетичної міопатії: морфологічні аспекти ризиків і переваг

Резюме. Актуальність. З огляду на частий зв'язок цукрового діабету і діабетичної міопатії та саркопенії вивчення впливу антидіабетичних препаратів на структуру і функцію скелетних м'язів має важливе клінічне значення. Враховуючи побоювання щодо здатності інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 спричиняти м'язову атрофію через катаболічні механізми, **метою** було оцінити переваги й обмеження монотерапії дапагліфлозином і комбінованого лікування стрептозотонін-індукованого діабету (СІД) шляхом морфологічного аналізу жувального м'яза. **Матеріали та методи.** У дослідженні використано 71 щура-самця лінії Вістар (180–200 г), розподілених на три групи: 1 — контрольну, 2 — групу нелікованого СІД, 3 — групу терапії СІД. Група 3 включала наступні підгрупи: 3а — інсулін гларгін/ліксенатид, 3б — дапагліфлозин, 3в — комбінована терапія інсуліном гларгіном/ліксенатидом і дапагліфлозином. Збір матеріалу здійснювали на 28-му і 56-ту добу експерименту в нелікованих тварин та на 14-ту й 42-гу — в терапевтичних групах. **Результати.** Монотерапія дапагліфлозином суттєво поліпшувала морфологічний стан жувального м'яза, у тому

числі при тривалому застосуванні. Позитивні зміни супроводжувалися відновленням мікроциркуляції, збільшенням капілярної щільності й активацією внутрішньо- і позаклітинних регенераторних процесів. Однак, незважаючи на ці ефекти, площа м'язових волокон на 56-ту добу при використанні дапагліфлозину залишалася меншою, ніж у групі комбінованого лікування, хоча відмінності від монотерапії інсуліном не були статистично значущими. Ультраструктурний аналіз також продемонстрував зниження об'ємної щільності міофібрил після монотерапії дапагліфлозином. **Висновки.** Таким чином, дапагліфлозин сприяє регенераторним процесам у скелетних м'язах діабетичних щурів і поліпшує глікемічний контроль без ознак саркопенії. Проте монотерапія є недостатньою для повного структурного відновлення м'яза при тривалому діабеті, тоді як комбінована терапія (інсулін + дапагліфлозин) забезпечує більш виражені регенераторні та морфологічні ефекти у жувальному м'язі.

Ключові слова: цукровий діабет; стрептозотонін-індукований діабет; міопатія; гемомікроциркуляторне русло; хронічний іммобілізаційний стрес; дапагліфлозин; скелетні м'язи

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.6.2026.1764>

Mohammed Jasim Mohammed¹, Wasan Saher Hassan¹,
Abdullah Mohammed Abdulkarim², Osama A. Mohsein³

¹ University of Diyala, Diyala, Iraq

² Religious Education and Islamic Studies Directorate, Iraq

³ Thi-Qar Health Directorate, Al Habbobi Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq

Approach to evaluation of sex hormones, pro-inflammatory cytokines, and oxidative stress biomarkers in female infertility

Abstract. Background. A combination of sex hormones, pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers is associated with female infertility, affect reproductive function and is responsible for poor fertility outcomes. The purpose was to evaluate a broad spectrum of sex hormones, pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers in women with infertility and to relate them to the pathogenetic mechanisms of the disease, as well as clinical outcomes. **Materials and methods.** A case-control study was conducted between March 2015 and February 2016 in 140 women (95 infertile, 45 controls). We took 5 mL of blood, separated the serum and stored it at -20°C . Sex hormones (follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, estrogen, progesterone, prolactin) and cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta) were measured with ELISA kits (BioTechnie, USA). Oxidative stress indices, such as malondialdehyde, superoxide dismutase, glutathione peroxidase and total antioxidant capacity, were evaluated by conventional spectrophotometric and colorimetric techniques. **Results.** There was no significant difference in age, body mass index or smoking status ($P > 0.05$) indicating baseline comparability. Infertile women showed a high level of hormonal imbalance, having more follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, and prolactin, and less estrogen and progesterone ($P < 0.01$). The levels of pro-inflammatory cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta) and malondialdehyde increased significantly ($P < 0.001$), whereas the levels of antioxidant markers (superoxide dismutase, glutathione peroxidase and total antioxidant capacity) decreased. There were significant correlations among hormones, cytokines and oxidative stress markers showing a strong interaction between endocrine dysfunction and inflammation and oxidative stress in infertility. **Conclusions.** Hormonal imbalance, elevated inflammatory cytokines and oxidative stress are found in female infertility. These alterations reflect the multi-faceted roles of endocrine, inflammatory and antioxidant deficits, and indicate they may be diagnostic and therapeutic targets.

Keywords: follicle-stimulating hormone; luteinizing hormone; prolactin; female infertility; interleukin-6; tumor necrosis factor-alpha; interleukin-1 beta; oxidative stress; antioxidant biomarkers

Introduction

Female infertility is a complex condition affecting many women of childbearing age and is a major health issue [1]. It is commonly defined as the inability to conceive after 12 months of unprotected, unplanned intercourse and may arise from a range of factors including hormonal dysfunction, ovarian dysfunction, tubal dysfunction, uterine dysfunction and autoimmune dysfunction. Despite advances in fertility treatment, many cases of infertility remain unexplained and there is a need to understand the mechanisms involved and to identify reliable biomarkers for early detection and treatment [2, 3].

Fertility in women is regulated by the endocrine system through the actions of the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. Follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estrogen, progesterone, and prolactin play a critical role in the development of follicles, ovulation, endometrial receptivity, and early pregnancy [5]. Alterations in the hormonal milieu can result in anovulation, luteal-phase dysfunction, and implantation failure. For example, increased levels of gonadotropins can be a sign of reduced ovarian reserve, while changes in estrogen and progesterone levels reflect ovarian and endometrial

dysfunction. Moreover, hyperprolactinemia has been identified as an important factor that impairs the secretion of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) and therefore disturbs ovulation [5].

In recent years, the focus of female infertility has gradually been shifting to the immune system. Cytokines such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α), and interleukin-1 beta (IL-1 β) play an important role in immune regulation and are also essential for various aspects of normal reproductive function including ovulation, fertilization, and implantation [6]. However, a change in the expression of these cytokines may lead to a condition of low-grade systemic inflammation which interferes with the reproductive processes. Dysregulated folliculogenesis, low oocyte quality, endometrial receptivity abnormality, and reduced likelihood of successful implantation have been attributed to increased levels of pro-inflammatory cytokines [9]. This dual action of cytokines highlights why there should be a balance in the use of pro-inflammatory and anti-inflammatory signals in the reproductive environment [7, 8].

Female infertility is also attributed to oxidative stress. This implies an imbalance in the production of ROS and the antioxidant system. Even though ROS are needed to maintain normal cellular functions and reproductive activities, excessive production of ROS could lead to oxidative injuries to lipid, proteins and DNA [9, 10]. This may impair development, fertilizability, and maturation of the oocyte. The ability to counter oxidative stress is reflected in markers of lipid peroxidation and oxidative damage (e.g., malondialdehyde (MDA)) and the ability to counter oxidative stress (e.g., superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx) and total antioxidant capacity (TAC)). Damage and infertility are also aggravated by a weakened antioxidant system in women who are infertile [11].

Most importantly, it has been demonstrated that there is a significant cross-talk between the functions of hormone, immune reactions and oxidative condition of female fertility. Immune functioning and oxidative stress can be affected by endocrine dysfunction and vice versa, chronic inflammation and oxidative stress can change hormonal homeostasis [12]. This complex interplay of biological systems supports the complexity of infertility and the need to assess the biomarkers as a whole rather than individually. Rather, a multi-biomarker approach may better reflect the underlying physiopathological processes [12].

Hence, the current study seeks to conduct a comprehensive evaluation of sex hormones, pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers in infertile women and fertile women. Through the integration of hormonal, inflammatory and oxidative biomarkers, **this study purposed** to understand the interplay of biological factors involved in female infertility and to explore the possibility of biomarker profiles that may improve diagnostic accuracy and guide future therapeutic interventions.

Materials and methods

This case-control study was performed from March 3, 2025, to February 10, 2026, in Al-Nasiriyah Maternity and Children Hospitals and private gynecological clinics, Nasiriyah, Iraq. A total of 140 women participated in the

study, including 95 women with infertility (patient group) and 45 healthy fertile women (control group). Women with infertility were defined as per clinical definitions as the failure to fall pregnant after 12 months of unprotected regular sexual intercourse, and diagnosis was confirmed by specialist gynecologists through clinical and laboratory tests. Participants were excluded if they had chronic systemic diseases, endometriosis, thyroid disease, or were on hormonal treatment.

Participants gave their informed consent before blood samples were collected, and the study was performed according to the Declaration of Helsinki. Venous blood (5 mL) was obtained from the participants in a sterile manner. The blood was then aliquoted into two tubes: an EDTA tube for blood indices and a plain tube for serum. The plain tube samples were left to clot at room temperature, then centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes to separate serum, which was then aliquoted and stored at -20°C until required.

Sex hormones such as FSH, LH, estrogen (E2), progesterone and prolactin were quantified in serum using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits (BioTechne, USA) following the manufacturer's guidelines. Serum levels of pro-inflammatory cytokines such as interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and IL-1 β were also measured by ELISA kits from the same supplier. Biomarkers of oxidative stress were evaluated by determining malondialdehyde (MDA) using the thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) assay, and antioxidant enzymes such as superoxide dismutase (SOD) and GPx were measured by conventional spectrophotometric methods. TAC was measured by a colorimetric method.

We used the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), version 26 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) for statistical analysis. The results were presented as mean $\pm$ standard deviation (SD). Independent samples t-test was used to test differences in means between two groups, while Pearson correlation coefficient was used to investigate the association between hormones, cytokines and levels of oxidative stress. P-value less than 0.05 was taken as statistically significant.

The study was reviewed and approved by the institutional ethics committee. Participants were informed of the study and gave written informed consent. And patient information was kept confidential.

Results

Sociodemographic and clinical characteristics of infertile women and healthy controls

The results in Table 1 showed no significant differences in age (29.8 ± 5.6 vs. 28.9 ± 5.1 years, $P = 0.312$) and body mass index (27.6 ± 4.3 vs. 26.9 ± 3.8 kg/m², $P = 0.278$) between infertile women and controls, suggesting that the two groups were well matched. There were also no statistically significant differences in smoking (18.9 vs. 15.5 %, $P = 0.612$). Infertile women had a mean duration of infertility of 4.2 ± 2.1 years, with a higher proportion of women having primary infertility (64.2 %) than secondary infertility (35.8 %). However, infertile women had a significantly

higher rate of irregular menstrual cycles than controls (54.7 vs. 13.3 %, $P < 0.001$), suggesting that infertility may be linked to menstrual irregularity.

Comparison of sex hormone levels between infertile women and healthy controls

In Table 2, the results show significant hormonal changes in infertile women. Levels of FSH and LH were significantly elevated in infertile women (8.9 ± 3.1 vs. 6.7 ± 2.4 mIU/mL, $P = 0.002$; 9.8 ± 3.6 vs. 6.9 ± 2.7 mIU/mL, $P < 0.001$, respectively). In contrast, estrogen and progesterone levels were significantly reduced in the infertile group (78.5 ± 22.3 vs. 96.4 ± 25.1 pg/mL, $P = 0.004$; 4.2 ± 1.8 vs. 6.1 ± 2.0 ng/mL, $P < 0.001$, respectively). Prolactin levels were also significantly elevated in infertile women (19.6 ± 7.5 vs. 14.2 ± 5.3 ng/mL, $P = 0.001$), suggesting a general hormonal imbalance associated with infertility.

Comparison of pro-inflammatory cytokine levels between infertile women and healthy controls

The results showed that there was a great increase in pro-inflammatory cytokines in infertile women relative to controls. Serum IL-6 levels were markedly higher in the infertile group (7.8 ± 2.6 vs. 4.9 ± 1.8 pg/mL, $P < 0.001$), accompanied by a significant increase in TNF- α levels (18.2 ± 5.4 vs. 12.6 ± 4.1 pg/mL, $P < 0.001$). In the same manner, the levels of IL-1 β were found to be very high in infertile women as opposed to the controls (5.6 ± 1.9 vs. 3.8 ± 1.3 pg/mL, $P < 0.001$). These results indicate a robust inflammatory disease associated with infertility of females (Table 3).

Table 1. Comparison of baseline demographic variables and reproductive health indicators between study groups

Variable	Infertile (n = 95)	Control (n = 45)	P-value
Age (years)	29.8 $\pm$ 5.6	28.9 $\pm$ 5.1	0.312
BMI (kg/m ²)	27.6 $\pm$ 4.3	26.9 $\pm$ 3.8	0.278
Duration of infertility (years)	4.2 $\pm$ 2.1	N/A	N/A
Primary infertility	61 (64.2)		
Secondary infertility	34 (35.8)		
Smoking	18 (18.9)	7 (15.5)	0.612
Irregular menstrual cycle	52 (54.7)	6 (13.3)	< 0.001

Note: data are presented as mean $\pm$ SD or n (%).

Table 2. Assessment of reproductive hormonal profiles across study groups

Parameter	Infertile (n = 95)	Control (n = 45)	P-value
FSH (mIU/mL)	8.9 $\pm$ 3.1	6.7 $\pm$ 2.4	0.002
LH (mIU/mL)	9.8 $\pm$ 3.6	6.9 $\pm$ 2.7	< 0.001
Estrogen (pg/mL)	78.5 $\pm$ 22.3	96.4 $\pm$ 25.1	0.004
Progesterone (ng/mL)	4.2 $\pm$ 1.8	6.1 $\pm$ 2.0	< 0.001
Prolactin (ng/mL)	19.6 $\pm$ 7.5	14.2 $\pm$ 5.3	0.001

Comparison of oxidative stress biomarkers between infertile women and healthy controls

The researchers discovered that there was a significant disruption in parameters of oxidative stress among infertile women. The infertile women were found to have much higher level of MDA (3.9 ± 1.1 vs. 2.6 ± 0.9 nmol/mL, $P < 0.001$) implying increased lipid peroxidation. In contrast, antioxidant parameters were markedly reduced, with significantly lower levels of SOD (1.8 ± 0.6 vs. 2.5 ± 0.7 U/mL, $P < 0.001$), GPx (42.3 ± 10.5 vs. 55.7 ± 12.2 U/L, $P < 0.001$), and TAC (0.82 ± 0.21 vs. 1.15 ± 0.25 mmol/L, $P < 0.001$) in infertile women. These results indicate a state of severe oxidative stress with a decline in antioxidant capacity in infertility as shown in Table 4.

Correlation between hormonal, inflammatory, and oxidative stress biomarkers in infertile women

The correlation analysis in Table 5 revealed substantial correlations between hormonal, inflammatory, and oxidative stress parameters in infertile women. There was a moderate positive association between LH and IL-6 ($r = 0.41$, $P < 0.001$), as well as between LH and TNF- α ($r = 0.36$, $P = 0.002$), suggesting a possible association between gonadotropin levels and inflammation. There was also a positive correlation between prolactin and TNF- α ($r = 0.31$, $P = 0.006$). On the other hand, estrogen was inversely correlated with MDA ($r = -0.33$, $P = 0.004$), implying that estrogen may have an antioxidant effect. Likewise, progesterone levels showed a negative correlation with IL-1 β

Table 3. Systemic inflammatory markers in assessment of study groups (pg/mL)

Parameter	Infertile (n = 95)	Control (n = 45)	P-value
IL-6	7.8 $\pm$ 2.6	4.9 $\pm$ 1.8	< 0.001
TNF- α	18.2 $\pm$ 5.4	12.6 $\pm$ 4.1	
IL-1 β	5.6 $\pm$ 1.9	3.8 $\pm$ 1.3	

Table 4. Assessment of lipid peroxidation and antioxidant defense status in study groups

Parameter	Infertile (n = 95)	Control (n = 45)	P-value
MDA (nmol/mL)	3.9 $\pm$ 1.1	2.6 $\pm$ 0.9	< 0.001
SOD (U/mL)	1.8 $\pm$ 0.6	2.5 $\pm$ 0.7	
GPx (U/L)	42.3 $\pm$ 10.5	55.7 $\pm$ 12.2	
TAC (mmol/L)	0.82 $\pm$ 0.21	1.15 $\pm$ 0.25	

Table 5. Assessment of interrelationships among sex hormones, cytokines, and oxidative stress parameters

Variables	r-value	P-value
LH vs. IL-6	0.41	< 0.001
LH vs. TNF- α	0.36	0.002
Estrogen vs. MDA	-0.33	0.004
Progesterone vs. IL-1 β	-0.29	0.008
Prolactin vs. TNF- α	0.31	0.006
TAC vs. IL-6	-0.38	0.001

($r = -0.29$, $P = 0.008$) and TAC was negatively correlated with IL-6 ($r = -0.38$, $P = 0.001$). These data suggest a multifaceted role of endocrine, inflammatory and oxidative stress markers in infertility.

Discussion

In the current study, infertile women and controls showed no significant differentiation in baseline parameters such as age and BMI, suggesting a suitable matching of the two groups and a reduction in possible confounding factors. This supports the observed biochemical differences and implies that the observed changes are more likely due to infertility-related factors, rather than age and BMI differences.

Infertile women exhibited a marked hormonal dysfunction with elevated levels of FSH, LH and prolactin, and decreased levels of estrogen and progesterone. These findings are consistent with other studies of HPG axis malfunction in infertile women, even in other disorders where anovulation and ovarian dysfunction occur [14, 15]. Increased FSH and LH could be compensatory to reduced ovarian reserve or follicular growth, but reduced estrogen and progesterone levels indicate a lack of follicular growth and sufficient luteal phase activity. Similarly, high prolactin levels have also been documented to inhibit the release of GnRH and subsequent ovulation and infertility [16]. However, other researchers have not revealed any significant difference in prolactin levels between infertile and fertile women [17] which may be explained by the differences in sample sizes, diagnosis criterion or occurrence of certain infertility subtypes.

The study also showed significantly higher concentrations of pro-inflammatory cytokines, such as IL-6, TNF- α and IL-1 β in infertile women compared to fertile women. This observation is consistent with emerging evidence of a low-grade inflammatory state in infertility [18, 19]. Cytokines like IL-6 and TNF- α are critical for ovulation and implantation but their over-expression has been shown to impact endometrial receptivity and embryo implantation [20, 21]. Increased IL-1 β has also been associated with dysregulated follicular environment and compromised oocyte quality. On the other hand, other studies have reported no increase in inflammatory cytokines in some infertile women [22], which may be due to differences in the cause of infertility (tubal infertility versus hormonal infertility), sensitivity of the assay, and time of sample collection [22].

Biomarkers of oxidative stress were highly dysregulated in infertile women, with elevated MDA and reduced levels of antioxidants, such as SOD, GPx and TAC. This evidence confirms the involvement of oxidative stress in infertility, with the induction of lipid peroxidation, cell damage and defective oocyte maturation [23, 24]. Higher MDA levels are indicative of lipid peroxidation due to increased ROS production. Decreased antioxidant enzymes also contribute to the oxidative damage, resulting in impaired ovarian and endometrial functions. These findings are in line with reports of a substantial link between oxidative stress and infertility [25]. On the other hand, other studies have demonstrated only minor to non-significant changes in oxidative stress [26], which may reflect variation in environmental factors, dietary antioxidant levels or laboratory methods.

The correlation analysis in the present study further supports the interaction between the hormonal, inflammatory and oxidative stress pathways. The positive association between LH and pro-inflammatory cytokines implies that inflammation can affect gonadotropin levels, possibly via cytokine-induced dysfunction of the HPG axis. Inverse relationships between estrogen and oxidative stress indicators, like MDA, further point to the antioxidant effects of estrogen, which has been reported to suppress ROS formation and boost cellular antioxidant activity [27]. Likewise, the negative correlation between TAC and IL-6 highlights the reciprocal relationship between oxidative stress and inflammation, as oxidative stress can trigger inflammation and vice versa [28]. Our results align with the integrated models of infertility that stress the interaction between the endocrine, immune and oxidative systems [29, 30].

While the study has several strengths, there are limitations. Our study has a moderate sample size and a cross-sectional design, which precludes causal inferences. Furthermore, hormone levels may be affected by the phase of the menstrual cycle, which should be considered in future research. The differences in the current results and some of the previous ones could also be attributed to some population-specific factors like genetic variations, environmental and lifestyle factors.

Conclusions

The present paper proposes that female infertility is connected with a multifactorial interplay of hormone changes, systemic inflammation and oxidative stress. The collective evaluation of these markers gives a more comprehensive opinion of infertility and could be used to develop improved approaches to diagnostic and treatment.

References

1. Nik Hazlina NH, Norhayati MN, Shaiful Bahari I, Nik Muhammad Arif NA. Worldwide prevalence, risk factors and psychological impact of infertility among women: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2022 Mar 30;12(3):e057132. doi: 10.1136/bmjopen-2021-057132.
2. Hanson B, Johnstone E, Dorais J, Silver B, Peterson CM, Hotaling J. Female infertility, infertility-associated diagnoses, and comorbidities: a review. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Feb;34(2):167-177. doi: 10.1007/s10815-016-0836-8.
3. Bala R, Singh V, Rajender S, Singh K. Environment, Lifestyle, and Female Infertility. *Reprod Sci*. 2021 Mar;28(3):617-638. doi: 10.1007/s43032-020-00279-3.
4. Ashraf N, Qayyum A, Bashir R, Zubair Ahmed S, Shafiq M, Batool M, et al. Metabolic Dysregulation and Female Infertility: A Systematic Review of Hormonal and Reproductive Outcomes From Recent Clinical Trials. *Cureus*. 2025 Aug 24;17(8):e90887. doi: 10.7759/cureus.90887.
5. Okafor IA, Okpara UD, Ibeabuchi KC. The Reproductive Functions of the Human Brain Regions: A Systematic Review. *J Hum Reprod Sci*. 2022 Apr-Jun;15(2):102-111. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_18_22.
6. Samir M, Glister C, Mattar D, Laird M, Knight PG. Follicular expression of pro-inflammatory cytokines tumour necrosis factor- α (TNF α), interleukin 6 (IL6) and their receptors in cattle: TNF α , IL6

and macrophages suppress thecal androgen production in vitro. *Reproduction*. 2017 Jul;154(1):35-49. doi: 10.1530/REP-17-0053.

7. Kany S, Vollrath JT, Relja B. Cytokines in Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 28;20(23):6008. doi: 10.3390/ijms20236008.

8. Oală IE, Mitranovici MI, Chiorean DM, Irimia T, Crișan AI, Melinte IM, et al. Endometriosis and the Role of Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Cytokines in Pathophysiology: A Narrative Review of the Literature. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Jan 31;14(3):312. doi: 10.3390/diagnostics14030312.

9. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 Jul 14;3:28. doi: 10.1186/1477-7827-3-28.

10. Barati E, Nikzad H, Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cell Mol Life Sci*. 2020 Jan;77(1):93-113. doi: 10.1007/s00018-019-03253-8.

11. Alahmar AT. Role of Oxidative Stress in Male Infertility: An Updated Review. *J Hum Reprod Sci*. 2019 Jan-Mar;12(1):4-18. doi: 10.4103/jhrs.JHRS_150_18.

12. Wang L, Tang J, Wang L, Tan F, Song H, Zhou J, Li F. Oxidative stress in oocyte aging and female reproduction. *J Cell Physiol*. 2021 Dec;236(12):7966-7983. doi: 10.1002/jcp.30468.

13. Hart RJ. Physiological Aspects of Female Fertility: Role of the Environment, Modern Lifestyle, and Genetics. *Physiol Rev*. 2016 Jul;96(3):873-909. doi: 10.1152/physrev.00023.2015.

14. Nath CK, Barman B, Das A, Rajkhowa P, Baruah P, Baruah M, Baruah A. Prolactin and thyroid stimulating hormone affecting the pattern of LH/FSH secretion in patients with polycystic ovary syndrome: A hospital-based study from North East India. *J Family Med Prim Care*. 2019 Jan;8(1):256-260. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_281_18.

15. Al-Joubour ZT, et al. Hormonal changes during acute stress response. *International Journal of Health & Medical Research*. 2024;266-71. doi: 10.58806/ijhmr.2024.v3i06n02.

16. Zhu Q, Li Y, Ma J, Ma H, Liang X. Potential factors result in diminished ovarian reserve: a comprehensive review. *J Ovarian Res*. 2023 Oct 25;16(1):208. doi: 10.1186/s13048-023-01296-x.

17. Muhammad YA. Reproductive aging in biological females: mechanisms and immediate consequences. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Sep 12;16:1658592. doi: 10.3389/fendo.2025.1658592.

18. Hortal M, Fabregat A, Lledo B, Ortiz JA, Moliner B, Bernabeu A, Bernabeu R. IL-6/IL-10 and IL-1 β /IL-4 ratios associated with poor ovarian response in women undergoing in-vitro fertilization. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023 Jan;280:68-72. doi: 10.1016/j.ajogrb.2022.11.012.

19. Kniotek M, Zych M, Roszczyk A, Szafarowska M, Jerzak MM. Decreased Production of TNF- α and IL-6 Inflammatory Cytokines in Non-Pregnant Idiopathic RPL Women Immunomodulatory Effect of

Sildenafil Citrate on the Cellular Response of Idiopathic RPL Women. *J Clin Med*. 2021 Jul 15;10(14):3115. doi: 10.3390/jcm10143115.

20. Adamczak R, Ukleja-Sokołowska N, Lis K, Dubiel M. Function of Follicular Cytokines: Roles Played during Maturation, Development and Implantation of Embryo. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Nov 16;57(11):1251. doi: 10.3390/medicina57111251.

21. Wang Q, Sun Y, Fan R, Wang M, Ren C, Jiang A, Yang T. Role of inflammatory factors in the etiology and treatment of recurrent implantation failure. *Reprod Biol*. 2022 Dec;22(4):100698. doi: 10.1016/j.repbio.2022.100698.

22. Dai M, Hong L, Yin T, Liu S. Disturbed Follicular Micro-environment in Polycystic Ovary Syndrome: Relationship to Oocyte Quality and Infertility. *Endocrinology*. 2024 Feb 20;165(4):bqae023. doi: 10.1210/endocr/bqae023.

23. Kian M, Soleimanzadeh A, Javadi S, Najafi G. Efficacy of zinc oxide nanoparticles in chemical castration of male Wistar rats. *Sci Rep*. 2025 Dec 29;15(1):44702. doi: 10.1038/s41598-025-28667-2.

24. Badr AM. Organophosphate toxicity: updates of malathion potential toxic effects in mammals and potential treatments. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2020 Jul;27(21):26036-26057. doi: 10.1007/s11356-020-08937-4.

25. Cordiano R, Di Gioacchino M, Mangifesta R, Panzera C, Gangemi S, Minciullo PL. Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update. *Molecules*. 2023 Aug 9;28(16):5979. doi: 10.3390/molecules28165979.

26. Całyniuk B, et al. Malondialdehyde (MDA) — product of lipid peroxidation as marker of homeostasis disorders and aging. *Annales Academiae Medicae Silesiensis*. 2016;70:224-228. doi: 10.18794/aams/65697.

27. Barabás K, Szabó-Meleg E, Ábrahám IM. Effect of Inflammation on Female Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) Neurons: Mechanisms and Consequences. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 14;21(2):529. doi: 10.3390/ijms21020529.

28. Goldsammler M, Merhi Z, Buyuk E. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 May 9;16(1):45. doi: 10.1186/s12958-018-0366-6.

29. Ou Y, Wang H, Zhou C, Chen Y, Lyu J, Feng M, Huang X. Endometriosis-associated infertility: Multi-omics insights into pathogenesis and precision therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Oct 2;16:1613334. doi: 10.3389/fendo.2025.1613334.

30. Dutta S, Sengupta P. Infertility Through the Lens of Psychoneuroimmunology: Revealing the Impact of Stress and Immune Disruption. In: Rezaei N, Yazdanpanah N (eds). *PsychoNeuroImmunology. Integrated Science*, vol. 31. Cham: Springer; 2024. doi: 10.1007/978-3-031-72079-6_29.

Received 07.05.2026

Revised 14.08.2026

Accepted 21.08.2026 ■

Information about authors

Mohammed Jasim Mohammed, College of Dentistry, Diyala University, Diyala, Iraq; e-mail: mohammed.j@uodiyala.edu.iq; <https://orcid.org/0009-0003-2121-653X>
Wasan Saher Hassan, College of Medicine, University of Diyala, Diyala, Iraq; e-mail: wasan@uodiyala.edu.iq; <https://orcid.org/0000-0002-6941-8363>
Abdullah Mohammed Abdulkarim, Religious Education and Islamic Studies Directorate, Iraq; e-mail: abdroah2015@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-6438-4500>
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.

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

Authors' contribution. Mohammed Jasim Mohammed — conception and design of the study, data collection, supervision and drafting of the manuscript; Wasan Saher Hassan — data analysis, results interpretation, manuscript revision; Abdullah Mohammed Abdulkarim — data collection and literature review; Osama A. Mohsein — statistical analysis, critical revision of the manuscript and signing the final version to be published. The final manuscript was read and approved by all authors, and they all accept the responsibility to be accountable of all aspects of the work.

Mohammed Jasim Mohammed¹, Wasan Saher Hassan¹, Abdullah Mohammed Abdulkarim², Osama A. Mohsein³

¹ University of Diyala, Diyala, Iraq

² Religious Education and Islamic Studies Directorate, Iraq

³ Thi-Qar Health Directorate, Al Habbobi Teaching Hospital, Thi-Qar, Iraq

Комплексна оцінка статевих гормонів, прозапальних цитокінів та біомаркерів оксидативного стресу при жіночому безплідді

Резюме. Актуальність. Комбінований вплив статевих гормонів, прозапальних цитокінів і маркерів оксидативного стресу тісно пов'язаний із жіночим безпліддям, визначає репродуктивну функцію та обумовлює негативні результати фертильності. **Мета:** визначити взаємозв'язок статевих гормонів, прозапальних цитокінів і маркерів оксидативного стресу у жінок із безпліддям та співвіднести їх із патогенетичними механізмами захворювання, а також клінічними результатами. **Матеріали та методи.** Проведено дослідження типу «випадок — контроль» у період з березня 2015 року до лютого 2016 року за участю 140 жінок (95 — із безпліддям, 45 — контрольної групи). Здійснювали забір 5 мл крові, відокремлювали сироватку та зберігали її при температурі -20°C . Рівні статевих гормонів (фолікулостимулюючий, лютеїнізуючий гормон, естроген, прогестерон, пролактин) та цитокінів (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін-1 бета) визначали за допомогою наборів ELISA (BioTechne, США). Індекси оксидативного стресу, як-от малоновий діальдегід, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза й загальна антиоксидантна ємність, оцінювали з використанням звичайних спектрофотометричних і колориметричних методів. **Результати.** Не виявлено вірогідної різниці за показниками віку обстежених, індексом маси тіла чи статусом куріння ($P > 0,05$), що вказує

на порівнянність вихідних даних. Безплідні жінки демонстрували високий рівень гормонального дисбалансу з підвищеним умістом фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого гормону й пролактину і зниженим — естрогенів та прогестерону ($P < 0,01$). Концентрації прозапальних цитокінів (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини альфа, інтерлейкін-1 бета) і малонового діальдегіду вірогідно збільшилися ($P < 0,001$), тоді як антиоксидантних маркерів (супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза й загальна антиоксидантна ємність) — знизилися. Спостерігалися вірогідні кореляції між гормонами, цитокінами й маркерами оксидативного стресу, що свідчить про сильну взаємодію між ендокринною дисфункцією та запаленням і оксидативним стресом при безплідді. **Висновки.** Гормональний дисбаланс, підвищений рівень запальних цитокінів та оксидативний стрес виявляють при жіночому безплідді. Ці зміни відображають багатогранну роль ендокринних порушень, запальних процесів й антиоксидантного дефіциту та вказують на можливість їх використання як діагностичних і терапевтичних мішеней.

Ключові слова: фолікулостимулюючий гормон; лютеїнізуючий гормон; пролактин, жіноче безпліддя; інтерлейкін-6; фактор некрозу пухлини альфа; інтерлейкін-1 бета; оксидативний стрес; антиоксидантні біомаркери

Дейнеко І.В.

Дніпропетровська обласна клінічна лікарня імені І.І. Мечникова, м. Дніпро, Україна

Особливості методів резекцій та реконструкцій верхніх дихальних шляхів при інвазії в них місцево поширених злоякісних пухлин щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. Фактор екстратиреоїдного поширення місцевих злоякісних пухлин щитоподібної залози (ЩЗ) з інвазією у верхні дихальні шляхи суттєво погіршує ефективність комплексного лікування. На сьогодні не визначені чіткі показання та протипоказання до застосування методів резекцій і реконструкцій дихальних шляхів залежно від локалізації та поширення інвазії, а також ступеня морфологічної диференціації пухлини. **Мета:** визначити оптимальні методи резекцій і реконструкцій верхніх дихальних шляхів залежно від локалізації та поширення пухлинної інвазії злоякісних пухлин ЩЗ й морфологічної диференціації пухлин для поліпшення ефективності лікування пацієнтів. **Матеріали та методи.** У Центрі ендокринної хірургії Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені І.І. Мечникова 66 хворим із місцево поширеними злоякісними пухлинами щитоподібної залози з ларинготрахеальною інвазією проведено комплексне радикальне лікування із виконанням розширених тиреоїдектомій та застосуванням різних методів резекції верхніх дихальних шляхів: 24 пацієнтам із початковою інвазією виконано «гоління» пухлини зі стінки дихальних шляхів, 21 — вікончасті резекції з етапною пластикою дихальних шляхів, 8 — клиноподібні резекції, 11 — циркулярні резекції дихальних шляхів з одномоментною пластикою, 2 — тотальні ларингектомії. **Результати.** Визначено переваги та недоліки кожного з методів резекції верхніх дихальних шляхів. Проведено аналіз специфічних ускладнень, а також результатів лікування, показників місцевого рецидивування та п'ятирічної виживаності. Запропоновано способи поліпшення кожного з використаних методів резекції та реконструкції верхніх дихальних шляхів. На підставі отриманих даних визначено чіткі показання й протипоказання для кожного з досліджуваних методів залежно від локалізації та поширення інвазії, а також від ступеня диференціації пухлини. **Висновки.** Метод «гоління» пухлини може бути рекомендований лише при початковій інвазії високодиференційованих пухлин. Клиноподібна резекція має суттєві обмеження при значному розмірі пухлини та низькому й середньому ступенях її морфологічної диференціації. При поширеній інвазії, особливо з ураженням гортані, для пухлин будь-якого ступеня диференціації вікончаста резекція верхніх дихальних шляхів є ефективнішою за циркулярну резекцію.

Ключові слова: злоякісні пухлини щитоподібної залози; екстратиреоїдне поширення; ларинготрахеальна інвазія; верхні дихальні шляхи; резекція та реконструкція дихальних шляхів

Вступ

Екстратиреоїдне поширення злоякісних пухлин щитоподібної залози (ЗПЩЗ) є суттєвим фактором, який погіршує ефективність лікування хворих. Найчастіше інвазія ЗПЩЗ відбувається у верхні дихальні шляхи (ВДШ) [1–3]. Одні з перших класифікацій інвазії трахеї, подані у 1993 році D.H. Shin et al. та J.C. McCaffrey,

грунтувалися на ступені проростання у стінку трахеї — від початкової інвазії поверхневого адвентиційного шару до повного ураження стінки пухлиною з її проростанням у просвіт трахеї. Автори запропонували методику поверхневого «гоління» пухлини (shaving) при початковій її інвазії у стінку ВДШ без порушення герметичності. Така операція відрізняється малою трав-

матичністю, але не є радикальною [4, 5]. У 2005 році Н. Dralle та М. Brauckhoff представили класифікацію, яка охоплювала шість типів інвазії пухлин у ВДШ — від ураження лише адвентиційної оболонки трахеї, за якого рекомендували «гоління» пухлини, до поширення пухлинного процесу на стравохід і передхребтову фасцію, що потребувало тотальної ларингектомії та трахеофарингостомії. При цьому не враховувалися протяжність інвазії за довжиною трахеї, кількість уражених півкілець та циркулярне поширення пухлини навколо трахеї, що має важливе значення для вибору методу резекції [6, 7].

Ми використовували сучасну класифікацію інвазії пухлин у ВДШ японських авторів (2022), яка враховує поширення повної пухлинної інвазії у стінки ВДШ за довжиною та по колу трахеї: Tr0 — менше ніж 20 % по колу; Tr1a — 20–40 % по колу та менше ніж 4 см за довжиною; Tr1b — 20–40 % по колу та понад 4 см за довжиною; Tr2a — 40–80 % по колу та менше ніж 4 см за довжиною; Tr2b — 40–80 % по колу та понад 4 см за довжиною; Tr3a — 80–100 % по колу та менше ніж 4 см за довжиною; Tr3b — 80–100 % по колу та більше ніж 4 см за довжиною [8].

Загалом визначається 3 основних типи резекції трахеї залежно від ступеня та поширеності інвазії: «гоління» пухлини, вікончаста резекція та циркулярна резекція. Кожний спосіб має свої певні переваги та недоліки. При початковій інвазії пухлини в адвентиційний шар трахеї без проростання у слизову оболонку, за умови високого ступеня диференціації пухлини, більшість авторів рекомендують методику shaving — гостре «гоління» пухлини зі збереженням герметичності ВДШ. Зазвичай поширеність таких початкових інвазій по колу та за довжиною була невеликою [3, 9, 10]. Серед переваг цього методу відзначається мала травматичність операції та майже відсутні періопераційні ускладнення, що дуже актуально у випадках пацієнтів похилого віку з тяжкою коморбідною патологією. Головний недолік цього методу — неможливість впевненого радикального видалення пухлини. З іншого боку, післяопераційна терапія радіоактивним йодом дозволяє тримати показники п'ятирічної виживаності на рівні груп пацієнтів, яким проводились більш радикальні методи резекції. Автори відзначають вірогідне погіршення показників виживаності, особливо віддалених, саме за рахунок місцевого рецидивування [11–13].

Вікончаста резекція — це округлене або прямокутне видалення стінки трахеї сумісно з пухлинною інвазією у межах здорових тканин із заміщенням бокового дефекту ВДШ шкірним клаптом та накладанням трахеостомії, яка одночасно або поетапно закривається з формуванням природної дихальної трубки [12, 14, 15]. Автори відзначають малий відсоток місцевого рецидивування та добрі віддалені результати лікування при виконанні вікончастих резекцій з формуванням стом [16–20].

Третій тип резекції ВДШ вважається найбільш радикальним та рекомендується у випадках великих інвазій за типом Tr2–3, особливо якщо інвазія поширилася на все коло трахеї та уражена задня мембранозна частина трахеї. Основна перевага цього методу — одночасне формування дихальних шляхів без необхідності етапних

операцій для закриття трахеостомії. Головний недолік полягає у великій частці ускладнень, до яких призводить неспроможність анастомозу. Цей метод резекції ВДШ забезпечує добрі віддалені результати лікування хворих та малий відсоток місцевого рецидивування, але має дуже багато періопераційних ускладнень. За даними італійських авторів, ускладнення, пов'язані з проблемами анастомозу, виявлялися приблизно у 70 % випадків, що призвело до необхідності накладання трахеостомії у 30 % пацієнтів, а періопераційна летальність становила до 10 % [21].

На сьогодні чітко не визначені показання та проти-показання до застосування конкретних методів резекції та реконструкції ВДШ залежно від ступеня і поширеності пухлинної інвазії та ступеня морфологічної диференціації пухлини.

Мета: визначити оптимальні методи резекції та реконструкції ВДШ залежно від локалізації та поширеності пухлинної інвазії ЗППЦЗ і морфологічної диференціації пухлин для підвищення ефективності лікування пацієнтів.

Матеріали та методи

У період з 2004 до 2023 року в Центрі ендокринної хірургії Дніпропетровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова проліковано 2300 хворих на ЗППЦЗ. Усі пацієнти отримали комплексне лікування із застосуванням ад'ювантної променевої або хіміопроменевої терапії залежно від морфологічного типу пухлини.

При початковій інвазії пухлини у поверхневий адвентиційний шар трахеї та деяких випадках перснеподібного відділу гортані у 24 пацієнтів проводився метод «гоління» (shaving) пухлини. Гострим способом, скальпелем, висікався поверхневий шар дихальних шляхів з часткою хрящів півкілець трахеї або перснеподібного хряща та електрокоагуляцією залишеної поверхні з запасом по колу для збільшення радикалізму. Переважно такі інвазії не перевищували 1 см в максимальному діаметрі, найбільший розмір поверхневої початкової інвазії в нашій практиці був 3 півкілець трахеї. Етапи операції «гоління» після розширеної тиреоїдектомії при візуалізації інвазії наведено на рис. 1. Зону інвазії гостро висікали, після чого електрокоагулятором обробляли шари трахеї під зоною висічення та навколо неї.

Ми не спостерігали жодного випадку ускладнень, пов'язаних з таким видом резекції. Низька травматичність такого виду резекції важлива для пацієнтів похилого віку з коморбідною патологією. З іншого боку, обробка зони «гоління» та навколо неї електрокоагулятором дає надію на знищення мікроскопічних залишків пухлини у більш глибоких шарах ВДШ, особливо якщо враховувати можливість подальшої радіоїодотерапії для пухлин високої диференціації [17, 18, 22].

Початкова інвазія у поверхневий шар ВДШ дозволяє проводити малотравматичні операції методом «гоління» пухлини, але поширення пухлини через усі шари ВДШ потребує більш радикальних методів резекції. Майже усі випадки повних інвазій ВДШ ми діагностували на доопераційному етапі за допомогою томографії та фібротрахеоскопії [17, 22, 25].

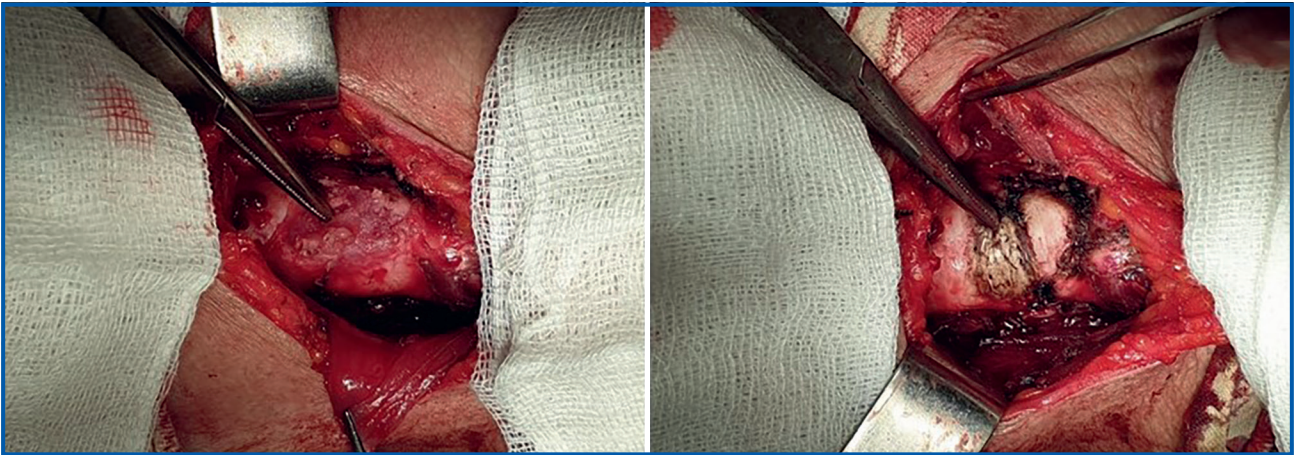


Рисунок 1. Операційні поля пацієнтки Ф., 64 роки, після тиреоїдектомії з інвазією папілярного раку у поверхневий шар трахеї та стан після «гоління» і електрокоагуляції інвазії (вказано затискачами)

Наступним методом, який ми застосовували у пацієнтів з інвазією усіх шарів ВДШ з великим поширенням, була вікончаста резекція ВДШ з заміщенням видалених бокових стінок трахеї та персноподібного хряща.

Клінічний випадок пацієнтки П., 52 роки, з папілярним раком щитоподібної залози III стадії, $T_{4a}N_{1b}M_0$ з повною інвазією від другого до шостого півкільця трахеї та 3/4 по колу обох бокових стінок, з томограмою, видаленим макропрепаратом та етапами операції, поданий на рис. 2. У пацієнтки сформована стійка трахеостома під час операції, показаний її стан у віддаленому періоді.

Трахеостома у цієї пацієнтки була пластично закрита місцевими шкірними клаптями у два етапи. Першим етапом після радіойодтерапії, на 45-ту добу після радикальної операції проведено часткове закриття стоми, а ще через місяць — повне закриття стоми з формуванням широких дихальних шляхів для природного дихання (рис. 3).

Таку резекцію можливо провести при будь-яких інвазіях, за винятком випадків повного ураження ВДШ по колу.

Вікончасті резекції з формуванням стійких стом різних розмірів залежно від поширення інвазії проведені 21 пацієнту. У більшості випадків спостерігалась пухлинна інвазія та дефект передньобоківної стінки після її видалення з одного боку, але у чотирьох випадках вікончастої резекції передньої та обох бокових стінок трахеї формувались бокові стінки шкірними Т-подібними клаптями з обох боків.

Клиноподібні резекції проводились 8 пацієнтам у разі повних інвазій усіх шарів передньої та бокових стінок трахеї. Протипоказаннями були: поширення інвазії на більше ніж два півкільця та більше половини по колу трахеї, ураження задньої мембранозної стінки трахеї або ураження та відсутність першого півкільця трахеї та кільцевої зв'язки (з урахуванням складності якісного



Рисунок 2. Пацієнтка П., 52 роки, томограма та етапи розширеної тиреоїдектомії з вікончастою резекцією трахеї і формуванням стійкої трахеостоми в операційному та віддаленому періодах



Рисунок 3. Фотографії пацієнтки П., 52 роки, два етапи повного закриття великої трахеостоми з формуванням дихальних шляхів

ушивання дефекту до перснеподібного хряща гортані) [18, 22, 28].

У двох випадках циркулярних резекцій спостерігалось ураження 6 півкілець трахеї з суттєвим натягом зони анастомозу. Ми додатково розсікали нижню групу м'язів, які відходили від під'язикової кістки під нею, що незначно збільшило рухомість та трохи опустило ларинготрахеальний комплекс зі зниженням натягу у

зоні анастомозу. Декільком хворим у післяопераційному періоді на 5–6 днів ми одягали модернізований комір Шанца з приводом та фіксацією підборіддя до груднини, також пацієнтам забороняли по можливості кашляти. Приклад циркулярної резекції трахеї з первинним ушиванням анастомозу «кінець у кінець» способом накладання швів на збережені частини кільцевих зв'язок показаний на рис. 4.

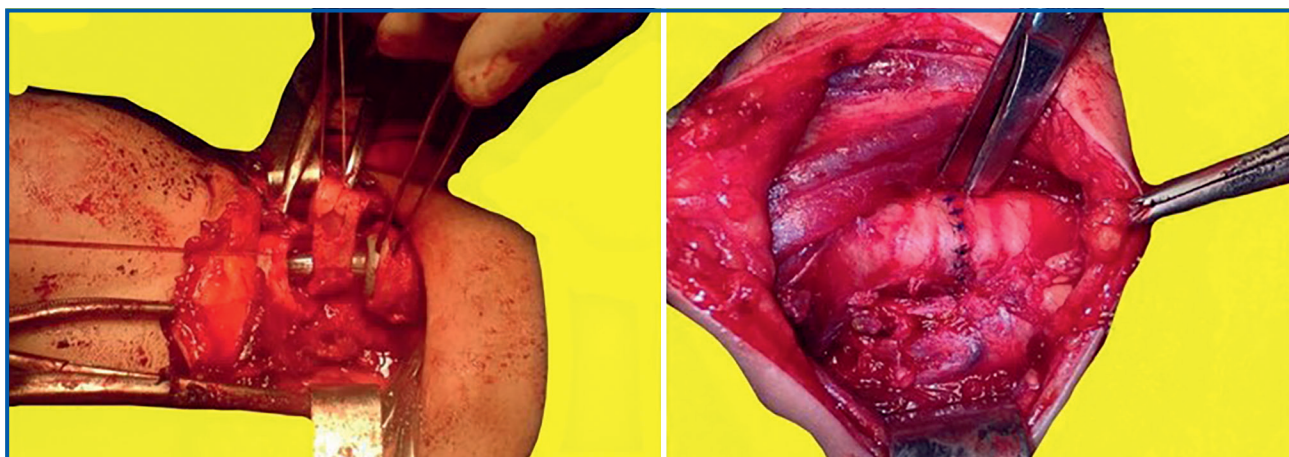


Рисунок 4. Фотографії операційних полів етапу циркулярної резекції трахеї та накладеного первинного анастомозу «кінець у кінець»

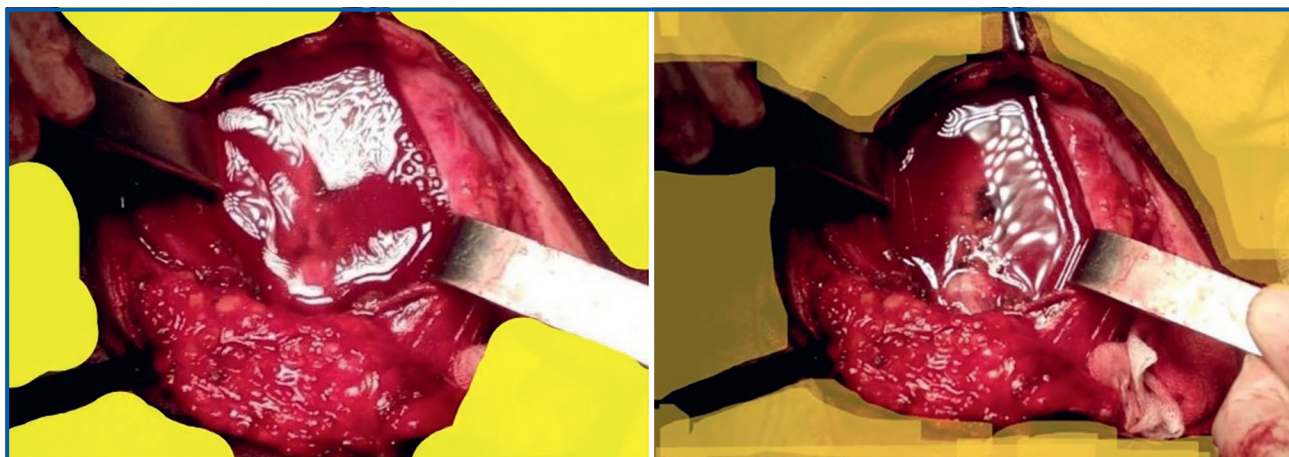


Рисунок 5. Фотографії операційного поля з тестом перевірки герметичності анастомозу трахеї, відсутність виходу бульбашок повітря при піднятті тиску у дихальному контурі

Для контролю герметичності накладеного клиноподібного або циркулярного анастомозу ми запропонували власну методику, згідно з якою в операційну рану заливався фізіологічний розчин так, щоб рідина повністю покривала трахею, анестезіолог дислокував інтубаційну трубку манжетою вище зони ушитого дефекту, манжету роздував до умов повної герметичності та піднімав наркозно-дихальним апаратом тиск у закритому дихальному контурі (РЕЕР (ПТКВ) — позитивний тиск в кінці видиху (від англ. Positive End-Expiratory Pressure) на рівень до 15 см водного стовпчика. За відсутності легеневих захворювань такий рівень тиску був безпечним. У разі недостатньої герметичності анастомозу або швів при ушиванні клиноподібного дефекту спостерігали вихід бульбашок повітря. Виявлену зону додатково укріплювали швами, після чого повторно контролювали герметичність шляхом підвищення тиску. Герметичний анастомоз за такого рівня тиску повітря не пропускав, що показано на рис. 5 [17].

Результати

Для визначення ефективності та порівняння різних методів резекцій ВДШ ми реєстрували саме місцеві рецидиви захворювання та показники п'ятирічної виживаності. У групі резекцій методом «гоління» пухлини (24 випадки) місцеві рецидиви траплялися в шести випадках (25,0 %), показник п'ятирічної виживаності становив 83,3 %. При цьому з 17 випадків пухлин високої диференціації рецидиви були всього в двох випадках (11,8 %), виживаність становила 94,1 %.

У випадках середніх та низьких диференціацій результати були значно гіршими, з двох випадків медулярних раків у одного хворого місцевий рецидив трапився на шостий місяць (50 %), виживаність становила 50,0 %. З п'яти випадків низькодиференційованих раків у трьох спостерігався місцевий рецидив (60,0 %) зі швидкою генералізацією захворювання у двох пацієнтів, які померли впродовж року спостереження, виживаність становила 60,0 %.

Специфічних ускладнень, пов'язаних безпосередньо зі способом резекції трахеї, ми не спостерігали, відсоток специфічних ускладнень у вигляді парезу гортані та післяопераційного гіпотиреозу залишався майже на рівні стандартних тиреоїдектомій без інвазій у ВДШ, а саме однобічні парези гортані були зафіксовані у двох пацієнтів (8,3 %), а стійкий гіпопаратиреоз — в одного хворого (4,2 %).

Таким чином, метод «гоління» пухлини при її початкової інвазії у ВДШ можливо рекомендувати хворим з раками тільки високої диференціації, для пухлин середньої та низької диференціації необхідне проведення більш радикальних методів резекції ВДШ.

З 21 хворого, яким виконано вікончасті резекції ВДШ, місцеві рецидиви виникли у 4 випадках (19,0 %). Протягом п'ятирічного періоду спостереження померли 4 хворих, що відповідало виживаності 81,0 %. З 14 пацієнтів з раком високої диференціації місцеві рецидиви спостерігалися в двох випадках (14,3 %), попри повторні хірургічні втручання померли дві особи (виживаність 85,7 %). Серед трьох пацієнтів з пухлинами середньої

диференціації (медулярний рак) місцевий рецидив відзначався в одного хворого, проведена ларингектомія зі стійкою трахеостомою, виживаність становила 100 %. У чотирьох пацієнтів були пухлини низької диференціації, у одного хворого на анапластичний рак впродовж одного місяця спостереження відзначався місцевий рецидив зі швидким прогресуванням та смертю (виживаність 50,0 %).

Наявність стоми та відкритого ведення зони реконструкції ВДШ дозволяє повністю контролювати розходження або неспроможність швів зони реконструкції дихальних шляхів та уникнути розвитку серйозних ускладнень, пов'язаних з емфіземою та медіастинітом, які спостерігалися при первинних анастомозах.

Парези гортані, враховуючи резекції бокових та задніх стінок трахеї, траплялися у 23,8 %, однак вже при закритті стоми на другий та третій місяці спостереження рухомість голосових складок поліпшувалась, а просвіт гортані був достатній для вільного дихання. Післяопераційний стійкий гіпопаратиреоз відзначався у двох хворих (9,5 %), але він не був пов'язаний зі способом резекції ВДШ.

Серед 8 хворих, яким проведені клиноподібні резекції трахеї, місцеві рецидиви відзначалися в двох випадках (25,0 %), п'ятирічна виживаність становила 62,5 %. Серед чотирьох пацієнтів з раками високої диференціації місцеві рецидиви не спостерігалися. Серед трьох пацієнтів з пухлинами середньої диференціації місцевий рецидив був у одного хворого (33,3 %), виживаність становила 76,6 %.

У випадках клиноподібних резекцій однобічний парез гортані спостерігався у одного пацієнта (12,5 %).

Серед 11 пацієнтів з циркулярними резекціями та первинними анастомозами трахеї «кінець у кінець» місцеві рецидиви спостерігалися у чотирьох хворих (36,4 %), п'ятирічна виживаність становила 72,7 %. З семи хворих на високодиференційований рак місцевий рецидив був у двох пацієнтів (28,6 %), виживаність становила 85,7 %. З двох хворих з пухлинами середньої диференціації у одного був рецидив (50,0 %) з летальним наслідком (виживаність 50,0 %). З двох хворих на пухлини низької диференціації у одного стався місцевий рецидив (50,0 %). У чотирьох хворих спостерігались ускладнення, пов'язані з неспроможністю зони анастомозу (підшкірна емфізема з ознаками швидко прогресуючого медіастиніту).

Загалом циркулярна резекція чотирьох та більше півкілець трахеї з певним натягом зони анастомозу проводилась у шести пацієнтів, у трьох з них спостерігалась неспроможність анастомозу (50,0 %). Таким чином, спостерігається чітка кореляція збільшення випадків неспроможності анастомозу зі збільшенням кількості видалених півкілець трахеї та натягу у зоні анастомозу.

У пацієнтів з циркулярною резекцією чотирьох і більше півкілець трахеї та з клиноподібною резекцією трьох півкілець, окрім первинного ушивання дефекту, для запобігання ускладненням, пов'язаним з неспроможністю анастомозу, ми залишали превентивну мікротрахеостому нижче від зони ушивання. При успішному загоєнні анастомозу канюля забиралася зі

зняттям бокових швів, мікростома самостійно затягувалася вторинним натягом, без повторного хірургічного втручання. Вона не в змозі виключити виникнення неспроможності зони ушивання, але виключає розвиток небезпечних ускладнень, пов'язаних з неспроможністю анастомозу.

Загалом з 19 пацієнтів, яким проведені клиноподібні та циркулярні резекції трахеї, у 5 були накладені превентивні мікротрахеостоми у випадках великого натягу у зоні анастомозу або ушиття клиноподібного дефекту. Якщо превентивні мікротрахеостоми загоювались вторинним натягом після декануляції хворих без повторних хірургічних втручань, то трахеостоми, які були накладені для лікування ускладнень, доводилось закривати за допомогою етапної операції, висічення та накладання вторинних швів.

З огляду на повну циркулярну резекцію дихальних шляхів при цьому виді втручання, ми спостерігали найвищу частоту парезів гортані серед усіх методів резекції — у 5 із 11 хворих (45,5 %), причому у двох із них парези були двобічними. Цим пацієнтам були застосовані превентивні мікротрахеостоми і, попри двобічне ураження, просвіту гортані було достатньо для вільного дихання та декануляції після загоєння анастомозу. Хоча післяопераційний гіпопаратиреоз не є патогномонічним ускладненням, яке залежить від методу резекції ВДШ, у групі циркулярних резекцій спостерігався випадок стійкого гіпопаратиреозу (9,1 %).

Для аналізу та порівняння ефективності використання різних методів резекції ВДШ ми розробили таблицю з аналізом основних специфічних ускладнень, характерних для резекції ВДШ. Проведено аналіз парезів гортані, післяопераційного гіпопаратиреозу, ускладнень, пов'язаних з неспроможністю анастомозу, відсотка необхідності накладання трахеостоми та показників місцевих рецидивів і п'ятирічної виживаності (табл. 1).

Показники частоти післяопераційного гіпопаратиреозу після використання різних методів резекції ВДШ суттєво не відрізнялися. Це ускладнення було пов'язано з проростанням пухлини не у дихальні шляхи, а в інші структури та органи ший. При малотравматичних методах «гоління» та клиноподібній резекції відзначається суттєво менший відсоток парезів гортані, що пов'язано з втручанням переважно на передньобокових стінках трахеї, без зони проходження поворотного нерва. Під час порівняння резекцій, що виконуються при значних інвазіях і потребують вікончастих або циркулярних резекцій, виявлено значне збільшення частоти парезів гортані при циркулярних резекціях порівняно з вікончастими — з 23,8 до 45,5 %. Однак статистич-

но різниця невірогідна за рахунок невеликої кількості спостережень ($p = 0,23$). Це цілком закономірно, адже при циркулярній резекції трахеї великою протяжністю задіюються зони проходження поворотних нервів.

Загалом рецидиви або пролонгації захворювання у підгрупі хворих з інвазіями у ВДШ, яким були проведені умовно радикальні операції (66 пацієнтів), становили 37,9 % (25 осіб). Найменший відсоток місцевих рецидивів (19,0 %) був при вікончастих резекціях. Це можна пояснити відсутністю обмежень з висічення вікна ВДШ у межах здорових тканин. Розроблену нами методику можливо вважати найбільш радикальною, що дуже важливо при великих інвазіях та пухлинах середньої та низької диференціації.

Якщо місцеві рецидиви при вікончастих резекціях у разі пухлин високої диференціації були у 14,3 % пацієнтів, то не набагато більше їх було при пухлинах середньої та низької диференціації, а саме 28,6 %. При «голінні» та клиноподібній резекції місцеві рецидиви спостерігалися у 25,0 % пацієнтів. Якщо при пухлинах високої диференціації цей показник становив всього 9,5 %, то при пухлинах середньої та низької диференціації цей показник суттєво погіршився та був значно більшим, ніж при вікончастій резекції (54,5 %).

Найбільший відсоток місцевих рецидивів (36,4 %) спостерігався при циркулярній резекції трахеї, у випадках раків високої диференціації він був більший, ніж при усіх інших методах, та становив 28,6 %, а при пухлинах середньої та низької диференціації — 50,0 %. На нашу думку, це також пов'язано з бажанням залишити більшу частку здорової дихальної трубки для формування анастомозу без натягу, що призводить до недостатнього відступу від пухлинної інвазії та зниження радикалізму операції. Показники п'ятирічної виживаності були найвищими при методі «гоління» пухлини (83,3 %). Це пов'язано з тим, що в більшості цих випадків спостерігалися невеликі первинні пухлини з початковим екстратиреоїдним поширенням первинної пухлини. Навпаки, при вікончастих резекціях переважно спостерігалися поширені інвазії протягом трахеї. Показник п'ятирічної виживаності залишався на рівні 81,0 %, що свідчить про радикалізм цього методу.

Метод вікончастої резекції показав себе як найбільш безпечний в плані розвитку серйозних специфічних ускладнень (парез гортані, неспроможність анастомозу або ушитого дефекту трахеї) порівняно з циркулярними та клиноподібними резекціями. Єдиний недолік цього методу полягав у необхідності життя пацієнта деякий час з трахеостомою та повторної нетравматичної операції для її закриття.

Таблиця 1. Показники специфічних ускладнень, місцевих рецидивів та п'ятирічної виживаності при різних методах резекції ВДШ, n (%)

Метод резекції	Післяопераційний гіпопаратиреоз	Парез гортані	Неспроможність анастомозу	Тимчасові трахеостоми	Місцеві рецидиви	П'ятирічна виживаність
«Гоління» пухлини, n = 24	1 (4,2)	2 (8,3)	–	–	6 (25,0)	20 (83,3)
Вікончаста резекція, n = 21	2 (9,5)	5 (23,8)	–	21 (100)	4 (19,0)	17 (81,0)
Клиноподібна резекція, n = 8	1 (12,5)	1 (12,5)	1 (12,5)	2 (25,0)	2 (25,0)	5 (62,5)
Циркулярна резекція, n = 11	1 (9,1)	5 (45,5)	4 (36,4)	8 (72,7)	4 (36,4)	8 (72,7)

Обговорення

Ми визначили показання та протипоказання для кожного методу резекції ВДШ. При початковій інвазії у адвентиційний шар трахеї та перснеподібний відділ гортані пухлин високої диференціації ми рекомендуємо проводити резекції методом «гоління».

При пухлинах середньої та низької диференціації, навіть початкової інвазії у адвентиційний шар трахеї, ми рекомендуємо використовувати більш радикальні методи резекції ВДШ. Протипоказанням до резекції методом «гоління» були навіть мінімально відмежовані, але повні інвазії пухлин в усі шари ВДШ будь-яких диференціацій та ураження будь-якою пухлиною задньої мембранозної стінки трахеї при великих інвазіях по колу.

Безперечним показанням для застосування клиноподібних методів резекції ми вважаємо відмежовані повні інвазії усіх шарів стінки ВДШ пухлинами високої диференціації з поширенням не більше ніж на два напівкільця та 3/4 по колу трахеї. Аналогічні інвазії пухлин середньої та низької диференціації, враховуючи значне погіршення показників місцевого рецидивування та виживаності, ми рекомендуємо видаляти із застосуванням більш радикальних методів резекції.

Також протипоказанням для проведення клиноподібних резекцій ВДШ є ураження і відсутність першої кільцевої зв'язки і півкільця трахеї, оскільки до перснеподібного хряща гортані складно герметично та якісно підшити краї дефекту трахеї для ушивання як клиноподібно-го дефекту, так і анастомозу при циркулярних резекціях.

Таблиця 2. Показання та протипоказання для виконання кожного з досліджених методів резекції ВДШ

Метод резекції	Показання	Протипоказання
«Гоління» пухлини, n = 24	Початкові відмежовані інвазії пухлин високої диференціації в адвентиційний шар трахеї та перснеподібний відділ гортані	Інвазії в усі шари ВДШ, початкові інвазії пухлин середньої та низької диференціації, інвазія у задню мембранозну стінку трахеї
Вікончаста резекція, n = 21	Інвазії в усі шари ВДШ будь-якої диференціації та поширеності, зокрема з поширенням на I півкільце та перснеподібний відділ гортані	Поширення інвазії на повне коло трахеї
Клиноподібна резекція, n = 8	Початкові, відмежовані інвазії пухлин середньої та низької диференціації в адвентиційний шар трахеї; інвазія в усі шари пухлин високої диференціації на 2 півкільця та менше 3/4 кола трахеї	Поширення інвазії на більше ніж 2 півкільця та 3/4 по колу трахеї, інвазія в усі шари пухлин середньої та низької диференціації, відсутність I кільцевої зв'язки
Циркулярна резекція, n = 11	Поширення інвазії на повне коло дихальних шляхів (при інвазії у більше ніж 4 півкільця трахеї — превентивна мікротрахеостомія), поширення інвазії на 4 півкільця і менше	Поширення інвазії на більше ніж 4 півкільця, особливо без превентивної мікротрахеостомії, відсутність I кільцевої зв'язки

Таблиця 3. Показання до проведення певного методу резекцій ВДШ залежно від ступеня поширеності інвазії та ступеня диференціації пухлини

Тип інвазії	Диференціація пухлини	«Гоління» пухлини	Клиноподібна резекція	Вікончаста резекція	Циркулярна резекція
Початкова, відмежована інвазія в адвентиційний шар ВДШ	Висока	+	–	–	–
	Середня та низька	–	+ (якщо збережена I кільцева зв'язка)	+ (якщо I кільцева зв'язка резектована)	–
≤ 2 півкільця, < 3/4 по колу	Висока	–	+	–	–
	Середня та низька	–	–	+	Або +
≤ 2 півкільця, > 3/4 по колу	Будь-яка	–	–	+	+, особливо при повній інвазії по колу
2–4 півкільця, < 3/4 по колу	Будь-яка	–	–	+	Або +
2–4 півкільця, > 3/4 по колу	Будь-яка	–	–	+	+, особливо при повній інвазії по колу
> 4 півкілець, < 3/4 по колу	Будь-яка	–	–	+	–
> 4 півкілець, > 3/4 по колу	Будь-яка	–	–	+	+, виключно при повній інвазії по колу, мікротрахеостомія
Додаткова інвазія у I кільцеву зв'язку та півкільце, перснеподібний хрящ з їх резекцією	Будь-яка	–	–	+	+, виключно при повній інвазії по колу, мікротрахеостомія

Найефективнішим методом ми вважаємо вікончасту резекцію ВДШ. Цей метод розглядаємо як найбільш радикальний. Єдиним протипоказанням для використання цього методу є повне пухлинне ураження ВДШ по колу, що трапляється дуже рідко. Застосування цього методу можливе при будь-яких диференціаціях та поширеності пухлинної інвазії, а також ураженні перснеподібного відділу гортані, але суттєвим недоліком є те, що хворий змушений певний час жити з трахеостомою. З іншого боку, при цьому методі виключався розвиток серйозних ускладнень (емфізема, медіастиніт), які можуть призвести до повторних операцій та трахеостомій у разі інших радикальних методів резекцій.

Протипоказанням до проведення циркулярної резекції, з огляду на суттєве збільшення частоти неспроможності анастомозу з розвитком небезпечних ускладнень (50,0 %), була велика інвазія — понад чотири півкільця трахеї. Розроблені нами показання та протипоказання для проведення певного типу резекції ВДШ подані у табл. 2.

Нами розроблено таблицю, у якій наведено методи резекції залежно від ступеня поширення інвазії у ВДШ та ступеня диференціації пухлини (табл. 3).

Висновки

Метод «гоління» пухлини може бути рекомендований лише при початковій інвазії високодиференційованих пухлин. Клиноподібна резекція має суттєві обмеження при значній поширеності інвазії та низькому й середньому ступенях диференціації пухлин. При великій поширеній інвазії, особливо з ураженням гортані, у разі пухлин будь-якого ступеня диференціації ефективнішою порівняно з циркулярною резекцією є вікончаста резекція ВДШ.

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

Інформація про фінансування. Це дослідження не отримало жодного спеціального фінансування від жодної державної, комерційної чи некомерційної організації.

Список літератури

1. Bortz MD, Kuchta K, Winchester DJ, Prinz RA, Moo-Young TA. Extrathyroidal extension predicts negative clinical outcomes in papillary thyroid cancer. *Surgery*. 2021 Jan;169(1):2-6. doi: 10.1016/j.surg.2020.04.003. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32682508.
2. Youngwirth LM, Adam MA, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Extrathyroidal Extension Is Associated with Compromised Survival in Patients with Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2017 May;27(5):626-631. doi: 10.1089/thy.2016.0132. Epub 2016 Oct 5. PMID: 27597378.
3. McCaffrey TV, Bergstralh EJ, Hay ID. Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. *Head Neck*. 1994 Mar-Apr;16(2):165-72. doi: 10.1002/hed.2880160211. PMID: 8021137.
4. Shin DH, Mark EJ, Suen HC, Grillo HC. Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: a clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway

resection. *Hum Pathol*. 1993 Aug;24(8):866-70. doi: 10.1016/0046-8177(93)90136-5. PMID: 8375857.

5. McCaffrey JC. Aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology. *Laryngoscope*. 2006 Jan;116(1):1-11. doi: 10.1097/01.MLG.0000200428.26975.86. PMID: 16481800.

6. Brauckhoff M, Dralle H. Organüberschreitende schilddrüsenkarzinome: ergebnisse nach trachealem shaving und trachearesektion [Extrathyroidal thyroid cancer: results of tracheal shaving and tracheal resection]. *Chirurg*. 2011 Feb;82(2):134-40. German. doi: 10.1007/s00104-010-1975-6. PMID: 21153528.

7. Dralle H, Brauckhoff M, Machens A, Gimm O. Surgical Management of Advanced Thyroid Cancer Invading the Aerodigestive Tract. In: Clark OH, Duh QY, Kebebew E, editors. *Textbook on Endocrine Surgery*, 2nd Edition. Philadelphia: Elsevier Saunders. 2005. P. 318-333. doi: 10.1016/B978-0-7216-0139-7.50038-7.

8. Hamahata A, Beppu T, Asamori T, Shirakura S, Kirita M, Konoeda H, Sakurai H. Analysis of various defects and reconstructive methods after invasive thyroid carcinoma resection. *Auris Nasus Larynx*. 2022 Dec;49(6):1027-1032. doi: 10.1016/j.anl.2022.04.004. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35428518.

9. Segal K, Shpitzer T, Hazan A, Bachar G, Marshak G, Popovtzer A. Invasive well-differentiated thyroid carcinoma: effect of treatment modalities on outcome. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006 May;134(5):819-22. doi: 10.1016/j.otohns.2005.11.040. PMID: 16647541.

10. Tsukahara K, Sugitani I, Kawabata K. Surgical management of tracheal shaving for papillary thyroid carcinoma with tracheal invasion. *Acta Otolaryngol*. 2009 Dec;129(12):1498-502. doi: 10.3109/00016480902725239. PMID: 19922104.

11. Parida PK, Herkal K, Preetam C, Pradhan P, Samal DK, Sarkar S. Analysis of Pattern of Laryngotracheal Invasion by Papillary Thyroid Carcinoma and Their Management: Our Experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Oct;74(Suppl 2):1920-1928. doi: 10.1007/s12070-020-01914-w. Epub 2020 Jun 21. PMID: 36452820; PMCID: PMC9702032.

12. Gaissert HA, Honings J, Grillo HC, Donahue DM, Wain JC, Wright CD, Mathisen DJ. Segmental laryngotracheal and tracheal resection for invasive thyroid carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2007 Jun;83(6):1952-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2007.01.056. PMID: 17532377.

13. Warshavsky A, Rosen R, Nard-Carmel N, Muhanna N, Ungar O, Abergel A, et al. Outcomes of Tracheal Resections in Well-Differentiated Thyroid Cancer — A case series and meta-analysis. *World J Surg*. 2021 Sep;45(9):2752-2758. doi: 10.1007/s00268-021-06172-7. Epub 2021 May 22. PMID: 34023920.

14. Mossetti C, Palestini N, Bruna MC, Camandona M, Fredi M, Oliaro A, Gasparri G. Segmental tracheal resection for invasive differentiated thyroid carcinoma. Our experience in eight cases. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Dec;398(8):1075-82. doi: 10.1007/s00423-013-1127-9. PMID: 24121722.

15. Xia X, Cai Y, Zhu X, Zhu Y, Shen L, Zhou Y, et al. Tracheal window resection and reconstruction via sternocleidomastoid flap for invasive thyroid carcinoma. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2021 Nov 22;33(6):899-904. doi: 10.1093/icvts/ivab193. PMID: 34293120; PMCID: PMC8923403.

16. Yamazaki H, Sugino K, Katoh R, Matsuzu K, Kitagawa W, Nagahama M, et al. Management of follicular thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J*. 2024 Oct 16;13(5):e240146. doi: 10.1530/ETJ-24-0146. PMID: 39419099; PMCID: PMC11558955.

17. Cavaleiro BG, Shah JP, Randolph GW, Medina JE, Tufano RP, Zafereo M, et al. Management of Recurrent Well-Differentiated Thyroid Carcinoma in the Neck: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Feb 1;15(3):923. doi: 10.3390/cancers15030923. PMID: 36765880; PMCID: PMC9913047.

18. Deineko IV. Complex treatment of locally advanced malignant tumors of the thyroid gland with invasion into the organs of the neck and mediastinum. *World of Medicine and Biology*. 2024;2(88):53-58. doi: 10.26724/2079-8334-2024-2-88-53-58.

19. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Airtight tracheocutaneostomy after window resection of the trachea for invasive papillary thyroid carcinoma: experience of 109 cases. *World J Surg*. 2014 Mar;38(3):660-6. doi: 10.1007/s00268-013-2197-0. PMID: 23982781.

20. Ebihara M, Kishimoto S, Hayashi R, Miyazaki M, Shinozaki T, Daiko H, et al. Window resection of the trachea and secondary reconstruction for invasion by differentiated thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx*. 2011 Apr;38(2):271-5. doi: 10.1016/j.anl.2010.09.003. Epub 2010 Nov 18. PMID: 21093183.

21. Piazza C, Lancini D, Tomasoni M, D'Cruz A, Hartl DM, Kowalski LP, et al. Tracheal and Cricotracheal Resection With End-to-End Anastomosis for Locally Advanced Thyroid Cancer: A Systematic Review of the Literature on 656 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Nov 11;12:779999. doi: 10.3389/fendo.2021.779999. PMID: 34858348; PMCID: PMC8632531.

22. Дейнеко І.В. Оптимізація комплексного лікування хворих із місцево поширеними злоякісними пухлинами щитоподібної залози з інвазією або компресією верхніх дихальних шляхів. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2023;3(83):26-34. doi: 10.30978/CEES-2023-3-26.

23. Román-González A, Califano I, Concepción-Zavaleta M, Pitoia F, Salgado SA. Systemic therapies for medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2025 May 11;16:20420188251336091. doi: 10.1177/20420188251336091. PMID: 40356795; PMCID: PMC12066861.

24. Yadav D, Sharma PK, Malviya R, Mishra PS. Strategies for Treatment of Thyroid Cancer. *Curr Drug Targets*. 2023;24(5):406-415. doi: 10.2174/1389450124666230222093308. PMID: 36815636.

25. Nabhan F, Dedhia PH, Ringel MD. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy. *Int J Cancer*. 2021 Sep 1;149(5):984-992. doi: 10.1002/ijc.33690. Epub 2021 May 29. PMID: 34013533.

26. Bischoff LA, Ganly I, Fugazzola L, Buczek E, Faquin WC, Haugen BR, et al. Molecular Alterations and Comprehensive Clinical Management of Oncocytic Thyroid Carcinoma: A Review and Multidisciplinary 2023 Update. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2024 Mar 1;150(3):265-272. doi: 10.1001/jamaoto.2023.4323. PMID: 38206595.

27. Forma A, Kłodnicka K, Pajak W, Flieger J, Teresińska B, Januszewski J, Baj J. Thyroid Cancer: Epidemiology. Classification. Risk Factors. Diagnostic and Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies. *Int J Mol Sci*. 2025 May 28;26(11):5173. doi: 10.3390/ijms26115173. PMID: 40507982; PMCID: PMC12155147.

28. Haddad RI, Bischoff L, Applewhite M, Bernet V, Blomain E, Brito M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Thyroid Carcinoma. Version 1.2025. *J Natl Compr Canc Netw*. 2025 Jul;23(7):e250033. doi: 10.6004/jnccn.2025.0033. PMID: 40639400.

Отримано/Received 11.05.2026

Рецензовано/Revised 10.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 14.08.2026 ■

Information about author

Ilia Deineko, PhD in Medicine, Head of the Endocrine Surgery Center, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine; e-mail: ilyadey@gmail.com; phone: +380 (67) 565-87-41; <https://orcid.org/0000-0002-3120-0983>

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

Information about funding. This research received no specific funding from any public, commercial, or not-for-profit organization.

I.V. Deineko

Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, Dnipro, Ukraine

Features of upper airway resection and reconstruction methods in cases of invasion by locally advanced malignant thyroid tumors

Abstract. Background. Extrathyroidal spread of locally advanced malignant thyroid tumors with invasion into the upper respiratory tract significantly reduces the effectiveness of multimodal treatment. Clear indications and contraindications for using airway resection and reconstruction methods have not been established and may depend on the location and extent of invasion, as well as the degree of tumor differentiation. Aim of the study was to determine the optimal methods of upper airway resection and reconstruction according to the location and extent of tumor invasion from malignant thyroid neoplasms and their morphological differentiation in order to improve treatment outcomes. **Materials and methods.** At the Center for Endocrine Surgery of the Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital, 66 patients with locally advanced malignant thyroid tumors involving laryngotracheal invasion underwent comprehensive treatment, which included clinically radical extended thyroidectomy combined with different upper airway resection techniques: 24 patients with early invasion underwent tumor “shaving” from the airway wall; 21 had window resections with staged airway reconstruction; 8 underwent wedge resections; 11 had circumferen-

tial airway resections with immediate reconstruction; 2 underwent total laryngectomy. **Results.** Advantages and disadvantages of each upper airway resection method were identified. The study analyzed procedure-specific complications, treatment outcomes, local recurrence rates, and 5-year survival. Methods for improving each resection and reconstruction technique were proposed. Based on the findings, clear indications and contraindications were established for each method depending on the location and extent of invasion and, where relevant, the degree of tumor differentiation. **Conclusions.** Tumor “shaving” may be recommended only for early invasion by highly differentiated tumors. Wedge resection has significant limitations in cases of large tumor size and tumors with low or intermediate morphological differentiation. In cases of extensive invasion, especially involving laryngeal structures, window resection of the upper airway appears more effective than circumferential resection for tumors of any differentiation grade.

Keywords: malignant thyroid tumors; extrathyroidal spread; laryngotracheal invasion; upper respiratory tract; airway resection and reconstruction

Булдигіна Ю.В.¹, Галецька А.Г.¹, Куруца О.С.², Щубелка Х.М.^{2,3}, Олексик Т.Х.^{2,3}¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна² ДВНЗ «Ужгородський національний університет», м. Ужгород, Україна³ Department of Biological Sciences, Oakland University, Rochester, USA

Повногеномне дослідження асоціацій при тиреоїдиті Хашимото

Резюме. Мета дослідження — виявити нові генетичні локуси, асоційовані з тиреоїдитом Хашимото (ТХ), шляхом проведення загальногеномного асоціативного аналізу та визначити їх можливе функціональне значення у патогенезі захворювання. **Матеріали та методи.** Проведено загальногеномний асоціативний аналіз за дизайном «випадок — контроль», до якого увійшли 200 пацієнтів із клінічно підтвердженим ТХ та 600 осіб контрольної групи без захворювань щитоподібної залози. Діагноз ТХ верифікували за наявністю антитиреоїдних антитіл та характерною ультразвуковою картиною. Пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу виключали для запобігання крос-фенотиповому перекриттю. Статистичний аналіз виконували із застосуванням логістичної регресії Фірта після стандартного контролю якості генетичних даних. Для оцінки результатів використовували Manhattan Plot, QQ Plot та аналіз кандидатних локусів, що досягли порогу сугестивної статистичної значущості ($-\log_{10}(P) > 4,5$). **Результати.** Аналіз виявив сім однонуклеотидних поліморфізмів, асоційованих із ТХ, локалізованих поблизу генів TMEM215, EDIL3, NR5A2, PRR16, AGMO, ADAMTSL1 та GLRA1. Найбільш виражений сигнал асоціації отримано для варіанта rs77684994 поблизу гена TMEM215 ($-\log_{10}(P) = 4,804$). Аналіз QQ Plot ($\lambda = 0,912$) не виявив суттєвої геномної інфляції, що підтверджує адекватність статистичної моделі та високу вірогідність отриманих результатів. Функціональний аналіз засвідчив, що ідентифіковані гени беруть участь у процесах ремоделювання позаклітинного матриксу, ангіогенезу, регуляції ліпідного метаболізму, клітинного транспорту, органелярного стресу та глікозилювання, що вказує на їх потенційну роль у формуванні локальної вразливості тиреоїдної тканини до розвитку захворювання. **Висновки.** Загальногеномний асоціативний аналіз дозволив ідентифікувати нові кандидатні генетичні локуси, потенційно залучені до розвитку ТХ. Отримані результати розширюють сучасні уявлення про молекулярні механізми захворювання та свідчать, що поряд із класичними імуногенетичними чинниками важливу роль можуть відігравати локальні механізми регуляції структури й функції тиреоїдної тканини. Подальша функціональна валідація виявлених локусів і незалежна реплікація результатів у більших вибірках є перспективними напрямками подальших досліджень.

Ключові слова: автоімунні захворювання щитоподібної залози; тиреоїдна тканина; щитоподібна залоза; тиреоїдит Хашимото; генетичні локуси; генетична схильність; GWAS; однонуклеотидний поліморфізм; SNP, TMEM215, EDIL3, NR5A2

Вступ

Автоімунні захворювання щитоподібної залози (АЗЩЗ), насамперед хвороба Грейвса та тиреоїдит Хашимото (ТХ), є одними з найпоширеніших автоімунних патологій людини та мають чітко виражену генетичну складову [1, 2]. Дані досліджень у монозиготних близнюків свідчать, що схожість АЗЩЗ перевищує 50 %, що

вказує на вагомий внесок спадкових факторів у формування ризику виникнення захворювання [3].

ТХ є найчастішою причиною первинного гіпотиреозу в регіонах світу з достатнім йодним забезпеченням. Попри суттєвий прогрес у вивченні патогенетичних механізмів автоімунного ураження ЩЗ, багато аспектів розвитку захворювання залишаються недостат-

ньо з'ясованими [4]. Накопичені наукові дані свідчать про вагомий роль генетичної схильності у формуванні ТХ, однак відомі генетичні фактори пояснюють лише частину спадкового ризику захворювання [5, 6].

ТХ є класичним багатофакторним захворюванням, що розвивається внаслідок складної взаємодії генетичної схильності та тригерів навколишнього середовища [7]. Дослідження доводять, що генетичні фактори є визначальними у розвитку захворювання [8, 9].

Особливий інтерес до генетичних досліджень ТХ зумовлений тим, що сама генетична схильність розглядається як один із потужних, провідних факторів, який визначає індивідуальний ризик захворювання. Відомо, що родичі першого ступеня спорідненості пацієнтів з ТХ мають значно вищу частоту тиреоїдної аутоімунної патології порівняно із загальною популяцією, а результати близнюкових досліджень свідчать про суттєвий внесок спадкових чинників у формування аутоімунної відповіді [10].

Останніми роками широкогеномні асоціативні дослідження (genome-wide association studies, GWAS) стали одним із ключових інструментів для виявлення генетичних варіантів, асоційованих із розвитком аутоімунних захворювань ЩЗ. Завдяки впровадженню високопродуктивних технологій генотипування та використання великих біобанків було ідентифіковано низку локусів, асоційованих із порушенням імунної толерантності, регуляцією Т-клітинної відповіді та розвитком АЗЩЗ [11, 12].

Перші дослідження асоціацій на рівні всього геному (GWAS) при АЗЩЗ дали змогу ідентифікувати низку локусів, пов'язаних як із сімейними формами захворювання, так і зі спорадичними випадками. У геномному дослідженні 56 багатопоколінних родин із АЗЩЗ (354 особи) було виявлено шість локусів із вірогідним зв'язком із хворобою. Подальші великі GWAS при ХГ виявили й підтвердили асоціації в зоні головного комплексу гістосумісності (МНС), а також у генах TSHR, CTLA4, FCRL3. Додатково описано нові локуси, зокрема ділянка RNASET2-FGFR1OP-CCR6 на 6q27 та інтергенний регіон на 4p14. Для ТХ, за результатами аналізу «випадок — контроль», було показано асоціацію з поліморфізмом у локусі VAV3 [12, 13].

Попри те, що GWAS дозволили ідентифікувати SNP (однонуклеотидний поліморфізм), які зумовлюють схильність до АЗЩЗ, функціональне значення цих генетичних варіантів залишається невідомим [14].

Генетичні дослідження дозволяють підтвердити роль як загальноімунних механізмів аутоімунітету, так і специфічних тиреоїдних антигенів, зокрема рецептора тиреотропного гормону (TSHR) та тиреоїдної пероксидази (ТРО), які є ключовими мішенями аутоімунної відповіді при захворюваннях ЩЗ [15, 16].

Сукупність цих робіт переконливо демонструє, що аутоімунні захворювання ЩЗ є полігенними захворюваннями з участю як класичних імунорегуляторних шляхів (антигенпрезентація, костимуляція Т-клітин, В-клітинний імунітет), так і більш специфічних тиреоїдних механізмів (TSHR, ТРО). Водночас класичний GWAS-підхід обмежується визначенням SNP-асоціацій

на рівні локусу, тоді як функціональний внесок конкретних генів і механізмів залишається неочевидним через щільну LD-структуру та наявність множинних кандидатних генів у межах одного регіону. Це створює функціональну прогалину між статистичною асоціацією та біологічною інтерпретацією [17].

Значна частина генетичних детермінант аутоімунних захворювань ЩЗ залишається невідомою, а результати, отримані в різних етнічних групах, не завжди можуть бути безпосередньо екстрапольовані на інші популяції. Тому особливий уваги і актуальності набуло дослідження генетичної архітектури аутоімунного тиреоїдиту в українській популяції. Отже, аналіз генетичних варіантів у межах національних когорт дозволяє не лише уточнити роль відомих генів-кандидатів, а й виявити нові локуси, які потенційно залучені до патогенезу захворювання [4]. Отримані результати можуть сприяти поглибленню розуміння механізмів АЗЩЗ, удосконаленню підходів до стратифікації ризику і формування підґрунтя для подальшого розвитку персоналізованої медицини в ендокринології і не тільки [15].

Проте сама по собі генетична схильність не є достатньою для розвитку захворювання, що свідчить про складну взаємодію спадкових чинників із різноманітними екзогенними та ендогенними факторами, зокрема інфекціями, стресом, гормональними змінами та іншими тригерами [18].

Дослідження генетичної складової ТХ дозволяє не тільки ідентифікувати локуси ризику, а й краще зрозуміти біологічні механізми, що лежать в основі порушення імунологічної толерантності до антигенів ЩЗ. Такі дослідження можуть сформулювати підґрунтя для розробки персоналізованих підходів до прогнозування ризику розвитку ТХ, ранньої діагностики та пошуку потенційних терапевтичних мішеней.

Метою дослідження було вивчення генетичних чинників схильності до ТХ шляхом проведення широкогеномного аналізу у вибірці української популяції та ідентифікація генетичних варіантів, потенційно пов'язаних із ризиком захворювання.

Матеріали та методи

Для дослідження генетичної архітектури ТХ було використано розширені дані когорти проєкту T1D Exomes in Ukraine (T1DEXUA). У рамках цього аналізу було сформовано вибірку формату «випадок — контроль», до якої увійшли 200 пацієнтів із клінічно підтвердженим діагнозом ТХ (верифікованим за наявностію антитиреоїдних антитіл та характерною ультразвуковою картиною, із виключенням пацієнтів із коморбідним цукровим діабетом 1-го типу для уникнення крос-фенотипового перекриття). Серед обстежених переважали жінки — 193 особи (96,50 %), тоді як чоловіків було 7 (3,50 %). Вік пацієнтів варіював від 18 до 62 років, середній вік становив $33,80 \pm 8,49$ року. До контрольної групи увійшли 600 осіб, які не мали в анамнезі захворювань ЩЗ та класифікували себе як цілком здорові.

Збір клінічного матеріалу та формування когорти здійснювалися в межах фази 1 загальнонаціонального проєкту T1DEXUA. Збір дескриптивних та клінічних

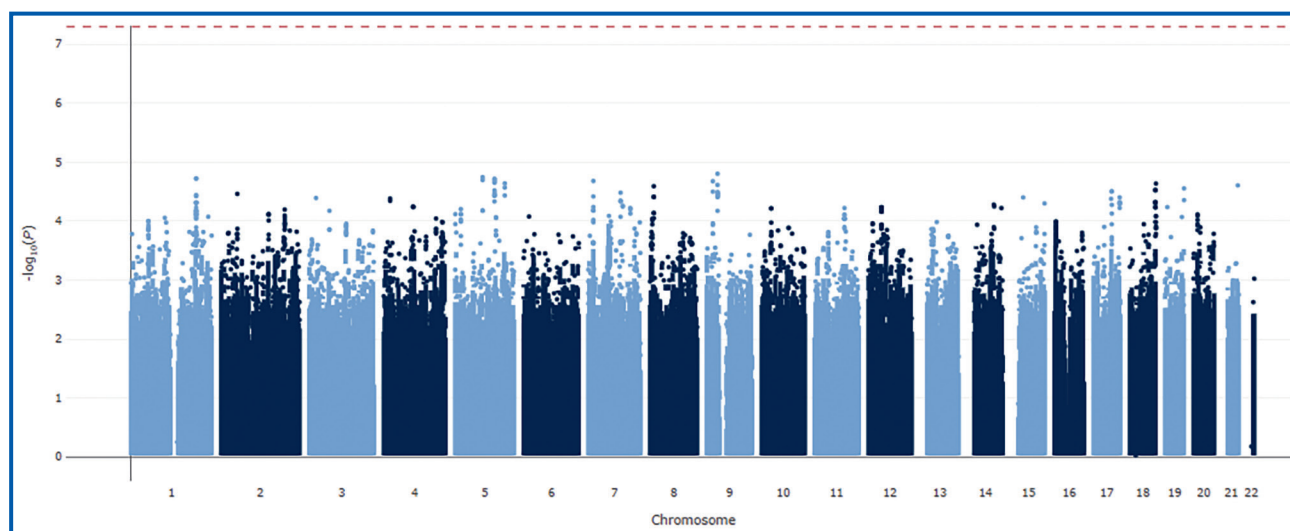


Рисунок 1. Manhattan Plot

ознак у точках рекрутування здійснювався з використанням уніфікованих опитувальників та медичних карт пацієнтів, які заповнювалися навченими медичними працівниками. Отримані відомості верифікувалися та вносилися до спеціалізованої захищеної електронної бази даних на платформі REDCap (145 інформаційних полів).

Базовий набір генотипованих даних складався з 563 229 варіантів (Illumina Global Screening Array). Відповідно до настанов STREGA, з метою забезпечення високої якості даних перед імпутацією було застосовано суворі пороги фільтрації: Call rate > 0,98, рівновага Харді — Вайнберга $p > 10^{-6}$ та частота мінорного алеля (MAF) > 0,05. Після процедури фазування та імпутації з використанням референсної панелі TOPMed та застосування фільтра якості імпутації (INFO score > 0,8) для фінального GWAS-аналізу було відібрано високоякісні однонуклеотидні поліморфізми (SNP).

Аналіз асоціацій проводився з використанням пайплайну nf-gwas (версія 1.0.11). Для подолання дисбалансу класів, врахування прихованої структури спорідненості та уникнення популяційної стратифікації до коваріат моделі були включені вік, стать та головні компоненти (PCA). Ми застосували двохетапний метод гібридної логістичної регресії, імплементований у програмному забезпеченні Regenie (v3.4.gz), вико-

ристовуючи регресію Фірта (Firth logistic regression) як обов'язковий резервний метод тестування для маркерів, що демонстрували дисбаланс алелів.

Результати

Візуалізація загальногеномних результатів здійснювалася за допомогою графіка Манхеттена (Manhattan Plot), згенерованого в рамках використаного біоінформатичного пайплайну (рис. 1). На цьому графіку по осі абсцис маркери (SNP) розташовані відповідно до їхніх фізичних координат на хромосомах, а по осі ординат відображається від'ємний десятковий логарифм їхнього рівня значущості ($-\log_{10}(P)$). Такий підхід дозволяє чітко ідентифікувати піки асоціацій — геномні регіони, у яких поліморфізми демонструють найвищу статистичну значущість зв'язку з аутоімунним тиреоїдитом, долаючи встановлений поріг сугестивної значущості.

Для оцінки системного зсуву, прихованої популяційної стратифікації та перевірки загальної адекватності застосованої логістичної моделі було побудовано графік квантиль-квантиль (QQ Plot) (рис. 2). Цей графік порівнює розподіл фактично отриманих в експерименті P-значень з теоретичним рівномірним розподілом, що очікується за нульової гіпотези (відсутності генетичних асоціацій).

Аналіз QQ Plot підтвердив відхилення кривої від діагоналі виключно у зоні високої значущості (правий верхній кут), що свідчить про наявність справжніх біологічних сигналів асоціації. Водночас основний масив точок щільно прилягав до діагоналі (очікуваного розподілу) з незначним консервативним зсувом у бік дефляції ($\lambda = 0,912$). Такий результат підтверджує повну відсутність геномної інфляції та вказує на помірно консервативний характер застосованої статистичної моделі. Це є очікуваним ефектом при використанні регресії Фірта (Firth regression) на вибірках помірного розміру та свідчить про надійний контроль над рівнем хибно-позитивних результатів (Type I error).

За результатами аналізу було ідентифіковано пул провідних SNP, які подолали поріг сугестивної значущості ($-\log_{10}(P) > 4,5$) та формують список кандидатних

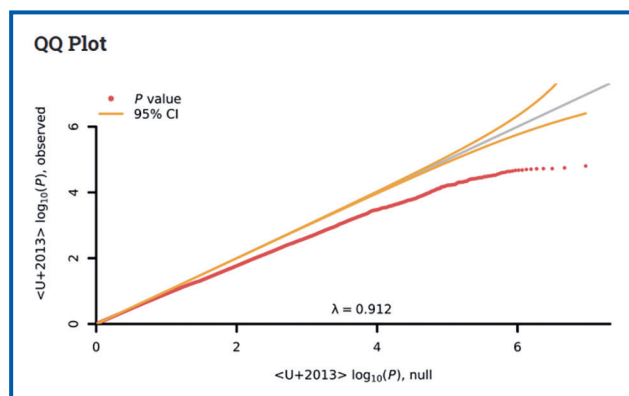


Рисунок 2. QQ Plot

Таблиця 1. Кандидатні SNP із найсильнішими сигналами асоціації з TX за результатами GWAS (значення $-\log_{10}(P) > 4,5$)

Variant	ID	Ref Allele	Effect Allele	Nearest Gene	$-\log_{10}(P)$	β
9:32742904	rs77684994	C	T	TMEM215	4,8041	-2,24509
5:83931397	rs6890964	G	A	EDIL3	4,74649	0,636683
1:199458065	rs10800629	A	G	NR5A2	4,72412	0,682234
5:120301542	rs17146396	A	G	PRR16	4,71877	1,01967
7:15164002	rs2908331	G	A	AGMO	4,68142	0,812655
9:18308843	rs138628034	G	A	ADAMTSL1	4,67699	-3,74521
5:151822128	rs10066206	A	G	GLRA1	4,63946	1,52804
18:79780870	rs4798915	C	A	CTDP1	4,63683	0,719904
21:42652250	rs2269124	C	G	PDE9A	4,60642	-0,70692
8:11365774	rs77843000	T	C	SLC35G5	4,59239	4,83115
19:57911476	rs11673140	C	A	AC010326.2 ZNF417	4,55555	1,22706
18:78080414	rs113766774	G	A	GALR1	4,53174	1,31653
17:55342354	rs10515098	C	G	HLF	4,5053	0,601558

Примітки: β — коефіцієнт логістичної регресії, розрахований для алеля ефекту; P — P -значення асоціації.

локусів для подальшої незалежної реплікації. У ході жорсткого контролю якості варіанти з ультранизькою частотою мінорного алеля ($MAF < 0,05$), які могли генерувати математичні артефакти та небіологічні величини відношення шансів у вибірці даного розміру, були відфільтровані з фінального набору. Детальна характеристика найбільш статистично значущих варіантів наведена в табл. 1.

Найпотужніший сигнал асоціації зафіксовано для варіанта rs77684994, картованого на хромосомі 9 поблизу гена TMEM215 ($-\log_{10}(P) = 4,804$; $\beta = -2,245$). До п'ятірки найбільш статистично значущих локусів також увійшли маркери rs6890964 (ген EDIL3, $-\log_{10}(P) = 4,746$), rs10800629 (ген NR5A2, $-\log_{10}P = 4,724$), rs17146396 (ген PRR16, $-\log_{10}(P) = 4,718$) та rs2908331 (ген AGMO, $-\log_{10}(P) = 4,681$).

Обговорення

Оскільки у нашому дизайні дослідження потужні класичні імуногенетичні ефекти були цілеспрямовано проконтрольовані статистично, виявлені кандидатні локуси розкривають нові, «периферичні» механізми вразливості тиреоїдної тканини. Ідентифіковані поліморфізми можна згрупувати за такими функціональними напрямками.

1. Регуляція тканинного ремоделювання, бар'єрних функцій та ангіогенезу. Один із найсильніших проризикових сигналів виявлено у гені EDIL3 (rs6890964). Цей ген кодує білок, що відіграє критичну роль у клітинній адгезії та ангіогенезі. EDIL3 активує сигнальний шлях Rap1 (через взаємодію з C3G та Rap1A), що модулює проникність мікросудин та стимулює трансендотеліальну міграцію лімфоцитів і макрофагів у паренхіму залози. Більше того, дисрегуляція EDIL3 сприяє формуванню мікросередовища імунного виключення (immune exclusion), що може бути ланкою переходу від хронічного запалення при автоімунному тиреоїдиті до малігніза-

ції. Натомість захисний ефект може бути пов'язаний з генами на кшталт ADAMTSL1, родина яких організовує мікрофібрилярну мережу позаклітинного матриксу (ECM), стабілізуючи архітектуру тканини та створюючи фізичний бар'єр проти інфільтрації.

2. Метаболічні та ліпідні шляхи. Виявлено стійкі асоціації з геном NR5A2 (rs10800629) — критичним транскрипційним фактором. NR5A2 виконує подвійну функцію: він регулює метаболізм та дозрівання Т-клітин, а також діє як потужний негативний регулятор запалення в епітеліальних клітинах. Зниження його активності здатне індукувати базовий презапальний стан, роблячи тиреоцити вразливими до автоімунних тригерів. Додатково виділено ген AGMO (rs2908331) — ключовий фермент метаболізму ефірних ліпідів (алкілгліцеролів). Дисфункція AGMO радикально впливає на поляризацію макрофагів та стимулює гіперпродукцію прозапальних цитокінів, що підкреслює маловивчений зв'язок між порушенням місцевого ліпідного гомеостазу та активацією запалення у тиреоцитах.

3. Системи клітинного транспорту, органелярний стрес та виживання. Високу вірогідність асоціації продемонстрував варіант rs77684994 поблизу TMEM215, що кодує трансмембранний білок, який визначає стійкість клітинної мембрани до цитотоксичного апоптозу під час імунної атаки. Ген PRR16 (rs17146396) функціонує як стимулятор трансляції та регулятор мітохондріальної маси незалежно від класичного шляху mTOR, що може свідчити про роль енергетичного стресу клітин у патогенезі АІТ. Окремий інтерес становлять дефекти генів родини транспортерів нуклеотидних цукрів (SLC35). Порушення їхньої функції в апараті Гольджі призводить до аберантного глікозилювання ключових білків-мішеней (таких як тиреоглобулін та тиреоїдна пероксидаза). Неправильно згорнуті вуглеводні ланцюги формують неоепітопи, які ідентифікуються імунною системою як чужорідні, запускаючи каскад продукції автоантитіл.

Знайдені локуси дозволяють припустити, що за межами основного дефекту системної імунної толерантності існують критичні локальні фактори вразливості самої тиреоїдної тканини (її матриксу, васкуляризації, ліпідного метаболізму та механізмів глікозилювання), які визначають маніфестацію клінічного аутоімунного тиреоїдиту. Подальші дослідження із застосуванням аналізу кількісних ознак експресії (eQTL) та методів просторової транскриптоміки дозволять остаточно валідувати функціональну роль цих кандидатних варіантів.

Висновки

Проведений загальногеномний асоціативний аналіз виявив низку SNP, асоційованих із ТХ, які досягли порогу сугестивної статистичної значущості ($-\log_{10}(P) > 4,5$). Найбільш виражені сигнали були отримані для локусів поблизу генів TMEM215, EDIL3, NR5A2, PRR16, AGMO, ADAMTSL1 та GLRA1.

Аналіз QQ Plot ($\lambda = 0,912$) підтвердив відсутність суттєвої геномної інфляції та засвідчив адекватність застосованої статистичної моделі, що свідчить про надійність отриманих результатів.

Ідентифіковані гени пов'язані з регуляцією ремоделювання позаклітинного матриксу, бар'єрної функції тканин, ангіогенезу, ліпідного метаболізму, клітинного транспорту, органелярного стресу та процесів глікозилювання, що розширює сучасні уявлення про молекулярні механізми розвитку ТХ.

Отримані результати свідчать, що генетична схильність до ТХ визначається не лише класичними імунно-генетичними механізмами, а й локальними особливостями тиреоїдної тканини, які можуть модифікувати розвиток захворювання.

Виявлені кандидатні локуси потребують подальшої функціональної валідації та незалежної реплікації у більших вибірках для підтвердження їх ролі в патогенезі ТХ.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність будь-яких конфліктів інтересів та власних фінансових інтересів, які могли б вплинути на результати або інтерпретацію матеріалів рукопису.

Інформація про фінансування. Це дослідження не отримало цільового гранту від жодної фінансової установи державного, комерційного чи некомерційного секторів.

Застереження. Автори підтверджують, що погляди, висловлені в цій статті, є їхніми власними й не відображають офіційної позиції їхньої установи чи організації.

Етичні норми. У дослідженні брали участь люди; його було схвалено місцевим комітетом з питань біоетики. Усі пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації. Експерименти на тваринах у межах цього дослідження не проводилися.

Список літератури

1. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021 May;44(5):883–890. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332019; PMCID: PMC8049926.

2. Bliddal S, Nielsen CH, Feldt-Rasmussen U. Recent advances in understanding autoimmune thyroid disease: the tallest tree in the forest of polyautoimmunity. *F1000Res.* 2017 Sep 28;6:1776. doi: 10.12688/f1000research.11535.1. PMID: 29043075; PMCID: PMC5621109.

3. Inaba H, Ariyasu H, Takeshima K, Iwakura H, Akamizu T. Comprehensive research on thyroid diseases associated with autoimmunity: autoimmune thyroid diseases, thyroid diseases during immune-checkpoint inhibitors therapy, and immunoglobulin-G4-associated thyroid diseases. *Endocr J.* 2019 Oct 28;66(10):843–852. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0234. Epub 2019 Aug 20. PMID: 31434818.

4. 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 Dec;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31812326.

5. Klubo-Gwiedzinska J, Wartofsky L. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment. *Pol Arch Intern Med.* 2022 Mar 30;132(3):16222. doi: 10.20452/pamw.16222. Epub 2022 Mar 3. PMID: 35243857; PMCID: PMC9478900.

6. Li P, Wang Q, Yang Y, Ding Z. Autoimmune thyroid disease and human health: a systematic review of Mendelian randomization studies. *Front Immunol.* 2025 Dec 4;16:1689498. doi: 10.3389/fimmu.2025.1689498. PMID: 41425574; PMCID: PMC12711731.

7. Stefan M, Faustino LC. Genetics of Thyroid-Stimulating Hormone Receptor-Relevance for Autoimmune Thyroid Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Apr 3;8:57. doi: 10.3389/fendo.2017.00057. PMID: 28421036; PMCID: PMC5376554.

8. Wang L, Zhu X, Xu S, Zhou B, Wu Y, Li Z, et al. Hashimoto's thyroiditis: from pathogenesis to clinical management. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2026 Feb 2;17:1729316. doi: 10.3389/fendo.2026.1729316. PMID: 41704486; PMCID: PMC12907336.

9. Heydarzadeh S, Abooshahab R, Zarkesh M, Hedayati M. Endocrine polyautoimmunity: Mechanistic insights and the future of AI-driven diagnostics. *EXCLI J.* 2025 Nov 5;24:1500–1519. doi: 10.17179/excli2025-8748. PMID: 41268326; PMCID: PMC12627993.

10. Kim HJ, Kazmi SZ, Kang T, Sohn SY, Kim DS, Hann HJ, et al. Familial Risk of Hashimoto's Thyroiditis Among First-Degree Relatives: A Population-Based Study in Korea. *Thyroid.* 2021 Jul;31(7):1096–1104. doi: 10.1089/thy.2020.0213. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33514269.

11. Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Genetics of thyroid function. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2017 Mar;31(2):129–142. doi: 10.1016/j.beem.2017.04.002. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28648503.

12. Hwangbo Y, Park YJ. Genome-Wide Association Studies of Autoimmune Thyroid Diseases, Thyroid Function, and Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018 Jun;33(2):175–184. doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.175. PMID: 29947174; PMCID: PMC6021314.

13. Inshaw JRJ, Cutler AJ, Burren OS, Stefana MI, Todd JA. Approaches and advances in the genetic causes of autoimmune disease and their implications. *Nat Immunol.* 2018 Jul;19(7):674–684. doi: 10.1038/s41590-018-0129-8. Epub 2018 Jun 20. Erratum in: *Nat Immunol.* 2019 Mar;20(3):375. doi: 10.1038/s41590-019-0327-z. Erratum in: *Nat Immunol.* 2020 Jun;21(6):695. doi: 10.1038/s41590-020-0679-4. PMID: 29925982.

14. Liu X, Miao Y, Liu C, Lu W, Feng Q, Zhang Q. Identification of multiple novel susceptibility genes associated with autoimmune thyroid disease. *Front Immunol.* 2023 May 1;14:1161311. doi: 10.3389/fimmu.2023.1161311. PMID: 37197658; PMCID: PMC10183592.

15. Brčić L, Barić A, Gračan S, Brekalo M, Kaličanin D, Gunjača I, et al. Genome-wide association analysis suggests novel loci for

Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2019 May;42(5):567-576. doi: 10.1007/s40618-018-0955-4. Epub 2018 Oct 3. PMID: 30284222.

16. Vargas-Uricoechea H. *Molecular Mechanisms in Autoimmune Thyroid Disease.* *Cells.* 2023 Mar 16;12(6):918. doi: 10.3390/cells12060918. PMID: 36980259; PMCID: PMC10047067.

17. Caliskan M, Brown CD, Maranville JC. *A catalog of GWAS fine-mapping efforts in autoimmune disease.* *Am J Hum Genet.* 2021 Apr 1;108(4):549-563. doi: 10.1016/j.ajhg.2021.03.009. PMID: 33798443; PMCID: PMC8059376.

18. Reeve MP, Kanai M, Graham DB, Karjalainen J, Luo S, Kolosov N, et al. *Genome-wide association analyses of autoimmune hypothyroidism reveal autoimmune and thyroid-specific contributions and an inverse relationship with cancer risk.* *Nat Genet.* 2026 Mar;58(3):550-559. doi: 10.1038/s41588-026-02521-1. Epub 2026 Feb 26. PMID: 41748903; PMCID: PMC12987720.

Отримано/Received 21.05.2026

Рецензовано/Revised 19.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 24.08.2026 ■

Information about authors

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

Anastasia Galetska, PhD student, Department of General Endocrine Pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU", Kyiv, Ukraine; e-mail: galetska.kmcec@gmail.com; https://orcid.org/0009-0000-5077-3325

Oleksii Kurutsa, Head of the Department at the Information Technology Center, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; e-mail: o.kurutsa@uzhnu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0001-7020-7996

Khrystyna Shchubelka, PhD, Department of Biology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; Department of Biological Sciences, Oakland University, Rochester, MI 48309, USA; e-mail: kshchubelka@oakland.edu; https://orcid.org/0000-0002-7630-3257

Halyna Terekhova, MD, PhD, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Department of General Endocrine Pathology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU", Kyiv, Ukraine; https://orcid.org/0000-0002-3195-446X

Taras Oleksyk, Department of Biological Sciences, Oakland University, Rochester, MI 48309, USA, Department of Biology, Uzhhorod National University, Uzhhorod, 88000, Ukraine; e-mail: oleksyk@oakland.edu; https://orcid.org/0000-0002-8148-3918

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

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

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

Yu. V. Buldygina¹, A. H. Galetska¹, O. S. Kurutsa², Kh. M. Shchubelka^{2,3}, T. Kh. Oleksyk^{2,3}

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

² Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

³ Oakland University, Rochester, USA

Genome-wide association study in Hashimoto's thyroiditis

Abstract. Background. The purpose of the study was to identify new genetic loci associated with Hashimoto's thyroiditis (HT) by performing genome-wide association analysis and to determine their possible functional significance in the pathogenesis of the disease. **Materials and methods.** A genome-wide association study was performed using a case-control design, which included 200 patients with clinically confirmed HT and 600 control subjects without thyroid diseases. The diagnosis of HT was verified by the presence of antithyroid antibodies and a characteristic ultrasound pattern. Patients with type 1 diabetes were excluded to prevent cross-phenotypic overlap. Statistical analysis was performed using Firth logistic regression after standard quality control of genetic data. To evaluate the results, Manhattan plot, QQ plot, and candidate loci analysis that reached the threshold of suggestive statistical significance ($-\log_{10}(P) > 4.5$) were used. **Results.** The analysis revealed seven single-nucleotide polymorphisms associated with HT, localized near the TMEM215, EDIL3, NR5A2, PRR16, AGMO, ADAMTSL1 and GLRA1 genes. The most pronounced association signal was obtained for the rs77684994 variant near the TMEM215 gene ($-\log_{10}(P) = 4.804$). QQ plot analysis ($\lambda = 0.912$) did not re-

veal significant genomic inflation, which confirms the adequacy of the statistical model and the high reliability of the obtained results. Functional analysis showed that the identified genes are involved in the processes of extracellular matrix remodeling, angiogenesis, regulation of lipid metabolism, cellular transport, organellar stress and glycosylation, which indicates their potential role in the formation of local vulnerability of thyroid tissue to the development of the disease. **Conclusions.** Genome-wide association analysis has identified new candidate genetic loci potentially involved in the development of HT. The results obtained expand the current understanding of the molecular mechanisms of the disease and indicate that, along with classical immunogenetic factors, local mechanisms of regulation of the thyroid tissue structure and function may play an important role. Functional validation of the identified loci and independent replication of the results in larger samples are promising areas of further research.

Keywords: autoimmune thyroid diseases; thyroid tissue; thyroid gland; Hashimoto's thyroiditis; genetic loci; genetic predisposition; GWAS; single-nucleotide polymorphism; SNP; TMEM215; EDIL3; NR5A2

Сергієнко В.О., Гоцко М.Є., Олійник А.Ю., Сергієнко О.О.

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

Ресвератрол і серцево-судинні захворювання при цукровому діабеті 2-го типу (нарративний огляд)

Резюме. Патогенез серцево-судинних захворювань (ССЗ) при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу значною мірою базується на дисбалансі у функціонуванні взаємозв'язаної осі «оксидативний стрес (ОС) — хронічне запалення низької інтенсивності (ХЗНІ)». Синергетичний підхід у регуляції ОС та ХЗНІ при ЦД 2-го типу за допомогою вторинних метаболітів рослинного походження демонструє суттєві переваги над традиційними хімічно синтезованими лікарськими засобами. Біоактивні сполуки, як-от поліфеноли, реалізують багаторівневий регуляторний потенціал завдяки синергічному впливу. Ресвератрол, природний поліфенол, викликає значну зацікавленість завдяки своїй різноплановій біологічній активності, що охоплює протизапальні, антиоксидантні, геропротекторні та низку інших властивостей. Ресвератрол модулює критичні сигнальні шляхи, як-от активація сиртуїну 1, що сприяє послабленню ОС, ХЗНІ, регуляції апоптозу та стимулюванню автофагії. В огляді узагальнено сучасні дані щодо молекулярних механізмів, терапевтичної ефективності та профілю безпеки ресвератролу при ЦД 2-го типу, з акцентом на результати досліджень, проведених в останні роки. Доклінічні дослідження продемонстрували потенціал ресвератролу при ЦД 2-го типу, ССЗ та неврологічних захворюваннях. Цей огляд підкреслює терапевтичну універсальність ресвератролу і водночас закликає до ретельної фармакокінетичної оптимізації, стандартизованих протоколів дозування та масштабних рандомізованих контрольованих досліджень для підтвердження ефективності та безпеки використання ресвератролу при ЦД 2-го типу. Основна мета огляду полягає в аналізі значення ресвератролу у лікуванні ССЗ у хворих на ЦД 2-го типу. Окрім цього, розглядаються актуальні тенденції та окреслюються перспективні напрямки для майбутніх досліджень у цій сфері. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використані ключові слова «ресвератрол», «цукровий діабет 2-го типу», «серцево-судинні захворювання». Для виявлення результатів досліджень, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: ресвератрол; цукровий діабет 2-го типу; серцево-судинні захворювання; огляд літератури

Вступ

Патогенез серцево-судинних захворювань (ССЗ) при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу значною мірою базується на дисбалансі у функціонуванні взаємозв'язаної осі «оксидативний стрес (ОС) — хронічне запалення низької інтенсивності (ХЗНІ)» [1, 2]. Хронічна гіперглікемія одночасно активує декілька взаємопов'язаних патофізіологічних шляхів, зокрема поліоловий та гексозаміновий шляхи, сигнальний шлях протеїнкінази C (protein kinase C, PKC) та вісь

кінцевих продуктів глікування (КПГ)/рецепторів кінцевих продуктів глікування (рКПГ) [3, 4]. Ці порушення викликають мітохондріальну дисфункцію, стрес ендоплазматичного ретикулуму (ЕР) та епігенетичне перепрограмування, що в сукупності призводить до активації процесів ОС та запальних каскадів [1, 5].

У сучасній клінічній діабетології основними лікарськими засобами (ЛЗ), спрямованими на подолання ОС та регуляцію ХЗНІ, залишаються хімічно синтезовані

ЛЗ завдяки специфічності їх дії та оптимізованим фармакокінетичним характеристикам [6].

Синергетичний підхід у регуляції ОС та ХЗНІ при ЦД 2-го типу за допомогою вторинних метаболітів рослинного походження демонструє суттєві переваги над традиційними хімічно синтезованими лікарськими засобами. На відміну від останніх, які зазвичай впливають на конкретний молекулярний механізм, біоактивні сполуки, як-от поліфеноли, флавоноїди, терпеноїди та алкалоїди, реалізують багаторівневий регуляторний потенціал завдяки синергічному впливу [7].

Ресвератрол, природний поліфенол, викликає значну зацікавленість завдяки своїй різноплановій біологічній активності, що охоплює протизапальні, антиоксидантні, геропротекторні та низку інших властивостей [8]. Доклінічні дослідження продемонстрували потенціал ресвератролу в лікуванні ЦД 2-го типу, ССЗ, онкологічних та неврологічних захворювань [4].

У цьому огляді узагальнено сучасні дані щодо молекулярних механізмів, терапевтичної ефективності та профілю безпеки ресвератролу при ЦД 2-го типу, діабетичних ССЗ, з наголосом на дослідженнях, проведених за останні роки. Окрім цього, розглядаються актуальні тенденції та окреслюються перспективні напрямки для майбутніх досліджень у цій сфері.

1. Оксидативний стрес і хронічне запалення низької інтенсивності в патогенезі серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті 2-го типу

Однією з провідних причин пошкодження судин при ЦД 2-го типу є гіперпродукція активних форм кисню (АФК), що ініціюється і посилюється внаслідок хронічної гіперглікемії. Крім того, активація класичних шляхів обміну глюкози (зокрема, поліолового, гексозамінового шляхів, РКС, формування КПП) призводить до посилення оксидативного пошкодження [9, 10].

Збільшення генерації вільних радикалів внаслідок активації процесів гліколізу розглядається як один із провідних факторів розвитку діабетичних ССЗ [11, 12]. Дійсно, є численні дані, які виявили індуковані активацією ОС пошкодження при експериментальному діабеті [13].

Мітохондрії відіграють ключову роль у процесі клітинної загибелі, що пов'язано як із генерацією вільних радикалів, так і з активацією певних сигнальних шляхів та порушенням функціонального стану ЕР [14, 15]. Зміни в мітохондріях, опосередковані гіперглікемією, включають вивільнення цитохрому С, активацію каспази-3 (caspase-3, CASP3) [16].

Надмірне надходження глюкози викликає активацію транспорту електронів по дихальному ланцюгу, що призводить до зниження мембранного потенціалу мітохондрій та пригнічення утворення АТФ. Порушення функціонально-структурного стану мітохондрій сприяє дисбалансу нейротрофічної підтримки, що супроводжується зменшенням вмісту нейротрофіну-3 (Neurotrophin-3, NT-3) і фактора росту нервів [17, 18]. Інші органели, як-от апарат Гольджі та ЕР, також можуть бути важливим джерелом вільних радикалів. Це, у свою

чергу, спричиняє не лише розвиток апоптозу, але й загибель клітин через автофагоцитоз. Дійсно, нітрозативний стрес у поєднанні з гіперглікемією спричиняє активацію полі(АДФ-рибоза)-полімерази. Це, у свою чергу, призводить до порушення функціонування або навіть загибелі клітин [19, 20].

Активация класичних шляхів обміну глюкози при ЦД (поліолового, РКС, сигнального шляху протеїнкінази, що активується мітогенами (mitogen-activated protein kinase, MAPK)) і збільшення утворення КПП здатні безпосередньо або опосередковано ініціювати і посилювати продукування медіаторів запалення, розвиток ХЗНІ [12, 21]. Зокрема, накопичення КПП в білках і ліпідах стимулює синтез медіаторів запалення та активацію ядерного фактора каппа-бі (Nuclear factor kappa-B, NF-κB) — потужного індуктора прозапальних процесів [22, 23]. КПП впливають на рКПП, присутні на мікроглії і макрофагах, що супроводжується стимуляцією продукування цитокінів (інтерлейкінів (ІЛ) 1, ІЛ-6, ІЛ-17, фактора некрозу пухлини (ФНП-α)), моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (monocyte-chemoattractant protein-1, MCP-1), С-реактивного білка (СРБ) та хемокінів [24–26]. Стимуляція рКПП, внаслідок активації шляху NF-κB, може викликати каскад запальних реакцій. NF-κB, як фактор транскрипції, активує експресію генів прозапальних цитокінів, а також відповідає за індукцію апоптозу клітин. Стимуляція NF-κB також пригнічує експресію антиоксидантних генів і таким чином опосередковано послаблює вроджений антиоксидантний захист [27–29].

Хронічна гіперглікемія та активація прозапальних процесів позначаються на структурних характеристиках глікованих білків, змінюючи їх антигенні властивості. Це сприяє їх інфільтрації моноцитами, макрофагами, нейтрофілами, а також активації гліальних клітин нервової системи. Імунні клітини, у свою чергу, продукують цитокіни, які призводять до подальшого пошкодження мембран клітин, що супроводжується набряком і активацією запальних процесів [30–32].

Гіперактивовані моноцити і клітини імунної системи характеризуються «злоякісним» позитивним зворотним зв'язком у процесах збільшення синтезу медіаторів запалення і таким чином потенціюють органічні зміни [33]. Крім того, активація нейрозапальних процесів призводить до пошкодження структур тканин унаслідок апоптозу, індукованого MAPK [34, 35]. ФНП-α також сприяє експресії молекул адгезії клітин, які здатні зменшувати швидкість перфузії крові [36]. Гіпоксія та ішемія при ЦД погіршують перебіг нейрозапальних процесів шляхом вироблення індукцибельної синтази оксиду азоту (Inducible nitric oxide synthase, iNOS), а також продукування оксиду азоту (Nitric oxide, NO) [37]. Отже, активація запального каскаду, зростання активності прозапальних цитокінів і дизрегуляція нейроімунних шляхів сприяють пошкодженням функціональної та структурної організації нервової тканини, що супроводжується розвитком діабетичних судинних ускладнень, а також діабетичних нейропатій.

2. Хімічно синтезовані лікарські засоби, спрямовані на подолання оксидативного стресу та регуляцію хронічного запалення низької інтенсивності

До чотирьох встановлених класів таких ЛЗ належать: активатори транскрипційного фактора Nuclear factor erythroid 2 like 2 (Nrf2), які знижують окиснювальні пошкодження за рахунок посилення антиоксидантного захисту; інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, iSGLT2) і агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, GLP-1RAs), що забезпечують контроль ОС, пов'язаного з метаболічними процесами, через багатосторонні механізми; інгібітори ксантиноксидази (Xanthine oxidase, XO), які безпосередньо блокують запальні каскади, пов'язані з метаболізмом пурину [38, 39]. Ці ЛЗ забезпечують терапевтичний ефект, цілеспрямовано впливають на ключові молекулярні механізми, що лежать в основі розвитку хронічних ускладнень при ЦД 2-го типу. При цьому препарати класу GLP-1RAs мають унікальні властивості, які сприяють захисту кишково-судинної осі [40, 41].

Nrf2 реалізує свої протизапальні властивості шляхом взаємодії з NF- κ B, а також безпосередньо пригнічує транскрипцію таких цитокінів, як IL-1 β і IL-18 [42]. Завдяки своїй здатності знижувати ОС і регулювати запальні процеси Nrf2 розглядається як перспективна терапевтична мішень для лікування судинних ускладнень, пов'язаних із ЦД 2-го типу. Серед синтетичних агоністів Nrf2 на особливу увагу заслуговує бардоксолон, що активує цей шлях через інгібування білка Keap1 (Kelch-like ECH-associated protein 1) [43]. Такий механізм спрямований на активацію Nrf2, який регулює антиоксидантний захист організму. У фізіологічних умовах Keap1 зв'язує та сприяє деградації Nrf2, однак при його інгібуванні внаслідок ОС або впливу малих молекул Nrf2 накопичується, переміщується до ядра клітини та активує експресію цитопротекторних генів [44]. Водночас результати досліджень свідчать, що використання бардоксолону може підвищувати ризик розвитку раннього перевантаження рідиною у пацієнтів із факторами ризику серцевої недостатності [45].

Інгібітори SGLT2 демонструють значний терапевтичний потенціал у лікуванні цукрового діабету 2-го типу. Водночас необхідно враховувати їхній профіль безпеки, зокрема клінічно важливі ризики, що можуть супроводжувати застосування цих ЛЗ. Серед найбільш поширених побічних ефектів зазначають діабетичний кетоацидоз, а також інфекції сечостатевої системи. Окремі представники цієї групи ЛЗ характеризуються специфічними ризиками: наприклад, дапагліфлозин асоціюють із підвищеною ймовірністю розвитку раку сечового міхура, тоді як канагліфлозин може супроводжуватися збільшенням ризику ампутацій або переломів кінцівок [6, 46].

GLP-1RAs можуть викликати тимчасові шлунково-кишкові розлади, зокрема нудоту та діарею, а також реакції в зоні ін'єкцій, як-от локальне подразнення та утворення вузликів. Також існує ризик більш серйозних ускладнень, зокрема панкреатиту. Використання

GLP-1RAs підвищує ризики у пацієнтів із нирковою недостатністю чи термінальною стадією цього захворювання, що підтверджується відповідними клінічними спостереженнями [6].

Інгібітори XO, зокрема алопуринол, зарекомендували себе як дієві протизапальні засоби. Пероральний прийом алопуринолу сприяє зниженню рівня запальних цитокінів шляхом пригнічення ферментів ксантиноксидоредуктазної системи, зокрема ксантиноксидази та ксантиндегідрогенази. Ці препарати проявляють захисний ефект при діабетичній хворобі нирок, що головним чином пояснюється їхньою здатністю зменшувати запальні реакції в організмі. Завдяки цьому інгібітори XO можуть бути перспективними у лікуванні різноманітних ускладнень, пов'язаних із ЦД 2-го типу. Однак необхідно враховувати ризик розвитку синдрому гіперчутливості до алопуринолу. Хоча ця небажана реакція трапляється рідко, вона може бути небезпечною для життя, що потребує ретельного контролю під час терапії [4, 47].

3. Синергетичний підхід до регуляції оксидативного стресу та ХЗНІ за допомогою вторинних метаболітів рослинного походження

Вторинні метаболіти рослинного походження здатні модулювати ключові сигнальні шляхи, зокрема АМФ-активовану протеїнкіназу (AMP-activated protein kinase, AMPK)/сиртуїн 1 (sirtuin, SIRT1), Nrf2 та NF- κ B, що обумовлює їх виражені антиоксидантні й протизапальні властивості з одночасно низьким токсичним профілем. Крім того, сучасні дослідження підтверджують здатність окремих природних сполук взаємодіяти з епігенетичними регуляторними механізмами, зокрема змінювати експресію генів та зберігати їх захисні функції [48, 49]. Завдяки цьому багатоцільовому механізму дії рослинні метаболіти можуть більш комплексно впливати на патофізіологічні процеси, зокрема пов'язані з судинними ускладненнями при ЦД 2-го типу. Це створює перспективні можливості для розробки високоефективних і водночас безпечних терапевтичних стратегій [4, 50]. Однак подальше клінічне застосування таких речовин пов'язане з низкою викликів, серед яких знижена біодоступність, варіативність терапевтичної ефективності та індивідуальні особливості організму пацієнтів. Ці аспекти потребують подальшого вивчення і вдосконалення для забезпечення оптимальної реалізації терапевтичного потенціалу вторинних метаболітів рослинного походження у клінічній практиці [4].

3.1. Поліфеноли

Поліфеноли є класом біологічно активних сполук, що характеризуються наявністю множинних фенольних кільцевих структур. Вони виступають найпоширенішими антиоксидантами в раціоні людини й містяться у великій кількості у фруктах, овочах, а також продуктах, виготовлених на їх основі, як-от напої [51]. Ці вторинні метаболіти поділяються на фенольні кислоти, флавоноїди та нефлавоноїди залежно від їх хімічної будови [52]. Флавоноїди, хоч і належать до підкласу поліфенолів, виділяють окремо через їх значну терапевтичну цінність,

особливо у контексті лікування діабетичних ускладнень [4]. Поліфеноли широко відомі своїми антиоксидантними, антибактеріальними, протизапальними, протираковими та протидіабетичними властивостями. Завдяки цим особливостям поліфеноли вважаються перспективними засобами для терапії ускладнень, пов'язаних із ЦД 2-го типу [51].

Ресвератрол (3,5,4'-тригідроксистильбен) — це поліфенольна сполука нефлавоноїдного походження, яка міститься переважно у зернових культурах, фруктах, овочах, бобових та напоях рослинного походження [53, 54]. Ресвератрол, відомий завдяки своїм різноманітним біологічним і фармакологічним властивостям, виявляє ефективність у боротьбі з ожирінням, а також протидіабетичну, протиракову, протизапальну, антиоксидантну та кардіопротекторну дії [53]. Сучасні наукові дослідження підтверджують, що застосування ресвератролу як дієтичної добавки може бути ефективним засобом профілактики ЦД 2-го типу, а також сприяти зменшенню ризиків, пов'язаних із ССЗ [54].

Захисні ефекти ресвератролу обумовлені здатністю регулювати різноманітні сигнальні механізми. У контексті антиоксидантної дії ресвератрол безпосередньо нейтралізує вільні радикали та сприяє активації шляху SIRT1/forkhead transcription factor O (FOXO), який посилює експресію антиоксидантних генів [55]. Водночас ресвератрол інгібує NADPH-оксидази 2 і 4 (NADPH oxidase, NOX2/4), зменшуючи утворення АФК, а також впливає на активність Cu-Zn-супероксиддисмутази (Cu-Zn-СОД) через шлях AMPK. Крім того, ресвератрол стимулює шлях Nrf2, що призводить до індукції антиоксидантних ферментів, як-от гемоксигеназа-1 (heme oxygenase-1, HO-1) [56]. Завдяки цим механізмам ресвератрол ефективно знижує окиснювальні пошкодження, спричинені гіперглікемією [53]. У процесі протизапальної дії ресвератрол, через AMPK-залежне сприяння транслокації білка Nrf2 до ядра клітини, зменшує синтез прозапальних цитокинів і забезпечує потужну взаємодію між антиоксидантними й протизапальними ефектами [53]. Також ресвератрол пригнічує активацію шляху NF-κB, що допомагає зменшити вивільнення медіаторів запалення і пом'якшує перебіг ХЗНІ при діабетичних хронічних ускладненнях [57].

3.1.1. Молекулярні механізми дії ресвератролу

Ресвератрол впливає на широкий спектр клітинних сигнальних шляхів, фізіологічних процесів і демонструє виражену протизапальну та антиоксидантну активність. Ключовим механізмом, що обґрунтовує ці ефекти, є SIRTs, родина нікотинамідаденіндинуклеотид- (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺)-залежних деацетилаз, що належать до класу III гістонових деацетилаз (Histone deacetylases, HDACs). Сиртуїни регулюють клітинний метаболізм, запалення, репарацію ДНК та процеси старіння організму [58].

3.1.1.1. Активація сиртуїнів

У ссавців білки групи SIRTs представлені сімома ізоформами (SIRT1-SIRT7) [59]. Згідно з сучасними науковими даними, білки SIRT1, SIRT6 і SIRT7 ло-

калізуються в ядрі та ядерці, тоді як SIRT2 переважно знаходиться у цитоплазмі, а SIRT3, SIRT4 та SIRT5 функціонують у мітохондріях [60]. Кожна із ізоформ SIRTs, особливо SIRT1 як ключова біологічно активна молекула, відіграє важливу роль у регуляції різних патофізіологічних процесів та захворювань і здійснює системний вплив на організм [8, 60]. Дослідження показують, що зниження активності білків SIRTs асоціюється зі скороченням тривалості життя. Ці протеїни критично залучені до механізмів впливу таких факторів, як обмеження калорійності та фізична активність, через активацію специфічними стимуляторами [8]. Ресвератрол є одним із найпотужніших поліфенольних активаторів SIRTs у дослідженнях *in vitro*. Він здатен модулювати численні важливі сигнальні шляхи через активацію SIRTs, особливо SIRT1. Стимуляція SIRT1 за допомогою ресвератролу сприяє поліпшенню мітохондріального біогенезу, зниженню ОС та ХЗНІ за участі сигнального шляху AMPK та γ-коактиватора-1α-рецептора, що активується проліфератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1 alpha (PGC-1α)) [61].

Ресвератрол також виявляє протизапальні властивості, здійснює деацетилювання субодиниці p65 фактора транскрипції NF-κB, що блокує його транскрипційну активність [62, 63]. Окрім цього, він регулює взаємодію між сигнальними шляхами SIRT1 і кріопіріну (NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3), запобігає формуванню та активації інфламасом [64]. Ресвератрол впливає на шлях SIRT1/мішень рапаміцину ссавців (Mechanistic target of rapamycin kinase, mTOR), пригнічує активність mTOR, що, у свою чергу, активує процес аутофагії. Це сприяє ефективному видаленню пошкоджених органел та білків і підтримує клітинний гомеостаз [65]. Через шлях сиртуїн/FOXO ресвератрол стимулює підвищення експресії антиоксидантних ферментів, як-от Cu-Zn-СОД і каталаза, що сприяє зниженню рівня ОС та захищає клітини від пошкоджень. Таким чином, ресвератрол виступає як ключова сигнальна молекула, яка суттєво впливає на експресію та активність всіх ізоформ SIRTs і демонструє значний потенціал у контексті регуляції клітинних функцій та процесів життєзабезпечення [8].

SIRT1 відіграє важливу роль у регуляції обміну речовин і є потенційною мішенню в лікуванні різних захворювань [67]. Ресвератрол може активувати та підвищувати регуляцію NAD⁺-залежної SIRT1 і тим самим поліпшує перебіг або сповільнює розвиток ЦД 2-го типу, ССЗ, онкологічних та інших захворювань [68, 69]. SIRT1 відіграє вирішальну роль у регуляції багатьох ключових білків, що впливають на метаболізм глюкози, зокрема транскрипційного фактора FOXO1, ендотеліальної синтази NO (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), рецепторів активації проліферації пероксисом (peroxisome-proliferating-activated receptor, PPAR) α/γ та PGC-1α [70].

Порушення обміну речовин при ЦД 2-го типу може спричинити зниження активності та експресії SIRT1, тоді як посилене ацетилювання FOXO1 підвищує рівень глюкози в крові *in vivo* після активації цього білка. У ре-

зультаті це може поглиблювати інсулінорезистентність (ІР) [71]. Дослідження показують, що нокдаун FOXO1 в жировій тканині сприяє поліпшенню чутливості до інсуліну [5]. Таким чином, ресвератрол здатен пригнічувати експресію FOXO1 через активацію SIRT1, що, у свою чергу, поліпшує чутливість до інсуліну та сприяє нормалізації рівня глюкози в крові [72]. Ресвератрол також регулює шлях фосфатидилінозитол-3-кінази (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/протеїнкінази В (protein kinase B, АКТ), активує SIRT1, знижує активність і експресію FOXO1 та блокує його дефосфорилювання [73]. Крім того, ресвератрол може конкурентно інгібувати фосфодіестеразу 4 (phosphodiesterase 4, PDE4), що збільшує рівень циклічного аденозинмонофосфату (Cyclic adenosine monophosphate, cAMP). При цьому протеїнкіназа А (Protein kinase A, PKA) активує білок, який взаємодіє з елементом відповіді cAMP (cAMP response element-binding protein, CREB), стимулює експресію PGC-1. Це, у свою чергу, призводить до зниження інтенсивності процесів ОС [73].

Активация SIRT1 пригнічує експресію внутрішньоклітинного білка-1 (uncoupling protein-1, UCP-1), що додатково призводить до збільшення секреції інсуліну та поліпшення стану ІР [74]. Продемонстровано, що ресвератрол сприяє секреції інсуліну шляхом інгібування АТФ-опосередкованого K^+ -каналу (ATP-mediated K^+ channel, KATP) і вольт-опосередкованого K^+ -каналу (voltage-mediated K^+ channel, KV) у клітинній мембрані. Крім того, показано, що SIRT1 посилює секрецію інсуліну шляхом зниження рівня UCP2 у β -клітинах островців [74].

3.1.1.2. Антиоксидантні властивості

Ресвератрол виявляє антиоксидантну дію за допомогою різноманітних механізмів: 1) поглинає вільні радикали; 2) зменшує утворення АФК; 3) активує вироблення ендогенних антиоксидантних ферментів; 4) сприяє експресії антиоксидантних молекул за допомогою різних сигнальних шляхів; 5) індукуює автофагію [8, 73].

Ресвератрол бере участь у модулюванні ОС через активацію сигнальних шляхів p62-Keap1/Nrf2 [75] та АКТ/МАРК/Nrf2 [76]. Специфічні переваги ресвератролу включають регуляцію експресії генів антиоксидантів, як-от Cu-Zn-СОД-1 і каталаза, посилення функції антиоксидантних ферментів, як-от глутатіонпероксидаза і HO-1 [76], а також інгібування прооксидантів, наприклад CASP3 [8]. Важливо зазначити, що сигнальний шлях SIRT1-NRF1/NRF2, імовірно, є ключовим механізмом, який опосередковує захисну дію ресвератролу проти впливу ОС [8].

Ресвератрол демонструє здатність до зниження ОС, що сприяє терапії серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із ЦД 2-го типу, через низку молекулярних механізмів. Ендотеліальні клітини, клітини гладких м'язів судин та макрофаги відіграють ключову роль у підтриманні гомеостазу судинного мікросередовища [77]. eNOS забезпечує захист зазначених клітин від розвитку атеросклерозу завдяки продукуванню NO. Ресвератрол сприяє підтриманню функціональної активності енто-

телію шляхом стимулювання біодоступності NO через активацію сигнальних шляхів SIRT1 або AMPK в ендотеліоцитах [78]. Крім того, ресвератрол вважається активатором транскрипційних факторів Krüppel-like factor 2 (KLF2) та Krüppel-like factor 4 (KLF4), які моделюють експресію генів, відповідальних за синтез eNOS, що свідчить про потенціал ресвератролу в стимулюванні експресії eNOS за рахунок активації KLF2/4 [8]. Додатково зазначено, що ресвератрол може підтримувати вироблення NO клітинами гладких м'язів судин, сприяючи запобіганню атеросклерозу та інших ССЗ [78]. У рамках досліджень на моделі діабетичної кардіоміопатії ресвератрол виявляє здатність до зниження ОС через блокування активності екстрацелюлярної сигнально-регульованої кінази (extracellular signal-regulated kinase, ERK) [54]. У дослідницькій моделі діабету 1-го типу на мишах було встановлено, що ресвератрол регулює активність транскрипційного фактора Nrf2, сприяє зниженню рівня ОС та забезпечує захист міокарда [79]. Загалом антиоксидантна дія ресвератролу як поліфенольного сполучного агента відіграє провідну роль у його захисних механізмах при ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

3.1.1.3. Модуляція шляхів запалення

Ресвератрол здійснює протизапальну дію через низку сигнальних шляхів, серед яких провідна роль належить пригніченню шляху арахідонової кислоти (arachidonic acid, AA) [80]. Він здатний вибірково знижувати активність циклооксигенази-1 (Cyclooxygenase-1, COX-1), а також безпосередньо пригнічувати активність COX-2. Це сприяє зменшенню синтезу простагландинів (prostaglandins, PG), як-от PGD2, PGE2 і PGI2, через шляхи ERK1/2 і PI3K/АКТ [81]. Окрім цього, ресвератрол інгібує активацію NF- κ B за допомогою різних механізмів [80], зокрема шляхом активації SIRT1, зниження вироблення ФНП- α і блокування фосфорилювання білків p65 та інгібітора NF- κ B (Inhibitor of NF- κ B, I κ B) [82]. У межах МАРК-шляху ресвератрол зменшує запальну реакцію, пригнічує активацію ERKs і p38 МАРК-шляхів [83]. Отже, ресвератрол реалізує протизапальний ефект через різноманітні механізми, зокрема через активацію шляхів AA, NF- κ B та МАРК [8].

Ресвератрол виявляє захисні властивості проти серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із ЦД 2-го типу, завдяки здатності зменшувати запальні процеси. Встановлено, що він може пригнічувати активність сигнального шляху NF- κ B, чим сприяє зменшенню розвитку ССЗ [57]. Загальновідомо, що NF- κ B стимулює активацію численних прозапальних факторів, як-от IL-1 β та ФНП- α . Ресвератрол здатен знижувати активність цих запальних факторів, індукованих NF- κ B, у такий спосіб проявляє протизапальний ефект при ССЗ у хворих на ЦД 2-го типу [84]. Дослідження демонструють здатність ресвератролу активувати експресію KLF2 та водночас пригнічувати вироблення запальних молекул, зокрема IL-1 β , міжклітинної молекули адгезії-1 (Intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1), молекули адгезії судинного ендотелію 1 (Vascular cell adhesion molecule 1, VCAM-1) і ФНП- α в ендотеліоцитах [85]. Ендотеліальні клітини

та макрофаги є ключовими компонентами судинного гомеостазу, і ресвератрол також впливає на функціонування макрофагів, справляє антизапальну дію. Крім того, він захищає кардіоміоцити та сприяє відновленню пошкодженого міокарда шляхом інгібування експресії мРНК і білка інфламасоми NLRP3 та CASP1, а також через зниження синтезу запальних цитокінів, як-от IL-1 β і IL-18 [86].

Було встановлено, що ресвератрол знижує рівень високорухливого білка групи B1 (high mobility group box 1, HMGB-1) у діабетичних мишей, а також суттєво запобігає розвитку фіброзу міокарда та ХЗНІ у цих моделей. Сигнальний шлях HMGB-1, який асоціюється із запальною реакцією та розвитком фіброзу міокарда, був ідентифікований як ключовий патогенетичний механізм. Отже, ресвератрол має потенціал поліпшення стану при діабетичній кардіоміопатії за рахунок інгібування активності сигнального шляху HMGB-1 [57].

3.1.1.4. Активация AMPK

AMPK виконує функцію «енергетичного датчика» у регуляції метаболізму енергії [87]. Ресвератрол здатен активувати AMPK та впливати на стан білків FOXO1 і PGC-1 α [88]. AMPK підвищує рівень NAD⁺ шляхом стимуляції його синтезу, що, у свою чергу, активує SIRT1 та низку пов'язаних з ним факторів [87]. Крім того, AMPK може сприяти експресії нікотинамід-фосфорибозилтрансферази (nicotinamide phosphoribosyltransferase, NAMPT), ключового ферменту біосинтезу NAD⁺, що опосередковано посилює активність SIRT1 [89]. Одночасно ресвератрол здатен активувати SIRT1, який, зі свого боку, додатково активує AMPK та печінкову кіназу B1 (liver kinase B1, LKB1) [90]. Також встановлено, що ресвератрол може стимулювати AMPK і SIRT1 шляхом інгібування активності PDE [73]. Є дані про те, що активація сигнального шляху PDE-cAMP-AMPK-SIRT1 із застосуванням ресвератролу може стати перспективним методом лікування ЦД 2-го типу [91].

3.1.1.5. Вплив на стан інсулінорезистентності

Ресвератрол може сприяти поліпшенню ІР через активацію сигнального шляху AMPK [92]. Дослідження показали, що ресвератрол здатний підсилювати передачу сигналів інсуліну навіть на етапі фосфорилювання субстрата інсулінового рецептора 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) [92]. Накопичено все більше доказів, що активація SIRT1 сприяє поліпшенню чутливості до інсуліну в печінці та жировій тканині, а також впливає на зниження ІР [93]. Окрім цього, ресвератрол захищає функціонування мітохондрій і поліпшує ІР у мишей із ожирінням завдяки підвищенню активності PGC-1 α [73]. Передбачається, що механізм дії ресвератролу в контексті поліпшення ІР може бути пов'язаний також із пригніченням транскрипції протеїн-тирозинфосфатази 1B (Protein tyrosine phosphatase 1B, PTP1B) [94]. Цей фермент є негативним регулятором і відіграє ключову роль у сигнальному шляху інсуліну [95]. Результати аналізу літератури щодо оцінки впливу ресвератролу на рівень глюкози в крові та поліпшення стану ІР показали,

що ресвератрол може значно знизити рівень глюкози в крові пацієнтів з ЦД 2-го типу і поліпшити чутливість до інсуліну [57].

3.1.1.6. Вплив на метаболізм глюкози

Відомо, що транспортер глюкози 4 (solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4, GLUT4) відіграє ключову роль у поглинанні глюкози клітинами скелетних м'язів. Збільшення поглинання глюкози, спричинене ресвератролом, також головним чином залежить від стимуляції експресії та транслокації GLUT4, а транслокація GLUT4 в основному спричинена транслокацією GLUT4 у жирових і м'язових клітинах із внутрішньоклітинної на клітинну мембрану [94]. Дослідження показали, що у мишей db/db (класична модель ІР у мишей із діабетом 2-го типу), яких годували ресвератролом, спостерігалось значне зростання поглинання глюкози і рівня GLUT4 [57]. Повідомлялося, що ресвератрол у поєднанні з інсуліном може поліпшити транслокацію GLUT4, а отже, засвоєння глюкози у щурів з діабетом більше, ніж при використанні окремо ресвератролу або інсуліну [54]. Ресвератрол сприяє збільшенню фосфорилювання AMPK завдяки активації або взаємодії з рецептором естрогену, що додатково посилює експресію та транслокацію GLUT4 і впливає на процес поглинання глюкози клітинами посмугованих м'язів [54, 94]. Окрім цього, ресвератрол поліпшує поглинання глюкози в посмугованих м'язових клітинах шляхом модуляції активності протеїнкінази C- θ (protein kinase C- θ , PKC- θ) або через активацію сигнального шляху PI3K-Akt [73, 96].

3.1.1.7. Індукція автофагії

Ресвератрол проявляє здатність зменшувати окисне пошкодження шляхом AMPK-залежного інгібування mTOR, а також впливає на регуляцію ОС й індукцію автофагії завдяки AMPK-опосередкованій активації фактора транскрипції EB (transcription factor EB, TFEB). Це сприяє формуванню та злиттю автофагосом із лізосомами і призводить до утворення автофагічних лізосом [97]. Крім того, ресвератрол пригнічує активність інфламасоми NLRP3 і стимулює експресію сигнального шляху AMPK-SIRT1. Це, у свою чергу, знижує рівень ключових білків сигнального шляху MAPK, що в результаті активує процеси автофагії. Отже, індукція автофагії під впливом ресвератролу визначається як основний механізм його захисної дії під час метаболічного стресу [54].

3.1.1.8. Регуляція ліпідного обміну

Ресвератрол відіграє важливу роль у метаболізмі ліпідів шляхом пригнічення експресії генів, пов'язаних із ліпогенезом *de novo* та депонуванням ліпідів. Зокрема, ресвератрол впливає на процеси накопичення ліпідів у печінці шляхом зміни експресії генів, пов'язаних із синтезом і транспортом жирних кислот [99]. Крім того, ресвератрол може посилити мітохондріальне окиснення та зменшити накопичення ліпідів у посмугованих м'язах [100]. Ресвератрол також активує PGC-1 α через сиг-

нальний шлях AMPK-SIRT1 і додатково активує PPAR [99]. Повідомляється, що, окрім печінки та посмугованих м'язів, ресвератрол також поліпшує метаболізм білої жирової тканини [54, 101].

Висновки

Ресвератрол є репрезентативним біоактивним продуктом, який демонструє багатогранну захисну дію щодо різних захворювань, зокрема серцево-судинних. Його терапевтичний потенціал особливо помітний у боротьбі з діабетичними ускладненнями завдяки складному механізму дії. Згідно з сучасними дослідженнями, ресвератрол впливає на організм через механізми антиоксидантного захисту, протизапальну дію, підтримку β-клітин підшлункової залози, оптимізацію роботи мітохондрій, регуляцію ліпідного обміну та стимулювання автофагії. Ця сполука проявляє антиоксидантні, протизапальні та антиглікемічні ефекти, які в сукупності полегшують перебіг діабетичних ускладнень. Завдяки впливу на різні сигнальні шляхи, зокрема SIRT1 і AMPK, ресвератрол здатен поліпшувати стан при ЦД 2-го типу та коморбідних ССЗ. Таким чином, включення ресвератролу до раціону можна розглядати як перспективний підхід до довготривалого контролю ЦД 2-го типу. Однак його використанню в клінічній практиці заважають низька біодоступність і дозозалежні ризики. Наявні дані підтверджують безпеку застосування ресвератролу в помірних дозах (< 2 г/день), проте питання тривалої безпеки та розробки оптимізованих систем доставки залишається відкритим [4, 8, 54]. Для успішного застосування необхідні подальші модифікації структури ресвератролу та створення лікарських форм із контрольованим вивільненням. Варто зазначити, що, попри позитивні ефекти перорального застосування ресвератролу на регуляцію процесів ОС та ХЗНІ при ЦД 2-го типу, клінічне використання потребує додаткових досліджень у рамках масштабних контрольованих випробувань. Тому для реалізації терапевтичного потенціалу ресвератролу необхідно усунути бар'єри між доклінічними результатами й практичним застосуванням через проведення ретельних клінічних досліджень і розробку інноваційних лікарських форм.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування МОН України за планом науково-дослідної роботи «Етіологія, патогенез, лікування та профілактика захворювань серцево-судинної, дихальної, ендокринної та травної систем у військових і цивільних» кафедри ендокринології ДНП «Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького» (номер держреєстрації 0125U000933).

Внесок авторів. Сергієнко В.О. — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; Гоцько М.Є. — концепція, написання тексту, редагування; Олійник А.Ю. — аналіз літератури, редагування; Сергієнко О.О. — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res.* 2020 May 22;126(11):1501-1525. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.315913.
2. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. In: Saldaña JR, editor. *Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues.* Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG; 2019. 825-850 pp. doi: 10.1007/978-3-030-11815-0_53.
3. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Features of Circadian Rhythms of Heart Rate Variability, Arterial Stiffness and Outpatient Monitoring of Blood Pressure in Diabetes Mellitus: Data, Mechanisms and Consequences. In: Sinha RP, editor. *Circadian Rhythms and Their Importance.* New York, NY: Nova Science Publishers; 2022. 279-341 pp. doi: 10.52305/GXME8274.
4. Liu J, Li K, Yi Z, Saqirile, Wang C, Yang R. Oxidative-Inflammatory Crosstalk and Multi-Target Natural Agents: Decoding Diabetic Vascular Complications. *Curr Issues Mol Biol.* 2025 Aug 4;47(8):614. doi: 10.3390/cimb47080614.
5. Yang W, Guo J, Song J, Guo S. Studies of Foxo1 over the Past 25 Years: Mechanisms of Insulin Resistance and Glucose Dysregulation. *Cells.* 2026 Jan 8;15(2):109. doi: 10.3390/cells15020109.
6. Blahova J, Martiniakova M, Babikova M, Kovacova V, Mondockova V, Omelka R. *Pharmaceutical Drugs and Natural Therapeutic Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus.* Pharmaceuticals (Basel). 2021 Aug 17;14(8):806. doi: 10.3390/ph14080806.
7. Chaachouay N. Synergy, Additive Effects, and Antagonism of Drugs with Plant Bioactive Compounds. *DDC.* 2025;4:4. doi: 10.3390/ddc4010004.
8. Ren ZQ, Zheng SY, Sun Z, et al. Resveratrol: Molecular Mechanisms, Health Benefits, and Potential Adverse Effects. *MedComm* (2020). 2025 Jun 11;6(6):e70252. doi: 10.1002/mco2.70252.
9. González P, Lozano P, Ros G, Solano F. Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections. *Int J Mol Sci.* 2023 May 27;24(11):9352. doi: 10.3390/ijms24119352.
10. Dilworth L, Stennett D, Facey A, Omoruyi F, Mohansingh S, Omoruyi FO. Diabetes and the associated complications: The role of antioxidants in diabetes therapy and care. *Biomed Pharmacother.* 2024 Dec;181:117641. doi: 10.1016/j.biopha.2024.117641.
11. Serhiyenko V, Serhiyenko A, Segin V, Serhiyenko L. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus.* 2022 Feb 17;6:11. doi: 10.20517/2574-1209.2021.83.
12. Roy B. Pathophysiological Mechanisms of Diabetes-Induced Macrovascular and Microvascular Complications: The Role of Oxidative Stress. *Med Sci.* 2025;13(3):87. doi: 10.3390/medsci13030087.
13. Peng L, Luo G, He W. Masterful macrophages: understanding and targeting activation dysfunction in diabetic wounds. *Burns Trauma.* 2025 Jan 21;13:tkaf003. doi: 10.1093/burnst/tkaf003.
14. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, editor. *Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health.* New York, NY: Nova Science Publishers; 2017. 79-154 pp.
15. Hong H, Guo Z, Ge J, Li H. Mitochondria-Associated Endoplasmic Reticulum Membranes in Health and Diseases. *MedComm* (2020). 2025 Sep 18;6(10):e70379. doi: 10.1002/mco2.70379.

16. Darwish R, Alcibahy Y, Abu-Sharia G, Butler AE. β -Cell Mitochondrial Dysfunction: Underlying Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies. *Cells*. 2025 Nov 26;14(23):1861. doi: 10.3390/cells14231861.
17. Zhang Z, Huang Q, Zhao D, Lian F, Li X, Qi W. The impact of oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction on diabetic microvascular complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 7;14:1112363. doi: 10.3389/fendo.2023.1112363.
18. 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.
19. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Mechanistic Insight into Oxidative Stress-Triggered Signaling Pathways and Type 2 Diabetes. *Molecules*. 2022 Jan 30;27(3):950. doi: 10.3390/molecules27030950.
20. Chen X, Shi C, He M, Xiong S, Xia X. Endoplasmic reticulum stress: molecular mechanism and therapeutic targets. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Sep 15;8(1):352. doi: 10.1038/s41392-023-01570-w.
21. Khalid M, Petroianu G, Adem A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. *Biomolecules*. 2022 Apr 4;12(4):542. doi: 10.3390/biom12040542.
22. Serhiyenko VA, Sehin VB, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal (Ukraine)*. 2024 Mar;20(1):58-67. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.
23. Zhou M, Zhang Y, Shi L, et al. Activation and modulation of the AGEs-RAGE axis: Implications for inflammatory pathologies and therapeutic interventions — A review. *Pharmacol Res*. 2024 Aug;206:107282. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107282.
24. Zgutka K, Tkacz M, Tomasiak P, Tarnowski M. A Role for Advanced Glycation End Products in Molecular Ageing. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 8;24(12):9881. doi: 10.3390/ijms24129881.
25. Cross K, Vetter SW, Alam Y, Hasan MZ, Nath AD, Leclerc E. Role of the Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE) and Its Ligands in Inflammatory Responses. *Biomolecules*. 2024 Dec 4;14(12):1550. doi: 10.3390/biom14121550.
26. Li W, Chen Q, Peng C, et al. Roles of the Receptor for Advanced Glycation End Products and Its Ligands in the Pathogenesis of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 5;26(1):403. doi: 10.3390/ijms26010403.
27. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023 Oct;97(10):2499-2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9.
28. Guo Q, Jin Y, Chen X, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Mar 4;9(1):53. doi: 10.1038/s41392-024-01757-9.
29. 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.
30. Kovoov E, Chauhan SK, Hajrasouliha A. Role of inflammatory cells in pathophysiology and management of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2022 Nov-Dec;67(6):1563-1573. doi: 10.1016/j.survophthal.2022.07.008.
31. Jarczak D, Nierhaus A. Cytokine Storm-Definition, Causes, and Implications. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct 3;23(19):11740. doi: 10.3390/ijms231911740.
32. Bender EC, Tareq HS, Suggs LJ. Inflammation: a matter of immune cell life and death. *npj Biomed Innov*. 2025;2:7. doi: 10.1038/s44385-025-00010-4.
33. Nie J, Zhou L, Tian W, et al. Deep insight into cytokine storm: from pathogenesis to treatment. *Signal Transduct Target Ther*. 2025 Apr 16;10(1):112. doi: 10.1038/s41392-025-02178-y.
34. Yue J, López JM. Understanding MAPK Signaling Pathways in Apoptosis. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 28;21(7):2346. doi: 10.3390/ijms21072346.
35. Serhiyenko V, Sehin V, Serhiyenko A. Vitamin B12, depression and type 2 diabetes (literature review). *Problems of Endocrine Pathology (Ukraine)*. 2025;82(4):54-69. Ukrainian. doi: 10.21856/j-PEP.2025.4.07.
36. 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.
37. Iova OM, Marin GE, Lazar I, et al. Nitric Oxide/Nitric Oxide Synthase System in the Pathogenesis of Neurodegenerative Disorders — An Overview. *Antioxidants (Basel)*. 2023 Mar 20;12(3):753. doi: 10.3390/antiox12030753.
38. Tsai KF, Chen YL, Chiou TT, et al. Emergence of SGLT2 Inhibitors as Powerful Antioxidants in Human Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jul 22;10(8):1166. doi: 10.3390/antiox10081166.
39. Antonioli G, de Moraes GR, da Costa RPN, de Campos GAR, Coelho F. Advances in Xanthine Oxidase Inhibition: A Review of Potential Bioactive Synthetic Compounds. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2025 Aug;358(8):e70079. doi: 10.1002/ardp.70079.
40. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and arterial hypertension. *Mіžnarodnij endokrinologічnij žurnal (Ukraine)*. 2021;17(2): 100-113. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573.
41. Wang X, Qi M, Yang L, et al. GLP-1 receptor agonists synergistic effects of metabolic reprogramming and cardioprotection. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2025 Oct 13;16:1614726. doi: 10.3389/fendo.2025.1614726.
42. Saha S, Buttari B, Panieri E, Profumo E, Saso L. An Overview of Nrf2 Signaling Pathway and Its Role in Inflammation. *Molecules*. 2020 Nov 23;25(22):5474. doi: 10.3390/molecules25225474.
43. Yoo S, Kim M, Bae JY, Lee SA, Koh G. Bardoxolone methyl inhibits ferroptosis through the Keap1-Nrf2 pathway in renal tubular epithelial cells. *Mol Med Rep*. 2025 Oct;32(4):267. doi: 10.3892/mmr.2025.13632.
44. Baird L, Yamamoto M. The Molecular Mechanisms Regulating the KEAP1-NRF2 Pathway. *Mol Cell Biol*. 2020 Jun 15;40(13):e00099-20. doi: 10.1128/MCB.00099-20.
45. Nangaku M, Kanda H, Takama H, Ichikawa T, Hase H, Akizawa T. Randomized Clinical Trial on the Effect of Bardoxolone Methyl on GFR in Diabetic Kidney Disease Patients (TSUBAKI Study). *Kidney Int Rep*. 2020 Apr 14;5(6):879-890. doi: 10.1016/j.ekir.2020.03.030.
46. Moradi-Marjaneh R, Paseban M, Sahebkar A. Natural products with SGLT2 inhibitory activity: Possibilities of application for the treatment of diabetes. *Phytother Res*. 2019 Oct;33(10):2518-2530. doi: 10.1002/ptr.6421.
47. Kaur G, Singh A, Arora G, et al. Synthetic heterocyclic derivatives as promising xanthine oxidase inhibitors: An overview. *Chem Biol Drug Des*. 2022 Sep;100(3):443-468. doi: 10.1111/cbdd.14109.
48. Sknepnek A, Miletić D, Stupar A, Salević-Jelić A, Nedović V, Cvetanović Kljakić A. Natural solutions for diabetes: the therapeutic

potential of plants and mushrooms. *Front. Nutr.* 2025;12:1511049. doi: 10.3389/fnut.2025.1511049.

49. Situmorang PC, Zuhra CF, Lutfia A, et al. Harnessing phytochemicals to combat diabetes: Insights into molecular pathways and therapeutic advances. *J Funct Foods.* 2025;128:106799. doi: 10.1016/j.jff.2025.106799.

50. 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.

51. Raina J Firdous A, Singh G, Kumar R, Kaur C. Role of polyphenols in the management of diabetic complications. *Phytomedicine.* 2024 Jan;122:155155. doi: 10.1016/j.phymed.2023.155155.

52. Rambaran TF. Nanopolyphenols: a review of their encapsulation and anti-diabetic effects. *SN Appl Sci.* 2020;2:1335. doi: 10.1007/s42452-020-3110-8.

53. Huang DD, Shi G, Jiang Y, Yao C, Zhu C. A review on the potential of Resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications. *Biomed Pharmacother.* 2020 May;125:109767. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109767.

54. Su M, Zhao W, Xu S, Weng J. Resveratrol in Treating Diabetes and Its Cardiovascular Complications: A Review of Its Mechanisms of Action. *Antioxidants (Basel).* 2022 May 30;11(6):1085. doi: 10.3390/antiox11061085.

55. Kaštelan S, Konjevoda S, Sarić A, et al. Resveratrol as a Novel Therapeutic Approach for Diabetic Retinopathy: Molecular Mechanisms, Clinical Potential, and Future Challenges. *Molecules.* 2025 Aug 4;30(15):3262. doi: 10.3390/molecules30153262.

56. Gao Y, Fu R, Wang J, Yang X, Wen L, Feng J. Resveratrol mitigates the oxidative stress mediated by hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats via Nrf2/HO-1 pathway. *Pharm Biol.* 2018 Dec;56(1):440-449. doi: 10.1080/13880209.2018.1502326.

57. Koushki M, Farahani M, Yekta RF, et al. Potential role of resveratrol in prevention and therapy of diabetic complications: a critical review. *Food Nutr Res.* 2024 Apr 30;68. doi: 10.29219/fnr.v68.9731.

58. Perico L, Remuzzi G, Benigni A. Sirtuins in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2024 May;20(5):313-329. doi: 10.1038/s41581-024-00806-4.

59. Ungurianu A, Zanfirescu A, Margina D. Sirtuins, resveratrol and the intertwining cellular pathways connecting them. *Ageing Res Rev.* 2023 Jul;88:101936. doi: 10.1016/j.arr.2023.101936.

60. Wu QJ, Zhang TN, Chen HH, et al. The sirtuin family in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2022 Dec 29;7(1):402. doi: 10.1038/s41392-022-01257-8.

61. Chen L, Wang BZ, Xie J, et al. Therapeutic effect of SIRT3 on glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head via intracellular oxidative suppression. *Free Radic Biol Med.* 2021 Nov 20;176:228-240. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.07.016.

62. Mamun AA, Shao C, Geng P, Wang S, Xiao J. Polyphenols Targeting NF- κ B Pathway in Neurological Disorders: What We Know So Far? *Int J Biol Sci.* 2024 Jan 27;20(4):1332-1355. doi: 10.7150/ijbs.90982.

63. Yang H, Wang F, Zhao P, et al. Black soybean peptide mediates the AMPK/SIRT1/NF- κ B signaling pathway to alleviate Alzheimer's-related neuroinflammation in lead-exposed HT22 cells. *Int J Biol Macromol.* 2025 Jan;286:138404. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2024.138404.

64. Dong W, Zhang K, Wang X, et al. SIRT1 alleviates Cd nephrotoxicity through NF- κ B/p65 deacetylation-mediated pyropto-

sis in rat renal tubular epithelial cells. *Sci Total Environ.* 2024 Jun 15;929:172392. doi: 10.1016/j.scitotenv.2024.172392.

65. Qin H, Zhang H, Zhang X, Zhang S, Zhu S, Wang H. Resveratrol protects intestinal epithelial cells against radiation-induced damage by promoting autophagy and inhibiting apoptosis through SIRT1 activation. *J Radiat Res.* 2021 Jul 10;62(4):574-581. doi: 10.1093/jrr/rrab035.

66. Wang X, Shen T, Lian J, et al. Resveratrol reduces ROS-induced ferroptosis by activating SIRT3 and compensating the GSH/GPX4 pathway. *Mol Med.* 2023 Oct 19;29(1):137. doi: 10.1186/s10020-023-00730-6.

67. Alageel A, Tomasi J, Tersigni C, et al. Evidence supporting a mechanistic role of sirtuins in mood and metabolic disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018 Aug 30;86:95-101. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.05.017.

68. Li KX, Ji MJ, Sun HJ. An updated pharmacological insight of resveratrol in the treatment of diabetic nephropathy. *Gene.* 2021 May 15;780:145532. doi: 10.1016/j.gene.2021.145532.

69. Tovar-Palacio C, Noriega LG, Mercado A. Potential of Polyphenols to Restore SIRT1 and NAD⁺ Metabolism in Renal Disease. *Nutrients.* 2022 Feb 3;14(3):653. doi: 10.3390/nu14030653.

70. Zhou R, Barnes K, Gibson S, Fillmore N. Dual-edged role of SIRT1 in energy metabolism and cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2024 Nov 1;327(5):H1162-H1173. doi: 10.1152/ajpheart.00001.2024.

71. Lu C, Zhao H, Liu Y, et al. Novel Role of the SIRT1 in Endocrine and Metabolic Diseases. *Int J Biol Sci.* 2023;19(2):484-501. doi: 10.7150/ijbs.78654.

72. Asadi S, Rahimi Z, Saidijam M, Shabab N, Goodarzi MT. Effects of Resveratrol on FOXO1 and FOXO3a Genes Expression in Adipose Tissue, Serum Insulin, Insulin Resistance and Serum SOD Activity in Type 2 Diabetic Rats. *Int J Mol Cell Med.* 2018 Summer;7(3):176-184. doi: 10.22088/IJMCM.BUMS.7.3.176.

73. Sun X, Cao Z, Ma Y, et al. Resveratrol attenuates dapagliflozin-induced renal gluconeogenesis via activating the PI3K/Akt pathway and suppressing the FoxO1 pathway in type 2 diabetes. *Food Funct.* 2021 Feb 15;12(3):1207-1218. doi: 10.1039/d0fo02387f.

74. Wang Z, Guo W, Yi F, et al. The Regulatory Effect of SIRT1 on Extracellular Microenvironment Remodeling. *Int J Biol Sci.* 2021 Jan 1;17(1):89-96. doi: 10.7150/ijbs.52619.

75. Buglio DS, Marton LT, Laurindo LF, et al. The Role of Resveratrol in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *J Med Food.* 2022 Aug;25(8):797-806. doi: 10.1089/jmf.2021.0084.

76. Mirzaei S, Mohammadi AT, Gholami MH, et al. Nrf2 signaling pathway in cisplatin chemotherapy: Potential involvement in organ protection and chemoresistance. *Pharmacol Res.* 2021 May;167:105575. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105575.

77. Xu S, Ilyas I, Little PJ, et al. Endothelial Dysfunction in Atherosclerotic Cardiovascular Diseases and Beyond: From Mechanism to Pharmacotherapies. *Pharmacol Rev.* 2021 Jul;73(3):924-967. doi: 10.1124/pharmrev.120.000096.

78. Godos J, Romano GL, Gozzo L, et al. Resveratrol and vascular health: evidence from clinical studies and mechanisms of actions related to its metabolites produced by gut microbiota. *Front. Pharmacol.* 2024;15:1368949. doi: 10.3389/fphar.2024.1368949.

79. Wang G, Song X, Zhao L, Li Z, Liu B. Resveratrol Prevents Diabetic Cardiomyopathy by Increasing Nrf2 Expression and Transcriptional Activity. *Biomed Res Int.* 2018 Mar 12;2018:2150218. doi: 10.1155/2018/2150218.

80. Yang Q, Han B, Li S, et al. The link between deacetylation and hepatotoxicity induced by exposure to hexavalent chromium. *J Adv Res.* 2021 Apr 8;35:129-140. doi: 10.1016/j.jare.2021.04.002.
81. Xin M, Wu H, Du Y, Liu S, Zhao F, Mou X. Synthesis and biological evaluation of resveratrol amide derivatives as selective COX-2 inhibitors. *Chem Biol Interact.* 2023 Aug 1;380:110522. doi: 10.1016/j.cbi.2023.110522.
82. Lee IT, Lin HC, Huang TH, et al. Anti-Inflammatory Effect of Resveratrol Derivatives via the Downregulation of Oxidative-Stress-Dependent and c-Src Transactivation EGFR Pathways on Rat Mesangial Cells. *Antioxidants (Basel).* 2022 Apr 25;11(5):835. doi: 10.3390/antiox11050835.
83. Fan X, Li X, Li J, et al. Polystyrene nanoplastics induce glycolipid metabolism disorder via NF- κ B and MAPK signaling pathway in mice. *J Environ Sci (China).* 2024 Mar;137:553-566. doi: 10.1016/j.jes.2023.02.040.
84. Zhu P, Jin Y, Sun J, Zhou X. The efficacy of resveratrol supplementation on inflammation and oxidative stress in type-2 diabetes mellitus patients: randomized double-blind placebo meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 Jan 13;15:1463027. doi: 10.3389/fendo.2024.1463027.
85. Chu H, Li H, Guan X, Yan H, et al. Resveratrol protects late endothelial progenitor cells from TNF- α -induced inflammatory damage by upregulating Krüppel-like factor-2. *Mol Med Rep.* 2018 Apr;17(4):5708-5715. doi: 10.3892/mmr.2018.8621.
86. Jiang J, Gu X, Wang H, Ding S. Resveratrol improves cardiac function and left ventricular fibrosis after myocardial infarction in rats by inhibiting NLRP3 inflammasome activity and the TGF- β 1/SMAD2 signaling pathway. *PeerJ.* 2021 May 28;9:e11501. doi: 10.7717/peerj.11501.
87. Chen J, Liu B, Yao X, et al. AMPK/SIRT1/PGC-1 α Signaling Pathway: Molecular Mechanisms and Targeted Strategies From Energy Homeostasis Regulation to Disease Therapy. *CNS Neurosci Ther.* 2025 Nov;31(11):e70657. doi: 10.1111/cns.70657.
88. Guan G, Chen Y, Dong Y. Unraveling the AMPK-SIRT1-FOXO Pathway: The In-Depth Analysis and Breakthrough Prospects of Oxidative Stress-Induced Diseases. *Antioxidants (Basel).* 2025 Jan 9;14(1):70. doi: 10.3390/antiox14010070.
89. An H, Jang Y, Choi J, Hur J, Kim S, Kwon Y. New Insights into AMPK, as a Potential Therapeutic Target in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease and Hepatic Fibrosis. *Biomol Ther (Seoul).* 2025 Jan 1;33(1):18-38. doi: 10.4062/biomolther.2024.188.
90. Huang Y, Lu J, Zhan L, et al. Resveratrol-induced Sirt1 phosphorylation by LKB1 mediates mitochondrial metabolism. *J Biol Chem.* 2021 Aug;297(2):100929. doi: 10.1016/j.jbc.2021.100929.
91. Li M, Ding L, Cao L, et al. Natural products targeting AMPK signaling pathway therapy, diabetes mellitus and its complications. *Front. Pharmacol.* 2025;16:1534634. doi: 10.3389/fphar.2025.1534634.
92. Varga K, Sikur N, Paszternák A, et al. Resveratrol restores insulin signaling and balances mitochondrial biogenesis and autophagy in streptozotocin-induced neurodegeneration in vitro. *Eur J Pharm Sci.* 2025 Sep 1;212:107202. doi: 10.1016/j.ejps.2025.107202.
93. Shan Y, Zhang S, Gao B, et al. Adipose Tissue SIRT1 Regulates Insulin Sensitizing and Anti-Inflammatory Effects of Berberine. *Front. Pharmacol.* 2020;11:591227. doi: 10.3389/fphar.2020.591227.
94. Bahramzadeh A, Bolandnazar K, Meshkani R. Resveratrol as a potential protective compound against skeletal muscle insulin resistance. *Heliyon.* 2023 Oct 30;9(11):e21305. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e21305.
95. Kołodziej-Sobczak D, Sobczak Ł, Łączkowski KZ. Protein Tyrosine Phosphatase 1B (PTP1B): A Comprehensive Review of Its Role in Pathogenesis of Human Diseases. *Int J Mol Sci.* 2024;25:7033. doi: 10.3390/ijms25137033.
96. Russo C, Valle MS, D'Angeli F, Surdo S, Malaguarnera L. Resveratrol and Vitamin D: Eclectic Molecules Promoting Mitochondrial Health in Sarcopenia. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 9;25(14):7503. doi: 10.3390/ijms25147503.
97. Zhou X, Yang J, Zhou M, et al. Resveratrol attenuates endothelial oxidative injury by inducing autophagy via the activation of transcription factor EB. *Nutr Metab (Lond).* 2019 Jul 2;16:42. doi: 10.1186/s12986-019-0371-6.
98. Meng X, Zhou J, Zhao CN, Gan RY, Li HB. Health Benefits and Molecular Mechanisms of Resveratrol: A Narrative Review. *Foods.* 2020 Mar 14;9(3):340. doi: 10.3390/foods9030340.
99. Wan Z, Hallajzadeh J. The Beneficial Effects of Resveratrol on Hepatocellular Carcinoma and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Modulation of Apoptosis, Autophagy, Inflammation, and Oxidative Stress. *Food Sci Nutr.* 2025 Jul 24;13(7):e70555. doi: 10.1002/fsn3.70555.
100. Yasmin T, Menon SN, Pandey A, et al. Resveratrol attenuates hepatic oxidative stress and preserves gut mucosal integrity in high-fat diet-fed rats by modulating antioxidant and anti-inflammatory pathways. *Sci Rep.* 2025;15:25162. doi: 10.1038/s41598-025-08450-z.
101. Kasprzak-Drozd K, Niziński P, Kasprzak P, et al. Does Resveratrol Improve Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD)? *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 27;25(7):3746. doi: 10.3390/ijms25073746.

Отримано/Received 02.03.2026

Рецензовано/Revised 12.06.2026

Прийнято до друку/Accepted 01.07.2026

Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Vice-Rector for Science, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; phone: +380 (98) 746-33-15; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Marta Hotsko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: martahtsko@ukr.net; phone: +380 (67) 380-89-45; <https://orcid.org/0000-0003-3490-6196>

Adrian Oliinyk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Prosthetic Dentistry, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: adis.rian@gmail.com; phone: +380 (63) 319-74-28; <https://orcid.org/0009-0002-0582-997X>

Alexandr Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; phone: +380 (67) 676-11-84; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

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

Information about funding. The article was prepared within the budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plan of research work "Etiology, pathogenesis, treatment and prevention of diseases of the cardiovascular, respiratory, endocrine and digestive systems in military and civilian populations" of the Department of Endocrinology of State non-profit enterprise "Danylo Halytsky Lviv National Medical University" (state registration number 0125U000933).

Authors' contribution. V.A. Serhiyenko — concept and design, text writing, editing; M.E. Hotsko — concept, writing the text, editing; A.Y. Oliinyk — literature analysis, editing; A.A. Serhiyenko — literature analysis, text writing, editing.

V.A. Serhiyenko, M.Ye. Hotsko, A.Yu. Oliinyk, A.A. Serhiyenko
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Resveratrol and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus (narrative review)

Abstract. The pathogenesis of cardiovascular diseases (CVD) in type 2 diabetes mellitus (T2DM) largely stems from an imbalance in the functioning of the interconnected axis “oxidative stress (OS) — low-grade chronic inflammation (LGCI)”. A synergistic approach to the regulation of OS and LGCI in T2DM using secondary metabolites of plant origin demonstrates significant advantages over traditional chemically synthesized drugs. Bioactive compounds, such as polyphenols, realize a multilevel regulatory potential due to synergistic effects. Resveratrol, a natural polyphenol, is of considerable interest due to its diverse biological activity, which includes anti-inflammatory, antioxidant, and geroprotective activity and several other properties. Resveratrol modulates critical signaling pathways, such as sirtuin 1 activation, which contributes to the attenuation of OS, LGCI, regulation of apoptosis, and stimulation of autophagy. The review summarizes the current data on the molecular mechanisms, therapeutic efficacy, and safety profile of resveratrol in T2DM, with an emphasis on the results of studies conducted in

recent years. Preclinical studies have demonstrated the potential of resveratrol in T2DM, CVD, and neurological diseases. This review emphasizes the therapeutic versatility of resveratrol and at the same time calls for careful pharmacokinetic optimization, standardized dosing protocols, and large-scale randomized controlled trials to confirm the efficacy and safety of resveratrol in T2DM. The main objective of the review is to analyze the importance of resveratrol in the treatment of CVD in patients T2DM. In addition, current trends are discussed, and promising areas for future research in this area are outlined. The search was conducted in Scopus, ScienceDirect (from Elsevier), and PubMed, including MEDLINE databases. The keywords used were “resveratrol”, “type 2 diabetes mellitus”, “cardiovascular disease”. To identify research results that could not be found during the online search, a manual search of the bibliography of publications was used.

Keywords: resveratrol; type 2 diabetes mellitus; cardiovascular diseases; narrative review

I.-A.V. Kondrat¹, V.A. Miskiv¹, M.M. Ostrovskiy¹, I.V. Melnyk¹, I.Y. Ivasiuk², N.Ya. Ivanochko¹, U.M. Dutchak¹, V.M. Ivanochko¹, V.M. Fedorak¹, M.O. Kulynych-Miskiv¹, V.M. Zhurakivskiy¹

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

² Vasyl Stefanyk Carpathian National University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Molecular and clinical aspects of the development of male infertility in diabetes mellitus (literature review)

Abstract. *Diabetes mellitus is one of the most common chronic diseases and is a significant factor adversely affecting male reproductive health. Experimental and clinical data accumulated in recent years indicate a significant role for metabolic disorders in the development of spermatogenesis disorders, hormonal imbalance and reduced fertility in men with diabetes mellitus. The aim of this review was to summarise current knowledge regarding the molecular mechanisms of diabetes-associated damage to the male reproductive system. A search for scientific publications was conducted in the Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library and Global Health databases for the period 2007–2025. A combination of keywords relating to diabetes mellitus, male infertility, spermatogenesis, oxidative stress, hypogonadism, Leydig and Sertoli cell function, as well as key molecular signalling pathways and epigenetic mechanisms was used to select the literature. The analysis included systematic reviews, meta-analyses, clinical and experimental studies. A review of the literature has shown that reproductive dysfunction in diabetes mellitus has a multifactorial nature and is associated with the development of oxidative stress, chronic inflammation, dysregulation of intracellular signalling pathways, activation of the advanced glycation end-products and their receptors (AGE/RAGE) system, enhanced testicular cell apoptosis and epigenetic changes. The NF- κ B, Nrf2, PI3K/Akt, AMPK and mTOR signalling pathways play a key role in these processes. The combination of these abnormalities contributes to reduced steroidogenic activity of the testes, impaired sperm parameters and the development of male infertility.*

Keywords: *diabetes mellitus; male infertility; reproductive function; spermatogenesis; oxidative stress; hypogonadism; testosterone*

At present, the protection of reproductive health is a priority direction for the medical sector worldwide, in accordance with the WHO resolution [1, 2]. According to statistical studies, approximately 20–25 % of all couples do not achieve the desired pregnancy within one year, despite having regular sexual intercourse and not using contraception [2]. Despite the desire to have a child, 3–4 % of all couples remain infertile until the end of their reproductive period. According to socio-scientific studies, the most common cause of infertility (39–40 % of cases) is female fertility disorders; male infertility is found in 20–30 % of cases;

combined female and male infertility occurs in 20–26 %, and in 10–15 % of infertile couples, the cause of infertility remains unidentified [3]. Other researchers report that in 40–50 % of infertile couples, childlessness is due to male infertility [3, 4].

Diabetes mellitus (DM) is steadily increasing according to updated data from the International Diabetes Federation. According to the 11th edition of the International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas, in 2024 there were approximately 589 million adults aged 20–79 living with diabetes worldwide, representing 11.1 % of the population

in this age group. It is projected that by 2050, the number of people with the condition will rise to 852.5 million (13.0 %). Approximately 252 million people are unaware of their condition, and over 3.4 million deaths in 2024 were linked to diabetes. Healthcare system expenditure on the treatment and prevention of diabetes has exceeded 1 trillion USD per year [5]. Statistical data also show diabetes incidence increasing by 5–7 % annually worldwide and doubling every 12–15 years, indicating a growing non-communicable epidemic [6].

The incidence of type 1 diabetes among children in Ukraine is on the rise, as confirmed by the results of national epidemiological surveys and data from international registries [7]. According to the Ukrainian Public Health Centre, as of 2025, over 1.3 million people with diabetes are officially registered in Ukraine, whilst around 600,000 people may be unaware that they have the condition [8].

A significant number of researchers point to an increase in the number of male patients with diabetes mellitus of childbearing age, and the prevalence of diabetes is closely linked to reduced fertility [3]. Currently, data from epidemiological studies are cause for concern, indicating a significant rise in diabetes among children and adolescents, leading to prolonged exposure to hyperglycemia and long-term complications [7, 8]. Researchers note that the early onset of type 2 diabetes in young people is more unfavourable, as it leads to a lower quality of life, as well as significant loss of β -cell function, and a substantial prevalence of this disease (31 %) among those aged 10–19 years [9]. Such epidemiological data indicate that diabetes often appears before the desire to have children.

Diabetes mellitus can lead to male infertility, as various authors have reported that this condition is associated with erectile dysfunction, retrograde ejaculation or anejaculation, and impaired spermatogenesis [10–12].

It is believed that the development of reproductive disorders in diabetes mellitus is caused by the combined effects of diabetic neuropathy, micro- and macroangiopathy, hormonal disturbances, oxidative stress and chronic low-grade inflammation [13–15].

Men with diabetes are diagnosed with hypogonadism more frequently than healthy men. It is worth noting that in type 2 diabetes, hypogonadism is found in more than 50 % of male patients [16]. The latter is of a mixed type, the pathogenetic mechanisms of which include components of primary (a reduction in the number of Leydig cells and their sensitivity to gonadotropin, ischemic testicular changes) and secondary (a reduction in luteinising hormone (LH) levels, increased aromatase activity) hypogonadism [17]. The main causes of hypogonadism in diabetes mellitus are disruption of the hypothalamic-pituitary-testicular axis, development of testicular dysfunction, and an imbalance in the function of the anterior pituitary regarding gonadotropin production [18]. In diabetes mellitus, “classic” types of hypergonadotropic and hypogonadotropic hypogonadism may also occur, as well as androgen receptor resistance [16]. In diabetes mellitus, hypogonadism arises against a background of metabolic disorders; therefore, the main pathophysiological

mechanism underlying its development is a disruption of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis via a feedback mechanism. Metabolic hypogonadism, unlike most organic forms of primary and secondary hypogonadism, is considered a potentially reversible condition. Correction of hyperglycemia, obesity and other metabolic disorders may be accompanied by partial or complete restoration of the function of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis [19]. The clinical manifestations of hypogonadism in men with diabetes are often non-specific and may be masked by symptoms of diabetes itself, obesity, metabolic syndrome or age-related changes. The most characteristic manifestations are reduced libido, erectile dysfunction, impaired fertility, increased fatigue, reduced vitality, irritability, depressive disorders, impaired concentration and cognitive function, sleep disturbances, hot flushes, gynaecomastia, and a reduction in lean body mass and muscle strength. Prolonged testosterone deficiency is associated with a reduction in bone mineral density, the development of osteopenia and osteoporosis, an increased risk of fractures, as well as adverse metabolic changes, including the development of metabolic syndrome [20–22].

Lower plasma testosterone increases the risk of most symptoms [21, 22]. Men with hypogonadism often develop many components of metabolic syndrome, such as obesity, hypertension, dyslipidaemia, impaired glucose regulation and insulin resistance [23]. Visceral obesity is typically associated with reduced testosterone levels [24]. Patients with type 2 diabetes also frequently exhibit low testosterone levels [25, 26], develop erectile dysfunction and reduced libido [20–22].

Recent studies show that hyperglycemia causes not only structural changes in spermatozoa but also epigenetic remodelling of germ cells. DNA methylation processes are disrupted, and the expression of microRNAs and long non-coding RNAs is altered, accompanied by impaired spermatogenesis, reduced sperm motility and increased sperm DNA fragmentation. Epigenetic alterations can be passed on to offspring and influence the metabolic programming of subsequent generations [27].

It has been established that the accumulation of advanced glycation end products (AGEs) and the activation of the RAGE receptor are among the key mechanisms of testicular damage in diabetes mellitus. AGEs induce the generation of reactive oxygen species, activate NF- κ B signalling, promote the release of pro-inflammatory cytokines, and trigger apoptosis in Sertoli and Leydig cells. This is accompanied by disruption of the blood-testis barrier and a reduction in testosterone synthesis [26, 27].

Review and meta-analysis data indicate that diabetes mellitus is associated with a statistically significant but moderate deterioration in key ejaculate parameters, specifically a reduction in ejaculate volume, sperm concentration and motility. At the same time, the average values of these parameters in most cases remain within the reference or borderline ranges, not typically reaching severe infertility levels [28–30]. Type 1 diabetes mellitus affects expression of genes involved in sperm DNA repair, leading to a high rate of nuclear DNA fragmentation, mitochondrial DNA deletion [31] with alterations in the

mitochondrial respiratory chain and a subsequent reduction in sperm motility.

It was proved that serum insulin levels affect sperm plasma membrane and acrosome [32, 33]. Therefore, during insulin resistance or insulin deficiency, spermatogenesis is altered, and changes are detected in testicular biopsies of patients with diabetes [10]. Diabetes potentially causes male infertility.

According to studies by R.A. Condorelli et al. [10, 30], men of reproductive age with type 1 and type 2 diabetes show a reduction in semen volume, sperm count and the number of motile sperm compared with healthy men. In patients with diabetes, a significant reduction in sperm viability was observed due to destructive changes caused by early and late apoptosis. According to a morpho-kinetic study of sperm, patients with type 2 diabetes had a higher percentage of sperm DNA fragmentation compared with patients with type 1 diabetes and the control group. The authors note that the observed changes in semen parameters did not correlate with HbA1c levels, but were associated with hormonal changes. Accordingly, luteinising hormone (LH) concentrations were elevated in individuals with type 2 diabetes compared with patients with type 1 diabetes and healthy controls, whereas serum testosterone concentrations were reduced in the type 2 diabetes group relative to the other groups. In contrast, follicle-stimulating hormone (FSH) levels showed no significant differences between diabetic patients and controls. The researchers also detected leukocytes in the testicular rete, vas deferens and ejaculate of men with diabetes, which were predominantly T-suppressor lymphocytes. The role of lymphocytes in semen is not only antimicrobial; they are involved in the apoptosis of immature or abnormal spermatozoa. The presence of these lymphocytes may improve sperm quality, as T-suppressor cells prevent the activation of T-helper lymphocytes against antigen-presenting cells, thereby reducing the production of antisperm antibodies and potential damage to spermatozoa. When examining oxidative stress indices, the mitochondrial concentration of superoxide anion was higher in patients with type 2 diabetes compared to those with type 1 diabetes. The authors propose that the reduced ejaculate volume observed in patients with type 1 diabetes results from impaired physiological contraction of the epididymis associated with mitochondrial dysfunction, which may further contribute to diminished sperm motility. Such changes are associated with increased oxidative stress, which may also alter other sperm parameters. In contrast, patients with type 2 diabetes were characterised by an aseptic inflammatory state and an elevated concentration of sperm leukocytes, which increases oxidative stress indices and disrupts normal sperm parameters, DNA integrity and sperm motility [10, 30, 34].

Diabetes mellitus and obesity are associated with excessive production of reactive oxygen species (ROS), which are considered to be one of the primary mechanisms of damage to the male reproductive system. Elevated levels of ROS are associated with reduced sperm concentration, motility and morphological quality [35–38].

Sh. Abbasihormozi et al. [39] conducted a study examining the relationship between antioxidant defence, reactive

oxygen species, cortisol and testosterone levels, and sperm motility in men with diabetes and obesity. They demonstrated that all men with obesity and diabetes had elevated levels of ROS in their semen. Hyperglycemia plays a key role in the development of diabetes complications due to excessive ROS production. The main source of endogenous ROS in sperm samples from men with obesity and diabetes is leukocytes, as well as impaired function of these cells. Increased ROS levels lead to disruption of the antioxidant defence system, resulting in the formation of free radicals, which play a key role in the development of male infertility. This study showed that the concentration of antioxidant defence markers in the semen of subfertile and infertile men with diabetes and obesity was lower than in the semen of healthy men [38, 40].

Furthermore, high levels of ROS in the semen of obese men cause damage to sperm DNA and, as a result, lead to sperm apoptosis and DNA fragmentation. After conducting a correlation analysis, the researchers found that almost all parameters of the sperm morphokinetic study (with the exception of sperm motility) were associated with ROS levels. Furthermore, men with diabetes and obesity were found to have elevated cortisol levels, and it has been demonstrated that, due to cross-links with the hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-ovarian axes, this leads to reduced testosterone production and disruption of spermatogenesis, and consequently to secondary hypogonadism and infertility [18, 39, 41].

Recent years have growing interest in molecular mechanisms underlying damage to the male reproductive system in diabetes mellitus. Chronic hyperglycaemia triggers multi-level pathophysiological processes, central to which is oxidative stress arising from the excessive production of reactive oxygen species and the depletion of antioxidant systems. Against this background, persistent endothelial and testicular dysfunction develops, along with the activation of pro-inflammatory signalling pathways (in particular NF- κ B), disruption of insulin- and PI3K/Akt-dependent intracellular signalling, induction of gonadal cell apoptosis, and epigenetic modifications, which may affect the quality of spermatogenesis and potentially have transgenerational consequences. Together, these mechanisms are considered to be the key pathophysiological basis for diabetes-associated reduced male fertility [42, 43].

A major underlying mechanism involves the activation of the transcription factor NF- κ B, which serves as a crucial mediator of chronic inflammatory processes. Increased formation of reactive oxygen species and advanced glycation end products (AGEs) stimulates NF- κ B-mediated expression of pro-inflammatory cytokines, particularly TNF- α , IL-1 β , and IL-6. This leads to damage to the blood-testis barrier, dysfunction of Sertoli and Leydig cells, and impaired spermatogenesis [38–41].

An important component of antioxidant defence is the Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) signalling pathway. Under physiological conditions, Nrf2 regulates the expression of antioxidant enzymes, including superoxide dismutase, catalase, heme oxygenase-1 and glutathione peroxidase. During prolonged hyperglycemia, Nrf2 activity is suppressed, which is accompanied by the accumulation of

reactive oxygen species and increased oxidative damage to the spermatogenic epithelium [44].

The PI3K/Akt signalling cascade plays a key role in the regulation of cellular metabolism. Under normal conditions, it ensures the proliferation and survival of Leydig and Sertoli cells, and supports steroidogenesis and spermatogenesis. Disruption of insulin signalling in diabetes mellitus is accompanied by inhibition of PI3K/Akt-dependent mechanisms, which contributes to the development of testicular cell apoptosis and reduced testosterone production [45].

Of particular interest is adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), which is the primary cellular sensor of energy homeostasis. In metabolic disorders, AMPK activity is reduced, leading to impaired energy supply to spermatogenesis and increased oxidative stress. Conversely, AMPK activation demonstrates a protective effect on testicular structure and function in experimental models of diabetes [46].

Closely linked to AMPK is the mTOR (mammalian target of rapamycin) signalling pathway, which regulates cell growth, protein synthesis and autophagy. Excessive activation of mTOR against a background of insulin resistance and metabolic stress may disrupt the differentiation processes of the spermatogenic epithelium and contribute to the progression of reproductive disorders [47].

Galectin-3 (LGALS3) is a key mediator of chronic inflammation and fibrosis, the expression of which increases in diabetes mellitus in both men and women. Current evidence shows that elevated levels of galectin-3 are associated with endothelial dysfunction, oxidative stress and the progression of micro and macrovascular complications of diabetes, which indirectly affects reproductive function through impaired steroidogenesis, microcirculation and tissue fibrosis of the reproductive organs. In men, this manifests as reduced function of Sertoli and Leydig cells and impaired spermatogenesis parameters, whereas in women, it manifests as impaired folliculogenesis and ovarian function. Thus, galectin-3 is considered a promising integrative biomarker of diabetes-associated reproductive dysfunction, reflecting a combination of inflammation, fibrosis and metabolic stress [48–50].

One of the ultimate consequences of oxidative stress is the initiation of the mitochondrial apoptotic pathway. This process is characterised by enhanced expression of the pro-apoptotic protein Bax together with reduced expression of the anti-apoptotic protein Bcl-2. Alterations in the Bax/Bcl-2 balance promote cytochrome C release from mitochondria, followed by activation of the caspase cascade [51].

Caspase-9 and caspase-3 play an important role in the development of apoptosis in spermatogenic cells. Caspase-9 is a key initiator of the mitochondrial pathway of apoptosis, whilst caspase-3 mediates cell death through the degradation of intracellular proteins and DNA fragmentation. Increased activity of these enzymes has been repeatedly demonstrated in experimental models of diabetic orchopathy [52].

A promising area of research is the study of the role of the nuclear receptor DAX-1 (dosage-sensitive sex reversal adrenal hypoplasia congenita critical region on the X chromosome gene 1). It has been established that insulin is capa-

ble of directly regulating DAX-1 expression in Leydig cells. Impaired insulin signalling in diabetes mellitus is accompanied by changes in the expression of steroidogenesis genes and a reduction in testosterone production, which may be mediated via DAX-1-dependent mechanisms [53].

The AGEs/RAGE system plays an important role in the pathogenesis of diabetic testicular damage. The accumulation of advanced glycation end-products and their interaction with the RAGE receptor activate intracellular signalling pathways of inflammation and oxidative stress, including NF- κ B-dependent mechanisms. Consequently, apoptosis is enhanced, the function of Sertoli and Leydig cells is impaired, and sperm quality is reduced [54].

Epigenetic mechanisms regulating spermatogenesis are of particular interest. It has been shown that in diabetes mellitus, the expression of a number of microRNAs involved in controlling the proliferation, differentiation and apoptosis of testicular cells is altered. In particular, miR-34c is involved in the regulation of spermatogenesis and sperm maturation, miR-21 is associated with inflammatory processes and cell survival, and miR-146a is one of the key regulators of the NF- κ B-dependent inflammatory response. Abnormal expression of these microRNAs is considered one of the potential mechanisms underlying the development of male infertility in diabetes mellitus [53–57].

Experimental studies modelling streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats have established a clear correlation between changes in the testis and its blood supply and the duration of the disease, as well as the progression of destructive changes in the convoluted seminiferous tubules, dystrophy or disintegration of spermatids and spermatocytes, stromal sclerosis, and disruption of the blood-testis barrier [58–60]. Changes in the testes occur against a background of remodelling of the gonadotropic endocrine cells of the adenohypophysis and disruption of the pituitary-testicular axis. Experimental diabetes mellitus causes acute aseptic destruction of the testes. Under such conditions, via a feedback mechanism, the hormonal activity of the gonadotropic endocrine cells of the anterior pituitary is activated, manifesting as the following morphological changes: light gonadotrophs resemble castration cells in their ultrastructural organisation; their nuclear-cytoplasmic index and the volumetric density of secretory granules within them increase. Concurrently, the functional overload of these cells ultimately leads to their destructive changes [27].

In streptozotocin-induced diabetes, the body weight and testicular weight of sexually mature rats are significantly reduced compared with control values. In the context of hyperglycemia, there is a reduction in blood levels of testosterone, 17- β -estradiol, progesterone and FSH. Such metabolic and hormonal changes lead to alterations in testicular histomorphology: a reduction in the diameter of the seminiferous tubules and the height of the spermatogenic epithelium, the appearance of edema in the interstitial tissue, a reduction in the sperm cell population and sperm motility with impaired spermatogenesis, and destructive changes in Sertoli and Leydig cells in diabetic rats [61, 62].

According to the scientific literature, diabetes mellitus impairs spermatogenesis, reduces sperm count and motility, and leads to a decrease in blood testosterone levels [10, 63,

64]. Some researchers point to a reduction in the diameter of the seminiferous tubules and thickening of their basal membrane in diabetic animals [27, 61].

An experiment on mice revealed low testosterone levels in experimental type 2 diabetes [65, 66]. The authors demonstrated that insulin binds directly to insulin receptors on the plasma membrane of Leydig cells and activates various phospho-insulin receptors, leading to upregulation of DAX-1 gene expression. Thus, insulin directly regulates testicular steroidogenesis by inducing DAX-1. Furthermore, insulin injection significantly induced testicular DAX-1 without a significant change in LH or FSH levels. Similarly, the expression levels of steroidogenesis genes were low, but, interestingly, DAX-1 levels were high in the testes of mice fed a high-fat diet. These results represent a novel mechanism by which spermatogenesis is influenced via Leydig cells. Thus, insulin-mediated induction of DAX-1 in testicular Leydig cells may be a key step in the regulation of serum sex hormone levels in insulin-resistant states [65].

The findings regarding the effect of ghrelin on the structure of the testes in rats with experimentally induced diabetes are particularly interesting, as scientists have demonstrated that this peptide hormone, which is produced by various tissues, possesses antioxidant properties [67, 68]. Experimental T2DM significantly reduces the body weight of rats and the weight of their testes, lowers plasma levels of insulin, FSH, LH and testosterone, as well as sperm count and motility, and reduces the activity of glutathione peroxidase, catalase and superoxide dismutase in the testes. At the same time, serum glucose and malondialdehyde levels in the testes increase significantly, alongside a deterioration in their histoarchitecture. Administration of ghrelin to diabetic rats led to a significant restoration of antioxidant defence parameters and testicular morphology. Thus, ghrelin has a potential protective role against pituitary dysfunction of the testes caused by diabetes mellitus, which is associated with its antioxidant properties and maintenance of glucose and insulin homeostasis [69].

Clinical and experimental researches indicate that metabolic changes in the testes in diabetes mellitus are directly linked to increased production of ROS [67–70]. It is also known that trace elements such as selenium (Se), zinc (Zn) and chromium (Cr) enhance fertility, promote normal growth and act as potent antioxidants that naturally reduce the retention of toxic metals in the body [71]. On the 60th day of experimental diabetes development, massive detachment of primary spermatocytes and spermatids was observed in the testes of rats. The number of Leydig cells was significantly reduced, whilst their histoultrastructure remained normal. The concentrations of Se, Zn and Cr in the testes of the studied rats with diabetes mellitus were significantly lower than in the control group, whilst a significant decrease in the activity of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase and insulin in blood plasma was observed. Alongside this, an increase in blood malondialdehyde and glucose levels was observed. Taking into account the results obtained, the authors concluded that in insulin-dependent diabetes mellitus, changes in hormone levels prevent the accumulation of certain trace elements

in both the testes and subcellular fractions, which in turn leads to increased production of reactive oxygen species and reduces the activity of enzymes in the antioxidant system [70–72].

Conclusions

Thus, recent studies indicate that the development of male infertility in diabetes mellitus is associated with the complex interaction of the NF- κ B, Nrf2, PI3K/Akt, AMPK and mTOR, activation of the AGEs/RAGE system, dysregulation of apoptosis via Bax/Bcl-2 and caspases, as well as epigenetic changes. Further investigation of these molecular mechanisms opens up prospects for the development of new approaches to the prevention and treatment of diabetes-associated male infertility.

References

1. Erlandsson K, Maricherda V, Klymanska L, Klos L, Haletska I, Klimanska M, Drobot D, et al. Integrating sexual and reproductive health in higher education and healthcare services in Ukraine: A sustainable initiative for empowering war-affected youth. *Sex Reprod Healthc.* 2025 Mar;43:101060. doi: 10.1016/j.srhc.2024.101060.
2. Barone B, Amicuzi U, Tammaro S, Olivetta M, Stizzo M, Musone M, et al. Male Infertility: A Comprehensive Review of Urological Causes and Contemporary Management. *J Clin Med.* 2026 Jan 5;15(1):397. doi: 10.3390/jcm15010397.
3. Salmanov AG, Vitiuk AD, Kovalyshyn OA, Baksheev SM, Kutytska TV, Korniyenko SM, Rud VO. Prevalence and risk factors of infertility in Ukraine: results a multicenter study (2019–2021). *Wiad Lek.* 2022;75(5 pt 2):1234–1241. doi: 10.36740/WLek202205202.
4. O'Shaughnessy PJ. Hormonal control of germ cell development and spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2014;29:55–65. doi: 10.1016/j.semdb.2014.02.010.
5. Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, Sajjadi SF, Tomic D, James S, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2026;14(2):149–156. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00299-2.
6. Yu X, Kan C, Zhang K, Zhang X, Ren J, Chen J, et al. Global epidemiology and burden of type 2 diabetes in adults aged 55 and older: insights from 1990 to 2021. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2025 Aug 10;16:20420188251362011. doi: 10.1177/20420188251362011.
7. International Diabetes Federation. Diabetes data and prevalence in Ukraine. Brussels: International Diabetes Federation; 2024. Available from: <https://diabetesatlas.org/data-by-location/country/ukraine/>.
8. Public Health Center of Ukraine. Diabetes: how to take control of the disease and live a full life. Kyiv: Public Health Center of Ukraine; 2025. Available from: <https://phc.org.ua/news/cukroviy-diabet-yak-uzlyati-khvorobu-pid-kontrol-i-zhiti-povnocinno> (in Ukrainian).
9. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(1):69–80. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30186-9.
10. Condorelli RA, La Vignera S, Mongioi LM, Alamo A, Calogero AE. Diabetes mellitus and infertility: different pathophysiological effects in type 1 and type 2 on sperm function. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:268. doi: 10.3389/fendo.2018.00268.

11. He Z, Yin G, Li QQ, Zeng Q, Duan J. Diabetes Mellitus Causes Male Reproductive Dysfunction: A Review of the Evidence and Mechanisms. *In Vivo*. 2021 Sep-Oct;35(5):2503-2511. doi: 10.21873/invivo.12531.
12. Delbarba A, Anelli V, Bambini F, Buoso C, Facondo P, Gatta E, et al. Type 1 diabetes mellitus and sperm quality: A case-control study. *Andrology*. 2025 Feb;13(2):208-216. doi: 10.1111/andr.13681.
13. Jangir RN, Jain GC. Diabetes mellitus induced impairment of male reproductive functions: a review. *Curr Diabetes Rev*. 2014;10(3):147-157. doi: 10.2174/1573399810666140606111745.
14. Nna VU, Bakar ABA, Bahiyah A, Ahmad A, Eleazu CO, Mohamed M. Oxidative stress, NF- κ B-mediated inflammation and apoptosis in the testes of streptozotocin-induced diabetic rats: combined protective effects of Malaysian propolis and metformin. *Antioxidants (Basel)*. 2019;8(10):465. doi: 10.3390/antiox8100465.
15. Zhurakivska OYa, Bodnarchuk YV, Kostitska IO, Kindrativ EO, Andriiv AV, Zhurakivskiy VM, et al. Morphofunctional characteristics of the liver of rats in early development of streptozotocin-induced diabetes mellitus using cluster analysis. *Probl Endocr Pathol*. 2021;75(1):84-96. doi: 10.21856/j-PEP.2021.1.11.
16. Agarwal PK, Singh P, Chowdhury S, Sharma SK, Majumdar A, Shah P, et al. A study to evaluate the prevalence of hypogonadism in Indian males with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocr Metab*. 2017;21(1):64-70. doi: 10.4103/2230-8210.196008.
17. Beatrice A, Dutta D, Kumar M, Siddegowda K, Sinha S, Ray S, et al. Testosterone levels and type 2 diabetes in men: current knowledge and clinical implications. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2014;7:481-486. doi: 10.2147/DMSO.S50777.
18. Zhurakivska OYa, Zherdova NM, Oliynyk RP, Pobigun NG, Kostytska IO, Zhurakivskiy VM, et al. Evidence of apoptosis in parvocellular nuclei of the hypothalamus in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Probl Endocr Pathol*. 2021;4:94-104. doi: 10.21856/j-PEP.2021.4.13.
19. Tajar A, Huhtaniemi IT, O'Neill TW, et al. Characteristics of androgen deficiency in late-onset hypogonadism: results from the European Male Aging Study (EMAS). *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1508-1516. doi: 10.1210/jc.2011-2725.
20. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(5):1715-1744. doi: 10.1210/jc.2018-00229.
21. Wu FCW, Tajar A, Beynon JM, Pye SR, Silman AJ, Finn JD, et al. Identification of late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men. *N Engl J Med*. 2010;363(2):123-135. doi: 10.1056/NEJMoa0911101.
22. Isidori AM, Aversa A, Calogero A, et al. Adult- and late-onset male hypogonadism: the clinical practice guidelines of the Italian Society of Andrology and Sexual Medicine (SIAMS) and the Italian Society of Endocrinology (SIE). *J Endocrinol Invest*. 2022 Dec;45(12):2385-2403. doi: 10.1007/s40618-022-01859-7.
23. Tsujimura A, Miyagawa Y, Takezawa K, Okuda H, Fukuhara S, Kiuchi H, et al. Is low testosterone concentration a risk factor for metabolic syndrome in healthy middle-aged men? *Urology*. 2013;82(4):814-819. doi: 10.1016/j.urology.2013.06.023.
24. Antonio L, Wu FCW, O'Neill TW, et al. Associations between sex steroids and the development of metabolic syndrome: a longitudinal study in European men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(4):1396-1404. doi: 10.1210/jc.2014-4184.
25. Brand JS, Rovers MM, Yeap BB, Schneider HJ, Tuomainen TP, Haring R, et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin and the metabolic syndrome in men: an individual participant data meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(7):e100409. doi: 10.1371/journal.pone.0100409.
26. Cheung KK, Luk AOY, So WY. Testosterone level in men with type 2 diabetes mellitus and related metabolic effects: a review of current evidence. *J Diabetes Investig*. 2015;6(2):112-123. doi: 10.1111/jdi.12288.
27. Huang R, Chen J, Guo B, Jiang C, Sun W. Diabetes-induced male infertility: potential mechanisms and treatment options. *Mol Med*. 2024;30(1):11. doi: 10.1186/s10020-023-00771-x.
28. Zhong O, Ji L, Wang J, Lei X, Huang H. Association of diabetes and obesity with sperm parameters and testosterone levels: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2021 Oct 16;13(1):109. doi: 10.1186/s13098-021-00728-2.
29. Salas-Huetos A, Maghsoumi-Norouzabad L, James ER, Carrell DT, Aston KI, Jenkins TG, et al. Male adiposity, sperm parameters and reproductive hormones: An updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Obes Rev*. 2021 Jan;22(1):e13082. doi: 10.1111/obr.13082.
30. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, Calogero AE. Diabetes mellitus and sperm parameters. *J Androl*. 2012;33(2):145-153. doi: 10.2164/jandrol.111.013193.
31. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, D'Agata R, Salemi M, Calogero AE. High levels of lipid peroxidation in semen of diabetic patients. *Andrologia*. 2012;44(1):565-570. doi: 10.1111/j.1439-0272.2011.01228.x.
32. Maresch CC, Stute DC, Alves MG, Oliveira PF, de Kretser DM, Linn T. Diabetes-induced hyperglycemia impairs male reproductive function: a systematic review. *Hum Reprod Update*. 2017;24(1):86-105. doi: 10.1093/humupd/dmx033.
33. Sorrentino FS, Matteini S, Bonifazzi C, Sebastiani A, Parmeggiani F. Diabetic retinopathy and endothelin system: microangiopathy versus endothelial dysfunction. *Eye (Lond)*. 2018;32(7):1157-1163. doi: 10.1038/s41433-018-0032-4.
34. Kocdor P, Kaya S, Erdil M, Cureoglu S, Paparella MM, Adams ME. Vascular and neuroepithelial histopathology of the saccule in humans with diabetes mellitus. *Otol Neurotol*. 2016;37(5):553-557. doi: 10.1097/MAO.0000000000001018.
35. Wagner H, Cheng JW, Ko EY. Role of reactive oxygen species in male infertility: An updated review of literature. *Arab J Urol*. 2017 Dec 8;16(1):35-43. doi: 10.1016/j.aju.2017.11.001.
36. Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman LK. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(1):105-117. doi: 10.1002/oby.20083.
37. Aitken RJ, Gibb Z, Baker MA, Drevet JR, Gharagozloo P. Causes and consequences of oxidative stress in spermatozoa. *Reprod Fertil Dev*. 2016;28(1-2):1-10. doi: 10.1071/RD15325.
38. Bui AD, Sharma R, Henkel R, Agarwal A. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility. *Andrologia*. 2018;50(8):e13012. doi: 10.1111/and.13012.
39. Abbasihormozi SH, Babapour V, Kouhkan A, Niasari-Naslaji A, Afraz K, Zolfaghary Z, et al. Stress hormone and oxidative stress biomarkers link obesity and diabetes with reduced fertility potential. *Cell J*. 2019;21(3):307-313. doi: 10.22074/cellj.2019.6339.
40. Darbandi M, Darbandi S, Agarwal A, Sengupta P, Durairajanayagam D, Henkel R, et al. Reactive oxygen species and male reproductive hormones. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16:87. doi: 10.1186/s12958-018-0406-2.

41. Pergialiotis V, Prodromidou A, Frountzas M, Korou LM, Vlachos GD, Perrea D. Diabetes mellitus and functional sperm characteristics: a meta-analysis of observational studies. *J Diabetes Complications*. 2016;30(6):1167-1176. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.04.002.
42. Dena SM, Adeleye AO, Mohlala K, Langa BC. The impact of diabetes mellitus-related oxidative stress on male fertility: a review. *J Diabetes*. 2025;17(10):e70157. doi: 10.1111/1753-0407.70157.
43. Agarwal A, Rana M, Qiu E, AlBunni H, Bui AD, Henkel R. Role of oxidative stress, infection and inflammation in male infertility. *Andrologia*. 2018;50(11):e13126. doi: 10.1111/and.13126.
44. Durairajanayagam D. Lifestyle causes of male infertility. *Arab J Urol*. 2018 Feb 13;16(1):10-20. doi: 10.1016/j.aju.2017.12.004.
45. Deng CY, Lv M, Luo BH, Zhao SZ, Mo ZC, Xie YJ. The Role of the PI3K/AKT/mTOR Signalling Pathway in Male Reproduction. *Curr Mol Med*. 2021;21(7):539-548. doi: 10.2174/1566524020666201203164910.
46. Rahman MA, Harrath AH, Jalouli M, et al. Targeting AMPK Networks for Male Reproductive Health: Mechanisms and Emerging Therapies. *Cells*. 2026 Apr 29;15(9):808. doi: 10.3390/cells15090808.
47. Moreira BP, Oliveira PF, Alves MG. Molecular Mechanisms Controlled by mTOR in Male Reproductive System. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 2;20(7):1633. doi: 10.3390/ijms20071633.
48. Zhurakivska O, Bagaylyuk L, Kostytska I, Miskiv V, Zhurakivskyi V, Diachuk O, et al. The role of galectin-3 in disruption of ovarian function during diabetes mellitus and stress. *Reprod Health Woman*. 2025;5:58-64. doi: 10.30841/2708-8731.5.2025.337950.
49. Li Y, Zhou Z, Li T. Emerging roles of Galectin-3 in diabetes and diabetes complications: a snapshot. *Rev Endocr Metab Disord*. 2022;23:569-577. doi: 10.1007/s11154-021-09704-7.
50. Sciacchitano S, Lavra L, Morgante A, et al. Galectin-3: One Molecule for an Alphabet of Diseases, from A to Z. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):379. doi: 10.3390/ijms19020379.
51. Ding GL, Liu Y, Liu ME, Pan JX, Guo MX, Sheng JZ, et al. The effects of diabetes on male fertility and epigenetic regulation during spermatogenesis. *Asian J Androl*. 2015;17(6):948-953. doi: 10.4103/1008-682X.150844.
52. Chen H, Ge RS, Zirkkin BR. Leydig cells: from stem cells to aging. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;306(1-2):9-16. doi: 10.1016/j.mce.2009.01.023.
53. Wang P, Zhang S, Lin S, Lv Z. Melatonin ameliorates diabetic hyperglycaemia-induced impairment of Leydig cell steroidogenic function through activation of SIRT1 pathway. *Reprod Biol Endocrinol*. 2022 Aug 12;20(1):117. doi: 10.1186/s12958-022-00991-6.
54. Mallidis C, Agbaje I, Rogers D, Glenn J, McCullough S, Atkinson AB, et al. Distribution of the receptor for advanced glycation end products in the human male reproductive tract: prevalence in men with diabetes. *Hum Reprod*. 2007;22(8):2169-2177. doi: 10.1093/humrep/dem156.
55. Abu-Halima M, Hammadeh M, Schmitt J, Leidinger P, Keller A, Meese E, et al. Altered microRNA expression profiles of human spermatozoa in male infertility. *Fertil Steril*. 2013;99(5):1249-1255. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.11.054.
56. Tang Q, Zhang Y, Yue L, Ren H, Pan C. Ssc-MiR-21-5p and Ssc-MiR-615 Regulates the Proliferation and Apoptosis of Leydig Cells by Targeting SOX5. *Cells*. 2022 Jul 21;11(14):2253. doi: 10.3390/cells11142253.
57. Barutta F, Corbetta B, Bellini S, et al. MicroRNA 146a is associated with diabetic complications in type 1 diabetic patients from the EURODIAB PCS. *J Transl Med*. 2021 Nov 25;19(1):475. doi: 10.1186/s12967-021-03142-4.
58. Yayla M, Binnetoğlu D. Experimental Approaches to Diabetes Mellitus. *Eurasian J Med*. 2022 Dec;54(Suppl 1):145-153. doi: 10.5152/eurasianjmed.2022.22304.
59. Alves MG, Martins AD, Rato L, Moreira PI, Socorro S, Oliveira PF. Molecular mechanisms beyond glucose transport in diabetes-related male infertility. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(5):626-635. doi: 10.1016/j.bbdis.2012.12.005.
60. Alves MG, Martins AD, Cavaco JE, Socorro S, Oliveira PF. Diabetes, insulin-mediated glucose metabolism and Sertoli/blood-testis barrier function. *Tissue Barriers*. 2013;1(2):e23992. doi: 10.4161/tisb.23992.
61. Kianifard D, Sadrkhanlou RA, Hasanazadeh S. The ultra-structural changes of Sertoli and Leydig cells following streptozotocin-induced diabetes. *Iran J Basic Med Sci*. 2012;15(1):623-635.
62. Kondrat I-A.V., Zhurakivska O.Ya. Age features of testicular morphological changes in diabetes mellitus. *Deutscher Wissenschafts-herold*. 2021;1:58-64. doi: 10.19221/2021110.
63. Korejo NA, Wei Q, Zheng K, Mao D, Korejo RA, Shah AH. Contemporaneous effects of diabetes mellitus and hypothyroidism on spermatogenesis and immunolocalization of claudin-11 inside seminiferous tubules of mice. *BMC Dev Biol*. 2018;18:15. doi: 10.1186/s12861-018-0160-3.
64. Pankiv V, Yuzvenko T, Kobylak N, Pankiv I. Correction of Androgen Deficiency in Men with Type 2 Diabetes. *Rev Recent Clin Trials*. 2022;17(1):34-39. doi: 10.2174/1574887116666211202155304.
65. Ahn SW, Gang GT, Kim YD, Ahn RS, Harris RA, Lee CH. Insulin directly regulates steroidogenesis via induction of the orphan nuclear receptor DAX-1 in testicular Leydig cells. *J Biol Chem*. 2013;288(22):15937-15946. doi: 10.1074/jbc.M112.432351.
66. Özdemir O, Akalin PP, Baspinar N, Hatipoglu F. Pathological changes in the acute phase of streptozotocin-induced diabetic rats. *Bull Vet Inst Pulawy*. 2009;53:783-790.
67. Coskun ZM, Sancak O, Karatug A, Turka N, Yanardag R, Bolkent S, et al. Regulation of oxidative stress and somatostatin, cholecystokinin, apelin gene expressions by ghrelin in stomach of newborn diabetic rats. *Acta Histochem*. 2013;115(7):697-704. doi: 10.1016/j.acthis.2013.02.002.
68. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Gurianov V, Pankiv V, et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *EClinicalMedicine*. 2024 Dec 15;79:103008. doi: 10.1016/j.eclim.2024.103008.
69. Ibrahim MN, Asalah AK, Abd-Alaleem DI, Moursi SMM. Effect of ghrelin on testicular functions in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Int J Diabetes Res*. 2013;2(6):101-111. doi: 10.5923/j.diabetes.20130206.03.
70. Kanter M, Aktas C, Erboga M. Protective effects of quercetin against apoptosis and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rat testis. *Food Chem Toxicol*. 2012;50:719-725. doi: 10.1016/j.fct.2011.11.007.
71. Kanter M, Aktas C, Erboga M. Curcumin attenuates testicular damage, apoptotic germ cell death, and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Nutr Food Res*. 2012;56:1506-1516. doi: 10.1002/mnfr.201200170.
72. Asmat U, Abad K, Ismail K. Diabetes mellitus and oxidative stress: a concise review. *Saudi Pharm J*. 2016;24(5):547-553. doi: 10.1016/j.jsps.2015.03.013.

Received 20.05.2026

Revised 14.08.2026

Accepted 17.08.2026 ■

Information about authors

Ivan-Andrii V. Kondrat, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pathological Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: lilia_kondrat@ukr.net; phone: +380 (67) 887-31-40; <https://orcid.org/0000-0003-3284-7057>

Vasyl A. Miskiv, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: miskivv@gmail.com; phone: +380 (97) 921-79-69; <https://orcid.org/0000-0002-3924-1544>

Mykola M. Ostrovskiy, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: dr.ostrovskiy@gmail.com; phone: +380 (50) 990-93-33; <https://orcid.org/0009-0005-9258-1504>

Ivan V. Melnyk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgical Diseases, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: imelnik_64@ukr.net; phone: +380 (95) 518-76-04; <https://orcid.org/0000-0002-2585-6134>

Iryna Y. Ivasiuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Rehabilitation and Morphology, Vasyl Stefanyk Carpathian National University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: iryna.ivasuk@cnu.edu.ua; phone: +380 (97) 661-56-94; <https://orcid.org/0000-0002-8583-6872>

Nataliia Ya. Ivanochko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgical Diseases, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nivanochko@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0002-2226-4691>

Uliana M. Dutchak, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: udutchak@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (66) 732-10-52; <https://orcid.org/0000-0002-3715-5650>

Vasyl M. Ivanochko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Human Anatomy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: vivanochko@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (66) 687-76-45; <https://orcid.org/0000-0002-1010-9400>

Volodymyr M. Fedorak, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatric Surgery with a Course in Clinical Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: fvm75@ukr.net; phone: +380 (67) 176-17-69; <https://orcid.org/0000-0003-4607-0496>

Mariana O. Kulynych-Miskiv, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology with a Course in Occupational Diseases, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: mariana.kulynychmiskiv@gmail.com; phone: +380 (96) 741-54-47; <https://orcid.org/0000-0001-6091-5438>

Viktor M. Zhurakivskiy, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology named after Professor I.D. Lanovoy, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: zhurakivskiy_v@ukr.net; phone: +380 (50) 373-56-96; <https://orcid.org/0000-0002-8628-5507>

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

Information about funding. This study received funding within the framework of the grant "Features of the Pathomorphogenesis of Some Organs of the Nervous and Reproductive Systems in Diabetes and Its Correction under Chronic Stress" (state registration number 0121U113918), implemented with financial support from the Ministry of Health of Ukraine, with the implementation period spanning 2022–2024.

Authors' contribution. I.-A. Kondrat — conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, resources methodology, writing original draft, supervision, project administration; V. Miskiv — conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, resources methodology, visualization, writing original draft, project administration; M. Ostrovskiy, I. Melnyk, I. Ivasiuk, N. Ivanochko, U. Dutchak, V. Ivanochko, V. Fedorak, M. Kulynych-Miskiv, V. Zhurakivskiy — conceptualization, data curation, formal analysis, investigation, resources methodology, visualization, writing original draft.

Кондрат І.-А.В.¹, Міськів В.А.¹, Островський М.М.¹, Мельник І.В.¹, Івасюк І.Й.², Іваночко Н.Я.¹,
Дутчак У.М.¹, Іваночко В.М.¹, Федорак В.М.¹, Кулинич-Міськів М.О.¹, Жураківський В.М.¹

¹ Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

² Карпатський національний університет імені Василя Стефаника, м. Івано-Франківськ, Україна

Молекулярно-клінічні аспекти розвитку чоловічої безплідності при цукровому діабеті (огляд літератури)

Резюме. Цукровий діабет належить до найпоширеніших хронічних захворювань і є важливим чинником, що негативно впливає на чоловіче репродуктивне здоров'я. Накопичені за останні роки експериментальні й клінічні дані свідчать про суттєву роль метаболічних порушень у формуванні розладів сперматогенезу, гормонального дисбалансу та зниження фертильності у чоловіків із цукровим діабетом. Метою цього огляду було узагальнення сучасних відомостей щодо молекулярних механізмів діабет-асоційованого ушкодження чоловічої репродуктивної системи. Пошук наукових публікацій проводили в базах даних Scopus, Web of Science Core Collection, PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Library та Global Health за період 2007–2025 років. Для відбору літератури використовували комбінації ключових слів, що стосувалися цукрового діабету, чоловічої безплідності, сперматогенезу, оксидативного стресу, гіпогонадизму, функціонування клітин Лейдіга та Сертолі, а також основних молекулярних сигналь-

них шляхів та епігенетичних механізмів. До аналізу включали систематичні огляди, метааналізи, клінічні й експериментальні дослідження. Результати аналізу літератури показали, що порушення репродуктивної функції при цукровому діабеті мають багатофакторний характер і пов'язані з розвитком оксидативного стресу, хронічного запалення, дисрегуляцією внутрішньоклітинних сигнальних каскадів, активацією системи кінцевих продуктів глікування та їх рецепторів (AGE/RAGE), посиленням апоптозу клітин яєчка й епігенетичними змінами. Важливу роль у цих процесах відіграють сигнальні шляхи NF-κB, Nrf2, PI3K/Akt, AMPK та mTOR. Сукупність зазначених порушень призводить до зниження стероїдогенної активності сім'яників, погіршення показників сперми та розвитку чоловічої безплідності.

Ключові слова: цукровий діабет; чоловіча безплідність; репродуктивна функція; сперматогенез; оксидативний стрес; гіпогонадизм; тестостерон

УДК 378.147.016:615

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.22.6.2026.1769>

Денисенко О.І., Перепічка М.П., Гаєвська М.Ю.,
Бродовська Н.Б., Степан Н.А., Сторожук М.В.
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Міждисциплінарні аспекти викладання дерматовенерології: роль ендокринопатій у патогенезі дерматозів

Резюме. Підвищення рівня професійної підготовки медичних фахівців є пріоритетним завданням закладів вищої медичної освіти. Важливим розділом підготовки здобувачів медичної освіти є вивчення аспектів дерматовенерології. На сучасному етапі зростає кількість пацієнтів із хронічними дерматозами, що мають тяжкий клінічний перебіг, що обґрунтовує необхідність з'ясування ймовірних патогенетичних чинників його обтяження. Згідно з сучасними науковими дослідженнями, ендокринопатії відіграють вагому, нерідко домінуючу роль у патогенезі багатьох захворювань шкіри як інфекційного, так і неінфекційного характеру. Водночас багато ендокринопатій проявляється специфічними чи неспецифічними змінами шкіри, виявлення яких часто сприяє ранній діагностиці ендокринних порушень у таких пацієнтів. Таким чином, між дерматовенерологією та ендокринологією є численні міждисциплінарні зв'язки, знання яких є актуальною темою як для клінічної практики, так і для педагогічного процесу під час підготовки здобувачів медичної освіти. У статті розглянуто клінічні прояви ендокринопатій на шкірі, а також дані наукових досліджень із визначення впливу ендокринних порушень на розвиток та перебіг дерматозів, зокрема результати власних досліджень співробітників кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету, присвячених вивченню ролі тиреопатій у патогенезі алергодерматозів та вугрів звичайних (акне) у жителів Чернівецької області — біогеохімічного регіону з природним дефіцитом йоду. Наведені результати досліджень вказують на важливість міждисциплінарної співпраці між дерматологами та ендокринологами, а також необхідність володіння фаховою інформацією про роль ендокринопатій при дерматозах та змінах шкіри і слизових оболонок медичними фахівцями різних спеціальностей, зокрема лікарями загальної практики — сімейної медицини, стоматологами, педіатрами тощо. Все це обґрунтовує актуальність вивчення ролі ендокринопатій при дерматозах та міжпредметної інтеграції цих знань при викладанні дерматовенерології та ендокринології як на додипломному етапі підготовки здобувачів медичної освіти, так і під час післядипломного навчання лікарів на циклах безперервного професійного зростання, що в цілому забезпечить підготовку висококваліфікованих компетентних медичних фахівців, здатних своєчасно виявляти ендокринні порушення при дерматологічній патології та сприяти підвищенню якості надання медичної допомоги населенню країни.

Ключові слова: дерматози; ендокринопатії; тиреопатії; дерматовенерологія; ендокринологія; освітній процес; міждисциплінарність

Вступ

Актуальним завданням закладів медичної освіти в умовах реформування медичної галузі країни є підвищення якості професійного навчання медичних фахівців для підготовки висококваліфікованих конкурентоспроможних лікарів практичної охорони

здоров'я [1]. Важливим аспектом надання населенню кваліфікованої медичної допомоги є міждисциплінарний підхід до обстеження й ведення пацієнтів [2, 3], що повинно враховуватися і в освітньому процесі при підготовці медичних фахівців у закладах медичної освіти [4].

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

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

Для кореспонденції: Денисенко Ольга Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри дерматовенерології, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: denysenko.olga@bsmu.edu.ua; тел.: +380 (50) 527-94-34

For correspondence: Olha Denysenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: denysenko.olga@bsmu.edu.ua; phone: +380 (50) 527-94-34

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

Важливим етапом підготовки майбутніх медичних працівників різних спеціальностей є вивчення аспектів дерматовенерології з огляду на значну поширеність інфекційних та неінфекційних захворювань шкіри [5, 6], а також те, що шкірні зміни часто є проявами соматичних захворювань, зокрема ендокринної патології, які, у свою чергу, можуть бути важливими патогенетичними чинниками виникнення та хронізації дерматозів і обтяженого їх перебігу [7, 8].

Основна частина

Останніми роками, згідно з клінічними спостереженнями, реєструється збільшення кількості пацієнтів з хронічними захворюваннями шкіри та/чи тяжким ускладненим їх перебігом, що негативно впливає на психоемоційний стан хворих, знижує якість їх життя, працездатність і соціальну активність та обґрунтовує необхідність проведення комплексного обстеження пацієнтів для визначення можливих етіопатогенетичних чинників обтяженого клінічного перебігу захворювань шкіри [9–11].

Відповідно до сучасних наукових досліджень, більшість захворювань і патологічних змін шкіри мають поліпатогенетичний характер, при цьому ендокринні порушення відіграють важливу, а нерідко й провідну роль у їх виникненні та перебігу [12–14], що визначає тісні міжпредметні інтеграційні зв'язки між дерматовенерологією та ендокринологією та актуальність висвітлення цих аспектів в освітньому процесі при підготовці здобувачів медичної освіти різного рівня та фаху.

Важливим аспектом викладання дерматовенерології для підготовки висококваліфікованих медичних фахівців як на додипломному, так і на післядипломному етапах освіти є висвітлення під час лекцій, практичних і семінарських занять міждисциплінарних зв'язків між дерматологічною патологією та ендокринопатіями. Міждисциплінарний підхід дозволить медичним фахівцям у майбутній практичній діяльності поліпшити розуміння механізмів розвитку шкірних захворювань, забезпечити весь спектр їх діагностики та терапії, що в цілому сприятиме підвищенню рівня надання населенню країни спеціалізованої медичної допомоги.

Викладачі кафедри дерматовенерології насамперед акцентують увагу здобувачів освіти, що шкіра часто є «дзеркалом» вісцеральної патології, зокрема ендокринних порушень. Одними з найпоширеніших загальних шкірних проявів при ендокринопатіях є ксероз (сухість) шкіри, гіперпигментації, зміни нігтів і волосся тощо, водночас ендокринні зміни часто є одним із вагомих механізмів виникнення та хронізації інфекційних та неінфекційних дерматозів [15–17]. Особливо актуальним при обстеженні пацієнтів є урахування регіональної ендокринної патології, зокрема високого ризику розвитку тиреопатій у біогеохімічних регіонах із природним дефіцитом йоду та селену, одним з яких є Чернівецька область [18].

Зі здобувачами освіти більш детально розглядаються можливі зміни та захворювання шкіри при конкретних нозологічних формах ендокринопатій. Так, у випадку цукрового діабету шкірні прояви включають сухість і свербіж шкіри, кандидоз шкіри і слизових оболонок, бактеріальні інфекції (фолікуліти, фурункульоз, ектима тощо), діабетичну дермопатію, ліпоїдний некробіоз, ліподистрофію після ін'єкцій інсуліну, кільцеподібну гранульому, ксантоми тощо, розвитку яких сприяють порушення мікроциркуляції, вуглеводного та інших видів обміну, формування вторинного імунodefіциту тощо [15, 19, 20]. Останніми роками дослідження вітчизняних і зарубіжних авторів вказують на обтяження клінічного перебігу низки хронічних дерматозів (псоріаз, акне дорослих, андрогенетична алопеція тощо) на тлі розвитку у пацієнтів метаболічного синдрому, який, зокрема, включає ожиріння та інсулінорезистентність [21–24], при цьому встановлено взаємозв'язок між наявністю у пацієнтів метаболічного синдрому та тяжкістю клінічного перебігу псоріазу [13, 25, 26].

Важливу роль у підтримці гомеостазу організму та забезпеченні нормального функціонування всіх органів і систем, зокрема шкіри, відіграє гіпофізарно-тиреοїдна система, а у випадку тиреопатій виникають різноманітні зміни шкіри та її похідних. Так, дерматологічними проявами гіпертиреозу можуть бути: підвищена пітливість та вологість шкіри (гіпергідроз), еритема долонь, гіперпигментації, стоншення волосся та дифузна алопеція волоссяної ділянки голови, оніходистрофії у вигляді оніхолізу та інших змін нігтьової пластинки, претибіальна мікседема тощо. Стан гіпотиреозу у пацієнтів може супроводжуватися сухістю та мармуровістю шкіри, мікседематозними набряками, випадінням волосся тощо. Причиною таких змін є посилення чи пригнічення обмінних процесів у шкірі та пігментоутворення, зміни функціональної активності залоз шкіри, порушення росту волосся тощо. Наявність у пацієнтів автоімунного тиреοїдиту часто поєднується з вітіліго через зміни імунної реактивності організму та розвиток системних автоімунних процесів [15, 27]. Знання дерматологічних ознак тиреопатій дозволяє дерматовенерологу, лікарю загальної практики — сімейної медицини, педіатру чи іншим фахівцям запідозрити наявність змін функціональної активності щитоподібної залози ще на ранніх стадіях та направити пацієнта на консультацію до ендокринолога.

Також під час підготовки здобувачів освіти на лекціях та практичних заняттях вказується обтяжувальний вплив тиреопатій на клінічний перебіг хронічних дерматозів. Оскільки Чернівецька область є одним із біогеохімічних регіонів із природним дефіцитом йоду і селену та високим ризиком розвитку тиреопатій [18], співробітники кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету провели наукові дослідження з метою вивчення впливу порушень функціонального стану гіпофізарно-тиреοїдної системи на перебіг найбільш поширених хронічних захворювань шкіри — алергічних дерматозів та ву-

грової хвороби (акне). Під час обстеження пацієнтів зміни функціонального стану щитоподібної залози було виявлено у 44–52 % пацієнтів з різними нозологічними формами алергодерматозів (дерматит алергічний, дерматит атопічний, екзема) та у 45 % пацієнтів з акне, при цьому виявлено їх взаємозв'язок із тяжкістю клінічного перебігу шкірного захворювання. За результатами проведених досліджень захищено докторську дисертацію на тему: «Вплив ритмічної діяльності щитоподібної залози на показники про- й антиоксидантної систем крові у хворих на алергодерматози» (Денисенко О.І., 2007 р.) та кандидатську дисертацію на тему: «Комплексне лікування хворих на вугрову хворобу в йододефіцитному регіоні» (Карвацька Ю.П., 2016 р.) [18, 28, 29]. Слід зазначити, що результати наукових досліджень співробітники кафедри активно впроваджують в освітній процес зі здобувачами освіти та у медичну практику, а також представляють наукові доробки на міждисциплінарних науково-практичних конференціях.

Водночас здобувачам освіти наголошується на ролі інших порушень гормонального статусу в організмі, зокрема: стан гіперандрогенії є однією з головних патогенетичних ланок розвитку акне, себореї, андрогенетичної форми алопеції чи гірсутизму; гіперкортицизм проявляється стероїдними акне, пурпуровими смугами та атрофією шкіри; при гіпоестрогенії у пацієнок можуть виникати сухість і тріщини на стопах (кератодермія клімактерична Хастхаузена), рожеві вугри (розацеа) тощо; гіпокортицизм часто супроводжується сухістю шкіри, стріями, гіперпігментаціями шкірних складок тощо, а також може бути одним із чинників хронізації запальних захворювань шкіри [15, 30]. За наявності таких змін шкіри чи ускладненого перебігу дерматозів пацієнти обов'язково потребують міждисциплінарного підходу, який включає консультації як дерматовенеролога, так і ендокринолога.

Для кращого засвоєння здобувачами освіти тематичного матеріалу викладачі кафедри застосовують різноманітні освітні методи [5, 31] та сучасні технічні засоби навчання з широкою демонстрацією тематичного фотоілюстративного матеріалу. На важливість міжпредметної інтеграції знань із дерматовенерології та ендокринології вказується як під час читання лекцій та проведення практичних занять, присвячених етіопатогенезу захворювань шкіри, так і при розгляді конкретних нозологічних форм інфекційних та неінфекційних дерматозів, у патогенезі яких важливе значення мають ендокринні порушення. Під час лекцій та практичних занять широко використовуються тематичні клінічні кейси із демонстрацією взаємозв'язку між патологією шкіри та ендокринними захворюваннями, обговоренням складних клінічних випадків тощо. Також міжпредметна інтеграція між дерматологією та ендокринологією знаходить відображення при створенні тестових завдань та клінічних фотоілюстрованих ситуаційних задач, які використовуються для поточного та заключного контролю знань студентів та атестації лікарів-інтернів та лікарів-слухачів. Аспекти міжпредметної взаємодії висвітлюються і під час підготовки

лікарями-інтернами наукових робіт та представлення ними тематичних доповідей на щорічній підсумковій конференції лікарів-інтернів області, що в цілому сприяє підвищенню їх фахового рівня та формуванню висококваліфікованих лікарів з мультидисциплінарним мисленням та підходом до обстеження та лікування профільних пацієнтів.

Висновки

Підвищення рівня професійної підготовки медичних фахівців є актуальним завданням закладів вищої медичної освіти. Важливим розділом підготовки здобувачів медичної освіти є оволодіння знаннями з дерматовенерології, що передбачає ефективну інтеграцію міждисциплінарних зв'язків. На сучасному етапі зростає кількість пацієнтів із хронічними й ускладненими дерматозами, що обґрунтовує актуальність з'ясування патогенетичних чинників їх обтяженого перебігу.

Згідно з сучасними дослідженнями, ендокринопатії відіграють вагомий роль у патогенезі багатьох захворювань шкіри, водночас ендокринні порушення проявляються характерними змінами шкіри, своєчасне виявлення яких сприяє ранній діагностиці ендокринної патології. Це засвідчує важливість міждисциплінарної співпраці між дерматологами та ендокринологами, а також обґрунтовує актуальність висвітлення ролі ендокринопатій при дерматозах у процесі викладання дерматовенерології як на дипломному етапі підготовки здобувачів медичної освіти, так і під час післядипломного навчання лікарів на циклах безперервного професійного зростання, що в цілому забезпечить підготовку висококваліфікованих медичних фахівців та підвищить якість надання медичної допомоги населенню країни.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

Внесок авторів. Денисенко О.І. — автор ідеї статті, загальне керівництво, робота з текстом, редагування; Перепічка М.П., Степан Н.А. — аналіз літератури, робота з текстом; Гаєвська М.Ю., Бродовська Н.Б., Сторожук М.В. — робота з текстом.

Список літератури

1. Венгрович О.З., Тимків І.В., Козінчук Г.В. та ін. Сучасна медична освіта: виклики, потреби, можливості. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2025;24(3):90–94. doi: 10.24061/1727-4338.XXIV.3.93.2025.14.
2. Дячук М.Д. Інтеграція як модель трансформації системи охорони здоров'я у відповідь на кризові події. *Буковинський медичний вісник*. 2026;30(2):135–141. doi: 10.24061/2413-0737.30.2.118.2026.22.
3. World Health Organization. Integrating health services [Internet]. Geneva: WHO; 2018 [cited 2026 March 08]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/primary-health-care-conference/linkages.pdf>.

4. Дікал М.В., Чернюх О.Г., Кончук Т.Г., Білоус В.В. Міждисциплінарна інтеграція як складова у підготовці до інтегрованого тестового іспиту «КРОК 1». Буковинський медичний вісник. 2025;29(1):148-153. doi: 10.24061/2413-0737.29.1.113.2025.23.
5. Степаненко В.І., Іванов С.В., Свирид С.Г. та ін. Застосування цифрових технологій і штучного інтелекту у вивченні клінічних дисциплін, зокрема дерматовенерології, у закладах вищої медичної освіти: сучасний стан та перспективи (огляд). Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2026;2:59-73. doi: 10.30978/UJDVK2026-2-59.
6. Волкославська В.М., Белостоцький Ю.Б. Захворюваність на інфекційні дерматози в Україні в 2000–2023 роках. Дерматологія та венерологія. 2024;3:19-21. doi: 10.33743/2308-1066-2024-3-19-21.
7. Цубанова Н.А., Дембіцька Е.С. Кореляційний аналіз взаємозв'язку хронічних дерматозів із соматичною патологією та обґрунтування детоксикаційної терапії. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2026;2:36-47. doi: 10.30978/UJDVK2026-2-36.
8. Pektas SD, Cinar N, Duman DD, et al. The relationship among androgens, insulin resistance and ghrelin polymorphisms in post-adolescent male patients with severe acne vulgaris. *Postępy Dermatol Alergol.* 2020;37(5):800-809. doi: 10.5114/ada.2020.100492.
9. Дашко М.О., Сизон О.О., Чаплик-Чижо І.О. Оцінка впливу психоемоційних, нейроендокринних, метаболічних та імунологічних змін на клінічний перебіг акне після перенесеного COVID-19. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2024;2:10-17. doi: 10.30978/UJDVK2024-2-10.
10. Запольський М.Е., Лебедюк М.М., Маринюк Г.С. та ін. Характеристика інфекційних ускладнень при середньотяжких та тяжких формах атопічного дерматиту. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2024;1:4-9. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-4.
11. Запольський М.Е., Лебедюк М.М., Ніточко О.І. та ін. Аналіз факторів, що ускладнюють клінічний перебіг вугрової хвороби. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2023;3:19-24. doi: 10.30978/UJDVK2023-3-19.
12. Туркевич С.А., Рудник Т.І., Іванюшко-Назарко Н.В. Особливості перебігу поверхневого кандидозу шкіри на тлі змін вуглеводного обміну. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2023;3:4-8. doi: 10.30978/UJDVK2023-3-4.
13. Chan AA, Li H, Li W, et al. Association between baseline insulin resistance and psoriasis incidence: the women's health initiative. *Arch Dermatol Res.* 2022;314:869-880. doi: 10.1007/s00403-021-02298-9.
14. Syzon OO, Dashko MO, Vozniak IYa, Ivanuyshko-Nazarko NV. Role of certain immune-endocrine parameters in the pathogenesis of psoriatic arthritis. *Ukr J Dermatol Venerol Cosmetol.* 2024;4:17-22. doi: 10.30978/UJDVK2024-4-17.
15. Мурзіна Е.О. Шкірні прояви ендокринних порушень. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2012;1:79-84. <https://kiai.com.ua/ua/archive/2012/1/pages-79-84/shkirni-proyavi-endokrinnih-porushen>.
16. Das A, Datta D, Kassir M, et al. Acanthosis nigricans: a review. *J Cosmet. Dermatol.* 2020;19(8):1857-1865. doi: 10.1111/jocd.13544. PMID: 32516476.
17. Lee T-H, Wu Ch-H, Chen M-L, et al. Risk of psoriasis in patients with polycystic ovary syndrome: a national population-based cohort study. *J Clin Med.* 2020;9(6):1947. doi: 10.3390/jcm9061947.
18. Karvatska YuP, Denysenko OI. Clinical results of complex therapy of patients with acne — residents of iodine deficiency region. *Клінічна та експериментальна патологія.* 2021;20(1):80-86. doi: 10.24061/1727-4338.XX.1.75.2021.12.
19. Diehl C. Skin disorders in patients with diabetes mellitus: a review. *Ukr J Dermatol Venerol Cosmetol.* 2021;3(82):54-65. doi: 10.30978/UJDVK2021-3-54.
20. Lyons AB, Shabeeb N, Nichol CL, et al. Emerging medical treatments for hidradenitis suppurativa. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020;83(2):554-562. doi: 10.1016/j.jaad.2020.04.009.
21. Болотна Л.А., Сариан О.І., Ємченко Я.О. Інсулінорезистентність та хронічні запальні дерматози. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2024;1(92):61-68. doi: 10.30978/UJDVK2024-1-61.
22. Ambalal SM. Metabolic syndrome and skin: Interactions and implications. *Ind J Dermatol.* 2022;67(2):138-145. PMID: 36092223 PMID: PMC9455100.
23. Qiu Y, Zhou X, Fu S, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between metabolic syndrome and androgenetic alopecia. *Acta Dermatol Venereol.* 2022;102:adv00645. doi: 10.2340/actadv.v101.1012.
24. Sadowska-Przytcka A, Gruszczynska M, Ostafowska A, et al. Insulin resistance in the course of acne — literature review. *Postępy Dermatol Alergol.* 2022;39(2):231-238. doi: 10.5114/ada.2021.107101.
25. Ємченко Я.О., Іщейкін К.О., Кайдашев І.П., Гайдучок І.Г. Піоглітазон у лікуванні хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби та аліментарного ожиріння. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2021;1:5-14. doi: 10.30978/UJDVK2021-1-73.
26. Паньків І.В. Інсулінорезистентність у хворих на псоріаз. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;17(7):570-574. doi: 10.22141/2224-0721.17.7.2021.244973.
27. Cohen B, Cadesky A, Jaggi S. Dermatologic manifestations of thyroid disease: a literature review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 May 12;14:1167890. doi: 10.3389/fendo.2023.1167890.
28. Денисенко О., Гулей Л., Гаєвська М. та ін. Наукові здобутки кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету: історичні віхи та сучасність (2010–2020 рр.). Актуальні питання суспільних наук та історії медицини. Спільний українсько-румунський науковий журнал. (АПСНІМ). 2020;4:11-15. <https://e-apsnim.bsmu.edu.ua/article/view/2411-6181.4.2020.214>.
29. Денисенко О.І., Перепічка М.П., Гаєвська М.Ю. та ін. Історичні віхи та здобутки кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету (до 80-річчя заснування кафедри). Клінічна та експериментальна патологія. 2025;24(2):99-105. doi: 10.24061/1727-4338.XXIV.2.92.2025.15.
30. Chen S, Xie X, Zhang G, Zhang Y. Comorbidities in androgenetic alopecia: a comprehensive review. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2022;12:2233-2247. doi: 10.1007/s13555-022-00799-7.
31. Литинська Т.О., Василевська М.О., Степаненко В.І. Використання симуляційних методів навчання в дерматовенерології. Сучасний підхід до викладання дисципліни. Український журнал дерматології, венерології, косметології. 2025;1(96):54-59. doi: 10.30978/UJDVK2025-1-54.

Отримано/Received 02.07.2026

Рецензовано/Revised 10.08.2026

Прийнято до друку/Accepted 17.08.2026 ■

Information about authors

Oliha Denysenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Dermatovenereology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: denysenko.olga@bsmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0001-6656-8596>

Mikchajlo Perepichka, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: perepichka.myhajlo@bsmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-8143-4489>

Maryna Hayevska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Dermatovenereology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: hajevska.maryna@bsmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0001-8051-9395>

Nadiia Brodovska, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: brodovska.nadiia@bsmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0002-2938-1789>

Nataliia Stepan, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: natalya_stepan@ukr.net; <http://orcid.org/0000-0003-1692-6177>

Maryna Storozhuk, PhD in Medicine, Assistant of the Department of Dermatovenereology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: storozhuk.maryna@bsmu.edu.ua; <http://orcid.org/0000-0001-5153-6815>

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.

Authors' contribution. O.I. Denysenko — author of the idea of the article, general management, working with the text, editing; M.P. Perepichka, N.A. Stepan — literature analysis, working with the text; M.Yu. Hayevska, N.B. Brodovska, M.V. Storozhuk — working with the text.

*O.I. Denysenko, M.P. Perepichka, M.Yu. Hayevska, N.B. Brodovska, N.A. Stepan, M.V. Storozhuk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

Interdisciplinary aspects of teaching dermatovenereology: the role of endocrine pathology in the pathogenesis of dermatoses

Abstract. Increasing the level of professional training of medical specialists is a priority task of higher medical educational institutions. An important part of training medical students is learning the aspects of dermatovenereology. Currently, the number of patients with chronic dermatoses with severe clinical course is increasing, which substantiates the need to identify probable pathogenic factors of its aggravation. According to modern scientific research, endocrinopathies play a significant, often dominant, role in the pathogenesis of many skin diseases of both infectious and non-infectious nature. At the same time, many endocrinopathies are manifested by specific or non-specific changes in the skin, the detection of which often contributes to their early diagnosis in these patients. Hence, there are numerous interdisciplinary links between dermatovenereology and endocrinology. Their knowledge is a relevant topic for both clinical practice and pedagogical process during the training of medical students. The article reviews the clinical manifestations of endocrinopathies on the skin, as well as the results of scientific research to determine the influence of endocrine disorders on the development and course of dermatoses. In particular, the research carried out by the staff of the Department of Dermatovenereology of Bukovinian State Medical University considered the role of thyroid pathology

in the pathogenesis of allergic dermatoses and acne vulgaris among the residents of Chernivtsi region, a biogeochemical region with natural iodine deficiency. The results of the studies presented are indicative of the importance of interdisciplinary cooperation between dermatologists and endocrinologists, as well as the need for medical professionals of various specialties, including general practitioners, family doctors, dentists, pediatricians, etc., to have information about the role of endocrine pathology in the development of dermatoses and changes in the skin and mucous membranes. All this substantiates the relevance of studying endocrine pathology in dermatoses and interdisciplinary integration of knowledge in teaching dermatovenereology and endocrinology. Such an approach is important at the undergraduate stage and during postgraduate training of medical professionals including cycles of continuing professional development. In general, it will ensure training of highly qualified competent medical specialists capable of timely detecting endocrine disorders in dermatological pathology and improving the quality of medical care provided to the population of the country.

Keywords: dermatoses; endocrinopathies; thyroid pathology; dermatovenereology; endocrinology; educational process; interdisciplinarity



L-ТИРОКСИН

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

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

- Удосконалений, захищений патентом препарат левотироксину натрію для лікування гіпотиреозу^{5, 6*}
- Висока стабільність у будь-якому кліматі протягом 3 років^{5, 6}
 - Збільшення температури зберігання до 30 °C і терміну зберігання до 3 років¹⁻⁴
 - Фольгований блістер¹⁻⁴
- Жодних додаткових застережень для пацієнтів^{1-4, 7, 8}
 - Немає допоміжних речовин, які потребують спеціального маркування (лактози, натрію, манітолу та інших)^{1-4, 6}
- Без компонентів тваринного походження¹⁻⁴
- Таблетку можна розділити на рівні дози¹⁻⁴



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

Скорочена інформація про лікарські засоби L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ / L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/02 і № UA/8133/01/01; L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03; L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04; L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05.

Діючі речовини: 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг, 75 мкг, 125 мкг, 150 мкг (відповідно). **Показання.** Доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози, профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози, замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології, супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреодектомії - для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану - для доз 50 мкг, 75 мкг, 100 мкг; як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії - для доз 100 мкг та 150 мкг. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату; нелікований гіпертиреоз будь-якого походження; нелікована недостатність кори надиркових залоз; нелікована гіпофізарна недостатність; гострий інфаркт міокарда; гострий міокардит; гострий панкреатит; одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу в період вагітності. **Побічні реакції.** Дуже часто і часто: прискорене серцебиття, безсоння, головний біль, гіпертиреоз, тахікардія, нервозність. **Спосіб застосування та дози.** Індивідуальну добову дозу препарату визначати на підставі результатів лабораторних аналізів та клінічного обстеження. Терапію слід розпочинати з низької дози і поступово збільшувати (кожні 2-4 тижні) до необхідної терапевтичної дози. Приймати препарат натще, як мінімум за 30 хвилин до сніданку, таблетки ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини. **Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГІВХ». Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.
E-mail: berlin-chemie@menarini.com.ua
UA-Thy-09-2025-V1-Press. Останній перегляд 14.11.2025.

1. Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01, останній перегляд 08.09.2025. 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, останній перегляд 08.09.2025. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, останній перегляд 08.09.2025. 4. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05, останній перегляд 08.09.2025. 5. Патент Європейського патентного відомства № EP3576795A1 на пероральний тиреоїдний терапевтичний засіб, термін дії до 02 лютого 2038 року. Доступний за посиланням: <https://patents.google.com/patent/EP3576795A1/en>. 6. Патент Національного органу інтелектуальної власності ДП «Український інститут інтелектуальної власності» № UA124642C2 від 20.10.2021. Доступний за посиланням: Бюлетень «Промислова власність» №42, 2021 рік. 7. Annex to the European Commission guideline on 'Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use' (SANTÉ-2017-11668). Доступний за посиланням: <https://www.ema.europa.eu/en/annex-european-commission-guideline-excipients-labelling-package-leaflet-medicinal-products-human-use>. 8. Додаток 24 до Порядку проведення експертизи реєстраційних матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних матеріалів протягом дії реєстраційного посвідчення, затверджений Наказом МОЗ № 426 від 26.08.2005 зі змінами. Доступний за посиланням: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1069-05#n340>.

* Зміна складу таблеток у частині допоміжних речовин.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI