

# МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

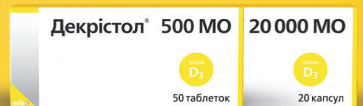
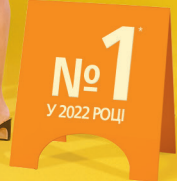
СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 20, № 7, 2024

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

## D<sub>3</sub> Декрістол®

### НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ



### НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

\*Згідно з даними Sale out системи дослідження «PharmTarget» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні сумарно серед ринків лікарських засобів АТС-5 групи А15С.002: холекальциферол та аналітичні дослідження (Декрістол® монопрепарат та вітамінні комплекси) за періодом 2022 року.  
\*\*Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнялися від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.  
Certificate of Free Sale Декрістол® D<sub>3</sub> – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.  
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Краплі, збірка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь-яка, зверніть увагу! Вільна доступна інформація вказана в інструкції для медичного застосування препарату, також є можна отримати у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить холекальциферолу (у вигляді концентрату (поршкової форми) 12,5 мг, що відповідає 500 MO вітаміну D<sub>3</sub>). Показання. Профілактика раку та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих із вичерпаним рівнем кофакторів. Як доповнення до спеціальної терапії остеопорозу у дорослих. Протипаливний. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вазектосії на тлі прийому, частота побічних реакцій невідомо, оскільки міжнародні клінічні дослідження, які дали 6 мільйонів осіб часті, не проводилися. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипаливний містяться в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія випуску без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA118957/01/101, клас МОЗ України № 2034.

Декрістол® 20000 MO. Круглі прозорі таблетки, по 20 капсул. Будь-яка, зверніть увагу! Більш детальна інформація вказана в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20 мг, що відповідає 20000 MO вітаміну D<sub>3</sub>. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих, профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до спеціальної терапії остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипаливний. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпернатріємія. Діабетичний промічний вітаміну D. Побічні реакції, зафіксовані на тлі прийому. Нежить (від 11000 до < 11100); гіперкальціємія та гіпернатріємія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA11901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р., № 60. Категорія випуску. За рецептом.

Том 20,  
№ 7,  
2024

# ЦЕНТР ЛІКУВАННЯ СКОЛІОЗУ



**AKSAMED**  
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

**(044) 390 0055**  
**AKSAMED.UA**

Ліцензія МОЗ України серія АГ №599054 від 21.11.2011 р.

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

Буковинський державний медичний університет



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

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

**Том 20, № 7, 2024**

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних

**Scopus,**

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



mif.ua.com



Open Journal System



## Міжнародний ендокринологічний журнал

Спеціалізований рецензований  
науково-практичний журнал

Том 20, № 7, 2024

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Передплатний індекс: 94553



### Співзасновники:

Буковинський державний медичний університет,  
Заславський О.Ю.

### Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

### Адреса для звертань:

Із питань передплати: info@mif-ua.com,  
тел. +38 (067) 325-10-26

### З питань розміщення реклами та інформації про лікарські засоби:

v\_iliyna@ukr.net

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

Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет  
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня  
акредитації «Буковинський державний медичний університет»  
МОЗ України від 21.11.2024 р., протокол № 4

Рестрація: 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. 9,77

Тираж 3000 прим. Зам. 2024-iej-143.

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.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.

zaslavsky@i.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 2182 від 13.05.2005 р.

Друк: ТОВ «Ландпрес»

### Головний редактор

Паньків Володимир Іванович (Київ, Україна)

### Науковий редактор

Товкай Олександр Андрійович (Київ, Україна)

### Заступник головного редактора

Юзвенко Тетяна Юрїївна (Київ, Україна)

### Мовний редактор

Дідушко Оксана Миколаївна  
(Івано-Франківськ, Україна)

### Редактор статистичних даних

Сергієнко Вікторія Олександрівна (Львів, Україна)

### Редактор з наукової етики

Пашковська Наталія Вікторівна (Чернівці, Україна)

### Менеджер-редактор

Ончул Лариса (Реклінгаузен, Німеччина)

### Редакційна колегія

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

### Відповідальний секретар

Рінецький Роман Йосипович (Івано-Франківськ, Україна)

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

© Буковинський державний медичний університет, 2024  
© Заславський О.Ю., 2024



## International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed  
practical scientific journal

Volume 20, № 7, 2024

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)

Subscription index: 94553 (in Ukraine)



Co-founders:

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

Managing Editor

*Kuprienko N.V.*

Correspondence addresses:

**Subscription department:** info@mif-ua.com,  
Tel. +38 (067) 325-10-26

**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» (21.11.2024, Protocol № 4)*

*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 9,77  
Circulation 3000. Order 2024-iej-143.

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.zaslavsky.com.ua>

Publisher Zaslavsky O.Yu.  
zaslavsky@i.ua

Publishing entity certificate  
ДК № 2182 dated 13.05.2005

Print: Landpress Ltd.

### Editor-in-Chief

*Volodymyr Pankiv (Kyiv, Ukraine)*

### Scientific Editor

*Oleksandr Tovkai (Kyiv, Ukraine)*

### Deputy Editor-in-Chief

*Tetyana Yuzvenko (Kyiv, Ukraine)*

### Language Editor

*Oksana Didushko (Ivano-Frankivsk, Ukraine)*

### Statistical Editor

*Victoria Serhiyenko (Lviv, Ukraine)*

### Research Integrity Officer

*Natalia Pashkovska (Chernivtsi, Ukraine)*

### Managing Editor

*Larisa Onchul (Recklinghausen, Germany)*

### Editorial Board

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

### Executive secretary

*Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)*

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

© Bukovinian State Medical University, 2024  
© Zaslavsky O.Yu., 2024



# ЛІМФОМІОЗОТ Н | ЛІМФОМІОЗОТ

Лікарські засоби

## Жива вода вашого організму

### Дія:

- дезінтоксикаційна
- антиексудативна
- імунокоригуюча
- протизапальна

### Показання:

- У складі комплексної терапії лімфаденіту, лімфангіту, лімфонабряку<sup>1</sup>
- Післяопераційні та посттравматичні набряки<sup>1</sup>
- Алергічні захворювання<sup>1, 2</sup>
- Наслідки довготривалої дії різних токсичних факторів: ендо- та екзотоксинів (фактори фізичного впливу, хімічні агенти, біологічні фактори, у т.ч. тонзилогенна та туберкульозна інтоксикація)<sup>1</sup>
- Запальні та дистрофічні процеси різної локалізації (переважно у лімфатичних судинах і вузлах)<sup>2</sup>

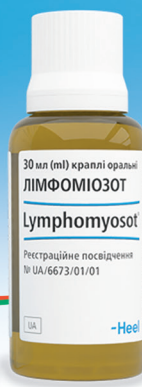
1 – Лімфоміозот, краплі оральні

2 – Лімфоміозот Н, розчин для ін'єкцій

З 6 РОКІВ



З НАРОДЖЕННЯ



Інформація про лікарські засоби призначена для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про лікарські засоби та повний перелік можливих побічних реакцій вказані в інструкціях для медичного застосування лікарських засобів.

**Лімфоміозот Н, р-н для ін'єкцій.** Р.П. № UA/2054/01/01 від 17.10.2019. Склад: Araneus diadematus D6, Calcium phosphoricum D12, Equisetum hiemale D4, Ferrum iodatum D12, Fumaria officinalis D4, Gentiana lutea D5, Geranium robertianum D4, Levothyroxinum D12, Myosotis arvensis D3, Nasturtium officinale D4, Natrium sulfuricum D4, Pinus sylvestris D4, Scrophularia nodosa D3, Smilax D6, Teucrium scorodonia D3, Veronica officinalis D3. Побічні реакції: у поодиноких випадках можуть виникати реакції гіперчутливості.

**Лімфоміозот, краплі оральні.** Р.П. № UA/6673/01/01 від 25.07.2017. Склад: Araneus diadematus D6, Calcium phosphoricum D12, Equisetum hiemale D4, Ferrum iodatum D12, Fumaria officinalis D4, Gentiana lutea D5, Geranium robertianum D4, Juglans regia ssp. regia D3, Levothyroxinum D12, Myosotis arvensis D3, Nasturtium officinale D4, Natrium sulfuricum D4, Pinus sylvestris D4, Scrophularia nodosa D3, Smilax D6, Teucrium scorodonia D3, Veronica officinalis D3. Побічні реакції: у дуже рідких випадках можливі реакції гіперчутливості. Виробник: «Біологіше Хайльміттель Хеель ГмбХ» / Biologische Heilmittel Heel GmbH (Баден-Баден, Німеччина). Макет затверджено замовником ТОВ «УКРАЇНСЬКА АКАДЕМІЯ БІОЛОГІЧНОЇ МЕДИЦИНИ» 22.02.2024 р.

## Зміст

## Contents

## Огляд

## Review

<i>Le Zhang, Fangjian Shang, Cong Liu, Xiaodan Zhai</i> Кореляція між рівнем йоду і метаболізмом: огляд ..... 7	<i>Le Zhang, Fangjian Shang, Cong Liu, Xiaodan Zhai</i> The correlation between iodine and metabolism: a review ..... 7
<i>Сергієнко В.О., Маркевич М.-Ю., Сегін В.Б., Сергієнко О.О.</i> Вітамін В <sub>12</sub> і діабетичні нейропатії ..... 15	<i>V.A. Serhiyenko, M.-Y. Markevych, V.B. Segin, A.A. Serhiyenko</i> Vitamin B <sub>12</sub> and diabetic neuropathies ..... 15
<i>Музь В.А.</i> Оптимізація терапії асоційованих захворювань ендокринної системи ..... 25	<i>V.A. Muz</i> Optimization of the therapy for associated diseases of the endocrine system ..... 25

## Оригінальні дослідження

## Original Researches

<i>Сердюк А.В., Могілевський С.Ю., Зябліцев С.В., Денисюк О.Ю.</i> Ефективність лікування діабетичної ретинопатії різних стадій при цукровому діабеті 2-го типу ..... 29	<i>A.V. Serdiuk, S.Yu. Mogilevskyy, S.V. Zyablitzev, O.Yu. Denisiuk</i> Effectiveness of treatment for different stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes ..... 29
<i>Afrim Zeqiraj, Dafina Zeqiraj, Teuta MullaGoga, Fidel Krasniqi, Agim Shabani, Sanije Berisha, Agim Berisha, Blerim Morina, Florjana Zogaj</i> Глікований гемоглобін і мікроальбумінурія у хворих на цукровий діабет 2-го типу ..... 37	<i>Afrim Zeqiraj, Dafina Zeqiraj, Teuta MullaGoga, Fidel Krasniqi, Agim Shabani, Sanije Berisha, Agim Berisha, Blerim Morina, Florjana Zogaj</i> Glycated hemoglobin and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus ..... 37
<i>Швед М.І., Ястремська І.О., Левицька Л.В., Кучмій В.Ю., Прокопович О.А., Кіцак Я.М., Ляхович Р.М.</i> Клінічний портрет хворого з гострим коронарним синдромом на тлі цукрового діабету 2-го типу: нова стратегія діагностики, прогнозу та лікування ..... 42	<i>M.I. Shved, I.O. Yastremska, L.V. Levytska, V.Yu. Kuchmiy, O.A. Prokopovych, Ya.M. Kitsak, R.M. Liakhovych</i> Clinical portrait of a patient with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: a novel strategy for the diagnosis, prognosis and treatment ..... 42
<i>Рудь М.В., Стецюк Ю.В., Шенітько В.І., Вільхова О.В., Пелипенко Л.Б., Волошина О.В., Сидоренко А.Г., Павленко Х.П., Шарлай Н.М., Сич О.В.</i> Зміни поляризації М1/М2-макрофагів печінки при довготривалому введенні триптореліну в щурів ..... 49	<i>M.V. Rud, Y.V. Stetsuk, V.I. Shepitko, O.V. Vilkhova, L.B. Pelypenko, O.V. Voloshyna, A.G. Sydorenko, H.P. Pavlenko, N.M. Sharlai, O.V. Sych</i> Alterations in the polarization of liver M1/M2 macrophages upon long-term administration of triptorelin in rats ..... 49

<i>Зінч П.П., Пушкарєв В.М., Левчук Н.І., Тронько М.Д.</i>	<i>P.P. Zynych, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, M. Tronko</i>
ZEB1 як маркер метастазування в карциномах щитоподібної залози: огляд літератури та власних даних ..... 55	ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: review of literature and own data ..... 55
<i>Бобрик М.І., Паньків В.І., Єрохович В.М., Юзвенко В.С., Малий Д.Ю., Комісаренко Ю.І., Мікулець Л.В.</i>	<i>M.I. Bobryk, V.I. Pankiv, V.M. Yerokhovych, V.S. Yuzvenko, D.Yu. Malyi, Yu.I. Komisarenko, L.V. Mikulets</i>
Динаміка рівнів кортизолу і стану забезпеченості вітаміном D протягом повномасштабної війни в Україні у хворих на цукровий діабет 2-го типу ..... 67	Dynamics of cortisol levels and the state of vitamin D supply during the full-scale war in Ukraine in patients with type 2 diabetes mellitus ..... 67
<i>Кулаєць Н.М., Кулаєць В.М.</i>	<i>N.M. Kulaiets, V.M. Kulaiets</i>
Порівняльний аналіз впливу бісопрололу та карведилолу на перебіг серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих із супутніми фібриляцією передсердь та цукровим діабетом ..... 72	The comparative analysis of the influence of bisoprolol and carvedilol on the course of heart failure of ischemic origin in patients with concomitant atrial fibrillation and diabetes mellitus ..... 72



Le Zhang<sup>1</sup>, Fangjian Shang<sup>2</sup>, Cong Liu<sup>1</sup>, Xiaodan Zhai<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, China

<sup>2</sup> The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, China

## Кореляція між рівнем йоду і метаболізмом: ОГЛЯД

**Резюме.** Йод бере участь у синтезі гормонів щитоподібної залози і відіграє найважливішу роль у житті людини. Як дефіцит, так і надлишок йоду є поширеними проблемами серед певних груп населення. Йод також чинить екстратиреоїдну дію на органи, які можуть поглинати його незалежно від впливу гормонів щитоподібної залози. Нещодавні численні клінічні дослідження показали зв'язок між споживанням йоду і метаболічними розладами, такими як метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та дисліпідемія. Однак результати цих досліджень виявилися суперечливими, і механізми, що обумовлюють виявлені асоціації, досі недостатньо зрозумілі. Отже, мета даного огляду — проаналізувати результати нещодавніх досліджень щодо взаємозв'язку між йодом і метаболічними порушеннями, а також відповідні механізми.

**Ключові слова:** йод; метаболізм; ожиріння; дисліпідемія; антиоксиданти

### Вступ

Йод є базовим мікроелементом для життя людини. Він існує в організмі людини в різних формах, наприклад таких, як атом йоду ( $I^-$ ), молекулярний йод ( $I_2$ ), трийодид ( $I_3^-$ ), аніон йоду ( $HI_2O^-$ ) і йодзв'язуючі молекули (такі як йодоліпіди) [1].  $I^-$  є свого роду відновлюючим агентом, який може окиснюватися пероксидазними ферментами й брати участь в генерації тиреоїдних гормонів (ТГ). Трийодтиронін ( $T_3$ ) і тироксин ( $T_4$ ) є важливими регуляторами енергетичного обміну [1]. Недавні дослідження показали, що йод, окрім своєї ролі щодо щитоподібної залози, також функціонує як антиоксидант, імуномодулятор і диференціатор у різних органах і тканинах [2].

Метаболічний синдром (МС) визначається як комбінація метаболічних розладів, включно з абдомінальним ожирінням, артеріальною гіпертензією (АГ), дисліпідемією та гіперглікемією [3]. МС значно поширений у всьому світі та спричиняє серйозні проблеми, такі як серцево-судинні захворювання, пухлини й підвищення загальної смертності [4]. Розвиток МС включає багато факторів, дослідження вказують на те, що окиснювальний стрес і хронічні запальні стани відіграють життєво важливу роль [5]. Зміни в харчових звичках є ще одним фактором, що сприяє поширенню МС. Отже, фактори, пов'язані з МС, такі як споживання йоду, можуть частково пояснити виникнення МС.

У цьому огляді ми зосереджуємося на йоді та його зв'язку з метаболічними порушеннями, а також на пов'язаних з ним механізмах. Отримані дані допомо-

жуть нам отримати всебічне розуміння ролі йоду і надать підтверджуючі докази щодо відповідних і безпечних стандартів споживання йоду.

### Молекулярна основа екстратиреоїдних ефектів йоду

Симпортер йодиду натрію (NIS) є найбільш ефективним і специфічним транспортером  $I^-$ , що експресується на епітеліальних клітинах фолікулів щитоподібної залози. Багато інших органів також можуть активно накопичувати йод, у тому числі слинні залози, шлунок, молочна залоза в період лактації, яєчники, простата і підшлункова залоза. На додаток до NIS і пендрину нещодавно було виявлено, що в цих органах експресуються нові транспортери йоду, включно з трансмембранним регулятором провідності кістозного фіброзу (CFTR), аноктаміном 1 (ANO1) і полівітаміним транспортером натрію (SMVT) [2]. Отже, сам йод чинить екстратиреоїдну дію на органи, які можуть його поглинати.

### Джерела й безпечна концентрація йоду

З метою ліквідації йододефіцитних захворювань у більшості країн запроваджено загальне йодування солі. Однак через споживання йодованої солі або питної води, тваринного молока, збагачених йодом, певних видів морських водоростей, йодовмісних дієтичних добавок, а також їх комбінації може виникнути надмірне споживання йоду. Деякі фармацевтичні препарати (наприклад, амідарон), дезінфікуючі засоби

та йодовмісні контрастні засоби також можуть бути джерелами йоду [6]. У нормі засвоюється понад 90 % харчового йоду [7]. Рекомендоване споживання йоду з їжею становить 150–299 мкг/день [8, 9]. І відповідно, діапазон середньої концентрації йоду в сечі (mUIC) має становити 100–299 мкг/л. Середнє споживання йоду в Японії становить 1200 мкг/день, що в 7,2 раза вище, ніж у британців, і в 5,7 раза більше, ніж в американців [10]. Надлишок йоду може збільшити ризик гіпертиреозу і субклінічного гіпотиреозу [11]. Проте люди з нормальною функцією щитоподібної залози зазвичай толерантні до захворювань щитоподібної залози, викликаних йодом, оскільки функція щитоподібної залози в них швидко нормалізується після припинення надмірного споживання йоду [8, 12]. Деякі епідеміологічні дослідження показали, що помірно високе споживання йоду є корисним для зниження захворюваності на рак молочної залози й простати [13–15].

### Клінічні дослідження кореляції між йодним статусом і метаболічними порушеннями

Останні дослідження вивчили вплив самого йоду на поширеність метаболічних розладів. Більшість клінічних досліджень були опубліковані протягом останніх 5 років. Для оцінки стану йодного забезпечення використовували різні показники, включно з концентрацією йоду в сечі (UIC), концентрацією йоду у воді (WIC) і добовим споживанням йоду. Однак через використання різних показників для оцінки споживання йоду, різні діагностичні критерії метаболічних розладів, а також різницю у віці та статі суб'єктів дослідження не дали узгоджених результатів. Репрезентативні дослідження взаємозв'язку між йодом і метаболічними порушеннями підсумовані в табл. 1.

### Йод і метаболічний синдром

У перехресних дослідженнях було встановлено, що зв'язок між UIC і поширеністю МС обернено пов'язаний або демонструє U-подібну криву з найнижчою точкою, що спостерігається при UIC 300–499 мкг/л [24, 26]. Проспективне дослідження показало, що споживання йоду та морських водоростей з їжею було обернено пов'язане із захворюваністю на МС у корейських жінок у постменопаузі [19]. Крім того, споживання великої кількості морських водоростей було негативно пов'язане із захворюваністю на МС у чоловіків з генотипами TG і TT гена ліпопротеїнліпази (LPL) rs17482735 [31]. Однак інше перехресне дослідження, проведене в дітей шкільного віку та їхніх батьків, виявило асоціацію між високою UIC і МС [30].

### Йод та ожиріння

У великому епідеміологічному дослідженні (TIDE), проведеному в Китаї, поширеність центрального ожиріння значно зменшувалася, коли UIC становила 300 мкг/л або вище. Співвідношення шансів (OR) для центрального ожиріння з UIC > 800 мкг/л становило 0,797 ( $p < 0,05$ ) [24]. Серед дітей шкільного віку в Китаї діти з надмірною вагою демонстрували нижчу UIC

порівняно з дітьми з нормальною вагою [32]. Жінки з ожирінням також продемонстрували вірогідно нижчу UIC порівняно з ними самими після бариатричної хірургії та жінками з нормальною вагою [33]. У рандомізованому контрольованому дослідженні в осіб, які вживали таблетки, що містять порошок ламінарії зі знизеним вмістом йоду, відсоток жирової тканини вірогідно зменшувався порівняно з тими, хто приймав плацебо [34]. У 4-тижневому плацебо-контрольованому дослідженні додавання фукоксантину з морських водоростей (1 мг/день) зменшувало окружність талії і масу жиру в японців з ожирінням. Крім того, при прийомі фукоксантину (3 мг/день) зменшилися кількість вісцерального жиру, індекс маси тіла (ІМТ) і вага [35]. Проте mUIC була позитивно пов'язана з ожирінням серед колумбійських жінок репродуктивного віку [36].

### Йод і гіперглікемія

Зв'язок між UIC і поширеністю діабету показав U-подібну криву в дослідженні TIDE [24]. У когортному дослідженні за участю 71 264 жінок було виявлено, що люди з високим рівнем споживання йоду мають вищий ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу порівняно з особами з недостатнім споживанням йоду [18]. Дорослі, які проживають в регіонах з достатнім (IS, mUIC 200–299,99 мкг/л) і надмірним (IE, mUIC > 300 мкг/л) йодозабезпеченням, демонстрували вищі рівні глюкози в крові порівняно з тими, хто проживає в регіоні з адекватним йодозабезпеченням (IA, mUIC 100–199,99 мкг/л) [23]. Також повідомлялося, що низька UIC пов'язана з підвищеним ризиком гіперглікемії натще в жінок [27]. Дослідження показало, що пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу мали нижчі рівні UIC порівняно зі здоровими людьми. Крім того, UIC продемонструвала негативну кореляцію з резистентністю до інсуліну в осіб із ЦД 2-го типу [37]. Однак у 4-тижневому клінічному дослідженні додавання морських водоростей (48 г/день) знизило рівень глюкози в крові в корейських пацієнтів із ЦД 2-го типу [38].

Вищий рівень йоду може потенційно захистити від гіперглікемії під час вагітності. Дослідження показало, що вагітні та жінки, які годують груддю, у зоні з надмірним йодозабезпеченням (mWIC > 300 мкг/л) мали нижчий рівень глюкози в крові та меншу поширеність гіперглікемії [29]. Крім того, у дослідженні за участю 471 вагітної жінки більш висока концентрація йоду в плаценті була пов'язана зі зниженням частоти гестаційного цукрового діабету [20]. Проте Bell et al. не виявили жодної кореляції між UIC і поширеністю гестаційного ЦД [39].

### Йод і гіпертензія

У дослідженні TIDE вчені спостерігали U-подібну криву зв'язку між UIC і поширеністю гіпертонії. Найнижча точка була виявлена в діапазоні UIC 300–499 мкг/л [24]. Два дослідження, проведені в Китаї, показали, що дорослі в регіонах з достатнім і надмірним йодозабезпеченням демонстрували вищий рівень артеріального тиску порівняно з тими, хто мешкав в регіоні з адекватним йодозабезпеченням [23, 29].

**Таблиця 1. Короткий опис кореляції між йодним статусом і метаболічними захворюваннями**

№	Регіон, де проводилося дослідження	Автор, рік	Дизайн дослідження	Групи за йодним статусом	Об'єкт дослідження	Характеристика функції щитоподібної залози	Головні результати
1	Америка, NHANES III	Inoue K. et al., 2018 [16]	Поздовжнє	UIC (< 50, 50–99, 100–299 [Ref], 300–399 і > 400 мкг/л)	12 264 дорослі	Не описано	Надлишок йоду (UIC > 400 мкг/л) підвищував ризик смерті від усіх причин (HR = 1,19; 95% ДІ 1,04–1,37)
2	Іспанія, Di@bet.es	Maldonado-Araque C. et al., 2021 [17]	Поздовжнє	UIC (< 50, 50–100, 100–300 [Ref] і > 300 мкг/л)	4370 дорослих	З відмінностями	Недостатність йоду (UIC < 50 мкг/л) підвищувала ризик смертності від усіх причин (HR = 1,71; 95% ДІ 1,18–2,48)
3	Франція, E3N-EPIC	Mancini F.R. et al., 2019 [18]	Поздовжнє	Споживання йоду з їжею (29,3–116,9 [Ref], 117,0–138,9; 139,0–160,7; 160,7–190,5 і 190,6–596,8 мкг/л)	71 264 жінки	З відмінностями	Високе споживання йоду (160,7–190,5 і 190,6–596,8 мкг/день) було пов'язане з вищим ризиком розвитку ЦД 2-го типу (HR = 1,27; 95% ДІ 1,10–1,47 і HR = 1,28; 95% ДІ 1,07–1,53)
4	Корея, MRCohort	Park J.K. et al., 2021 [19]	Поздовжнє	Споживання йоду з їжею та вживання морських водоростей	2588 жінок у поштовопаузі	Не описано	Середній рівень споживання йоду і морських водоростей був обернено асоційований із захворюваністю на MS і його індивідуальними проявами
5	Бельгія, ENVIRONAGE birth cohort	Neven K.Y. et al., 2021 [20]	Поздовжнє	Плацентарний йод	471 пара «мати — немовля»	Не описано	Вища концентрація йоду в плаценті була пов'язана зі зменшеною частотою гестаційного цукрового діабету (OR = 0,82; 95% ДІ 0,72–0,93)
6	Америка, NHANES 2007–12	Lee K.W. et al., 2016 [21]	Перехресне секційне	UIC (UIC нижче vs вище за 10-й перцентиль)	2495 дорослих	Не описано	Низька UIC асоціювалася з вищим рівнем загального холестерину (OR = 1,51; 95% ДІ = 1,03–2,23) і ЛПНЩ (OR = 1,58; 95% ДІ = 1,11–2,23) і низьким співвідношенням ЛПВЩ/ЛПНЩ (< 0,4) (OR = 1,66; 95% ДІ = 1,18–2,33)
7	Америка, NHANES 2001–2012	Wang X. et al., 2019 [22]	Перехресне секційне	UIC (низька = UIC < 49 мкг/л і нормальна = UIC > 49 мкг/л)	1692 підлітки	Не описано	Низька UIC асоціювалася з вищим рівнем загального холестерину (95% ДІ 1,37–2,81), підвищенням ЛПНЩ (95% ДІ 1,33–2,76) і підвищенням ЛПДНЩ (95% ДІ 1,83–4,19)
8	Китай	Liu J. et al., 2019 [23]	Перехресне секційне	Зона з адекватним споживанням йоду (mUIC 126,6 мкг/л); зона з достатнім споживанням йоду (mUIC 221,2 мкг/л); зона з надлишком йоду (mUIC 421,3 мкг/л)	825 дорослих	З відмінностями	Рівень глюкози в крові, а також систолічний і діастолічний тиск у дорослих як у регіоні з достатнім йодозабезпеченням, так і в регіоні з надлишком йоду були вищими (p < 0,001 для всіх)
9	Китай, TIDE	Jin M. et al., 2020 [24]	Перехресне секційне	UIC (< 100, 100–299 [Ref], 300–499, 500–799 і > 800 мкг/л)	51 795 дорослих	Без відмінностей	Асоціація між UIC і поширеністю різноманітних метаболічних порушень мала U-подібну форму
10	Китай, TIDE	Lu X et al., 2020 [25]	Перехресне секційне	UIC (< 100, 100–199 [Ref], 200–299 і > 300 мкг/л)	75 653 дорослі	Не описано	Особи в групах з достатнім і надлишковим йодозабезпеченням мали нижчу ймовірність гіперурикемії та подагри порівняно з особами в групі з адекватним йодозабезпеченням
11	Китай	Zhao J. et al., 2021 [26]	Перехресне секційне	UIC (< 100, 100–199 [Ref] і > 200 мкг/л)	2691 дорослий	Без відмінностей	UIC була обернено пов'язана з поширеністю MS
12	Америка, NHANES 2011–2012	Ezemaadika Okoli C.B. et al., 2021 [27]	Перехресне секційне	UIC (низька = UIC < 100 мкг/л і нормальна = UIC > 100 мкг/л)	1286 дорослих	Не описано	Низька UIC асоціювалася з вищим FPG (OR = 1,73; 95% ДІ = 1,09–2,72) у жінок
13	Китай	Wang D. et al., 2021 [28]	Перехресне секційне	Зона з дефіцитом йоду (mWIC < 10 мкг/л); зона з адекватним споживанням йоду (mWIC 40–100 мкг/л); зона з надлишком йоду (mWIC > 100 мкг/л)	1235 дорослих	Не описано	Надлишок йоду був захисним фактором щодо підвищення TГ (OR = 0,649; 95% ДІ 0,455–0,924) і низького рівня ЛПВЩ (OR = 0,429; 95% ДІ 0,264–0,697)
14	Китай	Wang D. et al., 2021 [29]	Перехресне секційне	Зона з адекватним споживанням йоду (mWIC 71,4 мкг/л); зона з надлишком йоду (mWIC 325 мкг/л)	144 вагітні жінки, 237 жінок, які годують груддю, 828 дорослих	З відмінностями	Існувала позитивна кореляція між систолічним тиском і WIC, тоді як рівень глюкози в крові показав обернений зв'язок як з WIC, так і з UIC
15	Америка	Villatoro-Santos C.R. et al., 2022 [30]	Перехресне секційне	24-годинна екскреція йоду (> 300 мкг/л) і концентрація (> 300 мкг/л)	217 дітей шкільного віку і 478 батьків	Не описано	Висока UIC асоціювалася з MS, але не з високою 24-годинною екскрецією йоду із сечою

**Примітки: UIC — концентрація йоду в сечі; WIC — концентрація йоду у воді; FPG — глюкоза плазми натще.**

Тим часом дефіцит йоду було визначено як фактор ризику преекламсії та гіпертонічної хвороби у вагітних [40]. Проте рандомізоване дослідження типу «випадок — контроль», проведене у 36-літніх японців з АГ, показало, що споживання вакаме (*Undaria pinnatifida*) (5 г/день) у складі бурих водоростей вірогідно знижувало артеріальний тиск [41].

### Йод і дисліпідемія

Національне дослідження здоров'я та харчування (NHANES) 2007–2012 показало, що особи з найнижчим децилем UIC більш схильні до ризику підвищення рівня загального холестерину (скориговане співвідношення шансів (aOR) = 1,51) і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (aOR = 1,58) порівняно з тими, хто має найвищий дециль UIC [21]. У США підлітки з низькою UIC мали вірогідно вищий ризик гіперхолестеринемії, підвищеного рівня ліпопротеїдів низької та дуже низької щільності порівняно з підлітками з нормальною UIC [22]. У рандомізованих клінічних дослідженнях повідомлялося, що добавки йоду знижували частоту гіперхолестеринемії в жінок з надмірною масою тіла [42], а також знижували рівень холестерину ЛПНЩ у сироватці крові в дорослих японців з надмірною масою тіла [34]. Додавання морських водоростей підвищило рівень холестерину ЛПВЩ і знизило рівень тригліцеридів у корейських пацієнтів із ЦД 2-го типу [38]. Метааналіз виявив, що споживання бурих морських водоростей вірогідно знизило рівні загального холестерину (середня різниця (MD): -3,001; 95% довірчий інтервал (ДІ): від -5,770 до -0,232) і холестерину ЛПНЩ (MD: -6,519; 95% ДІ: від -12,884 до -0,154) [43]. Однак існує спостережне дослідження з проти-

лежним висновком [23]. Два дослідження показали, що зв'язок між йодним статусом і дисліпідемією має вигляд U-подібної [24] або оберненої U-подібної кривої [28].

### Йод і гіперурикемія та подагра

На сьогодні про взаємозв'язок було повідомлено лише в одному епідеміологічному дослідженні, яке виявило обернений зв'язок між UIC і поширеністю гіперурикемії та подагри. Групи осіб з достатнім і надмірним йодозабезпеченням мали нижчу ймовірність гіперурикемії та подагри порівняно з групою осіб з адекватним йодозабезпеченням [25].

### Йод і ризик смерті

Дані поздовжніх досліджень вказують на підвищену смертність в осіб з йододефіцитом (UIC < 100 мкг/л) після поправки на змішані фактори. Співвідношення ризиків (HR) для смерті від усіх причин становило 1,29 в осіб з UIC 50–99 мкг/л і 1,71 в осіб з UIC менше за 50 мкг/л. Надлишок йоду не підвищує ризик смерті [17]. Однак дослідження NHANES III повідомило про суперечливі результати. У середній період спостереження, який тривав 19,2 року, наявність UIC понад 400 мкг/л вказувала на підвищений ризик (HR = 1,19) смерті від усіх причин. Не спостерігалось кореляції між низькою UIC і підвищеним ризиком смерті [16].

### Основні дослідження кореляції між йодом і метаболізмом

Клінічні дослідження показали, що харчування, багате на йод, впливає на обмін речовин. Однак механізм цих ефектів ще недостатньо вивчений і потребує подальших досліджень. Через різні дози йоду, що призна-

Таблиця 2. Кореляція між йодом і видами PPAR

Йод та PPAR	Матеріали дослідження	Механізми	Рік, посилання на список літератури
Агоніст PPAR $\gamma$ (розиглітазон) → захват радіоактивного йоду $\uparrow$	Пацієнти з карциномою щитоподібної залози	Підвищена експресія PPAR $\gamma$ у тиреоїдній тканині	2008 [65]
I $_2$ $\uparrow$ → PPAR $\gamma$ $\uparrow$ I $_2$ $\uparrow$ → PPAR $\alpha$ $\downarrow$	Клітини лінії MCF-7 раку молочної залози в людей	Лікування I $_2$ генерує 6-IL-похідні арахідонової кислоти, 6-IL специфічно зв'язаний і з високою афінністю до PPAR	2009 [62]
I $_2$ $\uparrow$ → PPAR $\gamma$ $\uparrow$ I $_2$ $\uparrow$ → PPAR $\alpha$ $\downarrow$	Метил-нітрососечовина-індуковані пухлини молочної залози в щурів	Наявність арахідонової кислоти та її складових — похідних 6-IL у пухлинах молочних залоз	2009 [66]
I $_2$ $\uparrow$ або I $\uparrow$ → PPAR $\gamma$ $\uparrow$	Диметилбензатрацен-індукований рак молочної залози в щурів	Запобігає естроген-індукованим аддуктам ДНК через шляхи PPAR $\gamma$ /каспаза	2011 [67]
Депривація йоду → PPAR $\gamma$ $\uparrow$	Трофобласти	Snail $\uparrow$ ; MMP-9 $\uparrow$ ; GCM-1 $\downarrow$ ; hGC $\downarrow$ ; PAPP-A $\downarrow$ ; E-кадгерин $\downarrow$	2016 [68]
I $_2$ $\uparrow$ → PPAR $\gamma$ $\uparrow$	HeLa і SiHa клітини цервікального раку; миші NOD/SCID	CD49f, CK17, OCT-4, NANOG, SOX2 і KLF4	2018 [69]
I $_2$ $\uparrow$ → PPAR $\gamma$	Жінки з ранньою (II) і пізньою (III) стадією раку молочної залози		2019 [70]

**Примітки:** PPAR — рецептори, що активуються проліфератором пероксисом; 6-IL — 6-йодо-5-гідрокси-ейкозатрієнова кислота і 6-йодолактон; RXRs — ретиноїдні X-рецептори; ROS — активні форми кисню; MMP-9 — матриксна металопротеїназа 9; GCM-1 — втрата гліальних клітин-1; PAPP-A — плазмовий протеїн А, асоційований з вагітністю.

чалися, різну тривалість втручання, експериментальні дослідження на тваринах і рівні гормонів щитоподібної залози щодо результатів різних досліджень *in vivo* не вдалося досягти консенсусу. Kroupova et al. виявили, що споживання йоду може призвести до дозозалежного підвищення рівня холестерину в крові курей [44]. Дослідження показало, що надлишок йоду (2,4 і 4,8 мг/л) може викликати стеатоз печінки в мишей BaLB/c залежно від дози [45]. Проте було виявлено, що більш високе споживання йоду сприяло метаболізму ліпідів у мишей без істотних відмінностей у рівнях тиреоїдних гормонів і масі тіла між різними групами [46]. Дефіцит йоду збільшив внесок жиру у витрати енергії через підвищений тиреотропін (ТТГ) у самців мишей [47]. Дослідження метаболізму повторного введення йодиду калію в дорослих самців шурів показало метаболічний зсув у щитоподібній залозі. Цей зсув також спостерігався в плазмі та сечі, і метаболіти були залучені до участі в шляхах регуляції метаболізму, амінокислот з розгалуженим ланцюгом, оксидантного стресу і відповіді, пов'язаної із запаленням [48].

### Екстратиреоїдні механізми йоду

Йод є мікроелементом, який має протимікробні властивості. Лікування йодом мишей з ожирінням продемонструвало ефект зниження ваги і змінило кишкову мікробіоту, що призвело до збільшення кількості патогенних бактерій і зменшення кількості корисних бактерій. І навпаки, у мишей з нормальною вагою спостерігалися контрастні моделі відповіді [49]. Інше до-

слідження виявило значний зв'язок між використанням повідон-йодної дезінфекції вульви і колонізацією мікробіоти порожнини рота новонароджених [50]. Крім того, мікробіота кишечника також сприяла всмоктуванню йоду [51]. Тому ймовірно, що йод впливає на метаболізм, змінюючи мікробіоту.

Існує багато доказів того, що йод має екстратиреоїдну дію як антиоксидант, особливо при захворюваннях молочної залози та деяких пухлинах [14]. Виявлено, що йодид дуже ефективний у поглинанні активних форм кисню, таким чином зменшує шкоду, спричинену вільними радикалами кисню [52]. У жінок, які годують груддю, вміст йоду в грудному молоці демонструє негативну кореляцію з активністю каталази, супероксиддисмутази (SOD) і глутатіонпероксидази (GSH-Px), а також з рівнями адипонектину [53]. Як гормон, пов'язаний з ожирінням, адипонектин також відіграє вирішальну роль у регуляції чутливості до інсуліну. Додавання морських водоростей підвищило активність антиоксидантних ферментів у клінічному дослідженні корейських пацієнтів із ЦД 2-го типу [38].

Вживання добавок йоду від 100 до 300 мкг/день підвищувало загальний антиоксидантний статус у сироватці крові людини [54]. Однак нещодавно опубліковане дослідження показало, що надмірні рівні йоду призводять до пригнічення росту клітин, окиснювального стресу і клітинного апоптозу в бета-клітинах підшлункової залози [55]. За рахунок регуляції окиснювального статусу йод пов'язаний зі змінами чутливості до інсуліну або метаболізму.

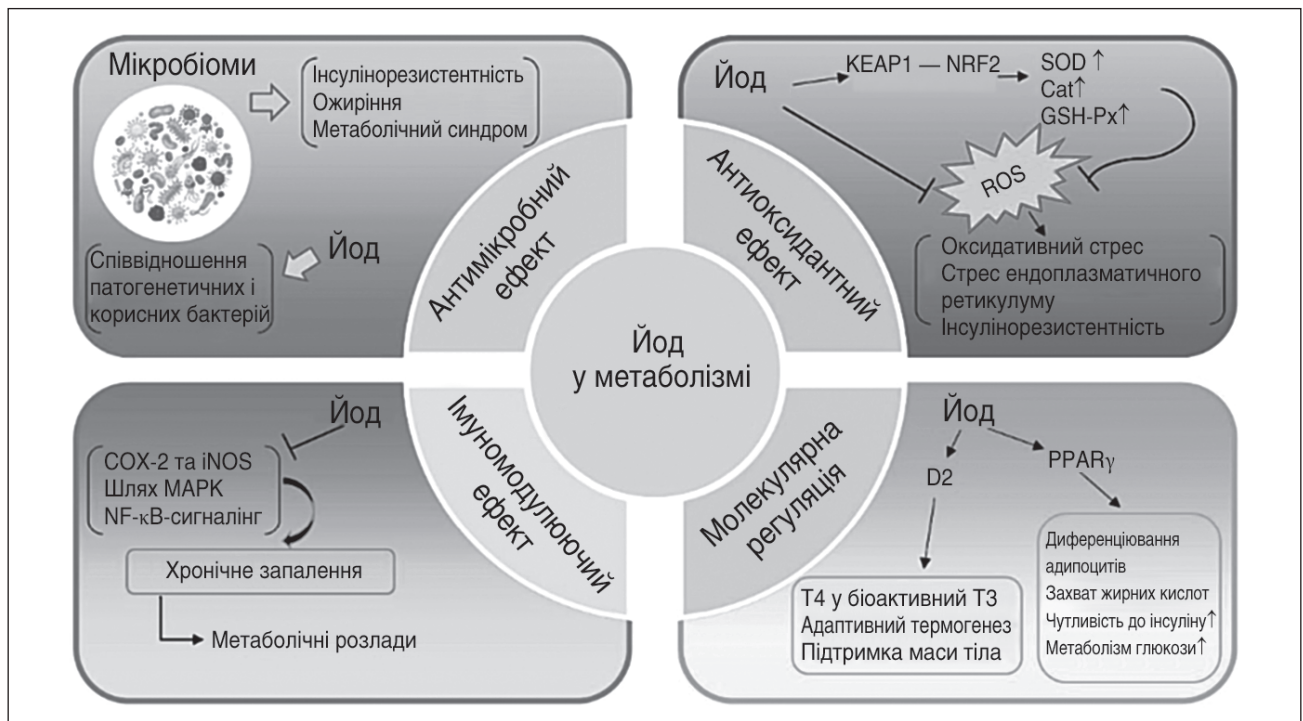


Рисунок 1. Резюме механізмів метаболізму йоду

Примітки: KEAP1 — KeLch-подібний ECH-асоційований протеїн 1; NRF2 — NF-E2-споріднений фактор 2; SOD — супероксиддисмутаза; Cat — каталаза; GSH-Px — глутатіонпероксидаза; ROS — активні форми кисню; COX-2 — циклооксигеназа-2; iNOS — індукована синтаза оксиду азоту; MAPK — модулююча мітоген-активована протеїнкіназа; NF-κB — нуклеарний фактор каппа-B; PPARγ — γ-рецептор, що активується проліфератором пероксисом; D2 — дейодиназа типу 2; T4 — тироксин; T3 — трийодтиронін.

Хронічний запальний стан прокладає шлях до розвитку метаболічних порушень. Йод також має добре відомі протизапальні й імунomodуючі ефекти. Як пендрин, так і NIS експресуються на поверхні лейкоцитів людини. Застосування йодиду натрію (NaI) щодо лейкоцитів привело до вірогідного підвищення вироблення як про-, так і протизапальних цитокінів [56]. Вживання добавок йоду мало незначний вплив на плазмову концентрацію маркерів запалення і білків гострої фази [54]. Пероральний прийом йодиду калію (15 мг/кг/день протягом 3 днів) вірогідно пригнічував хемотаксис нейтрофілів у периферичній крові [57]. Fernando et al. надали короткий виклад поточного розуміння потенційних протизапальних властивостей похідних морських водоростей [58]. Показано, що вони зменшують запалення, впливаючи на різні клітинні механізми, зокрема інгібування прозапальних ферментів, таких як циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2) та індукцйбельна синтаза оксиду азоту (iNOS), модулювання шляхів протеїнкінази, що активується мітогеном, і блокування активації ядерного фактора каппа-В (NF-κB) [59]. Шлях протеїнкінази, що активується мітогеном, контролює процеси клітинного росту і мітозу. Крім того, це має вирішальне значення для стійкості до інсуліну [60]. Передача сигналів NF-κB особливо актуальна при захворюваннях, пов'язаних із запаленням, включно з метаболічними розладами. Отже, імовірно, що йод може впливати на метаболізм шляхом модуляції хронічного запалення.

I<sub>2</sub> виявляв антипроліферативну й апоптотичну дію на моделях раку молочної залози [61] через утворення йодовмісних ліпідів (6-IL) і збільшення експресії γ-рецептора, що активується проліфератором пероксисом (PPARγ) [62, 63]. PPARγ, що експресується переважно в жировій тканині, сприяє диференціації адипоцитів, поглинанню жирних кислот, зберіганню тригліцеридів у ліпідних краплях. Це підвищує чутливість до інсуліну і метаболізм глюкози [64]. PPARα, PPARβ/δ і PPARγ є трьома ідентифікованими ізоформами PPAR. У табл. 2 подано узагальнені відповідні дослідження зв'язку між йодом і PPAR. Крім того, надмірне введення йоду вірогідно перешкоджало активності дейодинази 2-го типу (D2) у різних органах, таких як гіпофіз, печінка і нирки [71–73]. D2 відповідає за перетворення T4 на біоактивний T3, який, у свою чергу, сприяє адаптивному термогенезу й бере участь у підтримці ваги [74]. На рис. 1 подано огляд потенційних механізмів впливу йоду на метаболізм.

## Висновки

Цей огляд підтверджує, що йод впливає на метаболізм глюкози, ліпідів і ожиріння. Вплив йоду можна пояснити його антиоксидантними й імунomodуючими властивостями. Хоча зв'язок між йодом і метаболізмом суперечливий, як дефіцит йоду, так і тривалий надлишок йоду є фактором ризику розладів щитоподібної залози. Важливо підтримувати йодний статус населення в оптимальному діапазоні. Потрібні подальші проспективні дослідження і дослідження механізмів для встановлення безпечного стандарту йодного харчування, заснованого на доказах.

## Список літератури

1. De la Vieja A, Santisteban P. Role of iodide metabolism in physiology and cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25:R225-45. doi: 10.1530/erc-17-0515.
2. Aceves C, Mendieta I, Anguiano B, Delgado-Gonzalez E. Molecular iodine has Extrathyroidal effects as an antioxidant, differentiator, and Immunomodulator. *Int J Mol Sci*. 2021;22:1228. doi: 10.3390/ijms22031228.
3. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; world heart federation; international atherosclerosis society; and International Association for the Study of obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5. doi: 10.1161/circulationaha.109.192644.
4. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20:12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
5. Rani V, Deep G, Singh RK, Palle K, Yadav UC. Oxidative stress and metabolic disorders: pathogenesis and therapeutic strategies. *Life Sci*. 2016;148:183-93. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.002.
6. Opazo MC, Coronado-Arrazola I, Vallejos OP, Moreno-Reyes R, Fardella C, Mosso L, et al. The impact of the micronutrient iodine in health and diseases. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62:1466-79. doi: 10.1080/10408398.2020.1843398.
7. Leung AM, Braverman LE. Consequences of excess iodine. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10:136-42. doi: 10.1038/nrendo.2013.251.
8. Farebrother J, Zimmermann MB, Andersson M. Excess iodine intake: sources, assessment, and effects on thyroid function. *Ann NY Acad Sci*. 2019;1446:44-65. doi: 10.1111/nyas.14041.
9. World Health Organization, United Nations Children's Fund, International Council for Control of Iodine Deficiency Disorders. Progress towards the elimination of iodine deficiency disorders (IDD). WHO Booklet. World Health Organization, Geneva, 1999. P. 1-33.
10. Nagataki S. The average of dietary iodine intake due to the ingestion of seaweeds is 1.2 mg/day in Japan. *Thyroid*. 2008;18:667-8. doi: 10.1089/thy.2007.0379.
11. Aceves C, Anguiano B, Delgado G. The extrathyronine actions of iodine as antioxidant, apoptotic, and differentiation factor in various tissues. *Thyroid*. 2013;23:938-46. doi: 10.1089/thy.2012.0579.
12. Burgi H. Iodine excess. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2010;24:107-15. doi: 10.1016/j.beem.2009.08.010.
13. Cann SA, van Netten JP, van Netten C. Hypothesis: iodine, selenium and the development of breast cancer. *Cancer Causes Control*. 2000;11:121-7. doi: 10.1023/a:1008925301459.
14. Smyth PP. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease. *Biofactors*. 2003;19:121-30. doi: 10.1002/biof.5520190304.
15. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol*. 2006;24:2137-50. doi: 10.1200/jco.2005.05.2308.
16. Inoue K, Leung AM, Sugiyama T, Tsujimoto T, Makita N, Nangaku M, et al. Urinary iodine concentration and mortality among U.S. adults. *Thyroid*. 2018;28:913-20. doi: 10.1089/thy.2018.0034.
17. Maldonado-Araque C, Valdes S, Badia-Guillen R, Lago-Sampedro A, Colomo N, Garcia-Fuentes E, et al. Iodine deficiency and mortality in Spanish doposlux: Di@bet.es study. *Thyroid*. 2021;31:106-14. doi: 10.1089/thy.2020.0131.
18. Mancini FR, Rajaobelina K, Dow C, Habbal T, Affret A, Balkau B, et al. High iodine dietary intake is associated with type 2 diabetes among women of the E3N-EPIC cohort study. *Clin Nutr*. 2019;38:1651-6. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.015.
19. Park JK, Woo HW, Kim MK, Shin J, Lee YH, Shin DH, et al. Dietary iodine, seaweed consumption, and incidence risk of metabolic syndrome among postmenopausal women: a prospective analysis of the

- Korean multi-rural communities cohort study (MRCohort). *Eur J Nutr*. 2021;60:135-46. doi: 10.1007/s00394-020-02225-0.
20. Neven KY, Cox B, Cosemans C, Gyselaers W, Penders J, Plusquin M, et al. Lower iodine storage in the placenta is associated with gestational diabetes mellitus. *BMC Med*. 2021;19:47. doi: 10.1186/s12916-021-01919-4.
21. Lee KW, Shin D, Song WO. Low urinary iodine concentrations associated with dyslipidemia in US adults. *Nutrients*. 2016;8:171. doi: 10.3390/nu8030171.
22. Wang X, Xian T, Zhang L, Jia X, Man F, Liu L, et al. Associations between urinary iodine concentration, lipid profile and other cardiometabolic risk factors in adolescents: a cross-sectional, population-based analysis. *Br J Nutr*. 2019;121:1039-48. doi: 10.1017/s0007114518003860.
23. Liu J, Liu L, Jia Q, Zhang X, Jin X, Shen H. Effects of excessive iodine intake on blood glucose, blood pressure, and blood lipids in adults. *Biol Trace Elem Res*. 2019;192:136-44. doi: 10.1007/s12011-019-01668-9.
24. Jin M, Zhang Z, Li Y, Teng D, Shi X, Ba J, et al. U-shaped associations between urinary iodine concentration and the prevalence of metabolic disorders: a cross-sectional study. *Thyroid*. 2020;30:1053-65. doi: 10.1089/thy.2019.0516.
25. Lu X, Shi X, Li Y, Chi H, Liao E, Liu C, et al. A negative association between urinary iodine concentration and the prevalence of hyperuricemia and gout: a cross-sectional and population-based study in mainland China. *Eur J Nutr*. 2020;59:3659-68. doi: 10.1007/s00394-020-02199-z.
26. Zhao J, Su Y, Zhang JA, Fang M, Liu X, Jia X, et al. Inverse association between iodine status and prevalence of metabolic syndrome: a cross-sectional population-based study in a Chinese moderate iodine intake area. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2021;14:3691-701. doi: 10.2147/dmso.s322296.
27. Ezemaduka Okoli CB, Woldu HG, Peterson CA. Low urinary iodine concentration is associated with increased risk for elevated plasma glucose in females: an analysis of NHANES 2011-12. *Nutrients*. 2021;13:4523. doi: 10.3390/nu13124523.
28. Wang D, Wan S, Liu P, Meng F, Ren B, Qu M, et al. Associations between water iodine concentration and the prevalence of dyslipidemia in Chinese дорослук: a cross-sectional study. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;208:111682. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111682.
29. Wang D, Wan S, Liu P, Meng F, Zhang X, Ren B, et al. Relationship between excess iodine, thyroid function, blood pressure, and blood glucose level in дорослук, pregnant women, and lactating women: a cross-sectional study. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;208:111706. doi: 10.1016/j.ecoenv.2020.111706.
30. Villatoro-Santos CR, Ramirez-Zea M, Villamor E. Urinary sodium, iodine, and volume in relation to metabolic syndrome in Mesoamerican children and their parents. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2022;32:1774-83. doi: 10.1016/j.numecd.2022.04.022.
31. Kwak J, Hong G, Lee KJ, Kim CG, Shin D. Effect of the interaction between seaweed intake and LPL polymorphisms on metabolic syndrome in middle-aged Korean adults. *Nutrients*. 2023;15:2066. doi: 10.3390/nu15092066.
32. Shan X, Liu C, Luo X, Zou Y, Huang L, Zhou W, et al. Iodine nutritional status and related factors among Chinese school-age children in three different areas: a cross-sectional study. *Nutrients*. 2021;13:1404. doi: 10.3390/nu13051404.
33. Lecube A, Zafon C, Gromaz A, Fort JM, Caubet E, Baena JA, et al. Iodine deficiency is higher in morbid obesity in comparison with late after bariatric surgery and non-obese women. *Obes Surg*. 2014;25:85-9. doi: 10.1007/s11695-014-1313-z.
34. Aoe S, Yamanaka C, Ohtoshi H, Nakamura F, Fujiwara S. Effects of daily kelp (*Laminaria japonica*) intake on body composition, serum lipid levels, and thyroid hormone levels in healthy Japanese adults: a randomized, double-blind study. *Mar Drugs*. 2021;19:352. doi: 10.3390/md19070352.
35. Hitoie S, Shimoda H. Seaweed fucoxanthin supplementation improves obesity parameters in mild obese Japanese subjects. *Funct Foods Health Dis*. 2017;7:246-62. doi: 10.31989/ffhd.v7i4.333.
36. Beer RJ, Herran OF, Villamor E. Median urinary iodine concentration in Colombian children and women is high and related to sociodemographic and geographic characteristics: results from a nationally representative survey. *J Nutr*. 2021;151:940-8. doi: 10.1093/jn/nxaa392.
37. Al-Attas O, Al-Daghri N, Alkharfy K, Alokail M, Al-Johani N, Abd-Alrahman S, et al. Urinary iodine is associated with insulin resistance in subjects with diabetes mellitus type 2. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;120:618-22. doi: 10.1055/s-0032-1323816.
38. Kim MS, Kim JY, Choi WH, Lee SS. Effects of seaweed supplementation on blood glucose concentration, lipid profile, and antioxidant enzyme activities in patients with type 2 diabetes mellitus. *Nutr Res Pract*. 2008;2:62-7. doi: 10.4162/nrp.2008.2.2.62.
39. Bell GA, Mannisto T, Liu A, Kannan K, Yeung EH, Kim UJ, et al. The joint role of thyroid function and iodine concentration on gestational diabetes risk in a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2019;98:500-6. doi: 10.1111/aogs.13523.
40. Cuellar-Rufino S, Navarro-Meza M, Garcia-Solis P, Xochihua-Rosas I, Arroyo-Helguera O. Iodine levels are associated with oxidative stress and antioxidant status in pregnant women with hypertensive disease. *Nutr Hosp*. 2017;34:661-6. doi: 10.20960/nh.460.
41. Hata Y, Nakajima K, Uchida J-I, Hidaka H, Nakano T. Clinical effects of brown seaweed, *Undaria pinnatifida* (wakame), on blood pressure in hypertensive subjects. *J Clin Biochem Nutr*. 2001;30:43-53. doi: 10.3164/jcfn.30.43.
42. Herter-Aeberli I, Cherkaoui M, El Ansari N, Rohner R, Stinca S, Chabaa L, et al. Iodine supplementation decreases hypercholesterolemia in iodine-deficient, overweight women: a randomized controlled trial. *J Nutr*. 2015;145:2067-75. doi: 10.3945/jn.115.213439.
43. Shin D, Shim SR, Wu Y, Hong G, Jeon H, Kim CG, et al. How do Brown seaweeds work on biomarkers of dyslipidemia? A systematic review with Meta-analysis and Metaregression. *Mar Drugs*. 2023;21:220. doi: 10.3390/md21040220.
44. Kroupova V, Kratochvil P, Kaufmann S, Kurska J, Travnicsek J. Metabolic effect of iodine addition in laying hens. *Vet Med*. 2000;43:207-12.
45. Xia Y, Qu W, Zhao LN, Han H, Yang XF, Sun XF, et al. Iodine excess induces hepatic steatosis through disturbance of thyroid hormone metabolism involving oxidative stress in BALB/c mice. *Biol Trace Elem Res*. 2013;154:103-10. doi: 10.1007/s12011-013-9705-9.
46. Zhao SJ, Ye Y, Sun FJ, Tian EJ, Chen ZP. The impact of dietary iodine intake on lipid metabolism in mice. *Biol Trace Elem Res*. 2011;142:581-8. doi: 10.1007/s12011-010-8767-1.
47. Bocco B, Fernandes GW, Fonseca TL, Bianco AC. Iodine deficiency increases fat contribution to energy expenditure in male mice. *Endocrinology*. 2020;161:bqaa192. doi: 10.1210/endo/bqaa192.
48. Rosique C, Lebsir D, Benatia S, Guigon P, Caire-Maurisier F, Benderitter M, et al. Metabolomics evaluation of repeated administration of potassium iodide on adult male rats. *Arch Toxicol*. 2020;94:803-12. doi: 10.1007/s00204-020-02666-w.
49. Shen H, Han J, Li Y, Lu C, Zhou J, Li Y, et al. Different host-specific responses in thyroid function and gut microbiota modulation between diet-induced obese and normal mice given the same dose of iodine. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;103:3537-47. doi: 10.1007/s00253-019-09687-1.
50. Li H, Chen S, Wu L, Wang H, Xiao K, Gao Y, et al. The effects of perineal disinfection on infant's oral microflora after transvaginal examination during delivery. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19:213. doi: 10.1186/s12884-019-2350-3.
51. Vought RL, Brown FA, Sibinovic KH, McDaniel EG. Effect of changing intestinal bacterial flora on thyroid function in the rat. *Horm Metab Res*. 1972;4:43-7. doi: 10.1055/s-0028-1094095.

52. Kupper FC, Carpenter LJ, McFiggans GB, Palmer CJ, Waite TJ, Boneberg EM, et al. Iodide accumulation provides kelp with an inorganic antioxidant impacting atmospheric chemistry. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105:6954-8. doi: 10.1073/pnas.0709959105.
53. Gutierrez-Repiso C, Velasco I, Garcia-Escobar E, Garcia-Serrano S, Rodriguez-Pacheco F, Linares F, et al. Does dietary iodine regulate oxidative stress and adiponectin levels in human breast milk? *Antioxid Redox Signal*. 2014;20:847-53. doi: 10.1089/ars.2013.5554.
54. Soriguer F, Gutierrez-Repiso C, Rubio-Martin E, Linares F, Cardona I, Lopez-Ojeda J, et al. Iodine intakes of 100–300 µg/d do not modify thyroid function and have modest anti-inflammatory effects. *Br J Nutr*. 2011;105:1783-90. doi: 10.1017/S0007114510005568.
55. Arely RJ, Cristian AE, Omar AX, Antonio PJ, Isela SR, Yeimy Mar LR, et al. Iodine promotes glucose uptake through Akt phosphorylation and Glut-4 in adipocytes, but higher doses induce cytotoxic effects in pancreatic Beta cells. *Biology (Basel)*. 2024;13:26. doi: 10.3390/biology13010026.
56. Bilal MY, Dambaeva S, Kwak-Kim J, Gilman-Sachs A, Beauman KD. A role for iodide and thyroglobulin in modulating the function of human immune cells. *Front Immunol*. 2017;8:1573. doi: 10.3389/fimmu.2017.01573.
57. Honma K, Saga K, Onodera H, Takahashi M. Potassium iodide inhibits neutrophil chemotaxis. *Acta Derm Venereol*. 1990;70:247-9. PMID: 1972841. doi: 10.2340/0001555570247249.
58. Fernando IPS, Nah JW, Jeon YJ. Potential anti-inflammatory natural products from marine algae. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2016;48:22-30. doi: 10.1016/j.etap.2016.09.023.
59. Barbalace MC, Malaguti M, Giusti L, Lucacchini A, Hrelia S, Angeloni C. Antiinflammatory activities of marine algae in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20:3061. doi: 10.3390/ijms20123061.
60. Schultze SM, Hemmings BA, Niessen M, Tschopp O. PI3K/AKT, MAPK and AMPK signalling: protein kinases in glucose homeostasis. *Expert Rev Mol Med*. 2012;14:e1. doi: 10.1017/s1462399411002109.
61. Mendieta I, Nunez-Anita RE, Nava-Villalba M, Zambrano-Estrada X, Delgado-Gonzalez E, Anguiano B, et al. Molecular iodine exerts antineoplastic effects by diminishing proliferation and invasive potential and activating the immune response in mammary cancer xenografts. *BMC Cancer*. 2019;19:261. doi: 10.1186/s12885-019-5437-3.
62. Nunez-Anita RE, Arroyo-Helguera O, Cajero-Juarez M, Lopez-Bojorquez L, Aceves C. A complex between 6-iodolactone and the peroxisome proliferator-activated receptor type gamma may mediate the antineoplastic effect of iodine in mammary cancer. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2009;89:34-42. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2009.04.001.
63. Nava-Villalba M, Nunez-Anita RE, Bontempo A, Aceves C. Activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma is crucial for antitumoral effects of 6-iodolactone. *Mol Cancer*. 2015;14:168. doi: 10.1186/s12943-015-0436-8.
64. Montaigne D, Butruille L, Staels B. PPAR control of metabolism and cardiovascular functions. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18:809-23. doi: 10.1038/s41569-021-00569-6.
65. Tepmongkol S, Keelawat S, Honsawek S, Ruangvejvorachai P. Rosiglitazone effect on radioiodine uptake in thyroid carcinoma patients with high thyroglobulin but negative total body scan: a correlation with the expression of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Thyroid*. 2008;18:697-704. doi: 10.1089/thy.2008.0056.
66. Aceves C, Garcia-Solis P, Arroyo-Helguera O, Vega-Riveroll L, Delgado G, Anguiano B. Antineoplastic effect of iodine in mammary cancer: participation of 6-iodolactone (6-IL) and peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR). *Mol Cancer*. 2009;8:33. doi: 10.1186/1476-4598-8-33.
67. Soriano O, Delgado G, Anguiano B, Petrosyan P, Molina-Servin ED, Gonsebatt ME, et al. Antineoplastic effect of iodine and iodide in dimethylbenz[*a*]anthracene-induced mammary tumors: association between lactoperoxidase and estrogen-adduct production. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:529-39. doi: 10.1530/erc-11-0065.
68. Olivo-Vidal ZE, Rodriguez RC, Arroyo-Helguera O. Iodine affects differentiation and migration process in trophoblastic cells. *Biol Trace Elem Res*. 2016;169:180-8. doi: 10.1007/s12011-015-0433-1.
69. Bigoni-Ordóñez GD, Ortiz-Sánchez E, Rosendo-Chalma P, Valencia-González HA, Aceves C, García-Carranca A. Molecular iodine inhibits the expression of stemness markers on cancer stem-like cells of established cell lines derived from cervical cancer. *BMC Cancer*. 2018;18:928. doi: 10.1186/s12885-018-4824-5.
70. Moreno-Vega A, Vega-Riveroll L, Ayala T, Peralta G, Torres-Martel JM, Rojas J, et al. Adjuvant effect of molecular iodine in conventional chemotherapy for breast Cancer. Randomized pilot study. *Nutrients*. 2019;11:1623. doi: 10.3390/nu11071623.
71. Li N, Jiang Y, Shan Z, Teng W. Prolonged high iodine intake is associated with inhibition of type 2 deiodinase activity in pituitary and elevation of serum thyrotropin levels. *Br J Nutr*. 2011;107:674-82. doi: 10.1017/s0007114511003552.
72. Calil-Silveira J, Serrano-Nascimento C, Laconca RC, Schmiededecke L, Salgueiro RB, Kondo AK, et al. Underlying mechanisms of pituitary-thyroid Axis function disruption by chronic iodine excess in rats. *Thyroid*. 2016;26:1488-98. doi: 10.1089/thy.2015.0338.
73. Sun X, Zhang X, Jiang Y, Bao S, Shan Z, Teng W. Expression of Iodotyrosine deiodinase in thyroid and other organs in iodine-deficient and iodine-excess rats. *Biol Trace Elem Res*. 2015;167:272-9. doi: 10.1007/s12011-015-0328-1.
74. Bradley D, Liu J, Blaszcak A, Wright V, Jalilvand A, Needleman B, et al. Adipocyte DIO2 expression increases in human obesity but is not related to systemic insulin sensitivity. *J Diabetes Res*. 2018;2018:2464652-7. doi: 10.1155/2018/2464652.

Оригінал статті надруковано  
y *Front. Nutr*. 2024;11:1346452.  
doi: 10.3389/fnut.2024.1346452 ■

Le Zhang<sup>1</sup>, Fangjian Shang<sup>2</sup>, Cong Liu<sup>1</sup>, Xiaodan Zhai<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang, China

<sup>2</sup> The Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, China

### The correlation between iodine and metabolism: a review

**Abstract.** Iodine is involved in the synthesis of thyroid hormones and plays a crucial role in human life. Both iodine deficiency and excess are common issues in certain populations. Iodine also has extrathyroidal effects on organs that can uptake it independently of thyroid hormones. Recently, multiple clinical studies have shown a connection between iodine intake and metabolic disorders, such as metabolic syndrome, obesity, diabetes, hypertension, and dyslipi-

demia. However, the results of these studies have been inconsistent, and the mechanisms behind these associations are still not well understood. Therefore, in this review, we aim to examine the recent research progress regarding the relationship between iodine and metabolic disorders, along with the relevant mechanisms.

**Keywords:** iodine; metabolism; obesity; dyslipidemia; antioxidant



Сергієнко В.О., Маркевич М.-Ю., Сегін В.Б., Сергієнко О.О.

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

## Вітамін В<sub>12</sub> і діабетичні нейропатії

**Резюме.** Вітамін В<sub>12</sub> (ціанокобаламін, кобаламін) є необхідним кофактором двох важливих біохімічних шляхів: метаболізму метилмалонової кислоти та синтезу метіоніну з гомоцистеїну. Дефіцит кобаламіну, крім гематологічних аномалій (мегалобластної анемії або навіть панцитопенії), може викликати неврологічні симптоми, схожі на діабетичну нейропатію (ДН). Основні молекулярні механізми розвитку ДН все ще залишаються не з'ясованими. Більшість досліджень виявили внесок хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) і оксидантного стресу (ОС) в розвиток ДН. Імуногістохімічні дослідження біоптатів нервів литкових м'язів, отриманих у хворих на цукровий діабет і ДН, вказують на активацію шляхів ХЗНІ, зумовлену підвищенням вмістом кінцевих продуктів неферментативного глікування, що призводить до посилення ОС. Подібні результати виявлені у пацієнтів з дефіцитом вітаміну В<sub>12</sub>. Отже, клінічні зміни у пацієнтів з ДН можуть бути спричинені клітинним дефіцитом кобаламіну. *In vitro* та *in vivo* продемонстровано, що вітамін В<sub>12</sub> виявляє внутрішню антиоксидантну активність. Таким чином, кобаламін, незалежно від його класичної функції кофактора, може діяти як внутрішньоклітинний, зокрема як внутрішньомітохондріальний, антиоксидант. Це може слугувати обґрунтуванням для використання вітаміну В<sub>12</sub> в лікуванні ДН, навіть на ранніх субклінічних стадіях. Метою цього огляду було обговорити роль вітаміну В<sub>12</sub> у профілактиці та лікуванні ДН, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використані ключові слова «вітамін В<sub>12</sub>», «кобаламін», «цукровий діабет», «нейропатія», «кардіальна автономна нейропатія». Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

**Ключові слова:** вітамін В<sub>12</sub>; цукровий діабет; діабетична периферична нейропатія; кардіальна автономна нейропатія; огляд літератури

### Вступ

Вітамін В<sub>12</sub> (ціанокобаламін, кобаламін) є важливим кофактором для двох ферментів: метіонінсинтази (methionine synthase, MTR) і L-метилмалоніл-КоА-мутази (methylmalonyl-CoA mutase, MUT), що каталізує реакцію перетворення метилмалоніл-КоА (methylmalonyl-CoA) на сукциніл-КоА (succinyl-CoA) [1]. Спадковий дефект MUT викликає метилмалонову ацидурию, а тяжкий набутий дефіцит вітаміну В<sub>12</sub>, здебільшого через знижене поглинання кобаламіну, супроводжується розвитком перніціозної анемії [2, 3]. Це також може викликати неврологічні симптоми, найчастіше сенсорні, та моторну або хронічну сенсорно-моторну полінейропатію, симптоми, які також часто зустрічаються

при діабетичній периферичній нейропатії (ДПН) [4, 5]. Нарешті, ціанокобаламін необхідний для продукції моноамінів, як-от дофамін і серотонін. Відомо, що нестача вітаміну В<sub>12</sub> сприяє демієлінізації аксонів і, зрештою, загибелі клітин [6, 7].

Результати численних публікацій вказують на значний сприятливий вплив вітаміну В<sub>12</sub> на перебіг діабетичної нейропатії (ДН), тоді як інші дослідження не виявили суттєвих позитивних ефектів [8, 9]. Проте досі не встановлено жодного єдиного(-их) молекулярного(-их) механізму(-ів) впливу кобаламіну на профілактику або лікування ДПН. Крім того, невідомо, які рівні вітаміну В<sub>12</sub> слід розглядати як вказівку на дефіцит ціанокобаламіну. Дійсно, концентрації вітаміну В<sub>12</sub> в сировині

ватці крові, що спостерігаються при різних станах ДН, можуть бути незначно зниженими або не змінюватися. Крім того, підвищені рівні гомоцистеїну (homocysteine, Hcy) та метилмалонової кислоти (methylmalonic acid, MMA) — біомаркерів клітинного дефіциту вітаміну  $B_{12}$  часто виявляються у літніх людей з неврологічними захворюваннями [10]. Висловлено припущення, що у цих пацієнтів, незважаючи на фізіологічний рівень кобаламіну у сироватці крові, присутній функціональний дефіцит вітаміну  $B_{12}$ . Отже, внутрішньоклітинний вміст кобаламіну не завжди відображає рівень вітаміну в сироватці крові. Слід зазначити, що пацієнти з ДН не завжди виявляють ознаки класичного дефіциту вітаміну  $B_{12}$  (наприклад, при перніціозній анемії). Отже, ДН може розвинути при нижчих клітинних (і не обов'язково у сироватці крові) рівнях кобаламіну. Слід підкреслити, що субклінічний дефіцит вітаміну  $B_{12}$  може розвиватися дуже повільно, оскільки печінка містить велику кількість кобаламіну і, таким чином, клінічні ознаки часто розвиваються повільно [11, 12].

**Метою** цього огляду було обговорити роль вітаміну  $B_{12}$  у профілактиці та лікуванні ДН, а також проаналізувати нові тенденції та напрямки майбутніх досліджень.

### Потенційна роль вітаміну $B_{12}$ при нейрозапаленні, регуляції цитокінів та хронічного запалення низької інтенсивності

Молекулярні механізми розвитку ДН активно досліджуються [13, 14]. Зокрема, важливе значення відводиться активації мінорних шляхів обміну глюкози, збільшенню утворення кінцевих продуктів глікування (КПГ), що, можливо, призводить до активації оксидантного стресу (ОС) та індукції шляхів хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) [15, 16]. Однак однозначний причинно-наслідковий зв'язок між змінами цих шляхів і розвитком ДН не доведений. На сьогодні, окрім контролю глікемії, не існує жодної доказової терапії, яка могла б запобігти ДН [17, 18]. Контроль глікемії відіграє вирішальну роль у запобіганні прогресуванню цукрового діабету (ЦД), але недостатній для лікування ДН [19]. Суворий контроль глікемії може уповільнити прогресування ДН у пацієнтів із ЦД 1-го типу, але його вплив є помірним у хворих на ЦД 2-го типу [20]. Хоча деякі дослідження вказують на поліпшення мікросудинних уражень і нейропатичних параметрів, єдина думка щодо оптимального рівня глікемічного контролю, необхідного для запобігання нейрофізіологічному погіршенню при ЦД 2-го типу, відсутня. Крім того, строгий глікемічний контроль для досягнення значних клінічних переваг необхідно підтримувати протягом 3–5 років [21, 22].

Продемонстровано, що комплекс вітамінів групи В ( $B_1$ ,  $B_2$ ,  $B_3$ ,  $B_5$ ,  $B_6$  і  $B_{12}$ ) може чинити протизапальну дію на гліальні клітини BV2 (тип мікрогліальних клітин, отриманих у мишей лінії C57/BL6), активовані ліпополісахаридами (lipopolysaccharides, LPS). Це супроводжується індукцією змін мікроглії в профілі фенотипу від M1- до M2-типу. Результати аналізу *in silico* доз-

волили припустити, що висока афінність зв'язування кобаламіну з рецептором глікозилфосфатидилінозитол-«заякореного» у мембрані білка (CD14, CD14 molecule) може пригнічувати транспорт ліпополісахаридів і, таким чином, уникати активації Toll-подібних рецепторів 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) [23]. Цікаво, що імунні клітини, як-от мікроглія та макрофаги, переходять від окисного фосфорилування (характерного для фенотипу M2), що відповідає неактивному стану, до аеробного гліколізу (характерного для фенотипу M1), що відповідає прозапальному стану. Така виражена зміна метаболізму, ймовірно, може бути пов'язана з дефіцитом сукциніл-КоА як наслідком дефіциту вітаміну  $B_{12}$  [6]. Результати інших досліджень вказують на тісний зв'язок між нейрозапаленням і дефіцитом кобаламіну. Зокрема, повідомляється, що вітамін  $B_{12}$  шляхом впливу на пул S-аденозилметіонін (S-adenosyl-L-methionine, SAM) може модулювати статус метилювання промотора пресеніліну-1 (presenilin 1, PSEN1), ключового гравця у  $\gamma$ -секретазному комплексі, розщеплює білок-попередник амілоїду (amyloid beta precursor protein, APP) з утворенням пептиду  $\beta$ -амілоїду (A $\beta$ ) [3].

З'являється все більше доказів того, що концентрація вітаміну  $B_{12}$  пов'язана з маркерами запалення. Зокрема, повідомляється, що пацієнти з вищими рівнями кобаламіну та довгими теломерами мають значно нижчі рівні маркерів запалення, зокрема інтерлейкіну (ІЛ)-6.

Вкорочення теломер за межу Гейфліка (Hayflick limit) — асоціюється з хворобою Альцгеймера, депресивними розладами, рівнем стресу тощо, а також з процесами старіння [24]. I. Pusceddu et al. (2019) припустили, що прискорене вкорочення теломер відповідає за підвищений ризик смерті у пацієнтів з високим рівнем вітаміну  $B_{12}$  і системним запаленням [24].

Результати перехресного дослідження показали, що низькі рівні кобаламіну в сироватці крові у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань корелювали з підвищенням рівнів маркерів запалення, як-от прозапальний цитокін ІЛ-6 та С-реактивний білок. Циркулюючий вітамін  $B_{12}$  обернено корелював з ІЛ-6 і С-реактивним білком, що свідчить про те, що кобаламін може виявляти свою протизапальну дію шляхом модуляції цих запальних молекул [25]. Підвищення концентрації ІЛ-6 асоціюється з підвищеною смертністю від усіх причин у людей літнього віку. Це може бути пов'язано з розвитком секреторного фенотипу, асоційованого зі старінням (senescence-associated secretory phenotype, SASP), тобто старіючі клітини секретують високі рівні запальних цитокінів, імуномодуляторів, факторів росту та протеаз [26]. Крім того, ІЛ-6 є основним компонентом секреторного фенотипу, пов'язаного зі старінням, і цитокіном, який відіграє негативну роль у канцерогенезі [27].

Вітамін  $B_{12}$  бере участь в інгібуванні ядерного транскрипційного фактора NF- $\kappa$ B (nuclear factor  $\kappa$ B-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- $\kappa$ B), синтази оксиду азоту (nitric oxide synthase, NOS) та стимуляє окисне фосфорилування [28] і, таким чином, має протизапальні властивості. Основним цитокіном,

що запускає шлях NF- $\kappa$ B, є фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ , tumor necrosis factor  $\alpha$ ). Підвищений рівень кобаламіну в крові асоціюється із запальними захворюваннями та рівнем ФНП- $\alpha$ . Рівень кобаламіну також регулює рівень ФНП- $\alpha$  у спинномозковій рідині. Це підтверджується результатами кількох експериментальних досліджень, які показали підвищений рівень ФНП- $\alpha$  у спинномозковій рідині щурів з дефіцитом кобаламіну. Відомо, що ФНП- $\alpha$  відіграє важливу роль у запальних реакціях і процесах старіння, а також в активації програми секреторного фенотипу, пов'язаного зі старінням [29].

Продемонстровано, що вітамін  $B_{12}$  зменшує інтенсивність ХЗНІ у людей літнього віку й іншим шляхом. Ітаконат (itaconate), побічний продукт циклу трикарбонових кислот, є малою молекулою, яка експресується переважно в макрофагах і регулює макрофагальне запалення. Внутрішньоклітинна концентрація ітаноцил-КоА (itaconyl-CoA), продукту ітаконату, збільшується, коли клітини інкубують у середовищі, що містить ітаконову кислоту. Тому кисла форма ітаконату є проникною для клітин. Ітаноцил-КоА та цитраміл-КоА (citramyl-CoA) заміщують метилмалоніл-КоА в активній ділянці мітохондріальної MUT і необоротно пошкоджують аденозилкобаламін (кофермент  $B_{12}$ , adenosylcobalamin, AdoCbl), зв'язаний з мітохондріальною MUT [30]. Неспроможність відновити мітохондріальну MUT та аденозилкобаламін виснажує внутрішньоклітинні запаси кобаламіну та пригнічує метаболізм. Ітаконова кислота може проникати через клітинну мембрану і надходити в сусідні клітини, що призводить до локального внутрішньоклітинного зниження аденозилкобаламіну [31].

Дієтичні добавки з вітаміном  $B_{12}$  разом з іншими необхідними мікроелементами зменшують інтенсивність ХЗНІ [32]. ХЗНІ може посилювати або навіть частково зумовлювати наслідки клітинного дефіциту кобаламіну. У сукупності ці дані свідчать про те, що вітамін  $B_{12}$  модулює експресію певних цитокінів та факторів росту [32, 33].

## Вітамін $B_{12}$ як внутрішньоклітинний антиоксидант

Екзогенні антиоксиданти викликають зростаючу зацікавленість у запобіганні або зменшенні ОС [34, 35]. Справді, в багатьох епідеміологічних дослідженнях встановлено, що вживання продуктів, які містять антиоксиданти та поглиначі активних форм кисню (АФК), має потенційний захисний ефект при розладах, спричинених ОС [36]. Шляхом підвищення природного антиоксидантного захисту організму або доповнення раціону харчування антиоксидантами можна запобігти різним хронічним захворюванням або сповільнити їх прогресування [36, 37].

*In vitro* продемонстровано, що вітамін  $B_{12}$  виявляє супероксиддисмутазну активність, тобто швидкість, з якою кобаламін реагує з супероксидом ( $O_2^-$ ) з утворенням пероксиду водню ( $H_2O_2$ ), близька до фізіологічної швидкості активності супероксиддисмутази. У цій реакції супероксид окиснює  $Co^{1+}$  до  $Co^{3+}$ , а  $Co^{3+}$

відновлюється до  $Co^{2+}$ , утворюючи каталітичний цикл. Крім того, вітамін  $B_{12}$  має цитопротекторні властивості та захищає ендотеліоцити від супероксидопосередкованого ( $O_2^-$ ) пошкодження [1]. Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що кобаламін функціонує як ендогенний антиоксидант у нейрональних клітинах [38], що підтверджує роль вітаміну  $B_{12}$  як внутрішньоклітинного антиоксиданту [39].

Потенційні антиоксидантні властивості вітаміну  $B_{12}$  можуть виявлятися шляхом прямої елімінації АФК; збереження високих рівнів глутатіону; зменшення активності процесів ОС і модуляції продукції цитокінів. Цілком ймовірно, що ці шляхи можуть діяти, принаймні частково, спільно [12]. У сукупності отримані результати свідчать про важливість дефіциту вітаміну  $B_{12}$  у патогенезі різних форм неврологічних розладів, зокрема ДПН. Отримані дані підтверджують можливість того, що кобаламін може діяти як клітинний антиоксидант при субклінічних формах функціонального дефіциту вітаміну  $B_{12}$ , незалежно від класичного механізму, за яким він функціонує як кофактор. Це підтверджується тим фактом, що прийом добавок вітаміну  $B_{12}$  поліпшує клінічні прояви ДПН, незалежно від фактичного рівня кобаламіну в сироватці крові [40]. В. Wolfenbittel et al. (2019) припускають, що « $B_{12}$  може бути не лише вітаміном у загальному сенсі, а радше загальним фактором захисту і регенерації нервів, особливо при ДПН» [40]. Однак, незважаючи на те, що численні аспекти вказують на сприятливу дію кобаламіну з метою профілактики або лікування субклінічної та клінічної ДПН, у літературі відсутні повідомлення, які б однозначно пов'язували лікування вітаміном  $B_{12}$  з його позитивним впливом на ДПН на молекулярному рівні.

## Вітамін $B_{12}$ — причини дефіциту

Вітамін  $B_{12}$  (ціанокобаламін, кобаламін) — це водорозчинний вітамін зі складною структурою. Унікальна характеристика кобаламіну полягає в тому, що навколо центрального атома кобальту знаходяться чотири атоми нітрогену з чотирьох тетрапірольних коринових кілець. Фізіологічними лігандами вітаміну  $B_{12}$  є метил- ( $-CH_3$ ), гідрокси- ( $-OH$ ) або аденозинкобаламін [41]. Гідрокси-кобаламін є більш стабільною формою і використовується, як і ціанокобаламін, у фармакологічній галузі в Європі та США.

Вітамін  $B_{12}$  — єдиний вітамін, який відсутній у фруктах і овочах. Це водорозчинний вітамін, який не виробляється людським організмом, оскільки синтезується мікроорганізмами товстого кишечника. Тому основним джерелом кобаламіну є їжа тваринного походження, якот м'ясо, молочні продукти та особливо печінка (80 % від загального запасу) [41, 42]. Рекомендована добова потреба вітаміну  $B_{12}$  залежить від статі. Дорослим жінкам потрібно 2,4 мкг кобаламіну/добу. Ця потреба збільшується до 2,8 мкг на добу під час вагітності та годування груддю. Дорослим чоловікам необхідно споживати 2,6 мкг/добу [43, 44]. Дефіцит вітаміну  $B_{12}$  виникає, коли запаси в печінці зменшуються до 300 мкг кобаламіну/добу [43].

До основних захворювань і/або станів, які можуть призвести до дефіциту вітаміну  $B_{12}$ , слід віднести [13, 45, 46]: 1) недостатнє надходження кобаламіну через сувору веганську дієту або порушення харчової поведінки; 2) зменшення кислотності в шлунку внаслідок процесів старіння організму або вживання лікарських засобів (інгібіторів протонної помпи або антагоністів  $H_2$ -рецепторів), що може призвести до зниження вивільнення вітаміну  $B_{12}$  [47]; 3) мальабсорбція екзогенного кобаламіну, що поширена серед людей літнього віку, у яких дефіцит вітаміну  $B_{12}$  у багатьох випадках є «субклінічним», зокрема, при мегалобластній анемії [48]; 4) недостатність парієтальних клітин, які зруйновані аутоімунними факторами або видалені внаслідок резекції шлунка; 5) форми мальабсорбції, які можуть бути спричинені хірургічним втручанням або запальними захворюваннями кишечника (хвороба Крона, виразковий коліт) [49]; 6) вроджені дефекти транспортних білків вітаміну  $B_{12}$  (транскобаламінів (transcobalamin, TCN2)); 7) вроджені дефекти внутрішньоклітинного транспорту кобаламіну [12, 50]; 8) метформін, зокрема, виокремлено як один із головних факторів, пов'язаних із дефіцитом кобаламіну у пацієнтів із ДН [51, 52]. Повідомляється, що тривале застосування бігуаніду, особливо після четвертого року лікування, може призвести до нестачі ціанокобаламіну практично у 30 % пацієнтів [21]. Зокрема, результати дослідження, проведеного I. Rojbi et al. (2023), показали, що у пацієнтів, які вживають метформін, часто спостерігається дефіцит кобаламіну та ДН [53]. Довготривале застосування метформіну пов'язане з розвитком анемії. Це можна пояснити низьким рівнем гемоглобіну в поєднанні з високим середнім об'ємом еритроцитів, що часто спостерігається у хворих на ЦД 2-го типу з дефіцитом вітаміну  $B_{12}$ , які приймають метформін. Ці висновки підтверджують розуміння того, що низький рівень вітаміну  $B_{12}$  може призвести до макроцитарної анемії [54]. Застосування метформіну спричиняє дозозалежний дефіцит кобаламіну, який зазвичай виникає щонайменше через 4–5 років його прийому [21]. Вважається, що метформін знижує поглинання кобаламіну у термінальному відділі клубової кишки [55], однак точний молекулярний механізм, за допомогою якого тривале лікування метформіном може викликати дефіцит вітаміну  $B_{12}$ , залишається незрозумілим. Запропоновані різні механізми: а) метформін порушує  $Ca^{2+}$ -залежне зв'язування комплексу «внутрішній фактор Кастла — кобаламін» з рецептором кубіліну на ентероцитах, що перешкоджає всмоктуванню вітаміну  $B_{12}$ ; б) метформін здатний посилити накопичення кобаламіну в печінці і, отже, змінити його розподіл і метаболізм у тканинах; в) деяка кількість вітаміну  $B_{12}$  виділяється з жовчю і може не реабсорбуватися, а метформін здатний перешкоджати реабсорбції жовчних кислот у кишково-печінковій системі кровообігу [56]. Враховуючи, що майже всі пацієнти з ЦД 2-го типу приймають метформін, а багато з них також вживають інгібітори протонної помпи, не дивно, що дефіцит кобаламіну є поширеним у хворих на діабет [12, 57]. Повідомляється, що поширеність дефіциту вітаміну  $B_{12}$  у хворих на ЦД 2-го типу може перевищувати 50 % [21, 58, 59].

Індивідуальні характеристики (вік, стать) і доза метформіну також мають значення для розвитку дефіциту кобаламіну [60]. У жінок спостерігається більша поширеність дефіциту вітаміну  $B_{12}$  [61], а темний колір шкіри може діяти як захисний фактор [62]. Отже, поєднання клінічних і демографічних факторів суттєво впливає на дефіцит вітаміну  $B_{12}$  у хворих на ЦД [63].

Результати проспективних досліджень продемонстрували, що у пацієнтів, які вживають метформін, не тільки нижчі рівні вітаміну  $B_{12}$ , але й вища частота дистальної симетричної полінейропатії та кардіальної автономної нейропатії (КАН) [64]. Тому рекомендується періодичний моніторинг рівня вітаміну  $B_{12}$  у всіх хворих, які застосовують метформін, особливо якщо цей бігуанід застосовується понад 5 років, оскільки на цьому етапі запаси кобаламіну в печінці, ймовірно, будуть виснажені [9].

Як вже згадувалось, вітамін  $B_{12}$  є кофактором метіонінсинтази і MUT. Метіонінсинтаза необхідна для утворення метіоніну. Цей фермент каталізує перенесення метильної групи з метил-тетрагідрофолату (methyl-tetrahydrofolate, methyl-THF) до Нсу, утворюючи метіонін. Оскільки дефіцит кобаламіну призводить до порушення перетворення Нсу в метіонін, підвищені рівні Нсу в плазмі можуть вказувати на функціональний дефіцит вітаміну  $B_{12}$ . Пригнічення активності MUT, наприклад, внаслідок спадкових дефектів синтезу апопротейну або дефіциту вітаміну  $B_{12}$ , супроводжується утворенням токсичної ММА, а надлишок ММА виводиться із сечею [65]. У будь-якому випадку підвищена екскреція із сечею або підвищений рівень ММА в сироватці крові є специфічними лабораторними біомаркерами функціонального дефіциту  $B_{12}$  [65].

## Діабетичні нейропатії та вітамін $B_{12}$

Запропоновані численні молекулярні механізми розвитку діабетичної автономної та хронічної сенсорно-моторної полінейропатії [15, 66]. Ці патофізіологічні механізми включають активацію поліолового шляху обміну глюкози, порушення регуляції гліколізу, пентозофосфатного шляху та мітохондріального окисного фосфорилування в нервовій тканині, що призводить до мітохондріальної дисфункції, збільшення вмісту АФК та активації ОС [15, 67]. ОС є одним із провідних факторів, що призводить до хронічних ускладнень цукрового діабету [68, 69]. Хронічна гіперглікемія, подібно до утворення HbA1c, посилює процеси неферментативного глікування інших білків з утворенням КПП. Гіперпродукція КПП призводить до посиленого зв'язування та стимуляції специфічного рецептора для КПП (receptor for AGE, RAGE) і тим самим активує шляхи ХЗНІ [15, 67]. Продемонстровано роль білка High Mobility Globulin Box 1 (HMGB1) при гострій сенсорній (больовій) нейропатії. Зокрема, використання у діабетичних мишей або щурів гліциризинової кислоти (інгібітора High Mobility Globulin Box 1) сприяло позитивним змінам показників порогу чутливості механічного та термічного болю [70, 71]. Ці патофізіологічні механізми сприяють посиленню сигнальних шляхів ХЗНІ та процесів ОС у нейронах [15].

Однак цей глюкоцентричний підхід не повністю пояснює, чому ДН може виникати на стадії переддіабету [72]. Вважається, що дефіцит вітаміну  $B_{12}$  може бути одним із суттєвих факторів в її патогенезі. Зокрема, прямі докази причинно-наслідкового впливу нестачі кобаламіну при ДПН продемонстровано в експериментальних дослідженнях. Показано, що у мишей з мутацією (відсутністю) гена CD320 (мембранного білка, рецептора транскобаламіну на плазматичній мембрані), який відповідає за поглинання клітинами голотранскобаламіну (holotranscobalamin, HoloTC), найбільш активної форми кобаламіну, розвивається дефіцит вітаміну  $B_{12}$ . Ці зміни подібні до клінічного фенотипу, який спостерігається при ДПН у пацієнтів з ЦД, і це дозволяє припустити, що дефіцит кобаламіну в нервовій тканині може бути причетний до розвитку ДПН [73].

Одним із факторів дефіциту вітаміну  $B_{12}$ , про який часто забувають, є вживання алкоголю. Алкоголь може спричинити ОС, пошкодження вільними радикалами, активацію метаболічних глутаматних рецепторів 5 (metabotropic glutamate, mGlu5) у спинному мозку, а також сприяти дефіциту вітаміну  $B_{12}$ . Ці фактори разом сприяють пошкодженню периферичних нервів [9].

Результати низки досліджень вказують на спільні патофізіологічні механізми розвитку дефіциту вітаміну  $B_{12}$  і ДПН. Зокрема, продемонстровано, що у пацієнтів з ЦД 2-го типу та ДПН виявлено низький рівень метилювання ДНК, що не спостерігалось при діабетичній ретинопатії або діабетичній хворобі нирок. Отже, знижений рівень метилювання ДНК може бути відносно специфічним фактором ризику ДПН [74, 75]. Аналогічно, аналіз результатів особливостей метилювання ДНК та експресії генів у біоптатах суральних нервів людини показав, що метилювання ДНК регулює експресію генів при ДПН [76]. Враховуючи, що знижене метилювання ДНК може бути одним із наслідків дефіциту  $B_{12}$ , ці дані дають механістичне пояснення того, як дефіцит  $B_{12}$  може бути залучений до патогенезу ДПН [76]. Однак на сьогодні точно молекулярного механізму, що причинно пов'язує порушення метилювання ДНК з ДПН, не виявлено. Додаткові докази того, що дефіцит вітаміну  $B_{12}$  може призвести до мітохондріальної дисфункції та активації ОС, надано в дослідженні А. Luciani et al. (2020). Автори продемонстрували, що дефіцит мітохондріальної MUT викликає метаболічні та мітохондріальні зміни, які посилюються аномаліями в гені гомолога фосфатази та тензину (phosphatase and tensin homolog, PTEN)-індукованої кінази 1 (PTEN-induced kinase 1 (PINK1)/убіквітин Е3 лігази (Parkin RBR E3 ubiquitin protein ligase)-опосередкованій мітофагії, що призводить до накопичення дисфункціональних мітохондрій, які викликають епітеліальний стрес (epithelial stress) і, зрештою, пошкодження клітин. Знижена активність MUT і, як наслідок, підвищення рівнів ММА в клітині спричиняють значну мітохондріальну дисфункцію, дисфункціональну біоенергетику та підвищений ОС, про що свідчить підвищене вироблення АФК. Ці результати вказують на зв'язок між первинним дефіцитом мітохондріальної MUT, ураженими мітохондрі-

ми, дисфункцією мітофагії та епітеліальним стресом і відкривають потенційні терапевтичні перспективи для ММА [77].

Неврологічні симптоми дефіциту вітаміну  $B_{12}$  подібні до тих, що виникають при ДН. Однак дефіцит кобаламіну також може спричинити моторну або хронічну сенсорно-моторну полінейропатію, симптоми, які часто зустрічаються при ДПН. Найбільш поширеними формами ДН є периферична, вегетативна та хронічна сенсорно-моторна полінейропатія [78, 79]. Примітно, що ДН діагностується на момент маніфестації ЦД у 10–18 % пацієнтів і виникає навіть у переддіабетичному стані [80]. Нестача вітаміну  $B_{12}$  досить поширена у хворих на ЦД 2-го типу, викликає неврологічні симптоми, подібні до ДПН, може спричинити ДПН або просто прискорити її прогресування [52].

Дефіцит вітаміну  $B_{12}$  може бути пов'язаний з КАН у пацієнтів з ЦД 2-го типу [79]. С. Hansen et al. (2017) провели випробування з метою встановлення особливостей зв'язків між рівнем вітаміну  $B_{12}$  у сироватці крові та КАН у 469 амбулаторних пацієнтів з ЦД 2-го типу. Встановлено, що рівень кобаламіну в сироватці крові був значно нижчим у хворих, які отримували метформін та/або інгібітори протонної помпи. Підвищення рівня вітаміну  $B_{12}$  на 25 пмоль/л асоціювалося з показником відношення шансів (odds ratio, OR = 0,94) діагностування КАН (95% довірчий інтервал 0,88; 1,00,  $p = 0,034$ ), збільшенням співвідношення амплітуди хвилі E/амплітуди хвилі A (E/A) на 0,21 % (95% довірчий інтервал 0,01; 0,43,  $p = 0,038$ ) і зниженням показників 5-хвилинної частоти серцевих скорочень у стані спокою на 0,25 уд/хв (95% довірчий інтервал -0,47; -0,03,  $p = 0,025$ ). Отже, вітамін  $B_{12}$  може мати зворотний зв'язок з КАН у пацієнтів з ЦД 2-го типу [81].

## Біомаркери дефіциту вітаміну $B_{12}$

У випадках субклінічного дефіциту  $B_{12}$  клінічні ознаки та симптоми можуть бути мало помітними або відсутніми, і діагноз повинен бути підтверджений лабораторними біомаркерами [40]. Для оцінки адекватності або дефіциту вітаміну  $B_{12}$  доступні такі параметри: сироватковий (загальний)  $B_{12}$ , HoloTC, HCys і ММА. Вміст кобаламіну та HoloTC у сироватці крові є прямими біомаркерами для оцінки надходження вітаміну  $B_{12}$  в організм. Концентрація кобаламіну в сироватці крові найбільш широко використовується в рутинній клінічній практиці для верифікації дефіциту вітаміну  $B_{12}$ . Однак загальна концентрація кобаламіну у сироватці крові адекватно не відображає фактичне надходження вітаміну  $B_{12}$  в організм людини. Натомість найбільш чутливим біомаркером раннього дефіциту кобаламіну є HoloTC, який відображає біологічну форму споживання вітаміну  $B_{12}$  [3]. Однак деякі літературні джерела свідчать про те, що HoloTC не є кращим показником, ніж загальний вітамін  $B_{12}$  [25].

Вважається, що підвищені рівні продуктів метаболізму HCys та ММА відображають клітинний дефіцит вітаміну  $B_{12}$ , також відомий як функціональний дефіцит  $B_{12}$ . Однак вони не використовуються як скринінгові тести. HoloTC є більш чутливим біомаркером для виявлення

дефіциту споживання вітаміну  $V_{12}$ . Помірне зниження рівня  $HoloTC$  може також вказувати на наявність раннього клітинного або функціонального дефіциту  $V_{12}$ . Рівні  $MMA$  та  $HCys$  теж корисні для диференціації дефіциту вітаміну  $V_{12}$  та фолієвої кислоти: фізіологічний рівень  $MMA$  та підвищений вміст  $HCys$  відповідають дефіциту фолієвої кислоти, тоді як підвищений рівень  $MMA$  без збільшення концентрації фолієвої кислоти вказує на дефіцит кобаламіну [82, 83].

Очевидно, що жоден окремих біомаркер не здатний охопити всі можливі аспекти дефіциту  $V_{12}$  (скринінг, субклінічний/клітинний дефіцит, клінічно явний дефіцит). Крім того, відсутній консенсус щодо порогових значень для кожного з цих біомаркерів. Повідомляється про широкі діапазони меж прийняття рішення: 100–350  $\mu\text{mol/l}$  для загального вітаміну  $V_{12}$  у сироватці крові; 20–50  $\mu\text{mol/l}$  для  $HoloTC$ ; 0,21–0,47  $\mu\text{mol/l}$  для  $MMA$ ; 10–21,6  $\mu\text{mol/l}$  для гомоцистеїну. Тому не дивно, що для скринінгу дефіциту  $V_{12}$  були розроблені численні алгоритми [84]. Оскільки  $HoloTC$  є найбільш специфічним і чутливим лабораторним біомаркером для виявлення дефіциту  $V_{12}$ , його слід використовувати для скринінгу. Пропонується наступний алгоритм діагностики дефіциту вітаміну  $V_{12}$  [12]:

- рівень  $HoloTC$  у сироватці крові  $> 50 \mu\text{mol/l}$  дуже мало ймовірно вказує на дефіцит  $V_{12}$ ;
- дефіцит вітаміну  $V_{12}$  ймовірний, якщо рівень  $HoloTC$  у сироватці крові  $< 35 \mu\text{mol/l}$ , а рівень  $MMA > 271 \text{ nmol/l}$ ;
- баланс вітаміну  $V_{12}$ , швидше за все, негативний, якщо рівень  $HoloTC$  у сироватці крові  $< 35 \mu\text{mol/l}$ , а рівень  $MMA < 271 \text{ nmol/l}$ , тобто дефіциту клітинного вітаміну  $V_{12}$  немає, але надходження кобаламіну в організм недостатнє;
- рівень  $HoloTC$  в сироватці крові в діапазоні 35–49  $\mu\text{mol/l}$ , а рівень  $MMA > 271 \text{ nmol/l}$  вказує на дефіцит вітаміну  $V_{12}$ , тоді як рівень  $MMA < 271 \text{ nmol/l}$  навряд чи свідчить про дефіцит;
- у будь-якому випадку слід виключити ниркову дисфункцію.

## Клінічні аспекти дефіциту вітаміну $V_{12}$

Дефіцит вітаміну  $V_{12}$  може виявлятися гематологічними порушеннями та неврологічними симптомами. Класичною гематологічною картиною при дефіциті кобаламіну є мегалобластна анемія. Ці порушення повністю пояснюються фізіологічною роллю вітаміну  $V_{12}$  як кофактора метіонінсинтази [85, 86]. Нестача кобаламіну супроводжується накопиченням метил-тетрагідрофолату в цитозолі, що сприяє збільшенню вмісту 5-метил-тетрагідрофолату в ядрі клітини. Метил-тетрагідрофолат не може перетворитись зворотно на метилен-тетрагідрофолат (methylene-tetrahydrofolate, methylene-THF), оскільки ця реакція не є оборотною. Таким чином блокується фолатний цикл і розвивається функціональний дефіцит фолатів («фолатна пастка») [45]. Відновлений метилен-тетрагідрофолат порушує процеси біосинтезу тимідину. Дефіцит тимідину сприяє нестабільності геному та уповільненню і/або блокаді клітинної проліферації, що найбільш виражено в клітинах кісткового

мозку. Цей механізм є основою для розвитку як мегалобластної/перніціозної анемії, так і лейкоцитопенії та тромбоцитопенії [45]. Низькі значення вітаміну  $V_{12}$  пов'язані з високим рівнем  $HCys$  зі зменшенням кісткової маси та підвищеною крихкістю кісток. Отже, люди літнього віку із таким типом переломів становлять групу ризику щодо дефіциту кобаламіну [87, 88].

На відміну від гематологічних порушень нейропсихіатричні симптоми дефіциту вітаміну  $V_{12}$  не можуть бути повністю пояснені функцією кобаламіну як кофактора метіонінсинтази і  $MUT$ . У зв'язку з цим нові дані про внутрішньоклітинний окиснювально-відновний цикл вітаміну  $V_{12}$  та його можливу дію як клітинного антиоксиданту можуть краще пояснити неврологічні симптоми дефіциту вітаміну  $V_{12}$  [12, 89].

За даними J. Karedath et al. (2022), пацієнти, які отримували вітамін  $V_{12}$ , продемонстрували значне зменшення невропатичних симптомів порівняно з контрольною групою, що підкреслює важливу роль кобаламіну в лікуванні ДН. Поліпшення перебігу ДН може бути пов'язане зі збільшенням ефективності та доступності нейромедіаторів, як-от серотонін (5-гідрокситриптамін) і норадреналін [8].

На українському фармацевтичному ринку доступні препарати ціанокобаламіну. Зручним та ефективним є призначення високодозованого лікарського засобу, що містить 1000  $\mu\text{g}$  вітаміну  $V_{12}$ , який не зв'язаний із харчовими білками. У такому випадку на всмоктування кобаламіну не впливають препарати, які блокують секрецію хлористоводневої кислоти. Високе дозування ціанокобаламіну дозволяє ефективно компенсувати нестачу вітаміну  $V_{12}$ .

Профілактичні заходи щодо нестачі кобаламіну включають прийом лікарських препаратів кальцію та вітаміну  $V_{12}$ , відміну метформіну, поповнення запасів вітаміну  $V_{12}$  за допомогою внутрішньом'язової або пероральної терапії кобаламіном, а також регулярний моніторинг рівня вітаміну  $V_{12}$  та вживання лікарських засобів вітаміну  $V_{12}$  у випадку продовження лікування метформіном [9, 90]. Однак добавки фолієвої кислоти не слід приймати до призначення лікування вітаміном  $V_{12}$ . Фолієва кислота може полегшити деякі гематологічні розлади, спричинені дефіцитом кобаламіну, але не має такого ж впливу на нервово-психічні симптоми, пов'язані з дефіцитом вітаміну  $V_{12}$  [91, 92].

## Висновки

Вітамін  $V_{12}$  є важливим кофактором двох важливих ферментів. Нещодавні відкриття свідчать про те, що центральний атом кобальту у складі кобаламіну проходить кілька етапів відновлення/окиснення від  $1^+$  до  $3^+$  як у цитозолі, так і в мітохондріях. Отже, вітамін  $V_{12}$  має внутрішню антиоксидантну активність, що виходить за рамки його класичної і добре відомої функції кофактора і свідчить про нову роль кобаламіну в клітинному метаболізмі.

Основні молекулярні механізми розвитку ДН все ще залишаються не з'ясованими. Більшість досліджень виявили внесок ХЗНІ і ОС в розвиток ДН. Антиоксидантний потенціал кобаламіну свідчить про те, що застосу-

вання вітаміну  $B_{12}$  може бути виправданим не лише для лікування субклінічних і клінічних форм, але навіть для профілактики ДН. Відсутність клінічного поліпшення не виключає можливого сприятливого ефекту кобаламіну, оскільки ОС є лише одним із багатьох механізмів, що викликають ДН.

Для підтвердження цих висновків і визначення оптимального дозування, тривалості лікування та можливих побічних ефектів необхідні більш масштабні клінічні випробування та довготривалі дослідження. Крім того, надзвичайно важливо краще зрозуміти біологічні механізми, завдяки яким вітамін  $B_{12}$  здійснює нейропротекторну дію. Ці підходи можуть зробити значний внесок в оптимізацію застосування вітаміну  $B_{12}$  у профілактиці та лікуванні діабетичної нейропатії.

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

**Інформація про фінансування.** Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування МОН України за планом науково-дослідної роботи «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (номер держреєстрації 0120U002142).

**Внесок авторів.** В.О. Сергієнко — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; М.-Ю. Маркевич — написання тексту, редагування; В.Б. Сегін — концепція, аналіз літератури, редагування; О.О. Сергієнко — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

## Список літератури

1. Halczuk K, Kaźmierczak-Barańska J, Karwowski BT, Karmańska A, Cieślak M. Vitamin  $B_{12}$ -multifaceted in vivo functions and in vitro applications. *Nutrients*. 2023 Jun 13;15(12):2734. doi: 10.3390/nu15122734.
2. Liu L, Huang X, Wang B, et al. Vitamin  $B_{12}$  and risk of diabetes: new insight from cross-sectional and longitudinal analyses of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT). *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Oct;8(1):e001423. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001423.
3. Mathew AR, Di Matteo G, La Rosa P, et al. Vitamin  $B_{12}$  deficiency and the nervous system: beyond metabolic decompensation-comparing biological models and gaining new insights into molecular and cellular mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2024 Jan 2;25(1):590. doi: 10.3390/ijms25010590.
4. Gentile F, Bertini A, Priori A, Bocci T. Movement disorders and neuropathies: overlaps and mimics in clinical practice. *J Neurol*. 2022 Sep;269(9):4646-4662. doi: 10.1007/s00415-022-11200-0.
5. Ghosh S, Castillo E, Frias ES, Swanson RA. Bioenergetic regulation of microglia. *Glia*. 2018 Jun;66(6):1200-1212. doi: 10.1002/glia.23271.
6. Li W, Zhao J, Zhu LL, Peng YF. Serum vitamin  $B_{12}$  levels and glycemic fluctuation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022 Jun 1;13:20420188221102800. doi: 10.1177/20420188221102800.
7. Batulwar PS, Anjankar A. Individuals diagnosed with type 2 diabetes mellitus and the status of vitamin  $B_{12}$  deficiency: A review. *Cureus*. 2024 Feb 27;16(2):e55103. doi: 10.7759/cureus.55103.
8. Karedath J, Batool S, Arshad A, et al. The impact of vitamin  $B_{12}$  supplementation on clinical outcomes in patients with diabetic neuropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*. 2022 Nov 22;14(11):e31783. doi: 10.7759/cureus.31783.
9. Bell DSH. Metformin-induced vitamin  $B_{12}$  deficiency can cause or worsen distal symmetrical, autonomic and cardiac neuropathy in the patient with diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Aug;24(8):1423-1428. doi: 10.1111/dom.14734.
10. Solomon LR. Functional cobalamin (vitamin  $B_{12}$ ) deficiency: role of advanced age and disorders associated with increased oxidative stress. *Eur J Clin Nutr*. 2015 Jun;69(6):687-692. doi: 10.1038/ejcn.2014.272.
11. Madhu SV. Vitamin  $B_{12}$  and diabetes risk-myth or reality. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2020;40:1-3. doi: 10.1007/s13410-020-00810-x.
12. Schleicher E, Didangelos T, Kotzakioulafi E, Cegan A, Peter A, Kantartzis K. Clinical pathobiochemistry of vitamin  $B_{12}$  deficiency: improving our understanding by exploring novel mechanisms with a focus on diabetic neuropathy. *Nutrients*. 2023 Jun 1;15(11):2597. doi: 10.3390/nu15112597.
13. Vincenti A, Bertuzzo L, Limitone A, D'Antona G, Cena H. Perspective: practical approach to preventing subclinical  $B_{12}$  deficiency in elderly population. *Nutrients*. 2021 Jun 2;13(6):1913. doi: 10.3390/nu13061913.
14. Lin Q, Li K, Chen Y, Xie J, Wu C, Cui C, Deng B. Oxidative stress in diabetic peripheral neuropathy: pathway and mechanism-based treatment. *Mol Neurobiol*. 2023 Aug;60(8):4574-4594. doi: 10.1007/s12035-023-03342-7.
15. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jun 13;5(1):41. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1.
16. Nersesyan A, Mišák M, Cherkas A, et al. Use of micronucleus experiments for the detection of human cancer risks: A brief overview. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2021;65(2):50-58. doi: 10.25040/ntsh2021.02.05.
17. Feldman EL, Nave KA, Jensen TS, Bennett DLH. New horizons in diabetic neuropathy: mechanisms, bioenergetics, and pain. *Neuron*. 2017 Mar 22;93(6):1296-1313. doi: 10.1016/j.neuron.2017.02.005.
18. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Miznarodnij Endokrinologichnij Zurnal (Ukraine)*. 2022;18(1):57-69. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146.
19. Mukhtar M, Mohamed Y, Elbagir M, et al. Vitamin  $B_{12}$  status among patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin*. 2024 Mar 14;14(1):33-39. doi: https://doi.org/10.14740/jem928.
20. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, ed. *Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health*. New York: Nova Science Publishers, 2017. 79-154.
21. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin  $B_{12}$  supplementation in diabetic neuropathy: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrients*. 2021 Jan 27;13(2):395. doi: 10.3390/nu13020395.
22. Okdahl T, Brock C. Molecular aspects in the potential of vitamins and supplements for treating diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2021 Aug 27;21(9):31. doi: 10.1007/s11892-021-01397-1.

23. Rakić M, Lunić T, Bekić M, et al. Vitamin B complex suppresses neuroinflammation in activated microglia: in vitro and in silico approach combined with dynamical modeling. *Int Immunopharmacol*. 2023 Aug;121:110525. doi: 10.1016/j.intimp.2023.110525.
24. Pusceddu I, Herrmann W, Kleber ME, Scharnagl H, März W, Herrmann M. Telomere length, vitamin B<sub>12</sub> and mortality in persons undergoing coronary angiography: the Ludwigshafen risk and cardiovascular health study. *Aging (Albany NY)*. 2019 Sep 6;11(17):7083-7097. doi: 10.18632/aging.102238.
25. Domínguez-López I, Kovatcheva M, Casas R, et al. Higher circulating vitamin B<sub>12</sub> is associated with lower levels of inflammatory markers in individuals at high cardiovascular risk and in naturally aged mice. *J Sci Food Agric*. 2024 Jan 30;104(2):875-882. doi: 10.1002/jsfa.12976.
26. Hirata T, Arai Y, Yuasa S, et al. Associations of cardiovascular biomarkers and plasma albumin with exceptional survival to the highest ages. *Nat Commun*. 2020 Jul 30;11(1):3820. doi: 10.1038/s41467-020-17636-0.
27. Ortiz-Montero P, Londoño-Vallejo A, Vernot JP. Senescence-associated IL-6 and IL-8 cytokines induce a self- and cross-reinforced senescence/inflammatory milieu strengthening tumorigenic capabilities in the MCF-7 breast cancer cell line. *Cell Commun Signal*. 2017 May 4;15(1):17. doi: 10.1186/s12964-017-0172-3.
28. Lee YJ, Wang MY, Lin MC, Lin PT. Associations between vitamin B<sub>12</sub> status and oxidative stress and inflammation in diabetic vegetarians and omnivores. *Nutrients*. 2016 Feb 26;8(3):118. doi: 10.3390/nu8030118.
29. Homann L, Rentschler M, Brenner E, Böhm K, Röcken M, Wieder T. IFN- $\gamma$  and TNF induce senescence and a distinct senescence-associated secretory phenotype in melanoma. *Cells*. 2022 Apr 30;11(9):1514. doi: 10.3390/cells11091514.
30. Shen H, Campanello GC, Flicker D, et al. The human knockout gene CLYBL connects itaconate to vitamin B<sub>12</sub>. *Cell*. 2017 Nov 2;171(4):771-782.e11. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.051.
31. Ruetz M, Campanello GC, Purchal M, et al. Itaconyl-CoA forms a stable biradical in methylmalonyl-CoA mutase and derails its activity and repair. *Science*. 2019 Nov 1;366(6465):589-593. doi: 10.1126/science.aay0934.
32. Martucci M, Conte M, Bucci L, et al. Twelve-week daily consumption of ad hoc fortified milk with  $\omega$ -3, D, and group B vitamins has a positive impact on inflammaging parameters: A randomized cross-over trial. *Nutrients*. 2020 Nov 22;12(11):3580. doi: 10.3390/nu12113580.
33. Amer MS, Ali-Labib R, Farid TM, Rasheedy D, Tolba MF. Link between vitamin B<sub>12</sub>, type 2 diabetes mellitus, and bone mineral density in elderly patients. *J. Clin. Gerontol. Geriatr*. 2015; 6(4):120-124. doi: 10.1016/j.jcgg.2015.03.006.
34. Oyenihni AB, Ayeleso AO, Mukwevho E, Masola B. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *Biomed Res Int*. 2015;2015:515042. doi: 10.1155/2015/515042.
35. Sharebiani H, Mokaram M, Mirghani M, Fazeli B, Stanek A. The effects of antioxidant supplementation on the pathologic mechanisms of metabolic syndrome and cardiovascular disease development. *Nutrients*. 2024 May 27;16(11):1641. doi: 10.3390/nu16111641.
36. Taira J. Oxidative stress modulators and functional foods. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jan 29;10(2):191. doi: 10.3390/antiox10020191.
37. Serhiyenko VA, Sehin VB, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *Miznarodnij Endokrinologichnij Zurnal (Ukraine)*. 2024 Mar;20(1):58-67. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.
38. Chan W, Almasieh M, Catrinescu MM, Levin LA. Cobalamin-associated superoxide scavenging in neuronal cells is a potential mechanism for vitamin B<sub>12</sub>-deprivation optic neuropathy. *Am J Pathol*. 2018 Jan;188(1):160-172. doi: 10.1016/j.ajpath.2017.08.032.
39. van de Lagemaat EE, de Groot LCPGM, van den Heuvel EGHM. Vitamin B<sub>12</sub> in relation to oxidative stress: A systematic review. *Nutrients*. 2019 Feb 25;11(2):482. doi: 10.3390/nu11020482.
40. Wolffenbuttel BHR, Wouters HJCM, Heiner-Fokkema MR, van der Klauw MM. The many faces of cobalamin (vitamin B<sub>12</sub>) deficiency. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2019 May 27;3(2):200-214. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002.
41. Spataru T. The miracle of vitamin B<sub>12</sub> biochemistry. *Reactions*. 2024;5(1):20-76. doi: 10.3390/reactions5010002.
42. Gwathmey KG, Grogan J. Nutritional neuropathies. *Muscle Nerve*. 2020 Jul;62(1):13-29. doi: 10.1002/mus.26783.
43. Rizzo G, Laganà AS, Rapisarda AM, et al. Vitamin B<sub>12</sub> among vegetarians: status, assessment and supplementation. *Nutrients*. 2016 Nov 29;8(12):767. doi: 10.3390/nu8120767.
44. Al Quran T, Khader A, Allan H, et al. Prevalence of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in type 2 diabetic patients taking metformin, a cross-sectional study in primary healthcare. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Sep 4;14:1226798. doi: 10.3389/fendo.2023.1226798.
45. Allen LH, Miller JW, de Groot L, Rosenberg IH, Smith AD, Refsum H, Raiten DJ. Biomarkers of nutrition for development (BOND): Vitamin B-12 Review. *J Nutr*. 2018 Dec 1;148(suppl\_4):1995S-2027S. doi: 10.1093/jn/nxy201.
46. Rathis TS, Ranganathan RS, Solai Raja M, Srivastav PSS. Prevalence of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in type 2 diabetes mellitus patients on metformin therapy. *Cureus*. 2023 Apr 12;15(4):e37466. doi: 10.7759/cureus.37466.
47. Alvarez M, Sierra OR, Saavedra G, Moreno S. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency and diabetic neuropathy in patients taking metformin: a cross-sectional study. *Endocr Connect*. 2019 Oct 1;8(10):1324-1329. doi: 10.1530/EC-19-0382.
48. Hurley-Kim K, Vu CH, Dao NM, Tran LC, McBane S, Lee J, Sepassi A. Effect of metformin use on vitamin B<sub>12</sub> deficiency over time (EMBER): A real-world evidence database study. *Endocr Pract*. 2023 Nov;29(11):862-867. doi: 10.1016/j.eprac.2023.06.013.
49. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Metformin Use and Vitamin B<sub>12</sub> Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Apr;101(4):1754-61. doi: 10.1210/jc.2015-3754.
50. Farooq MD, Tak FA, Ara F, Rashid S, Mir IA. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency and clinical neuropathy with metformin use in type 2 diabetes. *J Xenobiot*. 2022 May 31;12(2):122-130. doi: 10.3390/jox12020011.
51. Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, Kontoninas Z, Margaritidis C, Giannoulaki P, Kantartzis K. Efficacy and safety of the combination of superoxide dismutase, alpha lipoic acid, vitamin B<sub>12</sub>, and carnitine for 12 months in patients with diabetic neuropathy. *Nutrients*. 2020 Oct 23;12(11):3254. doi: 10.3390/nu12113254.
52. Bell DSH, Goncalves E. Alcohol consumption as a causator and/or an accelerator of neuropathy in people with diabetes is regularly overlooked. *Diabetes Ther*. 2021 Oct;12(10):2631-2634. doi: 10.1007/s13300-021-01131-w.
53. Rojbi I, Kalthoum M, Mekni S, Bouzid K, Khiari K, Ben Nacef I. Vitamin B<sub>12</sub> levels in type 2 diabetic patients on metformin compared to those never on metformin: a cross sectional study in Tunisia. *Tunis Med*. 2023 Apr 5;101(4):433-439. PMID: 38372539; PMCID: PMC11217969.



54. Yadav A, Jyoti S, Mehta RK, Parajuli SB. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency among metformin treated type 2 diabetic mellitus patients visiting the department of medicine of a tertiary care centre. *JNMA J Nepal Med Assoc.* 2023 Nov 1;61(267):861-863. doi: 10.31729/jnma.8340.
55. Miller JW. Proton Pump inhibitors, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, metformin, and Vitamin B-12 deficiency: clinical implications. *Adv Nutr.* 2018 Jul 1;9(4):511S-518S. doi: 10.1093/advances/nmy023.
56. Pratama S, Lauren BC, Wisnu W. The efficacy of vitamin B<sub>12</sub> supplementation for treating vitamin B<sub>12</sub> deficiency and peripheral neuropathy in metformin-treated type 2 diabetes mellitus patients: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr.* 2022 Oct;16(10):102634. doi: 10.1016/j.dsx.2022.102634.
57. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and arterial hypertension. *Miznarodnij Endokrinologichnij Zurnal (Ukraine).* 2021;17(2):100-113. doi: 0.22141/2224-0721.17.2.2021.230573.
58. Wei J, Wei Y, Huang M, Wang P, Jia S. Is metformin a possible treatment for diabetic neuropathy? *J Diabetes.* 2022 Oct;14(10):658-669. doi: 10.1111/1753-0407.13310.
59. Yang R, Yu H, Wu J, et al. Metformin treatment and risk of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus in Beijing, China. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Feb 28;14:1082720. doi: 10.3389/fendo.2023.1082720.
60. Arauz E, Cardoze D, Salehji A, Liguas A. Deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> relacionada al uso de metformina. *Rev Méd Cient.* 2020;33(1):52-63. doi: 10.37416/rmc.v33i1.585.
61. Alharbi TJ, Tourkmani AM, Abdelhay O, et al. The association of metformin use with vitamin B<sub>12</sub> deficiency and peripheral neuropathy in Saudi individuals with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2018 Oct 15;13(10):e0204420. doi: 10.1371/journal.pone.0204420.
62. Ahmed MA, Muntingh GL, Rheeder P. Perspectives on peripheral neuropathy as a consequence of metformin-induced vitamin B<sub>12</sub> deficiency in T2DM. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:2452853. doi: 10.1155/2017/2452853.
63. Pankiv V. Influence of methylcobalamin on the vitamin B<sub>12</sub> level and manifestations of neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus and metformin-associated vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Miznarodnij Endokrinologichnij Zurnal (Ukraine).* 2019;15(4):317-321. doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174818.
64. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Effect of alpha-lipoic acid on arterial stiffness parameters in type 2 diabetes mellitus patients with cardiac autonomic neuropathy. *Endocr Regul.* 2021;55(4): 224-233. doi: 10.2478/enr-2021-0024.
65. Delgado JA, Pastor García MI, Márquez Jiménez N, Costa Petit G, Regis Perelló A, Robles J, Bauça JM. Functional vitamin B<sub>12</sub> deficiency: Improving methylmalonic acid reference intervals in urine. *Clin Chim Acta.* 2023 Apr 1;544:117334. doi: 10.1016/j.cca.2023.117334.
66. Callaghan BC, Gallagher G, Fridman V, Feldman EL. Diabetic neuropathy: what does the future hold? *Diabetologia.* 2020 May;63(5):891-897. doi: 10.1007/s00125-020-05085-9.
67. Pang L, Lian X, Liu H, et al. Understanding diabetic neuropathy: focus on oxidative stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Jul 31;2020:9524635. doi: 10.1155/2020/9524635.
68. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and chronic low-grade inflammation: A narrative review. *Problemi Endocrinnoi Patologii.* 2024 Mar 14;81(1):77-83. doi: 10.21856/j-PEP.2024.1.10.
69. Rusli N, Ng CF, Makpol S, Wong YP, Mohd Isa IL, Remli R. Antioxidant effect in diabetic peripheral neuropathy in rat model: A systematic review. *Antioxidants.* 2024;13(9):1041. doi: 10.3390/antiox13091041.
70. Thakur V, Sadanandan J, Chattopadhyay M. High-Mobility Group Box 1 Protein signaling in painful diabetic neuropathy. *Int J Mol Sci.* 2020 Jan 30;21(3):881. doi: 10.3390/ijms21030881.
71. Ramasamy R, Shekhtman A, Schmidt AM. The RAGE/DIAPH1 signaling axis & implications for the pathogenesis of diabetic complications. *Int J Mol Sci.* 2022 Apr 21;23(9):4579. doi: 10.3390/ijms23094579.
72. 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. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.
73. Arora K, Sequeira JM, Alarcon JM, Wasek B, Arning E, Bottiglieri T, Quadros EV. Neuropathology of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in the Cd320<sup>-/-</sup> mouse. *FASEB J.* 2019 Feb;33(2):2563-2573. doi: 10.1096/fj.201800754RR.
74. 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.
75. Wang X, Yang W, Zhu Y, Zhang S, Jiang M, Hu J, Zhang HH. Genomic DNA methylation in diabetic chronic complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 29;13:896511. doi: 10.3389/fendo.2022.896511.
76. Guo K, Eid SA, Elzinga SE, Pacut C, Feldman EL, Hur J. Genome-wide profiling of DNA methylation and gene expression identifies candidate genes for human diabetic neuropathy. *Clin Epigenetics.* 2020 Aug 12;12(1):123. doi: 10.1186/s13148-020-00913-6.
77. Luciani A, Schumann A, Berquez M, et al. Impaired mitophagy links mitochondrial disease to epithelial stress in methylmalonyl-CoA mutase deficiency. *Nat Commun.* 2020 Feb 20;11(1):970. doi: 10.1038/s41467-020-14729-8.
78. Aguilar M, Alberti KGMM, Amiel SA, et al. Leitfaden zu typ-2-diabetes mellitus. *Guide for type 2 diabetes mellitus (Review).* *Diabetes und Stoffwechsel.* 2000 Mar 20;9(2):104-136.
79. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña JR, editors. *The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues.* Basel: Springer, Cham. Springer Nature Switzerland AG. 2023, Section 53. P. 939-966. doi: 10.1007/978-3-031-25519-9\_57.
80. Pop-Busui R, Ang L, Boulton A, et al. Diagnosis and treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Compendia.* 2022; 2022:1-32. doi: 10.2337/db2022-01.
81. Hansen CS, Jensen JS, Ridderstråle M, Vistisen D, Jørgensen ME, Fleischer J. Vitamin B<sub>12</sub> deficiency is associated with cardiovascular autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2017 Jan;31(1):202-208. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.08.025.
82. Sakyi SA, Laing EF, Mantey R, et al. Profiling immunometabolic mediators of vitamin B<sub>12</sub> deficiency among metformin-treated type 2 diabetic patients in Ghana. *PLoS One.* 2021 Mar 30;16(3):e0249325. doi: 10.1371/journal.pone.0249325.
83. Sereno MGB, Rezende HA, Caçador PS, Dornelas JPAP. Use of vitamin B<sub>12</sub> in the treatment of diabetic neuropathy. *Res Soc Dev.* 2024;13(9):e1013946741. doi: 10.33448/rsd-v13i9.46741.
84. Hannibal L, Lysne V, Bjørke-Monsen AL, et al. Biomarkers and algorithms for the diagnosis of vitamin B<sub>12</sub> deficiency. *Front Mol Biosci.* 2016 Jun 27;3:27. doi: 10.3389/fmolb.2016.00027.
85. Jayabalan B, Low LL. Vitamin B supplementation for diabetic peripheral neuropathy. *Singapore Med J.* 2016 Feb;57(2):55-9. doi: 10.11622/smedj.2016027.

86. Khan MRN, Umair M, Hussain W, et al. Exploring the relationship between vitamin B<sub>12</sub> deficiency and diabetic neuropathy: a cross-sectional study investigating potential interventions. *JPTCP*. 2024;31(2):2224-2232. doi: 10.53555/jptcp.v31i2.4598.

87. Hussain SIB, AlKhenizan A, Mahmoud A, Qashlaq H. The correlation between vitamin B<sub>12</sub> and folate levels and bone mineral density among the Saudi population in a primary care setting. *J Family Med Prim Care*. 2023 Jun;12(6):1063-1068. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_1209\_22.

88. Wee AKH, Sultana R. Determinants of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus — A primary-care retrospective cohort study. *BMC Prim Care*. 2023 Apr 20;24(1):102. doi: 10.1186/s12875-023-02057-x.

89. Longa López J, Dinamarca-Montecinos JL, Mejía-Rojas K, et al. Vitaminas B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> y neuropatías periféricas: Consenso de expertos. *Rev Fac Med Hum*. 2024;24(1):101-114. doi: 10.25176/RFMH.v24i1.6413.

90. Wang D, Zhai JX, Liu DW. Serum folate, vitamin B<sub>12</sub> levels and diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Mol Cell Endocrinol*. 2017 Mar;443:72-79. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.006.

91. Satapathy S, Bandyopadhyay D, Patro BK, Khan S, Naik S. Folic acid and vitamin B<sub>12</sub> supplementation in subjects with type 2 diabetes mellitus: A multi-arm randomized controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. 2020 Sep;53:102526. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102526.

92. Wakeman M, Archer DT. Metformin and micronutrient status in type 2 diabetes: does polypharmacy involving acid-suppressing medications affect vitamin B<sub>12</sub> levels? *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2020 Jun 18;13:2093-2108. doi: 10.2147/DMSO.S237454.

Отримано/Received 26.08.2024

Рецензовано/Revised 22.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 01.11.2024 ■

#### Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Martyn-Yurii Markevych, PhD-student of the Department of Normal Anatomy, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0009-0003-1527-2762>

Volodymyr Sehin, PhD-student of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-8046-8011>

Alexandr Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

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

**Information about funding.** The article was prepared within the budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plan of research work "Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory system diseases in clinic and experiment" of the Department of Endocrinology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (state registration number 0120U002142).

**Authors' contribution.** V.A. Serhiyenko — concept and design, text writing, editing; M.-Y. Markevych — writing the text, editing; V.B. Sehin — concept, literature analysis, editing; A.A. Serhiyenko — literature analysis, text writing, editing.

V.A. Serhiyenko, M.-Y. Markevych, V.B. Sehin, A.A. Serhiyenko  
Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

### Vitamin B<sub>12</sub> and diabetic neuropathies

**Abstract.** Vitamin B<sub>12</sub> (cyanocobalamin, cobalamin) is an essential cofactor in two important biochemical pathways: methylmalonic acid metabolism and methionine synthesis from homocysteine. In addition to hematologic abnormalities (megaloblastic anemia or even pancytopenia), cobalamin deficiency can cause neurologic symptoms similar to diabetic neuropathy (DN). The underlying molecular mechanisms of DN are still unclear. Most studies have identified the contribution of low-grade chronic inflammation (LGCI) and oxidative stress (OS) to the development of DN. Immunohistochemical studies of calf muscle nerve biopsies obtained from patients with diabetes mellitus and DN indicate activation of the LGCI pathway caused by increased levels of advanced glycation end products, which leads to increased OS. Similar results were found in patients with vitamin B<sub>12</sub> deficiency. Thus, clinical changes in patients with DN may be caused by cellular cobalamin deficiency. *In vitro* and *in vivo*

studies have demonstrated that vitamin B<sub>12</sub> has intrinsic antioxidant activity. Thus, cobalamin, regardless of its classical function as a cofactor, can act as an intracellular, in particular intramitochondrial, antioxidant. This may serve as a rationale for the use of vitamin B<sub>12</sub> in the treatment of DN, even in the early subclinical stages. The purpose of this review was to discuss the role of vitamin B<sub>12</sub> in the prevention and treatment of DN, as well as to analyze new trends and directions for future research. The search was conducted in Scopus, Science Direct (from Elsevier) and PubMed, including MEDLINE databases. The keywords used were vitamin B<sub>12</sub>, cobalamin, diabetes mellitus, neuropathy, cardiac autonomic neuropathy. A manual search of the bibliography of publications was used to identify study results that could not be found during the online search.

**Keywords:** vitamin B<sub>12</sub>; diabetes mellitus; diabetic peripheral neuropathy; cardiac autonomic neuropathy; literature review

УДК 616.6:616-06

Музь В.А.

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

## Оптимізація терапії асоційованих захворювань ендокринної системи\*

**Резюме.** Стаття присвячена огляду результатів досліджень щодо оптимізації базисної терапії асоційованих захворювань ендокринної системи із застосуванням комплексних біорегуляційних препаратів (КБП) ТМ Heel. Включення КБП у стандартні схеми терапії хворих оптимізує лікування, що підвищує його безпеку та ефективність. Комплексний вплив біорегуляційної терапії на типові патологічні процеси не тільки підвищує ефективність проведеної терапії, а й запобігає розвитку захворювання та його хронізації, формуванню асоційованих і коморбідних станів, знижує ризик виникнення ускладнень, запобігає явищам поліпрагмазії та зменшує терміни лікування.

**Ключові слова:** асоційовані захворювання ендокринної системи; патогенетична терапія; біорегуляційна терапія; комплексні біорегуляційні препарати; коморбідні стани; поліморбідні стани; ризик виникнення ускладнень; типові патологічні процеси; цукровий діабет; автоімунний тиреоїдит; субклінічний гіпотиреоз; кетоацидоз

Серед дітей і підлітків відзначається значне зростання рівня поширеності поєднаної патології — цукрового діабету (ЦД) та автоімунного тиреоїдиту (АІТ). Це призводить до значного погіршення перебігу та прогнозу захворювання. Незважаючи на важливість проблеми, на сьогодні відсутні достатньо ефективні схеми та методи лікування цієї патології. Тому виникає необхідність пошуку нових патогенетичних підходів щодо корекції цих захворювань.

Проблема ендокринологічної патології має важливе соціально-медичне значення. Це пов'язано з тим, що внаслідок захворювання ендокринних органів розвиваються ускладнення, які з часом формують цілий пласт поєднаної патології.

На сьогодні найбільший відсоток хворих із патологією ендокринної системи становлять діти та підлітки, хворі на ЦД [8]. Поширеність становить 9,81 випадку на 10 000 населення. При цьому відмічається тенденція до подальшого зростання захворюваності. Так, в Україні за попередні 5 років захворюваність на ЦД серед дітей дошкільного віку зросла в 1,5 раза.

Досить часто в клінічній практиці лікарі зустрічаються з поєднаною патологією, коли ЦД супроводжує АІТ, що призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів.

Поширеність АІТ серед дитячого населення становить 0,1–1,2 %. Перебіг захворювання поступово призводить до зниження функцій щитоподібної залози, що варіює від еутиреоїдного стану до явного гіпотиреозу, а це негативно позначається на рості, статевому дозріванні та інтелектуальному розвитку дітей і підлітків.

Межову позицію між нормою і клінічно вираженою формою гіпотиреозу займає субклінічний гіпотиреоз — стан, за якого в крові визначається нормальний вміст загального і вільного тироксину (Т4) на тлі підвищеного рівня тиреотропного гормону (ТТГ) гіпофіза [7]. Діагностика субклінічного гіпотиреозу не викликає труднощів. Проте дуже часто лікарі різних спеціальностей стикаються з проблемою «маскування» цієї патології. Субклінічний гіпотиреоз можна запідозрити за відсутності ефекту терапії захворювання, клінічно не пов'язаного, на перший погляд, із порушеннями функції щитоподібної залози (табл. 1).

Патогенетичні зміни в щитоподібній і підшлунковій залозах, що розвиваються за АІТ і ЦД 1-го типу, проходять у своєму розвитку низку стадій:

— вплив індукторів автоімунного походження тканин із щитоподібної залози та бета-клітин підшлункової залози призводить до появи автоантитіл і сенсibiliзованих лімфоцитів (доклінічна фаза захворювання);

\* Переклад публікації Музь В.А. Оптимизация терапии ассоциированных заболеваний эндокринной системы. Биологическая терапия. 2012. № 2. С. 26-29.

Таблиця 1. «Маскування» субклінічного гіпотиреозу

Галузь медицини	Клінічні прояви
Кардіологія	Гіперхолестеринемія (стійка до дієтичного та медикаментозного лікування) Артеріальна гіпертензія (рефрактерна до гіпотензивних препаратів) Набряковий синдром у вигляді періорбітальних або загальних набряків нез'ясованого генезу
Пульмонологія	Можливий прояв бронхообструктивного синдрому
Імунологія	Вторинний імунодефіцит
Гастроентерологія	Дисбактеріоз, дискінезія ШКТ
Гінекологія	Порушення менструального циклу, безпліддя, мастопатія, персистуюча лакторея
Неврологія	Рецидивуюче люмбаго, шийний, грудний остеохондроз із корінцевим синдромом, парестезіями і м'язовим болем у кінцівках

— запалення в тканинах щитоподібної та підшлункової залоз через накопичення імунних комплексів, що призводить до подальших деструктивних процесів у тканинах;

— метаболічна блокада клітин і, як наслідок, накопичення продуктів внутрішньоклітинного метаболізму та ураження клітинних структур, що призводить до зміни функцій органа (щитоподібної та підшлункової залоз) і організму в цілому.

В основі базисної терапії АІТ і ЦД лежить замісна терапія органоспецифічними гормонами, яка, маючи більшою мірою симптоматичний характер, не передбачає впливу на основні ланки патогенезу захворювань. Подібна терапія чинить пригнічувальну і блокуючу дію (пригнічує продукцію аутоантитіл, чинить ТТГ-супресивну дію), що в більшості випадків робить лікування неефективним.

Таким чином, незважаючи на важливість проблеми, на сьогодні відсутні достатньо дієві патогенетичні методи лікування цієї патології. Також немає єдиної думки фахівців щодо зменшення імунологічних порушень в умовах розвитку АІТ та профілактики гіпотиреозу в таких хворих. Тому виникає необхідність пошуку нових лікувальних підходів, які були б не тільки дієвими в патогенетичному та симптоматичному планах, а й не мали б негативних наслідків при їхньому застосуванні, що особливо важливо в лікуванні дітей та підлітків.

На сучасному етапі спостерігають тенденцію дедалі більшої інтеграції нетрадиційної та академічної медицини. У розвинених європейських країнах методи біологічної медицини, що полягають у впливі на системи регуляції та реактивності організму лікарськими препаратами природного походження і фізіотерапевтичними методами, дедалі частіше використовують у комплексі з алопатичним лікуванням, протоколами лікування.

Особливий інтерес у сучасного лікаря викликає один із методів біологічної медицини — **патогенетична біорегуляційна терапія**, що ґрунтується на принципах цілісного підходу до діагностики (зокрема, типових патологічних процесів (ТПП)) та лікування пацієнта і впливає на різні етапи розвитку патологічного процесу в організмі.

Патогенетичний принцип реалізується шляхом комплексного впливу біорегуляційної терапії на ТПП, що лежать в основі розвитку всіх захворювань. Це надає можливість здійснювати прицільний вплив на патогенез захворювання, а не тільки на його клінічні прояви.

Пригнічення симптоматики, притаманне засобам класичної (протокольної) медицини, часто є пусковим або обтяжувальним фактором подальшого розвитку захворювання, що може проявлятися не тільки розвитком ускладнень, а й формуванням асоційованих і коморбідних станів.

Одним із нових патогенетичних підходів до корекції ендокринних захворювань є застосування КБП ТМ Heel у поєднанні з базисною терапією. Ефективність цього підходу доведена низкою досліджень.

Наприклад, під керівництвом А.Л. Резнікової на базі Запорізького державного медичного університету було проведено роботу з вивчення ефективності КБП у комплексному лікуванні дітей і підлітків з АІТ [1]. Актуальність цього дослідження визначена необхідністю пошуку більш ефективних та безпечних схем лікування АІТ у дітей. Комплексна терапія цієї патології повинна передбачати використання не лише замісної гормональної терапії, а й призначення засобів з імунокорегуальною та протизапальною дією, тим самим вирішувати основні патогенетичні завдання.

Метою цієї роботи було вивчення ефективності застосування КБП **Тиреоідеа композитум** у комплексному лікуванні АІТ. Препарат регулює функції щитоподібної залози, сприяє нормальному диференціюванню клітин, оптимізує метаболізм у зрілих клітинах ЩЗ, сприяє фізіологічній регенерації тканини щитоподібної залози, усуває блокаду ферментів і відновлює нормальну швидкість внутрішньоклітинних біохімічних реакцій. Усе це дало підстави припустити, що застосування Тиреоідеа композитум дозволить реалізувати важливі патогенетичні завдання терапії.

Результати проведеної роботи показали, що при використанні Тиреоідеа композитум значно зменшуються суб'єктивні прояви АІТ. Також використання Тиреоідеа композитум у складі стандартних схем лікування призводить до нормалізації функцій щитоподібної залози, тим самим істотно доповнюючи базисне лікування АІТ. У ході лікування у пацієнтів були відсутні побічні ефекти (включно з алергічними реакціями).

Наукова робота «Лімфотерапія діабетичної полінейропатії — практичне дослідження терапії матриксу при цукровому діабеті» німецької дослідниці А.-Р. Дітц у 1999 році була відзначена Міжнародною премією ім. Г.-Г. Реккевега [2].

Діабетична полінейропатія є найтяжчим та найпоширенішим ускладненням ЦД, що веде до ранньої інвалідизації пацієнтів. Серед клінічних проявів на ранніх стадіях полінейропатії поряд із порушеннями чутливості відзначають набряк гомілок і стоп. Тому застосування КБП Лімфоміозот, що активує лімфовідтік із тканин, патогенетично обґрунтоване.

У своїй роботі А.-Р. Дітц вивчала ефективність застосування препарату **Лімфоміозот** у комплексному лікуванні діабетичної полінейропатії. Результати цієї роботи показали, що застосування КБП Лімфоміозот у стандартній схемі лікування ЦД оптимізує профілактику та лікування його нейрогенних ускладнень, оскільки сприяє зниженню ризику виникнення та поліпшенню прогнозу перебігу судинних, лімфатичних і нейрогенних порушень [2].

О.І. Кондратьєва з групою колег-науковців вивчали ефективність реабілітації дітей із ЦД 1-го типу з використанням КБП [3]. Відомо, що печінка відіграє провідну роль в обміні вуглеводів та інсуліну, тому вкрай важливим є підтримання її функції для компенсації ЦД і профілактики його ускладнень.

Метою цієї роботи було вивчення впливу різних схем гепатотропної терапії на клінічний перебіг і стан процесів перекисного окиснення в дітей із ЦД 1-го типу. В одній зі схем використовували **Гепар композитум** (сучасна назва — Гепар комп. Хеель) і **Хепель** —

КБП з антиоксидантними та гепатопротекторними властивостями.

У дослідженні було встановлено, що застосування Гепар композитум і Хепель сприяє стабілізації клітинних мембран і чинить виражену антиоксидантну дію. Науковці дійшли висновку, що включення цих КБП до стандартних схем терапії хворих із ЦД 1-го типу оптимізує його лікування, забезпечуючи безпеку та ефективність.

На базі Київського інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України було проведено дослідження [4], під час якого вивчали можливість застосування КБП **Убіхінон композитум** у терапії кетоацидозу в дітей, хворих на ЦД 1-го типу, оскільки існуючі схеми лікування досить повільно впливають на усунення кетоацидозу та відновлення метаболізму.

У результаті проведеної роботи було зроблено висновки, що з метою прискорення термінів усунення кетоацидозу та запобігання подальшим ускладненням раціонально застосовувати **Убіхінон композитум**, оскільки цей КБП прискорює ліквідацію метаболічних порушень (зменшення глікемії, глюкоземії, ацетонурії спостерігалось вже після 2–4 ін'єкцій), сприяє поліпшенню вуглеводного обміну, знижує ризик розвитку ускладнень [4].

З огляду на досвід призначення КБП при ЦД 1-го типу та АІТ було запропоновано загальні практичні рекомендації щодо оптимізації лікування.

**Таблиця 2. Рекомендована терапія відповідно до форми АІТ**

Форма	Мета терапії	КБП	Дозування
Еутиреоз	Стимуляція детоксикаційної функції та імунomodуляція	Лімфоміозот Енгістол	РВД 3 р/день сублінгвально РВД 1 р/день сублінгвально Курс лікування — 1 місяць Повторні курси через 3–6–12 місяців
Субклінічний гіпотиреоз	Ліквідація автоагресії, нормалізація регуляторних процесів, імунomodуляція	Лімфоміозот Енгістол Тиреоідеа композитум	РВД 3 р/день сублінгвально РВД 1 р/день сублінгвально Курс лікування — 1 місяць РВД в/м 1 раз на 3 дні № 10 Повторні курси через 3–6–12 місяців
Гіпотиреоз	Дренаж тканин, імунomodуляція, регенерація тканин щитоподібної залози, протизапальна дія	Лімфоміозот Енгістол Тиреоідеа композитум Гепар комп. Хеель	РВД 3 р/день сублінгвально РВД 1 р/день сублінгвально Курс лікування — 1 місяць РВД в/м 2 р/тижд № 10* РВД в/м 2 р/тижд № 10* Повторні курси через 3–6–12 місяців

**Примітки:** РВД — разова вікова доза; \* — рекомендується вводити в різні дні.

**Таблиця 3. Терапія ускладнень ЦД**

Ускладнення ЦД	КБП	Дозування
Мікроангіопатія нижніх кінцівок (з порушенням венозного відтоку)	Ескулюс композитум	РВД (дорослим) 3 р/день 4 тижні Повторні курси через 3–6–12 місяців
Діабетична енцефалопатія	Церебрум композитум Н	РВД в/м 2 р/тижд № 10 Повторні курси через 3–6–12 місяців
Діабетична нейропатія	Лімфоміозот Траумель С	РВД 3 р/день 4 тижні Повторні курси через 3–6–12 місяців
Діабетичний гепатоз	Гепар комп. Хеель	РВД в/м 2 р/тижд № 10 Повторні курси через 3–6–12 місяців

**Примітки:** РВД — разова вікова доза.

У результаті застосування КБП при АІТ (табл. 2) припиняється руйнування фолікулів щитоподібної залози. Активація гуморальних імунологічних реакцій сприяє пригніченню реакцій клітинного імунітету (реверсія імунної відповіді), характерних для АІТ, що веде до зниження автоімунної агресії і, як наслідок, до пригнічення процесів утворення різних ефекторів імунних реакцій [4].

Також ефективним є застосування КБП для терапії та профілактики ускладнень ЦД (табл. 3). Це зумовлено тим, що КБП посилюють чутливість до препаратів стандартної терапії ЦД, що веде до зниження медикаментозного навантаження і підвищення ефективності терапії [5].

Актуальність ранньої діагностики та пошуку найоптимальніших методів лікування ЦД 1-го типу, асоційованого з АІТ, у дітей і підлітків не піддається сумніву, оскільки є великий ризик розвитку порушень інтелектуального та статевого розвитку, репродуктивної функції.

## Висновки

В основі більшості захворювань, незалежно від структурно-функціональних особливостей тканини, лежить певний набір ТПП, які реалізуються в більшості випадків через механізми запалення і дистрофії. Метою патогенетичної біорегуляційної терапії є вплив на механізм розвитку захворювання, а не усунення симптоматики, що запобігає виникненню асоційованих станів. Вона впливає на весь організм загалом, а не тільки на один орган або одну систему, в даному випадку ендокринну, що надає можливість запобігти розвитку ускладнень і виникненню поліморбідних станів.

Отже, застосування патогенетичної біорегуляційної терапії у складі стандартних схем сприяє підвищенню ефективності та безпеки проведеного лікування. З огля-

ду на все вищевикладене очевидно, що застосування у складі базисної терапії АІТ і ЦД комплексних біорегуляційних препаратів ТМ Heel дозволяє оптимізувати терапію ендокринологічних захворювань у дітей.

## Список літератури

1. Резникова А.Л. и др. Антигомотоксические препараты в комплексном лечении детей и подростков с аутоиммунным тиреодитом. *Биологическая терапия*. 2005. № 1. С. 40.
2. Дитц А.-Р. Лимфотерапия диабетической полинейропатии — практическое исследование терапии матрикса при сахарном диабете. *Биологическая медицина*. 2000. № 2. С. 4-10.
3. Кондратьева Е.И. и др. Эффективность реабилитации детей с СД 1 типа комплексными гомеопатическими препаратами. *Биологическая медицина*. 1997. № 2. С. 59-61.
4. Музь В.А., Зубкова С.Т., Большова Е.В. Оптимизация лечения кетоацидоза у детей, больных СД 1 типа, комплексным препаратом *Ubichinon compositum*. *Биологическая терапия*. 2003. № 3. С. 27-30.
5. Зубкова С.Т., Музь В.А., Большова Е.В., Спринчук Н.А. Антигомотоксическая терапия аутоиммунного тиреодита и сахарного диабета у детей и подростков. *Методические рекомендации МЗ Украины*, 2006.
6. Пришва С.В., Сухих И.М. Возможность применения препарата *Thyreoidea compositum* для лечения хронических заболеваний на фоне гипофункции щитовидной железы. *Биологическая терапия*. 2001. № 4. С. 24-28.
7. Хартмут Х., Вайзер М. Эскулюс композитум — клиническое исследование. *Биологическая медицина*. 2000. № 1. С. 10-11.
8. Bilimoria K.Y., Pescovitz O.H., DiMeglio L.A. Autoimmune thyroid dysfunction in children with type 1 diabetes mellitus: screening guidelines based on a retrospective analysis. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003;16(8):1111-7. ■

V.A. Muz

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

### Optimization of the therapy for associated diseases of the endocrine system

**Abstract.** The article reviews the results of research on the optimization of the basic therapy for associated diseases of the endocrine system using combination bioregulatory drugs of Heel™. The inclusion of combination bioregulatory drugs into standard regimens optimizes treatment, which increases its safety and effectiveness. A comprehensive impact of bioregulatory therapy on typical pathological processes not only increases the effectiveness of treatment, but also prevents the development of the disease and its chronicity,

the formation of associated and comorbid conditions, reduces the risk of complications, prevents the phenomenon of polypharmacy and decreases the duration of therapy.

**Keywords:** associated diseases of the endocrine system; pathogenetic therapy; bioregulatory therapy; combination bioregulatory drugs; comorbidities; polymorbid conditions; risk of complications; typical pathological processes; diabetes; autoimmune thyroiditis; subclinical hypothyroidism; ketoacidosis

УДК 617.735-007.281:616.379-008.64]-071-047.58:614.25610:34 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1447>Сердюк А.В.<sup>1</sup>, Могілевський С.Ю.<sup>2</sup>, Зяблицев С.В.<sup>3</sup>, Денисюк О.Ю.<sup>2</sup><sup>1</sup> Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>3</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

## Ефективність лікування діабетичної ретинопатії різних стадій при цукровому діабеті 2-го типу

**Резюме. Актуальність.** Об'єктивізація вибору методів лікування на підставі комплексної оцінки їх ефективності залежно від стадії діабетичної ретинопатії (ДР) та біомаркерів, що характеризують стан ока, метаболізм та інші параметри гомеостазу, є актуальним сучасним завданням прецизійної медицини. **Мета:** встановити ефективність методів лікування ДР різних стадій та визначити прогностичні показники ризику її швидкого прогресування протягом двох років лікування. **Матеріали та методи.** Обстежено 358 пацієнтів (358 очей) з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) та діабетичною ретинопатією (ДР), яких було розподілено на групи: перша — з непроліферативною ДР (НПДР, 189 очей), друга — з препроліферативною ДР (ППДР; 96 очей) та третя — з проліферативною ДР (ПДР; 73 ока). Пацієнти були обстежені із застосуванням офтальмологічних методів — за даними оптичної когерентної томографії визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) та центральний об'єм сітківки (ЦОС, мм<sup>3</sup>). Аналіз результатів проводився в пакеті EZR v.1.54 (Австрія), класифікація моделей — в пакеті Statistica Neural Networks v. 4.0C (StatSoft Inc.). Для аналізу впливу факторних ознак, пов'язаних з ризиком прогресування ДР, використано метод побудови лінійних нейромережних моделей класифікації. **Результати.** У 16,9 % пацієнтів з НПДР, що отримували консервативне лікування, протягом двох років відзначалося швидке прогресування, ризик якого був пов'язаний з величиною ЦОС ( $p < 0,001$ ). Для консервативного та лазерного лікування виявлено межові пороги негативного прогнозу за величиною ЦОС (більше ніж 0,285 і 0,180 мм<sup>3</sup> відповідно). Для анти-VEGF терапії і комбінованого лікування прогноз ефективності був негативним. Швидке прогресування ППДР відзначалося у 69,5 % пацієнтів. З його ризиком були пов'язані вид лікування та величина ЦТС, за якою для анти-VEGF терапії та комбінованого лікування встановлено межові пороги негативного прогнозу (більше ніж 345 і 185 мкм відповідно). Прогноз ефективності лазерного та хірургічного лікування при ППДР був позитивним. Швидке прогресування ПДР протягом двох років відзначалося у 69,9 % пацієнтів. З його ризиком були пов'язані вид лікування, показник протромбінового часу та величина ЦОС, які визначали ефективність при застосуванні хірургічного та комбінованого лікування. Для ізольованої анти-VEGF терапії прогноз ефективності був негативним. **Висновки.** Проведене дослідження дозволило оцінити ефективність методів лікування ДР різних стадій та встановити фактори, пов'язані з негативним ризиком результату двохрічного лікування.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; діабетична ретинопатія; панретинальна лазерна коагуляція; анти-VEGF терапія; вітректомія; ефективність лікування

**Абревіатури.** ЦД — цукровий діабет; ЦД2 — цукровий діабет 2-го типу; ДР — діабетична ретинопатія; ПДР — проліферативна діабетична ретинопатія; НПДР — непроліферативна діабетична ретинопатія; ППДР — препроліферативна діабетична ретинопатія; ЦТС — центральна товщина сітківки; ЦОС — центральний об'єм сітківки; ВШ — відношення шансів; ДІ — довірчі інтервали; ОКТ — оптична когерентна томографія.

### Вступ

Лікування діабетичної ретинопатії (ДР) насамперед включає оптимізацію рівня глюкози та контроль артеріального тиску: цільовий рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) нижче за 7,0 % та артеріального тиску (АТ) нижче за 130/80 мм рт.ст. [1, 2]. Контроль глікемії та АТ може уповільнити прогресування ДР на ранній стадії, на пізній стадії зменшенню втрати зору сприяє

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Сердюк Антон Валерійович, доктор філософії з медицини, асистент, кафедра сімейної медицини ФПО, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: anton777serdiyk@gmail.com, anton777serdiyk@icloud.com; тел.: +380 (96) 314-45-19

For correspondence: Anton Serdiuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Volodymyr Vernadsky st., 9, Dnipro, 49044, Ukraine; e-mail: anton777serdiyk@gmail.com, anton777serdiyk@icloud.com; phone: +380 (96) 314-45-19

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

застосування лазерного лікування (фотокоагуляції) або інтравітреальної ін'єкції моноклональних антитіл до васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) чи його рецепторів (анти-VEGF терапія) [3, 4].

Інтравітреальна анти-VEGF терапія є визнаним лікуванням першої лінії для проліферативної ДР (ПДР) та центрального діабетичного макулярного набряку [5]. Препарати анти-VEGF терапії (ранібізумаб, афліберцепт, бевацизумаб, бролоцизумаб, фаріцимаб) рекомендовано застосовувати за наявності діабетичного макулярного набряку (на будь-якій стадії ДР), ПДР за наявності неоваскуляризації або для профілактики геморагічних ускладнень після хірургічних втручань при цукровому діабеті (ЦД) [4, 6]. Спостереження під час реєстраційних випробувань анти-VEGF терапії показали, що вона може призвести до значного зменшення тяжкості непроліферативної діабетичної ретинопатії (НПДР), що було підтверджено в останніх проспективних клінічних дослідженнях [7, 8]. Дослідження Protocol W показало, що анти-VEGF терапія при НПДР може запобігти виникненню ПДР і макулярного набряку [9].

Комбіноване лікування із застосуванням вітреоретинальної хірургії та панретинальної лазерної фотокоагуляції призначене переважно для ПДР з крововиливом або тракційним відшаруванням сітківки [10]. Сучасні вітреоретинальні втручання, які застосовуються при лікуванні ускладнень ЦД, як-от НПДР з наявністю діабетичної макулопатії та епіретинальної фіброплазії, резистентного макулярного набряку або вітреомакулярного тракційного синдрому та ПДР з наявністю гемофтальму або тракційного відшарування сітківки, є загальноновизнаними методами. На превеликий жаль, попри сучасні технології їх виконання та накопичений величезний досвід, після цих втручань можливі ускладнення та рецидиви у найближчі та віддалені терміни спостереження [11].

Необхідно зазначити, що застосування того чи іншого методу лікування або їх комбінацій залежить від конкретної ситуації у даного хворого та ґрунтується, як правило, на існуючих рекомендаціях та особистому досвіді лікаря. Об'єктивізація вибору методу лікування на підставі комплексної оцінки їх ефективності залежно від стадії ДР та біомаркерів, що характеризують стан ока, метаболізм та інші параметри гомеостазу, є актуальним сучасним завданням прецизійної медицини [12].

**Мета дослідження:** встановити ефективність методів лікування ДР різних стадій та визначити прогностичні показники ризику її швидкого прогресування протягом двох років лікування.

## Матеріали та методи

За дизайном дослідження було когортним, проспективним та рандомізованим.

Усі дослідження проведено з дотриманням 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 (1964, з подальшими доповненнями, включно з версією 2000 р.) та відповідали чинному законодавству України.

Усі пацієнти, залучені у дослідження, надали інформовану згоду на участь.

Стадію ДР встановлювали відповідно до класифікації, затвердженої Всесвітньою організацією охорони здоров'я (Kohner E. і Porta M., 1991).

Було обстежено 358 пацієнтів (358 очей) з ЦД2 та ДР, яких згідно із стадією ДР було розподілено на групи: перша — з НПДР (189 очей), друга — з препроліферативною ДР (ППДР; 96 очей) та третя — з ПДР (73 ока). Вік пацієнтів за стадіями ДР суттєво не відрізнявся і становив у першій групі 65 (59–72) років, у другій — 64,5 (59–71) року і у третій групі — 66 (61,75–71,25) років; різниці за критерієм Крускала — Уолліса незначуща ( $p = 0,245$ ). Чоловіків було 185 (51,7 %), жінок — 173 (48,3 %); за групами різниці у розподілі пацієнтів за статтю виявлено не було ( $p = 0,685$ ).

Протягом двох років пацієнтам було проведено лікування різними методами (табл. 1).

Консервативне лікування призначалося пацієнтам першої групи та містило цукрознижувальну терапію, відновлення гемостазу, ангіопротекцію, за необхідності — фібрати та статини, метаболічну терапію. Лазерне лікування призначалося у другій та третій групі пацієнтів і включало панретинальну та за необхідності фокальну лазеркоагуляцію. Анти-VEGF терапія призначалася переважно пацієнтам другої та третьої груп та включала інтравітреальне введення препаратів 1 раз на місяць. Курс лікування становив 5 ін'єкцій.

Панретинальну лазерну коагуляцію (ПРЛК) починали проводити через 1 місяць після анти-VEGF терапії. Кількість етапів залежала від змін стану сітківки. Параметри лазерного втручання наступні: довжина хвилі 532 нм, коагулянт: від відповідності до пігментації тканин очного дна підбирали параметри лазерного випромінювання до отримання коагуляту середньої інтенсивності (2–3-го ступеня).

Хірургічне лікування проводили переважно у пацієнтів третьої групи, яке містило трипортову закриту субтотальну вітректомію 25 Ga з етапом ПРЛК і видалення епіретинальних мембран та ендотампонадою 18% газоповітряною сумішшю С3F8 або силіконовою олією 5700 мПа, залежно від стадії процесу.

**Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за групами і методами лікування, n (%)**

Група	Методи лікування					Усього
	Консервативне	Лазерне	Анти-VEGF	Хірургічне	Комбіноване	
Перша	117 (61,9)	58 (30,7)	3 (1,6)	0 (0,0)	11 (5,8)	189
Друга	1 (1,0)	28 (29,2)	14 (14,6)	3 (3,1)	50 (52,1)	96
Третя	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (6,8)	20 (27,4)	48 (65,8)	73

**Примітка:**  $\chi^2$ -квадрат 287,476;  $p < 0,001$ .



Комбіноване лікування призначалося переважно пацієнтам другої і третьої груп та включало комбінацію інтравітреального введення анти-VEGF препаратів, ПРЛК та трипортової закритої субтотальної вітректомії 25 Ga.

Усім пацієнтам були виконані загальноприйняті офтальмологічні обстеження: візометрія на проекторі тестових знаків, статична периметрія; рефрактометрія, тонометрія, кератопахіметрія; біомікроскопія; гоніоскопія з використанням контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; офтальмоскопія за допомогою лінз Volk Digital wide field та контактної тридзеркальної лінзи Гольдмана Ocular; оптична когерентна томографія; за необхідності — фотографування очного дна за допомогою фундус-камери, за показаннями проводили флуоресцентну ангиографію. Визначали центральну товщину сітківки (ЦТС, мкм) та центральний об'єм сітківки (ЦОС, мм<sup>3</sup>).

Проводили визначення у сироватці крові вмісту глюкози натще (ммоль/л), HbA1c (%), загального холестерину (ммоль/л), ліпопротеїнів високої (ЛПВЩ; ммоль/л), низької (ЛПНЩ; ммоль/л) та дуже низької (ЛПДНЩ; ммоль/л) щільності, тригліцеридів (ммоль/л), фібриногену (мг/дл) колориметричним методом за допомогою реактивів Roshe Diagnostics (США) та біохімічного аналізатора Cobas c311 (Німеччина). Показники коагуляційного гемостазу: активований час рекальцифікації (АЧР; с), протромбіновий час (с), протромбіновий індекс (%), протромбін за Квіком (%), міжнародне нормалізоване відношення (МНВ; ум.од.), активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ; с) і тромбіновий час (с) — визначали за допомогою стандартизованих лабораторних методик [13].

Відсутність прогресування ДР визначали при стабільності офтальмологічних показників, повільне прогресування визначали при погіршенні деяких показників, натомість швидке прогресування — при встановленні наступної стадії ДР та/або суттєвому погіршенні більшості показників (для пацієнтів з ПДР). Відповідно до цього було проведено аналіз ефективності проведеного лікування — ефект лікування вважали недосягнутим, якщо після нього відбувалося швидке прогресування, у випадку відсутності або повільного прогресування ефект вважали досягнутим.

Аналіз результатів дослідження проводили в пакеті EZR v.1.54 (графічний інтерфейс до R statistical software v.4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Австрія) [14]. Для аналізу факторних ознак, пов'язаних з ризиком прогресування ДР, використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії [15], класифікації моделей створювалися в пакеті Statistica Neural Networks v. 4.0C (StatSoft Inc., 1999). Для аналізу впливу факторних ознак, пов'язаних з ризиком прогресування ДР, використано метод побудови лінійних нейромережевих моделей класифікації [16]. Адекватність моделей оцінювали за площею під ROC-кривою моделі (AUC — Area under the ROC curve). Модель вважали адекватною при статистично значимій відмінності величини AUC від 0,5. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак розраховували показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% довірчі інтервали (ДІ).

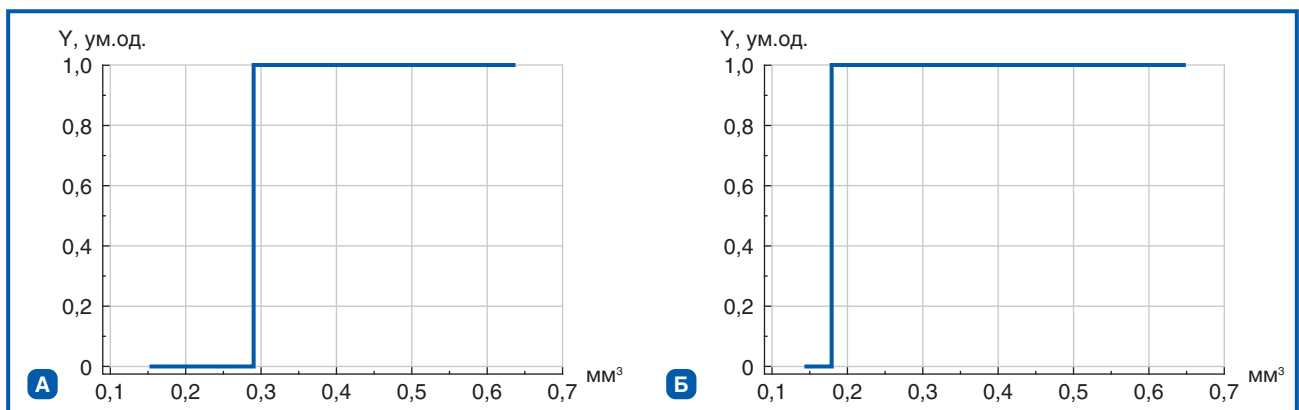
## Результати

Серед 189 пацієнтів першої групи швидке прогресування НПДР через 2 роки спостереження відзначалося у 32 (16,9%), у решти 157 (83,1%) пацієнтів спостерігалося повільне прогресування або його відсутність (табл. 2).

**Таблиця 2. Прогресування діабетичної ретинопатії у групах пацієнтів через 2 роки спостереження, n (%)**

Прогресування	Група (стадія ДР)			p
	Перша (НПДР)	Друга (ППДР)	Третя (ПДР)	
Немає	103 (54,5)	2 (2,1)	0 (0,0)	< 0,001
Повільне	54 (28,6)	28 (29,2)	22 (30,1)	
Швидке	32 (16,9)	66 (68,7)	51 (69,9)	

**Примітка:** порівняння проведено за критерієм *хі-квадрат*.



**Рисунок 1. Ризик швидкого прогресування (Y) при застосуванні консервативного (А) та лазерного (Б) лікування у пацієнтів з НПДР; по горизонтальній осі — величина ЦОС (мм<sup>3</sup>), по вертикальній — результуюча змінна Y (ум.од.); на А — межеве значення ЦОС більше ніж 0,285 мм<sup>3</sup>; на Б — межеве значення ЦОС більше ніж 0,180 мм<sup>3</sup>**

При консервативному лікуванні у першій групі швидке прогресування спостерігалось у 10 (8,5 %) пацієнтів, пролікованих цим методом. Прогноз залежав від величини ЦОС при межовому значенні  $0,285 \text{ мм}^3$  (рис. 1А), вище за яке він був негативним.

При лазерному лікуванні швидке прогресування відзначалося у 12 (12,7 %) пацієнтів першої групи, які були проліковані цим методом (рис. 1Б). Прогноз залежав від величини ЦОС при межовому значенні  $0,180 \text{ мм}^3$ , вище за яке він був негативним.

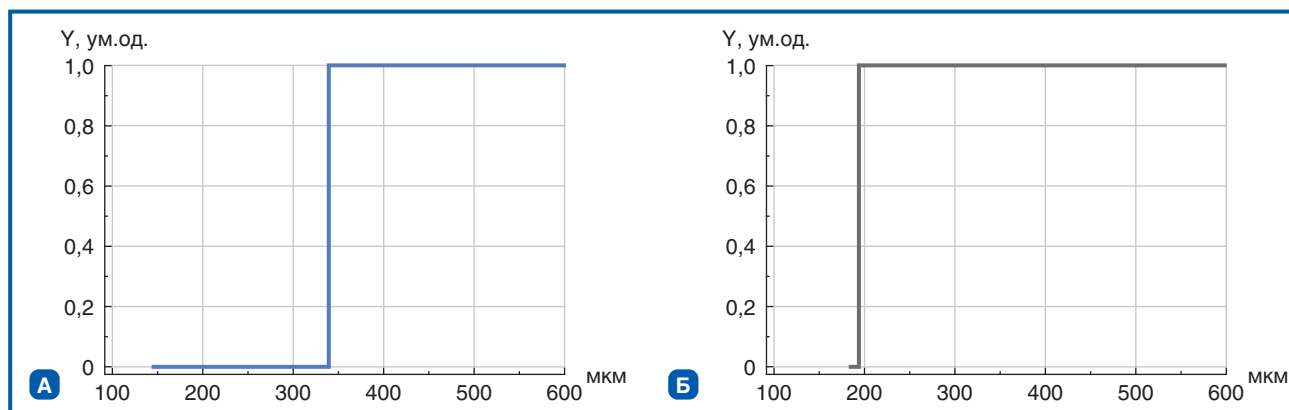
При застосуванні анти-VEGF терапії та комбінованого лікування у пацієнтів першої групи швидке прогресування ДР відзначалося у 2 (66,7 %) та у 8 (72,7 %) пацієнтів, які були проліковані цими методами відповідно. Прогноз незалежно від величини ЦОС був завжди негативним.

Серед 95 пацієнтів другої групи, які отримували неконсервативні види лікування, швидке прогресування ППДР через 2 роки спостереження відзначалося у 66 (69,5 %), у решти 29 (30,5 %) пацієнтів було відмічене повільне прогресування або його відсутність (табл. 2).

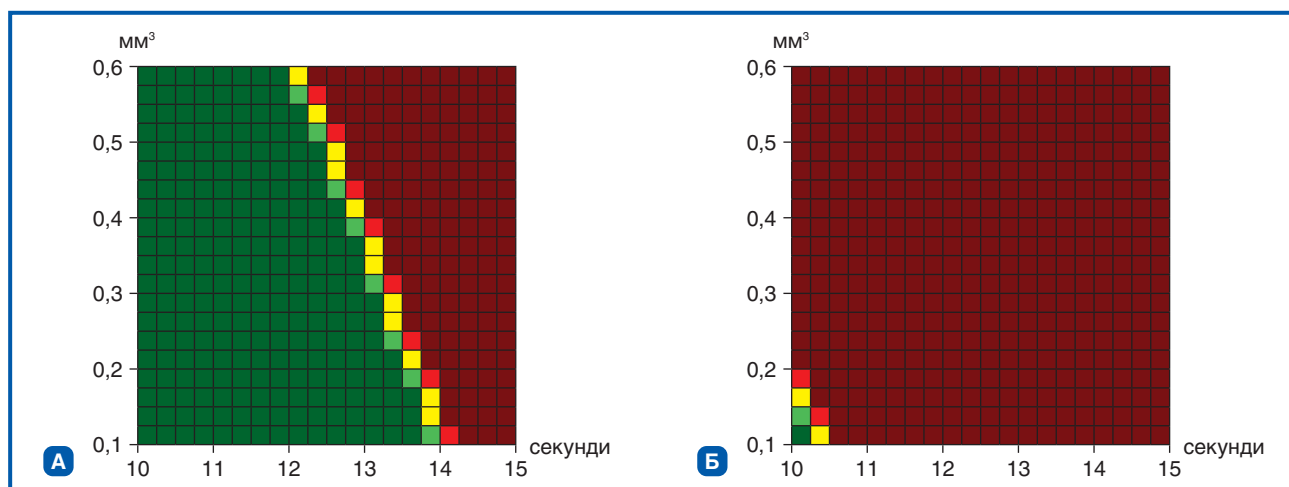
З ризиком швидкого прогресування ППДР у цих пацієнтів за результатами генетичного алгоритму відбору були пов'язані 2 факторні ознаки — вид лікування та ЦТС. Модель класифікації, що була побудована на виділених ознаках, адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі  $AUC = 0,83$  (95% ДІ  $0,74-0,90$ ), що свідчило про добру узгодженість моделі: при виборі оптимального порогу чутливість моделі становила 80,3 % (95% ДІ  $81,1-94,8$  %), специфічність — 79,3 % (95% ДІ  $60,3-92,0$  %).

При лазерному лікуванні швидке прогресування ППДР відзначалося у 10 (35,7 %) пацієнтів другої групи, які були проліковані цим методом. Прогноз для цих пацієнтів незалежно від величини ЦТС завжди був добрим.

При застосуванні анти-VEGF терапії у пацієнтів другої групи швидке прогресування ДР відзначалося в 11 (78,6 %) пацієнтів, пролікованих цим методом. Прогноз залежав від величини ЦТС при межовому значенні  $345 \text{ мкм}$  (рис. 2А), вище за яке він був негативним.



**Рисунок 2.** Ризик швидкого прогресування (Y) при застосуванні анти-VEGF терапії (А) та комбінованого (Б) лікування у пацієнтів з ППДР; по горизонтальній осі — величина ЦТС (мкм), по вертикальній — результуюча змінна Y (ум.од.); на А — межеве значення ЦТС більше ніж  $345 \text{ мкм}$ ; на Б — межеве значення ЦТС більше ніж  $185 \text{ мкм}$



**Рисунок 3.** Ризик швидкого прогресування при застосуванні хірургічного (А) та комбінованого (Б) лікування у пацієнтів з ПДР; по горизонтальній осі — величина протромбінового часу (с), по вертикальній — ЦОС ( $\text{мм}^3$ ); зелений колір — прогноз позитивний ( $Y = 0$ ), темно-червоний — прогноз негативний ( $Y = 1$ ), решта кольорів — прогноз сумнівний (світло-зелений  $0 < Y < 0,3$ ; жовтий  $0,3 < Y < 0,7$ ; червоний  $0,7 < Y < 1$ )

При хірургічному лікуванні швидке прогресування ППДР спостерігалось в 1 (33,3 %) пацієнта другої групи, який був пролікований цим методом. Прогноз для таких пацієнтів незалежно від величини ЦТС завжди був добрим.

При комбінованому лікуванні у другій групі швидке прогресування ППДР відзначалося у 44 (88,0 %) пацієнтів, які були проліковані цим методом. Прогноз залежав від величини ЦТС при межовому значенні 185 мкм (рис. 2Б), вище за яке він був негативним.

Серед 73 пацієнтів третьої групи швидке прогресування ПДР через 2 роки спостереження відзначалося у 51 (69,9 %), у решти 22 (30,1 %) пацієнтів відзначалося повільне прогресування або його відсутність (табл. 2). З ризиком швидкого прогресування ПДР у цих пацієнтів за результатами генетичного алгоритму відбору були пов'язані 3 факторні ознаки — вид лікування, показник протромбінового часу та ЦОС. Модель класифікації, побудована на виділених ознаках, адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі AUC = 0,76 (95% ДІ 0,65–0,86), що свідчило про добру узгодженість моделі: при виборі оптимального порогу чутливість моделі становила 78,4 % (95% ДІ 64,7–88,7 %), специфічність — 68,2 % (95% ДІ 45,1–86,1 %).

Консервативне і лазерне лікування у пацієнтів третьої групи не застосовувалося. При застосуванні анти-VEGF терапії швидке прогресування ДР відзначалося у 4 (80,0 %) пацієнтів, пролікованих цим методом. Прогноз незалежно від величин протромбінового часу та ЦОС для даного методу лікування у пацієнтів з ПДР був завжди негативним.

При хірургічному лікуванні у пацієнтів третьої групи швидке прогресування ПДР відзначалося у восьми (40,0 %) пацієнтів, які були проліковані цим методом.

Прогноз залежав від величин протромбінового часу та ЦОС. На рис. 3 відображена двовимірна карта прогнозу моделі, ділянка ризику швидкого прогресування ПДР позначена темно-червоним кольором.

Як видно на рис. 3А, при застосуванні хірургічного лікування безпечним діапазоном коливання протромбінового часу є проміжок від 10,0 до 12,0 с, тоді як його значення вищі за 14,0 с обумовлювали негативний прогноз незалежно від величини ЦОС. Значення протромбінового часу від 12,1 до 13,9 с можна вважати перехідними для визначення прогнозу, який у цьому діапазоні залежав від величини ЦОС.

При застосуванні комбінованого лікування у пацієнтів третьої групи швидке прогресування ПДР відзначалося у 39 (81,2 %) осіб, пролікованих цим методом. Збільшення протромбінового часу вище за 10,2 с та ЦОС вище за 0,2 мм<sup>3</sup> обумовлювало негативний прогноз прогресування ПДР (рис. 3Б). Прогноз був позитивним тільки при мінімальних значеннях протромбінового часу і ЦОС (зелена зона на рис. 3Б).

Таким чином, застосування консервативного та лазерного лікування було досить ефективним для пацієнтів з НПДР (табл. 3). При цьому виявлена залежність негативного прогнозу ефективності цих видів лікування від величини ЦОС (рис. 4А). Прогноз ефективності інших видів лікування був негативним.

При ППДР ефективним було лазерне і хірургічне лікування, ефективність анти-VEGF терапії та комбінованого лікування залежала від величини ЦТС (рис. 4 і 5Б).

При ПДР ефективність хірургічного та комбінованого лікування залежала від величин протромбінового часу та ЦОС, анти-VEGF терапія була неефективною (табл. 3 і рис. 4В).

Таблиця 3. Прогноз ефективності методів лікування ДР різних стадій

Стадія ДР	Методи лікування				
	Консервативне	Лазерне	Анти-VEGF	Хірургічне	Комбіноване
НПДР	+/- (негативний при ЦОС > 0,285 мм <sup>3</sup> )	+/- (негативний при ЦОС > 0,180 мм <sup>3</sup> )	-	0	-
ППДР	0	+	+/- (негативний при ЦТС > 345 мкм)	+	+/- (негативний при ЦТС > 185 мкм)
ПДР	0	0	-	+/- (залежить від ПЧ і ЦОС)	+/- (залежить від ПЧ і ЦОС)

Примітки: «+» — прогноз ефективності лікування завжди позитивний; «-» — прогноз ефективності лікування завжди негативний; «+/-» — прогноз визначається регресійною моделлю та залежить від величин факторних ознак; 0 — немає спостережень; ПЧ — протромбіновий час.

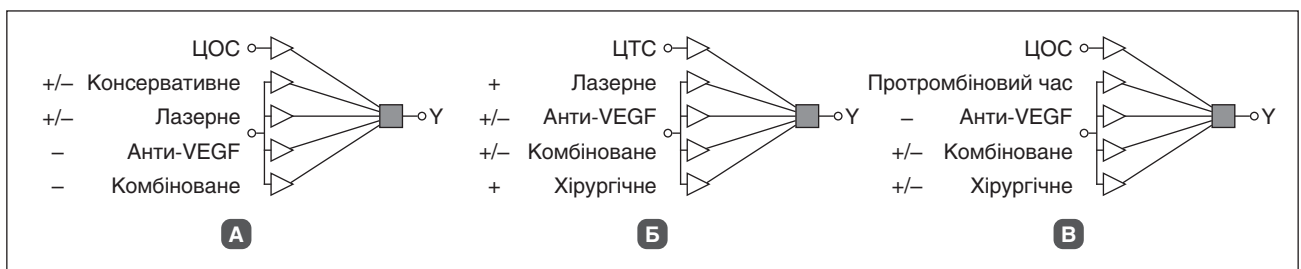


Рисунок 4. Архітектура лінійної нейромережевої моделі класифікації прогнозування ризику швидкого прогресування НПДР (А), ППДР (Б) і ПДР (В). Трикутниками указано нейрони вхідного шару, сірим квадратом — нейрон вихідного шару (Y); позначки «+/-», «+», «-» аналогічні табл. 3

## Обговорення

Аналіз факторів ризику швидкого прогресування після лікування проводився для всіх факторних ознак, які вивчалися. Йдеться про результати клінічних, офтальмологічних та лабораторних досліджень. Для відбору значущих факторів ризику використано генетичний алгоритм в імовірнісних моделях класифікації [17]. За результатами відбору швидке прогресування для пацієнтів першої групи було пов'язане з видом лікування та величиною ЦОС ( $p < 0,001$ ). Модель класифікації, побудована на виділених ознаках, адекватна, площа під кривою операційних характеристик моделі  $AUC = 0,74$  (95% ДІ 0,68–0,80), що свідчило про добру узгодженість моделі. При виборі оптимального порогу чутливість моделі становила 62,5 % (95% ДІ 43,7–78,9 %), специфічність — 80,3 % (95% ДІ 73,2–86,2 %).

Інтравітреальні ін'єкції анти-VEGF препаратів на сьогодні практично витіснили лазерне лікування й дозволили значно поліпшити анатомічні та функціональні результати [18]. Раннє ін'єкційне введення анти-VEGF може запобігти ускладненням ДР і зменшити подальше прогресування, але в деяких випадках все ж таки виявляється низькоєфективним [9, 19]. Так, недавні дослідження показали, що пацієнти з ДР, які отримували тільки анти-VEGF терапію, були більш схильні до розвитку необоротної сліпоти порівняно з тими, хто лікувався за допомогою ПРЛК [20, 21]. Декілька довгострокових досліджень підтвердили тривалий позитивний вплив ПРЛК, у зв'язку з чим цей метод залишається одним з основних у лікуванні ПДР [22, 23].

У нашому дослідженні, при вказаному обсязі та термінах спостереження, ізольована анти-VEGF терапія не мала переконливих доказів ефективності. Натомість у комбінації з лазерним лікуванням показала досить високу ефективність у тих групах, де застосовувалася. Хоча багато досліджень і показали, що анти-VEGF терапія не поступається ПРЛК при лікуванні ПДР, автори стверджують, що перша не має позитивного впливу на ішемію сітківки, яка продовжує прогресувати і призводить до рецидиву після припинення лікування [24, 25].

## Висновки

Швидке прогресування НПДР через 2 роки спостереження відзначалося у 16,9 % пацієнтів, які отримували консервативне лікування. Ризик швидкого прогресування був пов'язаний з видом лікування та величиною ЦОС ( $p < 0,001$ ).

Для консервативного та лазерного лікування виявлено межові пороги негативного прогнозу за величиною ЦОС (0,285 і 0,180 мм<sup>3</sup> відповідно). Для анти-VEGF терапії і комбінованого лікування прогноз ефективності для всіх пацієнтів був негативним. Модель класифікації, що була побудована на виділених ознаках, мала добру узгодженість ( $AUC = 0,74$ ; 95% ДІ 0,68–0,80).

Швидке прогресування ППДР через 2 роки спостереження відзначалося у 69,5 % пацієнтів. З ризиком швидкого прогресування були пов'язані вид лікування та величина ЦТС, за якою для анти-VEGF терапії та комбінованого лікування встановлено межові пороги негативного прогнозу (345 і 185 мкм відповідно). Про-

гноз ефективності лазерного та хірургічного лікування у всіх пацієнтів з ППДР був позитивним. Модель класифікації, що була побудована на цих ознаках, мала добру узгодженість ( $AUC = 0,83$ ; 95% ДІ 0,74–0,90).

Швидке прогресування ПДР через 2 роки спостереження констатовано у 69,9 % пацієнтів. З ризиком швидкого прогресування були пов'язані вид лікування, показник протромбінового часу та величина ЦОС, які визначали ефективність при застосуванні хірургічного та комбінованого лікування. Для ізольованої анти-VEGF терапії прогноз ефективності був негативним. Модель класифікації, що була побудована на цих ознаках, мала добру узгодженість ( $AUC = 0,76$ ; 95% ДІ 0,65–0,86).

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

**Інформація про фінансування.** Джерела підтримки: відсутні.

**Етичні норми.** Ця робота проводилася за участю людей. Це дослідження було схвалено місцевим комітетом з біоетики. Усі пацієнти дали інформативну згоду на участь у дослідженні. Дослідження було проведено згідно з Гельсінською декларацією. Це дослідження не включало експерименти на тваринах.

**Схвалення до публікації.** Усі автори проаналізували результати та погодили кінцевий варіант рукопису.

**Відмова від відповідальності.** Автори підтверджують, що висловлені у поданій статті думки є їх власними, а не офіційними позиціями установи чи фонду.

**Внесок авторів.** А.В. Сердюк — методологія, програмне забезпечення, формальний аналіз, дослідження, написання; С.Ю. Могілевський — концептуалізація, написання; С.В. Зябліцев — концептуалізація, написання; О.Ю. Денисюк — формальний аналіз.

## Список літератури

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 6. Glycemic Goals and Hypoglycemia: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S111-S125. doi: 10.2337/dc24-S006. PMID: 38078586; PMCID: PMC10725808.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S179-S218. doi: 10.2337/dc24-S010. PMID: 38078592; PMCID: PMC10725811.
3. Wang LZ, Cheung CY, Tapp RJ, Hamzah H, Tan G, Ting D, et al. Availability and variability in guidelines on diabetic retinopathy screening in Asian countries. *Br J Ophthalmol*. 2017 Oct;101(10):1352-1360. doi: 10.1136/bjophthalmol-2016-310002.
4. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST, Fawzi A, Lim JJ, Vemulakonda GA, et al. Diabetic Retinopathy Preferred Practice Pattern®. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127(1):P66-P145. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.09.025.
5. Wong TY, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh VC, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018 Oct;125(10):1608-1622. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.04.007.

6. Lazzara F, Fidilio A, Platania CBM, Giurdanella G, Salomone S, Leggio GM, et al. Aflibercept regulates retinal inflammation elicited by high glucose via the PIGF/ERK pathway. *Biochem Pharmacol*. 2019 Oct;168:341-351. doi: 10.1016/j.bcp.2019.07.021.
7. Mitchell P, McAllister I, Larsen M, Staurengi G, Korobelnik JF, Boyer DS, et al. Evaluating the Impact of Intravitreal Aflibercept on Diabetic Retinopathy Progression in the VIVID-DME and VISTA-DME Studies. *Ophthalmol Retina*. 2018 Oct;2(10):988-996. doi: 10.1016/j.oret.2018.02.011. Epub 2018 Mar 31. PMID: 31047501.
8. Brown DM, Wyckoff CC, Boyer D, Heier JS, Clark WL, Emanuelli A, et al. Evaluation of Intravitreal Aflibercept for the Treatment of Severe Nonproliferative Diabetic Retinopathy: Results from the PANORAMA Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2021 Sep 1;139(9):946-955. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.2809.
9. Maturi RK, Glassman AR, Josic K, Antoszyk AN, Blodi BA, Jampol LM, et al.; DRCR Retina Network. Effect of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor vs Sham Treatment for Prevention of Vision-Threatening Complications of Diabetic Retinopathy: The Protocol W Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2021 Jul 1;139(7):701-712. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.0606.
10. Zhou J, Chen B. Retinal Cell Damage in Diabetic Retinopathy. *Cells*. 2023 May 8;12(9):1342. doi: 10.3390/cells12091342.
11. Dervenis P, Dervenis N, Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factors in combination with vitrectomy for complications of proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 May 31;5(5):CD008214. doi: 10.1002/14651858.CD008214.pub4.
12. Griffin S. Diabetes precision medicine: plenty of potential, pitfalls and perils but not yet ready for prime time. *Diabetologia*. 2022 Nov;65(11):1913-1921. doi: 10.1007/s00125-022-05782-7.
13. Bennett ST, Lehman CM, Rodgers GM. *Laboratory Hemostasis. A Practical Guide for Pathologists. Second Edition*. Springer, 2015:210.
14. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244. Epub 2012 Dec 3. PMID: 23208313; PMCID: PMC3590441.
15. Scotch M, Duggal M, Brandt C, Lin Z, Shiffman R. Use of statistical analysis in the biomedical informatics literature. *J Am Med Inform Assoc*. 2010 Jan-Feb;17(1):3-5. doi: 10.1197/jamia.M2853. PMID: 20064794; PMCID: PMC2995622.
16. Lyakh YE, Guryanov VG. Mathematical modeling in solving classification problems in biomedicine. *Ukrainian Journal of Telematics and Telematics*. 2012;10(2):69-76.
17. Munakata T. Genetic Algorithms and Evolutionary Computing. In: Munakata T. (eds) *Fundamentals of the New Artificial Intelligence. Texts in Computer Science*. 2008. Springer, London. [https://doi.org/10.1007/978-1-84628-839-5\\_4](https://doi.org/10.1007/978-1-84628-839-5_4).
18. Gomułka K, Ruta M. The Role of Inflammation and Therapeutic Concepts in Diabetic Retinopathy — A Short Review. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan 5;24(2):1024. doi: 10.3390/ijms24021024.
19. Cox JT, Elliott D, Sobrin L. Inflammatory Complications of Intravitreal Anti-VEGF Injections. *J Clin Med*. 2021 Mar 2;10(5):981. doi: 10.3390/jcm10050981.
20. Obeid A, Su D, Patel SN, Uhr JH, Borkar D, Gao X, Fine-man MS, et al. Outcomes of Eyes Lost to Follow-up with Proliferative Diabetic Retinopathy That Received Panretinal Photocoagulation versus Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor. *Ophthalmology*. 2019 Mar;126(3):407-413. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.07.027.
21. Wubben TJ, Johnson MW; Anti-VEGF Treatment Interruption Study Group. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy for Diabetic Retinopathy: Consequences of Inadvertent Treatment Interruptions. *Am J Ophthalmol*. 2019 Aug;204:13-18. doi: 10.1016/j.ajo.2019.03.005.
22. Chew EY, Davis MD, Danis RP, Lovato JF, Perdue LH, Greven C, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2443-51. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.07.019.
23. Perais J, Agarwal R, Evans JR, Loveman E, Colquitt JL, Owens D, et al. Prognostic factors for the development and progression of proliferative diabetic retinopathy in people with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Feb 22;2(2):CD013775. doi: 10.1002/14651858.CD013775.pub2.
24. Pearce E, Chong V, Sivaprasad S. Aflibercept Reduces Retinal Hemorrhages and Intravitreal Microvascular Abnormalities But Not Venous Beading: Secondary Analysis of the CLARITY Study. *Ophthalmol Retina*. 2020 Jul;4(7):689-694. doi: 10.1016/j.oret.2020.02.003.
25. Chatziralli I, Touhami S, Cicinelli MV, Agapitou C, Dimitriou E, Theodossiadis G, et al. Disentangling the association between retinal non-perfusion and anti-VEGF agents in diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2022 Apr;36(4):692-703. doi: 10.1038/s41433-021-01750-4.

Отримано/Received 02.08.2024

Рецензовано/Revised 30.09.2024

Прийнято до друку/Accepted 03.10.2024 ■

#### Information about authors

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

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

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

Olga Denisiuk, PhD in Medicine, Assistant, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: dr.olga.den@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5648-5228>

**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.** There are no sources of support.

**Ethical norms.** This work was carried out with the participation of people. This study was approved by the local bioethics committee. All patients gave informed consent to participate in the study. The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. This study did not involve animal experiments.

**Approval for publication.** All authors analyzed the results and agreed on the final version of the manuscript.

**Disclaimer.** The authors confirm that the opinions expressed in the submitted article are their own and not the official positions of the institution or foundation.

**Authors' contribution.** A.V. Serdiuk — methodology, software, formal analysis, research, writing; S.Y. Mogilevskyy — conceptualization, writing; S.V. Zyblytzev — conceptualization, writing; O.Y. Denisiuk — formal analysis.

A.V. Serdiuk<sup>1</sup>, S.Yu. Mogilevskyy<sup>2</sup>, S.V. Zyablitzev<sup>3</sup>, O.Yu. Denisiuk<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### Effectiveness of treatment for different stages of diabetic retinopathy in type 2 diabetes

**Abstract. Background.** Objectification of the choice of treatment methods based on a comprehensive assessment of their effectiveness depending on the stage of diabetic retinopathy (DR) and biomarkers characterizing the state of the eye, metabolism and other parameters of homeostasis is an urgent modern task of precision medicine. The purpose of the study was to establish the effectiveness of treatment methods in DR of various stages and to determine prognostic indicators of the risk of its rapid progression during 2 years of treatment in the setting of an ophthalmological hospital. **Materials and methods.** Three hundred and fifty-eight patients (358 eyes) with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and DR were examined and divided into the following groups: first one — nonproliferative DR (NPDR, 189 eyes), second one — with preproliferative DR (PPDR; 96 eyes) and the third one — proliferative DR (PDR; 73 eyes). The patients were examined using ophthalmic methods: the central retinal thickness (CRT,  $\mu\text{m}$ ) and the central retinal volume (CRV,  $\text{mm}^3$ ) were determined according to optical coherence tomography data. The analysis of the results was carried out in the EZR v. 1.54 package (Austria), the classification of models — in the Statistica Neural Networks v. 4.0C (StatSoft Inc.). The method of building linear neural network classification models was used to analyze the influence of factor characteristics associated with the risk of DR progression. **Results.** Rapid progression was noted in 16.9 % of patients with

NPDR who received conservative treatment for 2 years, its risk was associated with the value of the CRV ( $p < 0.001$ ). For conservative and laser treatment, the thresholds for a negative prognosis were found by the value of the CRV (more than 0.285 and 0.180  $\text{mm}^3$ , respectively). For anti-VEGF therapy and combined treatment, the prognosis of effectiveness was negative. Rapid progression of PPDR was detected in 69.5 % of patients. Its risk was associated with the type of treatment and the size of the CRT, according to which the thresholds of a negative prognosis were established for anti-VEGF therapy and combined treatment (more than 345 and 185  $\mu\text{m}$ , respectively). The prognosis of the effectiveness of laser and surgical treatment in PDR was positive. Rapid progression of PDR within 2 years was noted in 69.9 % of patients. Its risk was associated with the type of treatment, prothrombin time, and the value of the CRV, which determined the effectiveness of surgical and combined treatment. For anti-VEGF therapy alone, the prognosis of effectiveness was negative. **Conclusions.** The study conducted made it possible to evaluate the effectiveness of treatment methods in DR of various stages and to establish factors associated with a negative risk of the outcome of two-year treatment.

**Keywords:** type 2 diabetes; diabetic retinopathy; panretinal laser coagulation; anti-VEGF therapy; vitrectomy; treatment effectiveness

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1448>

 Afrim Zeqiraj<sup>1,2</sup>, Dafina Zeqiraj<sup>2,3,8</sup>, Teuta MullaGoga<sup>2,3</sup>, Fidel Krasniqi<sup>1,2</sup>,  
 Agim Shabani<sup>4</sup>, Sanije Berisha<sup>5</sup>, Agim Berisha<sup>5</sup>, Blerim Morina<sup>6</sup>, Florjana Zogaj<sup>7</sup>
<sup>1</sup> UBT-Higher Education Institution, Department of Biochemistry, Prishtina, Kosovo

<sup>2</sup> Polyclinic and Laboratory Alpha, Peja, Kosovo

<sup>3</sup> Regional Hospital, Peja, Kosovo

<sup>4</sup> University of Tetovo, Department of Chemistry, Republic of North Macedonia

<sup>5</sup> Clinical Hospital, Tetovo, Republic of North Macedonia

<sup>6</sup> Laboratory Koslabor, Prishtina, Kosovo

<sup>7</sup> University Haxhi Zeka, Peja, Kosovo

<sup>8</sup> University of Tetovo, Faculty of Medical Sciences, Republic of North Macedonia

## Glycated hemoglobin and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus

**Abstract. Background.** In recent decades, type 2 diabetes mellitus (DM) has become the most prevalent disease worldwide. In the coming decades, a large number of people are expected to be affected by this disease, it is spreading rapidly in an epidemic in some countries due to the aging of the population, which will increase the cost for health care providers, especially in countries with poorer health. Microalbuminuria is the earliest stage of progressive kidney damage, the simplest and most reliable predictor for assessing the probability of overt nephropathy in diabetes. The purpose of the study was to investigate the relationship between duration of diabetes and higher microalbumin secretion. **Material and methods.** Blood samples were collected after an overnight fast of 10–12 hours, EDTA-Sarstedt tubes were used to collect blood from patients and analyze glycated hemoglobin (HbA1c) levels, while blood samples collected in Sarstedt S-monovette tubes were used for serum (to analyze other biochemical parameters). Samples were centrifuged, aliquoted and stored at 4 °C until analysis. The urine sample (24 h urine) was analyzed for microalbumin (immunoturbidimetric method). All analyzes were performed with Roche-Integra 400 Plus equipment at the Polyclinic and Laboratory Alpha in Peja. This prospective study was conducted in the Dukagjin Plain in the Republic of Kosovo. Statistical analysis: data were entered into Microsoft Excel data sheet and analyzed using SPSS version 22 software. **Results.** The average age of the participants in the study was 48.00 ± 2.34 years (range 26–79) compared to the control group — 41.00 ± 2.65 years (range 20–65), the percentage of women was higher (58.33 %) than men (41.66 %). From the analyzes made between the patients under study and the control group, we obtained high results to a significant degree in these parameters: HbA1c ( $p < 0.001$ ), triglycerides ( $p < 0.04$ ), microalbumins ( $p < 0.001$ ), body mass index ( $p < 0.03$ ). **Conclusions.** Increasing levels of microalbuminuria in diabetic patients worldwide and in ours will be an immediate requirement for microalbuminuria tests to be routinely performed in addition to HbA1c by all health institutions for better surveillance of patients in order to prevent the deterioration of their health status.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; glycated hemoglobin; microalbuminuria

### Introduction

In recent decades, type 2 diabetes mellitus (DM) has become the most prevalent disease worldwide. In the coming decades, a large number of people are expected to be affected by this disease, it is spreading rapidly in an epidemic in some countries due to the aging of the population, which will increase the cost for health care providers, especially in countries with poorer health [1].

DM has different types, and each type has different etiology, presentation and treatment [2]. Major risk factors for type 2 DM are age  $\geq 45$  years, overweight (BMI  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>), family history of DM, habitual physical inactivity, race/ethnicity history of gestational DM or delivery of baby weighing  $\geq 9$  lbs, hypertension  $\geq 140/90$  mmHg, HDL cholesterol  $\leq 1.4$  mmol/l and or triglyceride  $\geq 2.3$  mmol/l, central obesity (WHR men  $\geq 1$ , women  $\geq 0.85$ ) [3].

Glycated hemoglobin (HbA1c) is a marker of blood glucose control in diabetic patients. HbA1c results from post-translational changes in the hemoglobin molecule and their levels correlate well with blood glucose levels the previous six to ten weeks. Glycosylation of hemoglobin develops under physiological conditions from a reaction between glucose and N-terminal valine of the beta chain molecules. Higher levels of HbA1c were associated with increased risk of developing microangiopathy in diabetic patients. This may be due to the fact that HbA1c has a special affinity for oxygen thus causing tissue anoxia and plays a role in causing micro- and macroangiopathy [4].

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by gradual and irreversible deterioration of kidney function, resulting in a glomerular filtration rate (GFR) of less than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> [5]. Early stages of kidney damage, also known as initial nephropathy, is characterized by small lesions that manifest with high levels of albumin in the urine, a condition called microalbuminuria [6].

Microalbuminuria is the earliest stage of progressive kidney damage; is the simplest and most reliable predictor for assessing the probability of overt nephropathy in diabetes. Among the main risk factors for microalbuminuria are the increase of blood pressure and poor glycemic management [7, 8]. Microalbuminuria is defined as an abnormal increase in albumin excretion rate within the specific range of 30–299 mg of albumin/g of creatinine. It is important to recognize that the term microalbuminuria specifically refers to an abnormal albumin excretion rate and not the presence of an abnormal (small) albumin molecule [9]. Macroalbuminuria is defined as an abnormal increase in albumin excretion rate in the range  $\geq 300$  mg albumin/g creatinine.

This level of albuminuria is widely accepted as evidence of established nephropathy in both diabetic and nondiabetic renal diseases [10]. The level distinguishing microalbuminuria from macroalbuminuria is primarily based on clinical findings and not renal biopsy evidence of irreversible renal damage [11]. Macroalbuminuria in both diabetic and nondiabetic individuals is a marker of accelerated decline in the glomerular filtration rate [12, 13].

Expressing albumin as a ratio to creatinine is desirable as it allows one to use a routine (“spot”) urine sample to detect an abnormal amount of albumin in the urine obviating a 24-hour urine collection. The National Kidney Foundation, the Ame-

rican Diabetes Association, and the National Institutes of Health recommend the measurement of albumin in the urine using the technique of the albumin: creatinine ratio [14, 15].

The presence of persistent microalbuminuria is a marker of increased vascular permeability associated with a variety of cardiovascular risk factors [16]. It alone is not definite evidence of nephropathy, however, some type 1 and type 2 DM with microalbuminuria develop nephropathy over time [17, 18].

**The purpose of the study** was to investigate the relationship between duration of diabetes and higher microalbumin secretion.

## Materials and methods

Blood samples were collected after an overnight fast of 10–12 hours, EDTA-Sarstedt tubes were used to collect blood from patients and analyze HbA1c levels, while blood samples collected in Sarstedt S-monovette tubes were used for serum (to analyze other biochemical parameters). Samples were centrifuged, aliquoted and stored at 4 °C until analysis. The urine sample (24 h urine) was analyzed for microalbumin (immunoturbidimetric method). All analyzes were performed with Roche-Integra 400 Plus equipment at the Polyclinic and Laboratory Alpha in Peja. The samples were collected for a period of time: January 2023 — September 2024.

The average age of the participants in the study was  $48.00 \pm 2.34$  years (range 26–79) compared to the control group  $41.00 \pm 2.65$  years (range 20–65), the percentage of women was higher (58.33 %) than men (41.66 %).

This prospective study was conducted in the Dukagjin Plain in the Republic of Kosovo. Statistical analysis: data were entered into Microsoft excel data sheet and analyzed using SPSS version 22 software. Pearson correlation coefficient was calculated to find the linear relationship between HbA1C and microalbuminuria. T-test was also used to find the association between HbA1c and microalbuminuria. The P value was taken as significant at the 5 percent confidence level ( $p < 0.05$ ).

## Results

In this study, a total of 100 patients were analyzed (60 in the working group and 40 in the control group). The average age of the participants in the study was  $48.00 \pm 2.34$  years (range 26–79) compared to the control group  $41.00 \pm 2.65$  years (range 20–65), the percentage of women was higher (58.33 %), compared to men (41.66 %) (Table 1).

**Table 1. Descriptive statistics for study participants**

Item	Intervention group		Control group		
	Freq.	%	Freq.	%	
Gender	Male	25	41.66	20	50
	Female	35	58.33	20	50
Other diseases	Hypertension	14	23.33	12	30
	Chronic kidney disease	29	48.33	2	5.0
	Cardiovascular disease	9	15.0	3	7.5
	Other	8	13.33	2	5.0
Family history	Yes	38	63.33	7	17.5
	No	22	36.66	33	82.5
Age	Mean	$48.00 \pm 2.34$ (range 26–79)		$41.00 \pm 2.65$ (range 20–65)	



**Table 2. The results of laboratory tests in the group of patients**

Parameter	Case study (n = 60) Mean ± SD	Control study (n = 40) Mean ± SD	T-value	P-value
HbA1c (4–6 %)	8.752 ± 1.630	5.451 ± 0.370	0.005	< 0.001
BUN (3.2–8.1 mmol/L)	7.71 ± 3.79	6.99 ± 4.20	0.065	0.440
Serum CR (45–108 μmol/L)	102.72 ± 14.43	87.23 ± 1.34	0.051	0.187
TC (< 5.7 mmol/L)	6.12 ± 3.17	5.58 ± 36.73	0.012	0.017
TGL (< 2.3 mmol/L)	2.66 ± 59.77	1.78 ± 67.58	0.106	0.04
HDL (> 1.4 mmol/L)	0.88 ± 1.86	1.38 ± 1.63	0.009	< 0.05
LDL (< 4.2 mmol/L)	4.00 ± 1.16	3.15 ± 1.33	-0.027	0.201
VLDL (0.2–1.8 mmol/L)	1.59 ± 1.92	1.28 ± 1.47	0.023	0.311
Total protein (64–83 g/L)	68.71 ± 12.42	71.25 ± 16.05	0.303	0.283
ALB (35–52 g/L)	39.42 ± 10.37	42.12 ± 12.47	0.054	0.349
Bilirubin total (5.1–21.0 μmol/L)	16.23 ± 8.32	13.49 ± 6.32	-0.127	0.189
Bilirubin direct (< 7.0 μmol/L)	4.12 ± 3.08	3.15 ± 2.05	0.161	0.143

The percentage of co-morbidities in the group of patients included in the study was very high (with dominance of kidney diseases), accompanied by a higher percentage of patients with a positive family history.

From the analyzes made between the group of patients under study and the control group (Table 2), we obtained high results to a significant degree in these parameters: HbA1c ( $p < 0.001$ ), triglycerides ( $p < 0.04$ ), microalbumins ( $p < 0.001$ ), BMI ( $p < 0.03$ ).

We found no significant association between microalbumin levels and patient age, which is consistent with previous research. Our study showed a statistically significant association between the prevalence of microalbuminuria and the duration of diabetes, which is reliable with the findings of previous research. Research on regression analysis and duration of diabetes has found that duration of diabetes is a strong predictor of the extent of abnormal albuminuria in type 2 DM. In our study, 63.33 % of patients had a family history of diabetes indicating that type 2 diabetes has a strong genetic component.

## Discussion

Microalbumin levels were found to be directly related to duration of DM and HbA1c. People with poor glycemic control have significantly higher levels of urinary microalbumin [19]. Moreover, as the duration of DM increases, the levels of microalbumin in the urine increase, which indicates the detection of urinary microalbumin at a higher rate [20].

According to research, urinary microalbumin levels are associated with known risk factors such as age and poor glycemic control (HbA1c). According to this study, women had a higher mean value of microalbumin than men. According to this study, if adequate glycemic control is maintained in the early stages of DM, the risk of microalbuminuria is reduced. This observation is consistent with many others.

Usually, patients are asymptomatic until complications become apparent, and among those affected, one-third will eventually have progressive deterioration of renal function.

C.C. Hsu et al. related a study on the variability of HbA1c microalbuminuria in type 2 DM: a 7-year perspective group study published on August 26, 2012, when the study was

done between 2002 and 2005 where 821 middle age normo-albuminuric individuals with type 2 DM who the incidence of microalbuminuria was followed until 2010 was 91.9/1000 persons for Q1-Q4 adjusted HbA1c SD respectively. So, it was concluded that the variability of HbA1c even measured as early as 2 years is independently related to the development of microalbuminuria in patients with type 2 DM [19].

P.P. Joshi et al. studied 158 cases of first acute myocardial infarction (AMI) admitted in ICCU, Government Medical College and Hospital, Nagpur, India. Microalbuminuria was present in 66 (42 %) cases compared to 15 (20 %) controls. Patients with microalbuminuria also had significantly higher frequency of heart failure (16 of 66 patients (24 %) versus 11 of 92 (12 %)) and had higher mortality (8 of 66 (12 %) vs 3 out of 92 (3 %)), compared to those without microalbuminuria and concluded that microalbuminuria is an independent risk factor for AMI and is associated with in-hospital heart failure and higher AMI mortality. Microalbuminuria helps in risk stratification [21].

Patients with long-term and short-term diabetes mellitus must take care of their health, to maintain glycemic control and a healthy lifestyle, diets rich in whole grains, green leafy vegetables, healthy fats, foods with less carbohydrate, moderate protein and high fiber foods for DM control. They should also limit salt, sweets, sugary drinks and red meat which can help maintain glycemic control and promote a healthy lifestyle.

## Conclusions

Our findings also show that duration of diabetes is a strong predictor of higher microalbumin secretion.

Increasing levels of microalbuminuria in diabetic patients worldwide and also in us, will be an immediate requirement that microalbuminuria tests in addition to HbA1c are routinely determined by our Health Institutions to have better surveillance of patients for prevent the deterioration of their health condition.

**Acknowledgement.** We acknowledge the help provided by Polyclinic and Laboratory Alpha.

## References

- 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.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002.
- Saijo Y, Okada H, Hamaguchi M, Habu M, Kurogi K, et al. The Risk Factors for Development of Type 2 Diabetes: Panasonic Cohort Study 4. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 5;19(1):571. doi: 10.3390/ijerph19010571.
- Kim DK, Ko GJ, Choi YJ, Jeong KH, Moon JY, Lee SH, Hwang HS. Glycated hemoglobin levels and risk of all-cause and cause-specific mortality in hemodialysis patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Aug;190:110016. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110016.
- Kovesdy CP. Epidemiology of chronic kidney disease: an update 2022. *Kidney Int Suppl (2011)*. 2022 Apr;12(1):7-11. doi: 10.1016/j.kisu.2021.11.003.
- Ekblad LL, Toppala S, Johansson JK, Koskinen S, Sundvall J, et al. Albuminuria and Microalbuminuria as Predictors of Cognitive Performance in a General Population: An 11-Year Follow-Up Study. *J Alzheimers Dis*. 2018;62(2):635-648. doi: 10.3233/JAD-170972.
- Yahaya JJ, Doya IF, Morgan ED, Ngaiza AI, Bintabara D. Poor glycemic control and associated factors among patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2023 Jun 14;13(1):9673. doi: 10.1038/s41598-023-36675-3.
- Pandian Jaya, Anuradha Ganesan. Correlation between urinary microalbumin and glycated hemoglobin in type 2 diabetes. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis*. 2024;31(1):52-56. Available from: <https://www.rjdnmd.org/index.php/RJDNMD/article/view/1352>.
- Koval S, Rieznik L, Starchenko T, Miloslavsky D. Increase in urine albumin-to-creatinine ratio as one of the earliest markers of renal damage in patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(4):272-277. doi: 10.22141/2224-0721.20.4.2024.1405.
- Raja P, Maxwell AP, Brazil DP. The Potential of Albuminuria as a Biomarker of Diabetic Complications. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2021 Jun;35(3):455-466. doi: 10.1007/s10557-020-07035-4.
- Heyman SN, Raz I, Dwyer JP, Weinberg Sibony R, Lewis JB, Abassi Z. Diabetic Proteinuria Revisited: Updated Physiologic Perspectives. *Cells*. 2022 Sep 18;11(18):2917. doi: 10.3390/cells11182917.
- Inker LA, Titan S. Measurement and Estimation of GFR for Use in Clinical Practice: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis*. 2021 Nov;78(5):736-749. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.04.016.
- Zsom L, Zsom M, Salim SA, Fülöp T. Estimated Glomerular Filtration Rate in Chronic Kidney Disease: A Critical Review of Estimate-Based Predictions of Individual Outcomes in Kidney Disease. *Toxins (Basel)*. 2022 Feb 8;14(2):127. doi: 10.3390/toxins14020127.
- Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, Inker LA, Heerspink HL, et al. Change in Albuminuria and GFR as End Points for Clinical Trials in Early Stages of CKD: A Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation in Collaboration With the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis*. 2020 Jan;75(1):84-104. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.06.009.
- Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, Jepson C, Feldman HI, Herman WH, Shaw JE. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Am J Kidney Dis*. 2018 Nov;72(5):653-661. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.02.364.
- Jatoi NA, Said AH, Al-Ghamdi MS, Al-Abdulmhsin MF, Bin-Jaban RA, et al. Prevalence of Microalbuminuria and Cardiovascular Risk Factors in Patients With Diabetes Mellitus Type-II in Al-Khobar, Kingdom of Saudi Arabia. *Cureus*. 2022 Oct 1;14(10):e29808. doi: 10.7759/cureus.29808.
- Asghar S, Asghar S, Mahmood T, Bukhari SMH, Mumtaz MH, Rasheed A. Microalbuminuria as the Tip of Iceberg in Type 2 Diabetes Mellitus: Prevalence, Risk Factors, and Associated Diabetic Complications. *Cureus*. 2023 Aug 9;15(8):e43190. doi: 10.7759/cureus.43190.
- Riaz A, Asghar S, Shahid S, Tanvir H, Ejaz MH, Akram M. Prevalence of Metabolic Syndrome and Its Risk Factors Influence on Microvascular Complications in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Cureus*. 2024 Mar 4;16(3):e55478. doi: 10.7759/cureus.55478.
- Hsu CC, Chang HY, Huang MC, Hwang SJ, Yang YC, et al. HbA1c variability is associated with microalbuminuria development in type 2 diabetes: a 7-year prospective cohort study. *Diabetologia*. 2012 Dec;55(12):3163-72. doi: 10.1007/s00125-012-2700-4.
- Chiu WC, Lai YR, Cheng BC, Huang CC, Chen JF, Lu CH. HbA1C Variability Is Strongly Associated with Development of Macroalbuminuria in Normal or Microalbuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Six-Year Follow-Up Study. *Biomed Res Int*. 2020 Jan 25;2020:7462158. doi: 10.1155/2020/7462158.
- Joshi PP, Nirwan D, Holay MP, Salkar RG. Significance of Microalbuminuria in Acute Myocardial Infarction. *J Assoc Physic Ind*. 2003;51:1-10.

Received 29.08.2024

Revised 21.10.2024

Accepted 28.10.2024

### Information about authors

Afrim Zeqiraj, Prof. Ass. Dr (Biochemistry), UBT-Higher Education Institution, Department of Biochemistry, Prishtina, Kosovo; e-mail: afrim.zeqiraj@ubt-uni.net; <https://orcid.org/0000-0001-8145-4503>  
 Dafina Zeqiraj, Polyclinic and Laboratory Alpha, Regional Hospital, Peja, Kosovo; University of Tetovo, Faculty of Medical Sciences, Republic of North Macedonia  
 Teuta Mulla Goga, Polyclinic and Laboratory Alpha, Regional Hospital, Peja, Kosovo  
 Fidel Krasniqi, UBT-Higher Education Institution, Department of Biochemistry, Polyclinic and Laboratory Alpha, Peja, Kosovo  
 Agim Shabani, University of Tetovo, Department of Chemistry, Republic of North Macedonia  
 Sanije Berisha, Clinical Hospital, Tetovo, Republic of North Macedonia  
 Agim Berisha, Clinical Hospital, Tetovo, Republic of North Macedonia  
 Blerim Morina, Laboratory Koslabor, Prishtina, Kosovo  
 Florjana Zogaj, University Haxhi Zeka, Peja, Kosovo

**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.** Afrim Zeqiraj — concept and design, collection and compilation of data, final approval and guarantor of the article; Dafina Zeqiraj — concept and design; Teuta Mulla Goga — collection and compilation of data, drafting of the article; Fidel Krasniqi, Sanije Berisha, Agim Berisha — data analysis and interpretation; Agim Shabani — data analysis and interpretation, critical review of the article for important intellectual content; Blerim Morina, Florjana Zogaj — drafting of the article.

Afrim Zeqiraj<sup>1,2</sup>, Dafina Zeqiraj<sup>2,3,8</sup>, Teuta MullaGoga<sup>2,3</sup>, Fidel Krasniqi<sup>1,2</sup>, Agim Shabani<sup>4</sup>, Sanije Berisha<sup>5</sup>, Agim Berisha<sup>5</sup>, Blerim Morina<sup>6</sup>, Florjana Zogaj<sup>7</sup>

<sup>1</sup> UBT-Higher Education Institution, Department of Biochemistry, Prishtina, Kosovo

<sup>2</sup> Policlinic and Laboratory Alpha, Peja, Kosovo

<sup>3</sup> Regional Hospital, Peja, Kosovo

<sup>4</sup> University of Tetovo, Department of Chemistry, Republic of North Macedonia

<sup>5</sup> Clinical Hospital, Tetovo, Republic of North Macedonia

<sup>6</sup> Laboratory Koslabor, Prishtina, Kosovo

<sup>7</sup> University Haxhi Zeka, Peja, Kosovo

<sup>8</sup> University of Tetovo, Faculty of Medical Sciences, Republic of North Macedonia

### Глікований гемоглобін і мікроальбумінурія у хворих на цукровий діабет 2-го типу

**Резюме. Актуальність.** В останні десятиліття цукровий діабет 2-го типу (ЦД) став найпоширенішим захворюванням у світі. Очікується, що в найближчі десятиліття велика кількість людей буде вражена цією хворобою. ЦД швидко поширюється як епідемія в деяких країнах унаслідок старіння населення, що збільшить витрати для постачальників медичних послуг, особливо в країнах із низьким економічним статусом. Мікроальбумінурія є найбільш ранньою стадією прогресуючого ураження нирок і найпростішим надійним предиктором для оцінки ризику нефропатії при ЦД. **Мета дослідження:** вивчити зв'язок між тривалістю цукрового діабету, станом його компенсації та підвищеною секрецією мікроальбуміну. **Матеріали та методи.** Зразки крові збирали після нічного голодування протягом 10–12 годин. Пробірки EDTA-Sarstedt використовували для забору крові й аналізу рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c), тоді як зразки крові, зібрані в пробірки Sarstedt S-monovette, використовували для аналізу інших біохімічних показників. Зразки центрифугували й зберігали при 4 °C до проведення аналізу. Зразок добової сечі використовували для визначення рівня мікроальбуміну (імунотурбиди-

метричний метод). Усі аналізи проводилися за допомогою обладнання Roche-Integra 400 Plus. Це проспективне дослідження було проведено в Республіці Косово. Статистичний аналіз: дані були введені в таблицю Microsoft Excel і проаналізовані за допомогою програмного забезпечення SPSS (версія 22). **Результати.** Середній вік учасників дослідження становив  $48,00 \pm 2,34$  року (діапазон 26–79 років) порівняно з контрольною групою —  $41,00 \pm 2,65$  року (діапазон 20–65 років); жінок було більше, ніж чоловіків. При проведенні аналізів для обох груп отримано вірогідні результати за такими параметрами: HbA1c ( $p < 0,001$ ), тригліцериди ( $p < 0,04$ ), мікроальбумін ( $p < 0,001$ ), індекс маси тіла ( $p < 0,03$ ). **Висновки.** Підвищення рівня мікроальбумінурії в пацієнтів із цукровим діабетом в усьому світі стало невідкладною вимогою для регулярного проведення тестів на мікроальбумінурію на додаток до HbA1c усіма закладами охорони здоров'я для кращого спостереження за пацієнтами з метою запобігання погіршенню стану їхнього здоров'я.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; глікований гемоглобін; мікроальбумінурія

UDC 616.379-008.64

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1449>

M.I. Shved, I.O. Yastremska, L.V. Levytska, V.Yu. Kuchmiy,  
O.A. Prokopovych, Ya.M. Kitsak, R.M. Liakhovych  
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

## Clinical portrait of a patient with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: a novel strategy for the diagnosis, prognosis and treatment

**Abstract. Background.** Patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have a two-fold risk of coronary artery disease (CAD), and their myocardial infarction-associated mortality is 2–4 times higher compared to patients with intact carbohydrate metabolism. The purpose of the study: to determine the impact of type 2 diabetes on the severity of clinical course, changes in laboratory and instrumental findings, the prognosis and treatment strategy selection in patients with acute coronary syndrome (ACS). **Materials and methods.** We have examined 75 patients with ACS, which has developed on the background of T2DM (the main group), and 28 patients with ACS without T2DM (the control group). ACS with T2DM was substantially more frequent (84 % of cases) in young to middle-aged males (up to 60 years of age) who predominated compared to female patients in a 4.8 : 1 ratio. It was typical for these patients to have frequent comorbid conditions, namely: hypertension (94.7 %), metabolic syndrome (85.3 %), chronic kidney disease (30.7 %), chronic obstructive pulmonary disease (29.3 %), thyroid dysfunction (22.7 %), and such CAD risk factors (and their combinations in 89.3 % of cases) as atherogenic dyslipidemia (96.0 %), tobacco smoking (34.7 %), excessive alcohol use (32.0 %), family history of CAD and T2DM (29.3 and 61.3 % of patients, respectively). **Results.** The characteristic clinical feature in a patient with ACS and T2DM is a severe condition, which is due to a combined multi-vascular involvement of coronary arteries (which is 10.5 times more frequent in these patients) and larger volumes of myocardial necrosis. Such individuals have more pronounced manifestations of necrosis-resorption syndrome, a significant increase in left ventricular myocardial mass and volume due to an increase in diastolic and systolic dimensions, which suggests hypertrophy and cardiac remodeling with impaired systolic function (ejection fraction of less than 50 %) and impaired diastolic function; the latter is considered an impairment of relaxation processes. **Conclusions.** The clinical portrait of patients with ACS developed on the background of type 2 diabetes is characterized by the following features: men under 60 years of age with comorbid conditions and multiple risk factors for coronary artery disease, multivessel and hemodynamically severe coronary lesions (more than 33 points on the SYNTAX scale), large volume of myocardial necrosis, which determines the atypicality and severity of the disease, high grade of heart failure, a significantly higher incidence of life-threatening complications, and a high risk (over 160 points on GRACE score) of cardiac death. **Keywords:** acute coronary syndrome; type 2 diabetes mellitus; metabolic syndrome; insulin resistance

### Introduction

Cardiovascular disease is a complex condition that often originates in the heart and presents with a variety of symptoms. Deaths related to cardiovascular diseases outnumber cancer-related deaths in both men and women worldwide [1, 2]. In Ukraine and worldwide, ST elevation myocardial infarction (STEMI) remains one of the most important issues of contemporary cardiology due to its persistent indices of incidence, disability and mortality [3, 4].

Over the past decade, an increase in mortality in Ukraine was 16.2 and 13.9 % for coronary artery disease (CAD) and myocardial infarction, respectively [5]. Such negative medical and demographic trends have been attributed both to widespread risk factors of coronary atherosclerosis (hypercholesterolemia, smoking, the influence of xenobiotics, insulin resistance (IR), hyperuricemia, homocysteinemia, hypertension, obesity, etc. leading to rapid CAD progression and acute coronary syndrome (ACS)) [6, 7], and to comorbidity

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Ірина Ястремська, к.мед.н., Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: yastremskaio@tdmu.edu.ua

For correspondence: Iryna Yastremska, MD, PhD, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli sq., 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: yastremskaio@tdmu.edu.ua

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

(a combination of two and more conditions), which causes mutual aggravation of the course of disease and creates considerable difficulties for timely diagnosis and developing an adequate treatment program [8, 9].

It is noted that a special place in patients with myocardial infarction is occupied by widespread comorbid conditions such as metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (T2DM) [10, 11], which share common risk and progression factors including improper diet, lipid metabolism disorders (dys- and hyperlipidemia), hyperglycemia, insulin resistance, obesity, hypertension, low physical activity [12, 13], and which frequently are consecutive stages of the same disease process [14].

The prevalence of T2DM in Ukraine is quite high, but only 25 % achieved sustained glucose control. Monitoring costs were higher for those who did not: by 10 % for patients receiving non-pharmacological treatment, by 61 % for insulin patients, and twice as high for patients prescribed oral treatment. Initiatives to improve treatment adherence (e.g., medication copayment schemes, enhanced adherence counseling) would address barriers along the care continuum and we estimate such expenditures may be recouped by reductions in patient monitoring costs [15].

It must be mentioned that, as reported by the International Diabetes Federation, the total risk of developing myocardial infarction in the next 8 years is 30 % in people with metabolic syndrome and T2DM [16]; in this population, CAD-associated mortality was 3 times higher and was double that in patients without metabolic disorders [17, 18].

Patients with T2DM have a doubled risk of CAD, and their risk of CAD-associated mortality is 2 to 4 times higher compared to those with intact carbohydrate metabolism [19, 20]. DM is a risk factor of cardiovascular disease regardless of patient age, blood pressure, body weight and type of hyperlipidemia [21, 22]; approximately 4.2 million T2DM-associated deaths have been registered worldwide in 2019 [16].

The above statistical data suggest the relevance of timely diagnosis of ACS on the background of dysmetabolic comorbidities and providing timely and adequate care. Current European and American guidelines on treatment of these patients place a heavy emphasis on reduction of time to reperfusion. However, the exceptionally high incidence of complications in such comorbid patients suggests a current lack of unambiguous diagnostic criteria for this comorbidity and the absence of definitive adequate therapeutic approaches including the methods and the scope of revascularization.

It is possible to predict that due consideration of the specific features of clinical course of ACS (STEMI) on the background of metabolic disorders in T2DM and a study of the pathogenetic mechanisms underlying the laboratory and instrumental findings in these comorbid patients will allow identifying early diagnostic and prognostic criteria of unfavorable disease course and developing adequate treatment programs.

**The aim of the study** was to determine the impact of type 2 diabetes on the severity of clinical course, changes in laboratory and instrumental findings, the prognosis and treatment strategy selection in patients with ACS (STEMI).

## Materials and methods

This was an open-label, controlled, comparative parallel-group study, which included 103 patients: 75 with ACS and T2DM (the main test group) and 28 with ACS and ST-segment elevation without T2DM (the control group).

The diagnosis of acute coronary syndrome was verified according to the recommendations of the Unified Protocol of the Ministry of Health of Ukraine and the European Society of Cardiology (ESC) [23] in the presence of a typical anginal attack, electrocardiographic and echocardiographic changes, the signs of necrosis-resorption syndrome, and confirmed by the results of urgent coronary angiography.

The diagnosis of T2DM was confirmed by means of clinical pathology tests and instrumental assessments [24]. Plasma glucose levels were determined with a glucose oxidase method using a Bisens line automatic analyzer (Germany); insulin levels — with a chemiluminescent method (Access 2 Analyzer, USA). The presence of IR was assessed by the level of HOMA-IR index, and its severity was assessed by the magnitude of F. Caro's coefficient. The following findings were viewed as the criteria of IR presence: HOMA index > 2.77 and Caro index < 0.33. In other words, the higher the HOMA index and the lower the Caro index, the lower was the tissue sensitivity to insulin and the higher was the IR.

In addition to general clinical assessments, laboratory tests and instrumental assessments (complete blood count, clinical chemistry panel, lipid profile, coagulation panel, MB fraction of creatine phosphokinase, troponin T, oxygen saturation of arterial blood, standard 12-lead electrocardiography with monitoring of rhythm and conduction disorders), we determined intracardiac hemodynamic parameters with a transthoracic echocardiogram (Canon Aplio 400 with a sector probe) in M-, B- and Doppler mode [25]. The results were interpreted in the following three domains: a) the status of intracardiac hemodynamics; b) the type of structural and geometric left ventricular remodeling; c) the variant of myocardial dysfunction.

Selective polypositional coronary angiography (CAG)/ventriculography was performed using a technique by M. Judkins (equipment: Siemens Axiom Artis, Germany) to assess the narrowing of the lumen of the infarction-dependent coronary artery, stenosis site and the number of affected arteries on the SS I and SS II scales. The severity of anatomical damage to the CA was determined using the SYNTAX scale: it was mild with a score of  $\leq 22$  points, moderate with 23–32 points and severe with a score of  $\geq 33$  points [26].

In addition, the risks of in-hospital and 6-month mortality were assessed in all patients using the GRACE score. The risk was considered very high in the presence of refractory angina, Killip class III–IV acute heart failure (AHF), potentially fatal ventricular arrhythmias or unstable hemodynamics at the time of hospital admission (in the presence of the above, emergency invasive treatment in the first 2 hours was indicated). The respective risks were considered high in a GRACE score of > 140 points (early invasive treatment was indicated within 24 hours); moderate — in 140–109 points (late or delayed invasive treatment during 72 hours) and low with a score of < 109 points (no invasive treatment was indicated).

The above-mentioned tests were performed during the patient's admission for treatment and repeated two times: immediately after the intervention and on day 10 post-procedure.

The statistical processing of the values was performed using the method of variation statistics. The samples were checked for normality of data distribution using the Shapiro-Wilk test; both parametric (t-test, Student's test) and nonparametric (Mann-Whitney's U-test) methods were used. In order to assess the correlation between the signs, we calculated the correlation coefficient (r) and its significance criterion using the Pearson's method.

## Results

The main clinical and health history data in study groups of patients with isolated ACS (STEMI) and ACS (STEMI) with T2DM are summarized in Table 1.

The above age- and sex-specific demographic characteristics of the study patients suggested that the mean age of patients in the main test group was somewhat lower than in the control group,  $54.12 \pm 7.24$  and  $61.26 \pm 4.72$  years, respectively. In both groups, middle-aged and older patients were the largely predominant demographics (49.3 and 16.0 vs. 25.0 and 53.6 %, respectively), making up an overwhelming majority (65.3 and 78.6 %, respectively) (the intergroup difference in terms of the  $\chi^2$  test was highly significant,  $p < 0.001$ ). ACS (STEMI) was significantly more frequent in younger

patients with T2DM (up to 45 years of age) or in middle-aged patients, while in patients without T2DM, the exacerbations of coronary disease were most often registered at the age of over 60 years (16.0 vs. 53.6 %). The gender composition of study groups was also heterogeneous; the number of male patients was substantially higher than that of female patients (4.8 : 1 and 3.0 : 1, respectively); thus, there were 1.6 times less females in the main group than in the control group.

Admission with a typical anginal syndrome was documented in 52 (69.3 %) patients of the main group and in 24 (85.7 %) patients of the control group; in 30.7 and 14.3 % of them, respectively, the pain syndrome was atypical (with localization of pain in the epigastric area, left hand, etc.). Chest discomfort and dyspnea/shortness of breath were reported in 48 (64.0 %) patients of the main group and in 11 (39.3 %) of the controls. Pronounced generalized weakness and dizziness were detected in 23 (30.7 %) and 3 (10.7 %) of the study patients in respective groups; additional 17 (22.7 %) and 5 (17.9 %) patients experienced nausea and vomiting. It is important to note that in 32 (42.7 %) patients of the main group and in 19 (67.9 %) of the control group, the onset of the disease was associated with physical stress; in 25.3 and in 17.6 % of the patients, respectively, it was associated with psychoemotional stress and in the remaining patients, ACS developed at rest or against the background of a sudden blood pressure increase. In most patients (68.0 and 85.5 %, respectively), the disease started

**Table 1. Clinical and health history data in study groups of patients, n (%)**

Parameters	Main group, n = 75	Control group, n = 28	P
<b>Age of patients</b>			
Mean age, years	$54.12 \pm 7.24$	$61.26 \pm 4.72$	> 0.05
Up to 45 years	26 (34.7)	6 (21.4)	< 0.05
46–60 years	37 (49.3)	7 (25.0)	< 0.05
Over 60 years	12 (16.0)	15 (53.6)	< 0.05
<b>Sex</b>			
Male	62 (82.7)	21 (75.0)	> 0.05
Female	13 (17.3)	7 (25.0)	> 0.05
<b>Site of damage (necrosis) zone</b>			
Septoapical	31 (41.3)	12 (42.9)	> 0.05
Posterior diaphragmatic	28 (37.3)	11 (39.3)	> 0.05
Lateral (basal)	16 (21.3)	5 (17.9)	> 0.05
<b>Risk factors</b>			
Hypertension	71 (94.7)	18 (64.3)	< 0.05
Smoking for 5 or more years	26 (34.7)	19 (67.9)	< 0.05
Dys- or hypercholesterolemia	72 (96.0)	17 (60.7)	< 0.05
Being overweight or obese (MS)	64 (85.3)	12 (42.9)	< 0.05
Insulin resistance	73 (97.3)	10 (23.7)	< 0.05
Combination of 2 or more risk factors	67 (89.3)	14 (50.0)	< 0.05
<b>Chronic heart failure</b>			
Stage I (FC II)	19 (25.3)	14 (50.0)	< 0.05
Stage IIA (FC II)	32 (42.7)	8 (28.6)	> 0.05
Stage IIA (FC IV)	24 (32.0)	6 (21.4)	< 0.05
<b>Acute heart failure (T. Killip stage)</b>			
Class I	8 (10.7)	12 (42.9)	< 0.05
Class II	17 (22.7)	9 (32.1)	> 0.05
Class III	37 (49.3)	5 (17.9)	< 0.05
Class IV	13 (17.3)	2 (7.1)	< 0.05

during the active period of the day; nocturnal (during sleep) or morning onset was reported in 32.0 and in 14.5 % of the patients, respectively.

When determining the presence and the frequency of comorbidities with a significant potential impact on the course of underlying disease, we found hypertension to be the most frequent condition, present in 94.7 and 64.3 % of study subjects in respective groups. The second most frequent condition among the patients was MS with excessive body weight or obesity, which was diagnosed in 64 (85.3 %) patients of the main group and in 12 (42.9 %) of the controls. The results of a screening analysis of carbohydrate metabolism variables (HbA1c) have demonstrated that patients with ACS (STEMI) combined with T2DM had HbA1c levels of  $8.35 \pm 0.08$  %, while those with isolated ACS (STEMI) — of  $7.18 \pm 0.23$  % ( $p < 0.05$ ), which suggested insufficient glycemetic control.

As we have shown earlier, comorbid patients were found to have substantially higher indices of insulin resistance, which was especially true of overweight and obese patients. Thus, in normal body weight, the HOMA index in patients with ACS (STEMI) in study groups was 9.8 (6.8–12.5). In patients with excessive body weight, it was 17.1 (15.6–18.2), and in obese patients, it was 22.5 (21.9–23.6), which was significantly higher than in the controls (6.7 (5.1–9.2)) and supported the need to improve hyperglycemia and insulin resistance in the aforementioned comorbid patients.

Less frequent comorbid conditions included chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (29.3 and 17.9 %), kidney disease (30.7 and 17.9 %) and thyroid dysfunction (22.7 and 14.3 %, respectively). Concerning the prevalence of principal risk factors of CAD in both groups, it was found that the most common ones included dyslipidemia (which was also significantly more frequent in the main group compared to the control (96.0 vs. 60.7 %;  $p < 0.01$ )) and daily

active or passive smoking (34.7 % of patients in group I and in 67.9 % of subjects in group II;  $p < 0.05$ ). No significant differences were found across the study groups concerning such risk factors of CAD as positive family history (29.3 and 28.6 % of the patients, respectively;  $p > 0.05$ ) and excessive alcohol use (32.0 and 32.1 %;  $p > 0.05$ ). It must also be mentioned that comorbid patients were more likely to have a combination of two and more risk factors (89.3 %) as opposed to patients with isolated ACS (35.7 %), which was a significant difference ( $p < 0.05$ ).

We have also analyzed the timeliness of hospital admission and reperfusion treatment with percutaneous coronary intervention in patients of study groups (Table 2). 78.6 % of patients with isolated ACS (STEMI) and only 54.7 % of patients with ACS (STEMI) combined with T2DM have been hospitalized within 12 hours from the onset of an anginal attack. Thus, we need to highlight the more frequent late (after 24 hours) hospitalization of patients with ACS (STEMI) and T2DM, which can be attributed to a more frequent atypical onset of MI and severe clinical status in these patients.

The average time from the onset of angina to myocardial revascularization (via percutaneous coronary intervention and primary CA stenting) was  $9.32 \pm 1.24$  hours in patients of the main group and  $6.16 \pm 1.32$  hours in patients of the control group. However, it must be mentioned that reperfusion complications were significantly more frequent in patients with ACS (STEMI) and T2DM. Thus, patients of this group were quite frequently diagnosed (in 17.3 % of cases) with long/short QT syndrome, to which most researchers attribute the high incidence of potentially fatal ventricular arrhythmias. Acute stent thrombosis developed in 2 patients with concomitant T2DM. The overall number of complications in patients of the main group was 2.4 times higher than in the controls. In order to assess the severity of AHF in the acute period of MI,

**Table 2. The timeliness of hospitalization of patients with ACS developed on the background of T2DM**

Time from the onset of anginal pain, hours	Main group, n = 75		Control group, n = 28		P
	n	%	n	%	
Less than 6	8	10.7	12	42.9	< 0.05
6–12	33	44.0	10	35.7	> 0.05
12–24	22	29.3	5	17.9	> 0.05
More than 24	12	16.0	1	3.6	< 0.05

**Table 3. Baseline echocardiogram parameters in ACS patients with/without type 2 diabetes ( $M \pm m$ )**

Parameters	Healthy individuals, n = 20	Main group, n = 75	Control group, n = 28	P
LV posterior wall thickness, cm	$1.10 \pm 0.04$	$1.15 \pm 0.04$	$1.09 \pm 0.05$	> 0.05
IVS thickness, cm	$1.12 \pm 0.09$	$1.18 \pm 0.06$	$1.11 \pm 0.08$	> 0.05
LV myocardial mass index, g/m <sup>2</sup>	$(132.3 \pm 4.6)$ [112.9–145.4]	$172.6 \pm 5.4$ [143.6–177.9]	$151.2 \pm 4.8$ [122.8–161.7]	< 0.05
LV EDV, ml	$132.3 \pm 1.4$	$161.8 \pm 1.3$	$147.2 \pm 1.5$	< 0.05
LV ESV, ml	$79.4 \pm 2.4$	$98.9 \pm 2.6$	$81.6 \pm 2.8$	< 0.05
IVRT, ms	$88.5 \pm 2.1$	$80.9 \pm 1.3$	$84.5 \pm 1.1$	< 0.05
DT, msec	$186.4 \pm 4.1$	$168.6 \pm 4.1$	$193.8 \pm 4.2$	< 0.05
E, cm/s	$45.67 \pm 1.7$	$56.7 \pm 1.7$	$50.1 \pm 1.3$	< 0.05
A, cm/s	$34.8 \pm 1.1$	$43.4 \pm 1.2$	$35.8 \pm 1.1$	< 0.05
E/A	$1.23 \pm 0.04$	$1.28 \pm 0.04$	$1.41 \pm 0.03$	< 0.05
EF, %	$61.4 \pm 0.3$	$47.8 \pm 0.5$	$53.2 \pm 0.4$	< 0.05

**Table 4. The condition of coronary circulation in patients with ACS (STEMI) with/without type 2 diabetes**

Parameters	Main group, n = 75		Control group, n = 28		P
	n	%	n	%	
Absence of lesions	0	0	2	7.1	< 0.05
Monovascular lesion	9	12.0	12	42.9	< 0.05
Bivascular lesion	24	32.0	10	35.7	> 0.05
Multi-vascular lesions	42	56.0	4	14.3	< 0.05

we used a clinical classification by T. Killip and J. Kimball (1975). When evaluating the onset of ACS (STEMI), it should be noted that 10.7 % of patients with comorbidity of ACS and T2DM and 42.9 % of patients with isolated ACS had Killip class I acute heart failure. Killip class II was diagnosed in 22.7 and 32.1 %, class III — in 49.3 and 17.9 %, and Killip class IV in 17.3 and 7.1 % of the patients, respectively. In other words, comorbid patients had a substantially worse clinical course of ACS in terms of AHF class.

Cardiac rhythm and conduction disorders were diagnosed in 73 (97.3 %) study patients in the main group and in 23 (82.1 %) controls. The most frequently reported findings included ventricular or supraventricular extrasystoles — in 65 (86.7 %) and 19 (67.9 %) patients of group I and group II, respectively, paroxysms of atrial fibrillation — in 22 (29.3 %) and 4 (14.3 %), ventricular tachycardia — in 12 (16.0 %) and 1 (3.6 %), heart blocks of various degree and localization — in 32 (42.7 %) and 6 (21.4 %) cases, respectively. A direct moderate-strength correlation was found between the incidence and severity of rhythm and conduction disorders and the area (volume) of myocardial necrosis determined by the magnitude of ST segment elevation and an increase in plasma levels of creatine phosphokinase and troponin T ( $r = 0.247–0.409$ ). At the same time, no significant differences in the strength of correlation were found in the study groups.

The results of baseline echocardiogram (Table 3) suggest that the echocardiographic parameters in the main group of patients with ACS (STEMI) on the background of T2DM were substantially different from those in healthy individuals and in the group with isolated ACS (STEMI) without T2DM. A significant increase in the left ventricular (LV) myocardial mass index and left ventricular volume was noted. This was attributed to an increase in diastolic and systolic dimensions, which suggested LV hypertrophy and LV remodeling. These processes have caused significant impairment of systolic and diastolic cardiac function in study groups. Reliable differences in cardiohemodynamic parameters between ACS (STEMI) patients with/without T2DM support the expediency of adequate pharmacological correction in case of comorbidity with ACS (STEMI).

According to the results of urgent CAG in ACS/MI patients with or without T2DM, a final diagnosis was made for each patient. The number and the anatomical severity of the involved coronary arteries were somewhat different between the study groups in terms of the incidence and severity of occlusions in individual segments (Table 4).

## Discussion

Thus, combined multi-vascular lesions of coronary arteries were substantially (10.5 times) more frequent in patients with ACS (STEMI) combined with T2DM. The predo-

minant lesions in the main group (88.0 % of cases) were bivascular or multi-vascular CA lesions, while in the control group, they were detected in only 50.0 % of people ( $p < 0.05$ ). Monovascular CA lesions were found in 12.0 % of patients with ACS (STEMI) combined with T2DM vs. 42.9 % in T2DM-free patients ( $p < 0.05$ ). Especially big difference was observed in the incidence of multi-vascular CA lesions in the group with ACS (STEMI), which has developed on the background of T2DM (56.0 vs. 14.3 % in the controls,  $p < 0.05$ ).

In patients with ACS (STEMI) combined with T2DM, the calculated GRACE score ranged from 157 to 254, being  $176.2 \pm 13.4$  on average (median: 160, interquartile range: 129–193). In the meantime, most of these patients (77.3 %) were at high risk of fatal outcomes in the nearest time (a score of  $> 140$  points and a risk of death  $> 5$  %), and only 12 % were at low risk (a score of  $< 140$  points and a risk of death  $< 3$  %). On the contrary, in T2DM-free patients with isolated ACS (STEMI), high risk of fatal outcomes in the nearest future was found in 35.7 % of cases, while 64.3 % of patients had moderate to low risk. Therefore, according to guidelines by the Association of Cardiologists of Ukraine and ESC/EACTS [27], all patients of both study groups had CAG/ventriculography and implantation of 1 to 3 stent systems within 1–24 hours from hospital admission.

Therefore, ACS (STEMI) on the background of T2DM was substantially more frequent (in 84 % of cases) in young to middle-aged males (up to 60 years of age) who, in terms of gender demographics, predominated compared to female patients in a 4.8 : 1 ratio. It was typical for these patients to have frequent comorbidities, namely: hypertension in 94.7 %, metabolic syndrome in 85.3 %, chronic kidney disease in 30.7 %, COPD in 29.3 %, thyroid dysfunction in 22.7 %, and such CAD risk factors (and their combinations in 89.3 %) as atherogenic dyslipidemia in 96.0 %, tobacco smoking in 34.7 %, excessive alcohol use in 32.0 and family history of CAD and T2DM in 29.3 and 61.3 % of the patients, respectively [28].

The characteristic features of a patient with ACS (STEMI) and T2DM include the pronounced clinical manifestations of the latter and the severe general condition. These are attributable to the presence of combined multi-vascular involvement of coronary arteries (10.5 times more frequent than in isolated ACS) and a larger area (volume) of myocardial necrosis as suggested by the more pronounced manifestations of necrosis-resorption syndrome. For the same reasons, a significant increase in left ventricular myocardial mass and volume was noted in patients with ACS (STEMI) combined with T2DM. This was due to an increase in diastolic and systolic dimensions, which suggested cardiac hypertrophy and remodeling with systolic ( $EF < 50$  %) and diastolic dysfunction considered as impaired relaxation processes.



The severity of the patient's clinical condition (which was due to class III–IV AHF in 66.6 % of the cases) and late hospital admission (more than 12–24 hours after the onset of anginal attack in 45.3 % of the cases, and due to atypical onset of the disease in 30.7 % of the cases) have determined the prognostication of high risk of mortality on the GRACE score ( $176.2 \pm 13.4$  points) and such life-threatening complications of acute-period MI as ventricular arrhythmias (45.3 %) and conductivity disorders (23.8 %), pulmonary edema (17.3 %), acute left ventricular aneurysm (13.3 %), etc.

An overall conclusion can be made that the physician's knowledge of a full clinical portrait of a patient with ACS (STEMI) combined with T2DM and understanding of the pathogenetic mechanisms behind deterioration of its features (signs) will facilitate a timely early diagnosis of this comorbid condition and optimal selection of adequate therapeutic strategy.

## Conclusions

The clinical portrait of patients with ACS (STEMI), which has developed on the background of type 2 DM, has the following characteristic signs: males of up to 60 years of age with comorbid conditions and multiple risk factors of CAD, multi-vascular and hemodynamically severe involvement of coronary vessels (more than 33 points on the SYNTAX scale), large-volume myocardial necrosis, which determines the atypical nature and the severe course of the disease, high-class heart failure, a significantly higher incidence of life-threatening complications and a high risk of cardiac death (> 160 points on the GRACE score).

## References

- Vaduganathan M, Mensah GA, Turco JV, Fuster V, Roth GA. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk: A Compass for Future Health. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Dec 20;80(25):2361–2371. doi: 10.1016/j.jacc.2022.11.005.
- Crea F. The burden of cardiovascular risk factors: a global perspective. *Eur Heart J*. 2022 Aug 7;43(30):2817–2820. doi: 10.1093/eurheartj/ehac430.
- Kovtun GI, Orlova NM. Mortality from cardiovascular diseases in Ukraine: medical and statistical analysis of its dynamics and regional characteristics in 2010–2020. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2023;27(1):110–118. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2023-27(1)-21.
- Ivanyuk AV, Orlova NM. Cardiovascular morbidity of adult population in Kyiv region. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2020;24(3):495–501. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2020-24(3)-20.
- Beattie JM, Baruah R, Dudek D, Vinereanu D, McDonagh TA. How the on-going conflict in Ukraine is impacting cardiovascular health. *Eur Heart J*. 2022 Dec 7;43(46):4767–4768. doi: 10.1093/eurheartj/ehac550.
- Kim HL. Differences in Risk Factors for Coronary Atherosclerosis According to Sex. *J Lipid Atheroscler*. 2024 May;13(2):97–110. doi: 10.12997/jla.2024.13.2.97.
- De Pablo-Moreno JA, Serrano LJ, Revuelta L, Sánchez MJ, Liras A. The Vascular Endothelium and Coagulation: Homeostasis, Disease, and Treatment, with a Focus on the Von Willebrand Factor and Factors VIII and V. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul 27;23(15):8283. doi: 10.3390/ijms23158283.
- Krynytska I, Marushchak M, Zaets T, Savchenko I, Habor H. Investigation Of Bone Mineralization In Patients With Coronary Heart Disease Complicated By Chronic Heart Failure, Stage II-A. *Georgian Med News*. 2017 Jun;(267):43–48.
- Shved MI, Yastremska IO, Martynyuk LP, Yastremska SO, Dobrianskyi TO. Management of central hemodynamic and endothelial function disturbances in patients with myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *Pol Merkur Lekarski*. 2021 Oct 22;49(293):325–328.
- An S, Moon S, Park SK. Association of metabolic comorbidity with myocardial infarction in individuals with a family history of cardiovascular disease: a prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2022 Oct 31;22(1):1992. doi: 10.1186/s12889-022-14330-2.
- Koval SM, Yushko KO, Snihorska IO, Starchenko TG, Pankiv VI, Lytvynova OM, Mysnychenko OV. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension*. 2019;23(3):183–189. doi: 10.5603/AH.a2019.0012.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and arterial hypertension. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2021;17(2):100–113. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573.
- Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, Meri S, Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol*. 2020;11:1582. doi: 10.3389/fimmu.2020.01582.
- Rokicka D, Hudzik B, Wróbel M, Stołtny T, Stołtny D, et al. The prognostic impact of insulin resistance surrogates in patients with acute myocardial infarction with and without type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Apr 29;23(1):147. doi: 10.1186/s12933-024-02240-z.
- Stuart RM, Khan O, Abeysuriya R, Kryvchun T, Lysak V, et al. Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv Res*. 2020 May 11;20(1):409. doi: 10.1186/s12913-020-05261-y.
- Kumar A, Gangwar R, Zargar AA, Kumar R, Sharma A. Prevalence of Diabetes in India: A Review of IDF Diabetes Atlas 10<sup>th</sup> Edition. *Curr Diabetes Rev*. 2024;20(1):e130423215752. doi: 10.2174/1573399819666230413094200.
- Macut D, Ognjanović S, Ašanin M, Krljanić G, Milenković T. Metabolic Syndrome and Myocardial Infarction in Women. *Curr Pharm Des*. 2021;27(36):3786–3794. doi: 10.2174/1381612827666210610114029.
- Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Curr Hypertens Rep*. 2018 Feb 26;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.
- Song DK, Hong YS, Sung YA, Lee H. Risk factor control and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2024 Feb 29;19(2):e0299035. doi: 10.1371/journal.pone.0299035.
- Hasbani NR, Westerman KE, Kwak SH, Chen H, Li X, et al.; NHLBI Trans-Omics for Precision Medicine (TOPMed) Consortium; TOPMed Atherosclerosis Working Group; TOPMed Diabetes Working Group; Wu JC, Malhotra R, Peyser PA, Morrison AC, Vasani RS, et al. Type 2 Diabetes Modifies the Association of CAD Genomic Risk Variants With Subclinical Atherosclerosis. *Circ Genom Precis Med*. 2023 Dec;16(6):e004176. doi: 10.1161/CIRCGEN.123.004176.
- Lee H, Choi J, Kim NY, Kim JI, Moon MK, et al. Earlier Age at Type 2 Diabetes Diagnosis Is Associated With Increased Genetic Risk of Cardiovascular Disease. *Diabetes Care*. 2023 May 1;46(5):1085–1090. doi: 10.2337/dc22-2144.

22. Sprenger L, Mader A, Larcher B, Mächler M, Vonbank A, et al. Type 2 diabetes and the risk of cardiovascular events in peripheral artery disease versus coronary artery disease. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Nov;9(2):e002407. doi: 10.1136/bmjdr-2021-002407.

23. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, Barbato E, Berry C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2023 Oct 12;44(38):3720-3826. doi: 10.1093/eurheartj/ehad191.

24. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002.

25. Chiriac A, Kadkhodayan A, Pislaru SV, Dailey EJ, Scott CG, et al. Clinical Importance of Transthoracic Echocardiography with Direct Input from Treating Physicians. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016 Mar;29(3):195-204. doi: 10.1016/j.echo.2015.11.009.

26. Chang HJ, Lin FY, Gebow D, An HY, Andreini D, et al. Selective Referral Using CCTA Versus Direct Referral for Individuals Referred to Invasive Coronary Angiography for Suspected CAD: A Randomized, Controlled, Open-Label Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019 Jul;12(7 Pt 2):1303-1312. doi: 10.1016/j.jcmg.2018.09.018.

27. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017 Sep 21;38(36):2739-2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.

28. Shved M, Yastremska I, Kuchmiy V, Ovsyichuk R. ST-elevation myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(1):11-17. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1352.

Received 15.08.2024

Revised 21.10.2024

Accepted 31.10.2024 ■

#### Information about authors

Mykola Shved, MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Emergency Medical Care, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: shvedmukola@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0001-5331-5602>

Iryna Yastremska, MD, PhD, Assistant at Department of Emergency Medical Care, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: yastremskaio@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-6884-6705>

Larisa Levytska, MD, DSc, PhD, Professor of the Department of Emergency Medical Care, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: levytska@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1327-441X>

Victoria Kuchmiy, MD, PhD, Assistant at the Department of Obstetrics and Gynecology 1, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: kuchmii@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8631-4438>

Olena Prokopovych, PhD, Associate Professor at the Department of Emergency Medical Care, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: prokopovychoa@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-2962-9198>

Yaroslav Kitsak, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Emergency and Simulation Medicine, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: kitsak@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1644-2674>

Roman Liakhovych, MD, PhD, Associate Professor at the Department of Emergency and Simulation Medicine, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: liakhovychrm@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0000-9738-9849>

**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 guarantee that they have not received any remuneration in any form that could influence the results of the work.

**Authors' contribution.** Shved M.I. — general management of the work, development of the research concept, formulation of the aim of work, editing the article text, final approval of the article; Yastremska I.O. — the idea of the work, collection of research material, statistical processing of the obtained results, analysis and summarization of data, writing the text of the article; Levytska L.V. — data analysis, critical review; Kuchmiy V.Yu. — editing the article text; Prokopovych O.A. — statistical analysis; Kitsak Ya.M. — data analysis, final approval of the article; Liakhovych R.M. — editing the article text, final approval of the article.

Швед М.І., Ястремська І.О., Левицька Л.В., Кучмій В.Ю., Прокопович О.А., Кіцак Я.М., Ляхович Р.М.  
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

### Клінічний портрет хворого з гострим коронарним синдромом на тлі цукрового діабету 2-го типу: нова стратегія діагностики, прогнозу та лікування

**Резюме. Актуальність.** Пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) мають удвічі більший ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС), а їхня смертність, пов'язана з інфарктом міокарда, у 2–4 рази вища порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну. **Мета дослідження:** визначити вплив цукрового діабету 2-го типу на тяжкість клінічного перебігу, вираженість змін лабораторно-інструментальних показників, прогноз і вибір тактики лікування хворих на гострий коронарний синдром (ГКС). **Матеріали та методи.** Обстежено 75 пацієнтів із ГКС, що розвинувся на тлі ЦД2 (основна група), та 28 осіб із ГКС без ЦД2 (контрольна група). ГКС на тлі ЦД2 спостерігався значно частіше (84 % випадків) у чоловіків молодшого та середнього віку (до 60 років), які переважали порівняно з пацієнтками у співвідношенні 4,8 : 1. Для цих осіб характерними були часті супутні захворювання, а саме: артеріальна гіпертензія (94,7 %), метаболічний синдром (85,3 %), хронічна хвороба нирок (30,7 %), хронічна обструктивна хвороба легень (29,3 %), дисфункція щитоподібної залози (22,7 %), наявність чинників ризику ІХС (та їхніх комбінацій у 89,3 % випадків), як-от атерогенна дисліпідемія (96,0 %), тютюнопаління (34,7 %), надмірне вживання алкоголю (32,0 %) та сімейний анамнез ІХС та ЦД2 (29,3 і 61,3 % пацієнтів відпо-

відно). **Результати.** Характерною клінічною ознакою портрету хворого на ГКС та ЦД2 є тяжкий стан, зумовлений поєднаним багатосудинним ураженням коронарних артерій (частішим у 10,5 раза) та більшими об'ємами некрозу міокарда. У цих осіб більш виражені прояви синдрому ураження міокарда, значне збільшення маси міокарда лівого шлуночка та його об'єму за рахунок зростання діастолічного та систолічного розмірів. Це свідчить про гіпертрофію та ремоделювання серця з порушенням систолічної функції (менша на 50 % фракція викиду), порушення діастолічної функції, що розглядається як розлад процесів релаксації. **Висновки.** Клінічний портрет хворих на ГКС, який розвинувся на тлі ЦД2, характеризується такими ознаками: чоловіки віком до 60 років із супутньою патологією та множинними факторами ризику розвитку ІХС, багатосудинними й гемодинамічно тяжкими ураженнями коронарних артерій (більше 33 балів за шкалою SYNTAX), великий обсяг некрозу міокарда, що визначає атипівність і тяжкість захворювання, високий ступінь серцевої недостатності, значно більшу частоту ускладнень, які загрожують життю, і високий ризик (понад 160 балів за шкалою GRACE) виникнення смерті.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром; цукровий діабет 2-го типу; метаболічний синдром; резистентність до інсуліну

UDC 618.39-021.3-036.3-085.357

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1450>

M.V. Rud, Y.V. Stetsuk, V.I. Shepitko, O.V. Vilkhova, L.B. Pelypenko, O.V. Voloshyna,  
A.G. Sydorenko, H.P. Pavlenko, N.M. Sharlai, O.V. Sych  
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

## Alterations in the polarization of liver M1/M2 macrophages upon long-term administration of triptorelin in rats

**Abstract. Background.** Liver macrophages play a pivotal role in maintaining the homeostasis of the liver and the entire body, they may be classified into three categories based on their origin. M1 macrophages, designated as classically activated macrophages, differentiate from macrophages stimulated by interferon-gamma or ligands of Toll-like receptors. M2 cells are derived from macrophages that have been stimulated by IL-4/13. Prostate cancer is the second most prevalent malignancy in men globally. Androgen deprivation therapy using gonadotropin-releasing hormone agonist remains the backbone of advanced prostate cancer treatment. The purpose of our study was to ascertain the impact of testosterone suppression on immunocompetent hepatic cells in male rats. The study employed a series of experimental periods, with the introduction of triptorelin and quercetin at varying stages. **Materials and methods.** The study was conducted on 35 sexually mature male rats. They were randomly allocated to two groups: the controls ( $n = 10$ ) and the experimental one ( $n = 25$ ). The animals in the experimental group were administered a solution of triptorelin at a dose of 0.3 mg of active ingredient per 1 kg of body weight, with the aim of modulating the central deprivation of luteinizing hormone synthesis. We used primary antibodies against CD163 and CD68. **Results.** In the livers of animals on day 30 of the experiment, the number of CD68+ cells were calculated to be  $12.2400 \pm 1.5792$  per FOV at  $p < 0.01$ , which is 2.2 times higher than in the control group. The expression of CD163+ with a value of  $25.04 \pm 1.79$  ( $p < 0.01$ ) is 5.56 times higher compared to the controls. On day 90, the number of cells exhibiting CD68+ and CD163+ expression was  $29.34 \pm 1.86$  and  $25.66 \pm 4.22$ , respectively, at  $p < 0.01$ , representing a 5.46-fold increase compared to the FOV in the control group preparations. The 180<sup>th</sup> day of observation was defined by a reduction in the expression of CD68+ as compared to the earlier examination period. Conversely, the expression of CD163+ in cells increased, representing a 40% rise compared to the previous examination period. On day 270 of the experiment, a gradual increase in the expression of cells with CD68+ ( $9.86 \pm 1.47$ ;  $p < 0.05$ ) was demonstrated. **Conclusions.** The long-term administration of triptorelin causes changes in quantitative and qualitative modifications of the macrophage population. Maximum of M1 phenotype are detected at 3 and 12 months of observation. The number of M2 phenotype increases by 6 months of monitoring, with a gradual decrease by 12 months.

**Keywords:** liver; macrophages; triptorelin; CD68; CD163; luteinizing hormone

### Introduction

The liver *in vivo* contains the largest percentage of macrophages in the parenchymal organs. In healthy rodents, there are 20–40 macrophages per 100 hepatocytes. It can be observed that liver macrophages play a pivotal role in maintaining the homeostasis of the liver and the entire body [1]. Liver macrophages may be classified into three categories based on their origin, including yolk sac, fetal liver and bone marrow. Additionally, macrophages in the liver can be subdivided into Kupffer cells that reside within the liver tissue and

blood monocyte-derived macrophages [2]. M1 macrophages, also designated as classically activated macrophages, differentiate from macrophages stimulated by interferon-gamma or ligands of Toll-like receptors (TLRs) [3]. These macrophages are distinguished by their high expression of CD80, CD86, MHCII, Toll-like receptor and inducible nitric oxide synthase. This macrophage displays a robust capacity to eradicate microorganisms and tumor cells, and is capable of secreting elevated levels of pro-inflammatory cytokines, including interleukin (IL) 6, tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), IL-1,

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Рудь Марія, кафедра гістології, цитології та ембріології, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: rudmaria@gmail.com, контактний тел. +38 (050) 641-69-35

For correspondence: Mariia Rud, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36000, Ukraine, e-mail: rudmaria@gmail.com, tel. +38 (050) 641-69-35.

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

IL-12, IL-15 and IL-18, among others [4, 5]. M2 cells, also designated alternatively activated macrophages, are derived from macrophages that have been stimulated by IL-4/13 [6]. The cytokine IL-4 can stimulate arginase expression in M2 macrophages, thereby facilitating the conversion of arginine to ornithine. Ornithine, in turn, acts as a precursor to the production of polyamines and collagen, both of which are involved in the process of extracellular matrix production. This, in turn, has the effect of promoting the regeneration of tissues and the healing of wounds [7].

Danger-associated molecular patterns released by necrotic cells activate TLRs to stimulate the immune response [8]. Toll-like receptors can be found in Kupffer cells, dendritic cells, and liver cells. TLRs can induce cells to release proinflammatory factors such as TNF- $\alpha$  and IL-6 after stimulation. TNF- $\alpha$  stimulates hepatocytes and Kupffer cells to secrete neutrophil chemoattractants (including CXC chemokines) and proinflammatory factors (TNF- $\alpha$ , IL-6), and causes upregulation of endothelial cell adhesion molecules such as ICAM-1, VCAM-1 and P-selectin to induce capture of blood neutrophils [9–11].

Prostate cancer is the second most prevalent malignancy in men globally, accounting for 1,276,106 new cases and 3.8 % of cancer deaths in men in 2018. The use of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-A) in androgen deprivation therapy remains a fundamental aspect of advanced prostate cancer treatment [12]. When GnRH-A are administered to patients with prostate cancer to achieve medical castration, they bind to and continuously stimulate the pituitary GnRH receptors. Chronic exposure to GnRH-A eventually results in desensitization of GnRH receptors making the pituitary gland refractory to further stimulation by GnRH, resulting in suppression of pituitary luteinizing and follicle-stimulating hormone secretion and achieving castration level of testosterone [13].

The most common adverse events associated with GnRH-A are hot flushes, fatigue, sexual dysfunction, decreased erections, general pain, testicular atrophy, joint disorder, osteoporosis, and metabolic alterations, which can be attributed to T suppression [14]. A lack of an androgen receptor in males promotes insulin resistance which in turn could promote type 2 diabetes development [15, 16]. Hepatic androgen receptor, as a positive factor, could also play an important role in avoiding insulin resistance development [17].

High-mobility group protein B1, one of the most important damage-associated molecular patterns, is localized in the nucleus and functions to maintain nucleosome integrity and promote DNA replication [18]. It can be either actively secreted by resident immune cells, such as Kupffer cells, neutrophils, and hepatic monocytes, through acetylation modifications, or passively secreted extracellularly by necrotic cells [19].

Quercetin, as an antioxidant, is a potential phytochemical with hepatocyte protection and is also considered to be an inhibitor of high-mobility group protein B1. However, the mechanism of its hepatoprotective effects remains to be characterized [20–22].

**The purpose** of our study was to ascertain the impact of testosterone suppression on immunocompetent hepatic cells in male rats. The study employed a series of experimental periods, with the introduction of triptorelin and quercetin at varying stages.

## Materials and methods

The study was conducted on 35 sexually mature male rats. They were randomly allocated to two groups: the control group ( $n = 10$ ) and the experimental group ( $n = 25$ ). The animals in the experimental group were administered a solution of triptorelin at a dose of 0.3 mg of active ingredient per 1 kg of animal weight with the aim of modulating the central deprivation of luteinizing hormone synthesis and quercetin 100 mg per 1 kg of body weight 3 times a week [23, 24]. The control group was administered a saline injection. On days 30, 90, 180, 270, and 365, the animals from the experimental group were removed from the observation period by an overdose of either anesthesia.

Permission to conduct biomedical and experimental research was granted at the meeting of the Biomedical Ethics Committee of Poltava State Medical University No. 201 of January 27, 2022. The animals were maintained in accordance with the standard vivarium conditions of the Poltava State Medical University. The sacrifice of experimental animals was conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and the General Ethical Principles of Animal Experiments adopted by the First National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001).

**Immunohistochemistry.** We used primary antibodies against CD163 (clone EP 324, Master Diagnostica, ready to use), and CD68 (clone Ab-3, Thermo Fisher Scientific, at a dilution of 1 : 200) [25]. At least six different fields of view (FOV) with a diameter of 1 mm were analyzed for each sample. The immunohistochemistry results were presented as a mean number of CD-positive cells per FOV.

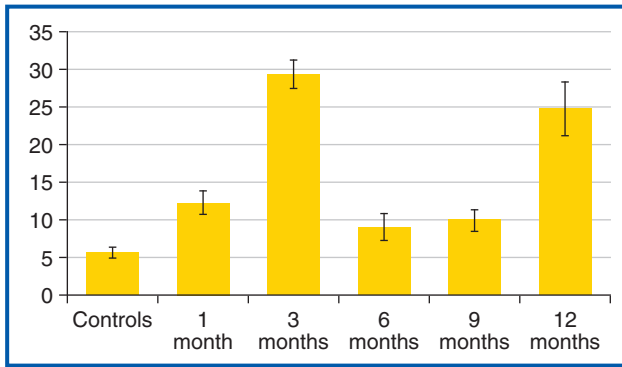
The material was embedded in paraffin blocks, sectioned at a thickness of 4  $\mu$ m, and stained with hematoxylin and eosin using standard histological techniques. The histological preparations were examined using a Biorex 3 light microscope with a digital microfilter and software adapted for these studies (serial No. 5604).

Statistical analysis of the data was provided using Microsoft Office Excel and the Real Statistics 2019 add-in. The non-parametric Mann-Whitney test was used to determine the statistical significance of differences between the groups. The difference was considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

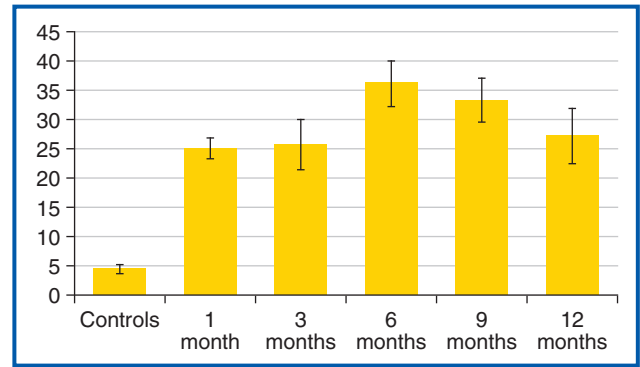
## Results

In the study of histological preparations obtained from the animals of the experimental group, according to the duration of the experiment, we counted cells that reacted with the corresponding markers CD68+ and CD163+ with the following comparison (Fig. 1, 2). Therefore, in the livers of animals that were removed on day 30 of the experiment, CD68+ expression was determined to be concentrated mainly in the sinusoidal capillaries in close proximity to the hepatocytes with darker cytoplasm. The number of CD68+ cells was  $12.2400 \pm 1.5792$  per FOV at  $p < 0.01$ , which is 2.2 times higher than in the control group. The expression of CD163+ was observed in macrophage cells solely within the lumen of capillaries, with a value of  $25.04 \pm 1.79$  ( $p < 0.01$ ), which is 5.56 times higher than that observed in the controls.

The 90<sup>th</sup> day of the experiment was characterized by a gradual increase in the number of macrophage cells observed in both the sinusoidal space and the Dissé space.



**Figure 1. Changes in the expression of the CD68+ receptor in liver macrophages after administration of triptorelin with quercetin during the experiment depending on time**



**Figure 2. Changes in the expression of the CD163+ receptor in liver macrophages after administration of triptorelin and quercetin during the experiment depending on time**

The number of cells exhibiting CD68+ and CD163+ expression was  $29.34 \pm 1.86$  and  $25.66 \pm 4.22$ , respectively, at  $p < 0.01$ , representing a 5.46-fold increase compared to the FOV in the control group preparations.

The 180<sup>th</sup> day of observation was defined by a statistically significant reduction in the expression of CD68+ compared to the earlier examination period, with a value of  $8.960 \pm 1.768$  at  $p < 0.05$  within the FOV. Conversely, the expression of CD163+ in cells increased, reaching  $36.12 \pm 3.93$  at  $p < 0.01$ , representing a 40% increase compared to the previous examination period.

Histological preparations conducted on day 270 of the experiment demonstrated a gradual increase in the expression of cells with CD68+,  $9.86 \pm 1.47$  at  $p < 0.05$  within the FOV, when compared to the previous observation period. However, this increase was not statistically significant. The expression of CD163+ was observed in  $33.26 \pm 3.70$  at  $p < 0.01$ , with extensive involvement of liver cells, including hepatocytes.

On the 365<sup>th</sup> day of the experiment, we observed that the expression of CD68+ was  $24.70 \pm 3.54$  at  $p < 0.01$ , and CD163+ was  $27.20 \pm 4.68$  at  $p < 0.01$ , respectively. These values are more than five times higher than those found in the control group.

## Discussion

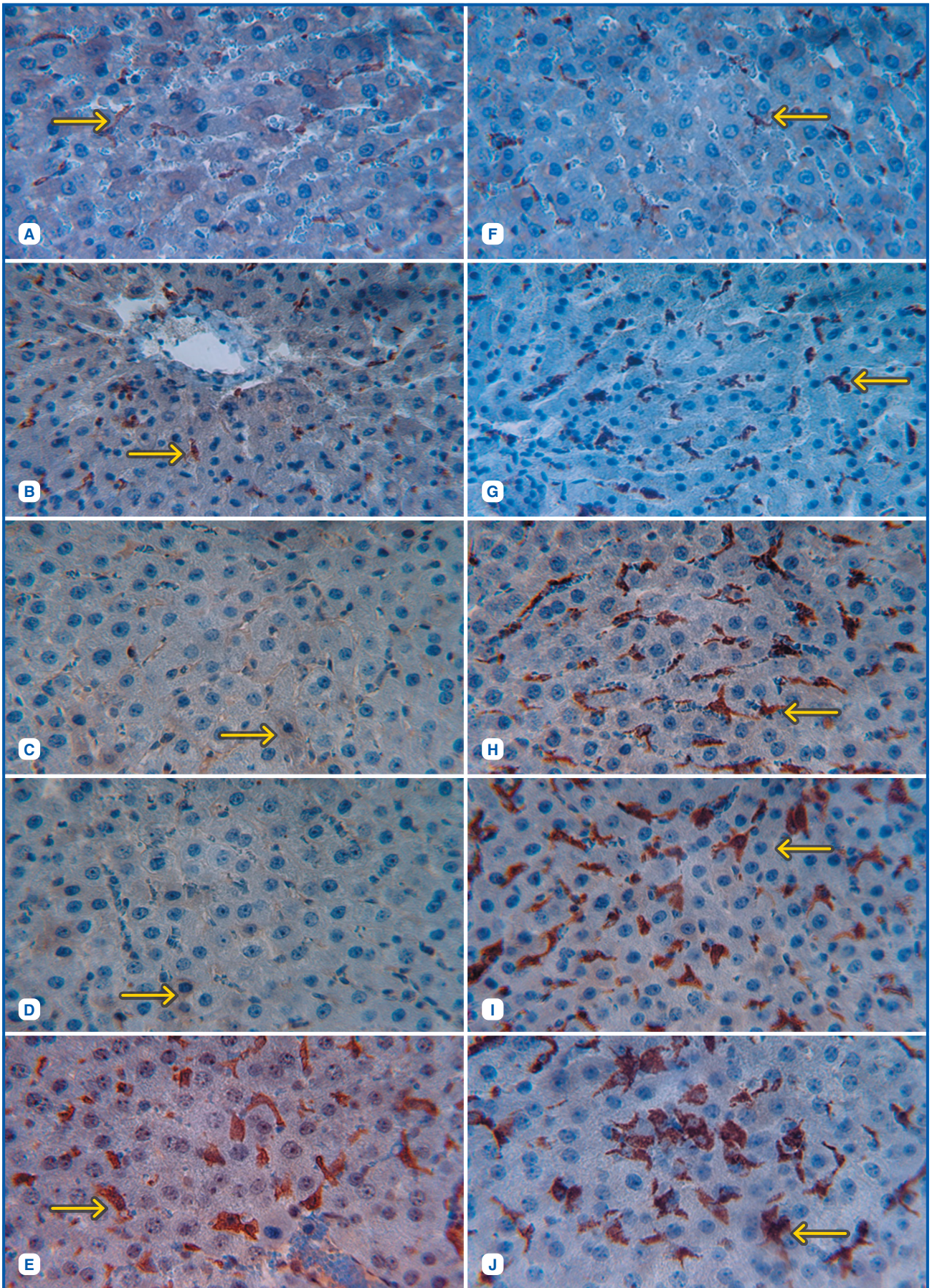
This article considers alterations in the expression of CD68+ and CD163+ in macrophage cells in response to long-term (12 months) blockade of releasing hormone synthesis using triptorelin to affect the hypothalamus-pituitary-testis-liver system, specifically testosterone-hepatocyte-macrophages, in male rats. There is a growing recognition of testosterone deficiency in males within clinical settings, accompanied by a corresponding increase in research interest worldwide into its pathological correlates. The evidence from both basic and clinical studies indicates that testosterone exerts an effect on the liver in both healthy and pathological conditions that can result in fibrosis.

Liver fibrosis is a common pathological process characterized by persistent liver damage of various etiologies, which then gives rise to inflammatory reactions that occur in chronic liver disease. In the absence of timely diagnosis and treatment, liver fibrosis can progress to liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma and, consequently, liver failure. At present, no effective treatment for liver fibrosis exists, except

for transplantation. While the pathophysiology of liver fibrosis is multifactorial and involves the activation of hepatic stellate cells, which drive liver fibrogenesis, recent research has indicated that hepatic macrophages play a central role in both the development and regression of liver fibrosis. It has been demonstrated that hepatic macrophages, constituted of resident macrophages (Kupffer cells) and monocytic macrophages, engage in a complex role with respect to the initiation of inflammatory responses to liver injury and the promotion of fibrosis. These features have made hepatic macrophages uniquely attractive therapeutic targets in the fight against liver fibrosis. The existing literature emphasizes the functions and regulation of hepatic macrophage heterogeneity [26]. Furthermore, an understanding of the molecular mechanisms underlying the phenotypic switch from fibrogenic macrophages to repair macrophages, the regulation of heterogeneity, and the mechanisms of action of hepatic macrophages has been proposed. A deeper comprehension of these mechanisms may have an impact on the creation of novel antifibrotic therapies (for example, those targeting macrophages) that could be used to combat liver fibrosis in the future.

Macrophages play a role in maintaining fundamental homeostatic processes, including endocytosis, phagocytosis, and signal transduction, during inflammatory responses. They express a range of scavenger receptors, such as CD163+, CD86+, and CD206+, which are elevated in response to inflammatory stimuli [27, 28]. In healthy individuals, soluble forms of CD163 and CD86 are constitutively released from macrophages, but during inflammation, pathogen- and injury-related stimuli induce this process. The activation of resident liver macrophages, namely Kupffer cells, represents a key component of the inflammatory cascade that occurs in acute and chronic liver diseases. Many studies have shown that increased expression levels of CD163 and CD86 correlated with the severity of liver disease, and these indicators have been recognized as reliable predictors of morbidity and mortality.

A further studies [29, 30] demonstrated that the damage to the liver, as indicated by the considerable rise in serum aspartate and alanine transaminase levels and an increased expression of CD68 M1 and CD163 M2 factors, was linked to the presence of macrophages. It was shown that M1 and M2 macrophages contributed to the development of induced hepatic lesions, indicating the importance of analyzing macrophage phenotypes for M1/M2 polarization-based hepatotoxicity.



**Figure 3.** CD68 and CD163 expression in the experimental group of animals: A, F — on 30<sup>th</sup> day; B, G — 90<sup>th</sup> day; C, H — 180<sup>th</sup> day; D, I — 270<sup>th</sup> day; E, J — 365<sup>th</sup> day of experiment, respectively; magnification  $\times 400$

Our findings align with other studies indicating that CD expression in macrophages drives M1/M2 polarization. This expression fluctuates over time, reflecting liver tissue damage and repair [3, 4, 6, 7].

The results presented herein provide a theoretical basis for the development of methods for correcting disorders of the structure and function of liver tissue in the pathological effects of central dys hormonal conditions, namely disorders in the hypothalamus-pituitary-testis-liver system. The data on the functional morphology of liver macrophages at the stages of adaptation to changes in the endocrine system expand the existing knowledge about the causes of disturbances in the homeostasis of hepatocytes and liver macrophages.

## Conclusions

The long-term administration of triptorelin, combined with quercetin supplementation, has resulted in structural and functional alterations in the parenchymal and stromal components of the rat liver. These changes are characterized by quantitative and qualitative modifications in the macrophage population. Maximal growth of proinflammatory M1 phenotype is detected at 3 and at 12 months of observation. The number of the subpopulation with the M2 (anti-inflammatory) phenotype increases by 6 months of monitoring, with a gradual decrease by 12 months without recovery to control values.

## References

- Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2017 May;17(5):306–321. doi: 10.1038/nri.2017.11.
- Ahamed F, Eppler N, Jones E, Zhang Y. Understanding Macrophage Complexity in Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease: Transitioning from the M1/M2 Paradigm to Spatial Dynamics. *Livers.* 2024 Sep;4(3):455–478. doi: 10.3390/livers4030033.
- Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2003 Jan;3(1):23–35. doi: 10.1038/nri978.
- Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.* 2008 Dec;8(12):958–69. doi: 10.1038/nri2448.
- Cai Z, Xie Q, Hu T, Yao Q, Zhao J, Wu Q, Tang Q. S100A8/A9 in Myocardial Infarction: A Promising Biomarker and Therapeutic Target. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Nov 12;8:603902. doi: 10.3389/fcell.2020.603902.
- Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012 Mar;122(3):787–95. doi: 10.1172/JCI59643.
- Muraille E, Leo O, Moser M. 2014. Th1/Th2 paradigm extended: macrophage polarization as an unappreciated pathogen-driven escape mechanism? *Front Immunol.* 2014;5:603. doi: 10.3389/fimmu.2014.00603.
- Bai L, Kong M, Duan Z, et al. M2-like macrophages exert hepatoprotection in acute-on-chronic liver failure through inhibiting necroptosis-S100A9-necroinflammation axis. *Cell Death Dis.* 2021;12:93. doi: 10.1038/s41419-020-03378-w.
- Zhou H, Zhao C, Shao R, Xu Y, Zhao W. The functions and regulatory pathways of S100A8/A9 and its receptors in cancers. *Front Pharmacol.* 2023 Aug 28;14:1187741. doi: 10.3389/fphar.2023.1187741.
- Kerkhoff C, Klempt M, Sorg C. Novel insights into structure and function of MRP8 (S100A8) and MRP14 (S100A9). *Biochim Biophys Acta.* 1998 Dec 10;1448(2):200–11. doi: 10.1016/s0167-4889(98)00144-x.
- Akimov OY, Kostenko VO. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride. *Ukr Biochem J.* 2016 Nov-Dec;88(6):70–5. doi: 10.15407/ubj88.06.070.
- Raja T, Sud R, Addla S, Sarkar KK, Sridhar PS, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists in prostate cancer: A comparative review of efficacy and safety. *Indian J Cancer.* 2022 Mar;59 (Suppl):S142–S159. doi: 10.4103/ijc.IJC\_65\_21.
- Montagnani Marelli M, Moretti RM, Januszkiewicz-Caulier J, Motta M, Limonta P. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) receptors in tumors: a new rationale for the therapeutic application of GnRH analogs in cancer patients? *Curr Cancer Drug Targets.* 2006 May;6(3):257–69. doi: 10.2174/156800906776842966.
- Spitz A, Young JM, Larsen L, Mattia-Goldberg C, Donnelly J, Chwalisz K. Efficacy and safety of leuprolide acetate 6-month depot for suppression of testosterone in patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012 Mar;15(1):93–9. doi: 10.1038/pcan.2011.50.
- Kur P, Kolasa-Wołoskiuk A, Misiakiewicz-Has K, Wiszniewska B. Sex Hormone-Dependent Physiology and Diseases of Liver. *Int J Environ Res Public Health.* 2020 Apr 11;17(8):2620. doi: 10.3390/ijerph17082620.
- Song MJ, Choi JY. Androgen dysfunction in non-alcoholic fatty liver disease: Role of sex hormone binding globulin. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Nov 22;13:1053709. doi: 10.3389/fendo.2022.1053709.
- Lin HY, Yu IC, Wang RS, Chen YT, Liu NC, et al. Increased hepatic steatosis and insulin resistance in mice lacking hepatic androgen receptor. *Hepatology.* 2008;47:1924–1935. doi: 10.1002/hep.22252.
- Chen R, Kang R, Tang D. The mechanism of HMGB1 secretion and release. *Exp Mol Med.* 2022 Feb;54(2):91–102. doi: 10.1038/s12276-022-00736-w.
- Yang H, Wang H, Andersson U. Targeting Inflammation Driven by HMGB1. *Front Immunol.* 2020 Mar 20;11:484. doi: 10.3389/fimmu.2020.00484.
- Fang P, Liang J, Jiang X, Fang X, Wu M, et al. Quercetin Attenuates d-GaLN-Induced L02 Cell Damage by Suppressing Oxidative Stress and Mitochondrial Apoptosis via Inhibition of HMGB1. *Front Pharmacol.* 2020 May 5;11:608. doi: 10.3389/fphar.2020.00608.
- Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor  $\alpha$  in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek.* 2016;69(3, pt 2):475–479.
- Stetsuk YeV, Shepitko VI, Akimov OYe, Yakushko OS, Solovyova NV. Influence of quercetin on morphological changes in rats testes after 180 days during central deprivation of luteinizing hormone. *World of Medicine and Biology.* 2021;3(77):243–248. doi: 10.26724/2079-8334-2021-3-77-243-248.
- Martynenko R, Shepitko V, Stetsuk Y, Boruta N, Rud M, et al. Expression of Ki67 and CD68+ cells of red bone marrow monocyte sprout under triptorelin administration in the hypothalamic-pituitary-testis regulatory system: the experimental study. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023;19(6):412–418. doi: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1308.
- Stetsuk YV, Shepitko VI, Pronina OM, Zaporozhets TM, Boruta NV, et al. Effect of quercetin administration on electron microscopic changes in testicular interstitial endocrinocytes during long-term central blockade of luteinising hormone in rats. *Reports of Morphology.* 2024;30(1):68–75. doi: 10.31393/morphology-journal-2024-30(1)-09.

25. Kolomiets O, Moskalenko R. Immunohistochemical study of m1 and m2 macrophages in breast cancer with microcalcifications. *East Ukr Med J.* 2023;11(2):155-63. doi: 10.21272/eumj.2023;11(2):155-163.
26. Cheng D, Chai J, Wang H, Fu L, Peng S, Ni X. Hepatic macrophages: Key players in the development and progression of liver fibrosis. *Liver Int.* 2021 Oct;41(10):2279-2294. doi: 10.1111/liv.14940.
27. Plevriti A, Lamprou M, Mourkogianni E, Skoulas N, Giannakopoulou M, et al. The Role of Soluble CD163 (sCD163) in Human Physiology and Pathophysiology. *Cells.* 2024 Oct 11;13(20):1679. doi: 10.3390/cells13201679.
28. Nielsen MC, Hvidbjerg Gantzel R, Clària J, Trebicka J, Møller HJ, Grønbaek H. Macrophage Activation Markers, CD163 and CD206, in Acute-on-Chronic Liver Failure. *Cells.* 2020 May 9;9(5):1175. doi: 10.3390/cells9051175.
29. Rahman N, Pervin M, Kuramochi M, Karim MR, Iza-wa T, Kuwamura M, Yamate J. M1/M2-macrophage Polarization-based Hepatotoxicity in d-galactosamine-induced Acute Liver Injury in Rats. *Toxicol Pathol.* 2018 Oct;46(7):764-776. doi: 10.1177/0192623318801574.
30. Grønbaek H, Rødgaard-Hansen S, Aagaard NK, Arroyo V, Moestrup SK, et al.; CANONIC study investigators of the EASL-CLIF Consortium. Macrophage activation markers predict mortality in patients with liver cirrhosis without or with acute-on-chronic liver failure (ACLF). *J Hepatol.* 2016 Apr;64(4):813-22. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.021.

Received 03.09.2024

Revised 04.11.2024

Accepted 05.11.2024 ■

**Information about authors**

Rud M.V., PhD in Medicine, Assistant of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: rudmariia@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5163-3869>

Stetsuk Y.V., PhD in Medicine, Associated Professor, Acting Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: stetsuk78@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4239-2618>

Shepitko V.I., MD, PhD, DSc, Professor at the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: v.shepitko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5570-795X>

Vilkhova O.V., PhD in Medicine, Associated Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.vilkhova@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-3371-9930>

Pelypenko L.B., PhD in Medicine, Associated Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: l.pelypenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-7708-2337>

Voloshyna O.V., PhD in Medicine, Assistant of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: o.voloshyna@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5291-0095>

Sydorenko A.G., PhD in Medicine, Associated Professor of the Department of Pharmacology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: a.sydorenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9853-5892>

Pavlenko H.P., PhD in Medicine, Associated Professor of the Department of Physiology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: h.pavlenko@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-5569-8301>

Sharlai N.M., Candidate of Pedagogical Science, Assistant of the Department of Physiology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: n.sharlai@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7728-4820>

Sych O.V., Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: 20sych02@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0005-6827-2787>

**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.** Rud M.V. — data collection and analysis, writing the article; Stetsuk Y.V., Pavlenko H.P. — work concept and design; Shepitko V.I. — final approval of the article; Vilkhova O.V., Sydorenko A.G. — critical review; Pelypenko L.B., Sharlai N.M. — responsibility for statistical analysis; Voloshyna O.V. — analysis of the data, text writing; Sych O.V. — text writing.

Рудь М.В., Стецюк Ю.В., Шепітько В.І., Вільхова О.В., Пелипенко Л.Б., Волошина О.В., Сидоренко А.Г., Павленко Х.П., Шарлай Н.М., Сич О.В.

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

### Зміни поляризації М1/М2-макрофагів печінки при довготривалому введенні триптореліну в щурів

**Резюме. Актуальність.** Макрофаги печінки відіграють ключову роль у підтримці гомеостазу цього органа й всього організму, їх можна розділити на три категорії залежно від походження. Макрофаги М1, що позначаються як класично активовані макрофаги, відрізняються від макрофагів, стимульованих інтерфероном гамма або лігандами Toll-подібних рецепторів. Клітини М2 походять від макрофагів, що були стимульовані ІЛ-4/13. Рак передміхурової залози є другою за поширеністю злоякісною пухлиною серед чоловіків у світі. Андроген-деприваційна терапія із використанням агоніста гонадотропін-рилізинг-гормону залишається основою сучасного лікування раку передміхурової залози. **Мета:** з'ясувати вплив пригнічення тестостерону на імунокomпетентні клітини печінки в самців щурів. У роботі застосовувалася серія експериментальних періодів із введенням триптореліну й кверцетину на різних стадіях. **Матеріали та методи.** Дослідження проведено на 35 статево-зрілих щурах-самцях. Випадковим чином їх розподілили на дві групи: контрольну (n = 10) та експериментальну (n = 25). Тваринам експериментальної групи вводили розчин триптореліну в дозі 0,3 мг активної речовини на 1 кг маси тіла з метою модуляції центральної депривації синтезу лютеїнізуючого гор-

мону. Використано первинні антитіла проти CD163 та CD68. **Результати.** У печінці тварин на 30-ту добу експерименту кількість клітин CD68+ становила  $12,2400 \pm 1,5792$  у полі зору ( $p < 0,01$ ), що в 2,2 рази більше, ніж у контрольній групі. Експресія CD163+ зі значенням  $25,04 \pm 1,79$  ( $p < 0,01$ ) була в 5,56 рази вище порівняно з контрольною групою. На 90-ту добу кількість клітин з експресією CD68+ та CD163+ становила відповідно  $29,34 \pm 1,86$  та  $25,66 \pm 4,22$  ( $p < 0,01$ ), що в 5,46 рази більше показника в контрольній групі. На 180-й день спостереження визначалося зниження експресії CD68+ порівняно з попереднім періодом обстеження, а експресія CD163+ в клітинах, навпаки, була підвищеною на 40%. На 270-ту добу експерименту продемонстровано поступове збільшення експресії клітин із CD68+ ( $9,86 \pm 1,47$ ;  $p < 0,05$ ). **Висновки.** Тривале застосування триптореліну викликає кількісні та якісні модифікації популяції макрофагів. Максимальна кількість клітин із фенотипом М1 виявляється на 3-му й 12-му місяці спостереження. Кількість фенотипу М2 збільшується на 6-му місяці з поступовим зменшенням до 12-го місяця.

**Ключові слова:** печінка; макрофаги; трипторелін; CD68; CD163; лютеїнізуючий гормон



УДК 616.441-006.6:577.2

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451>

Зінич П.П., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Тронько М.Д.

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

## ZEB1 як маркер метастазування в карциномах щитоподібної залози: огляд літератури та власних даних

**Резюме.** *Метастази є провідною причиною смерті від злоякісних пухлин. Метастатичний процес передбачає вихід ракових клітин з первинної пухлини в кровоносну або іншу транспортну систему, колонізацію та проліферацію у віддаленому органі. Ключовим процесом метастатичного каскаду є епітеліально-мезенхімальний перехід (EMT), який полягає в тому, що епітеліальні клітини перетворюються на мезенхімальні, здатні до міграції. При цьому відбувається заміна епітеліальних маркерів (E-кадгерин) на мезенхімальні (N-кадгерин, віментин, фібронектин). У злоякісних пухлинах EMT ініціюється різними сигнальними шляхами через регуляцію факторів транскрипції (EMT-TF) і мікроРНК. Зниження експресії E-кадгерину індукується трансформуючим фактором росту  $\beta$ , епідермальним фактором росту, фактором росту фібробластів та інтерлейкіном-6. Фактори росту активують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, які, у свою чергу, індуюють кілька репресорів транскрипції гена E-кадгерину, таких як Snail, Slug, ZEB1 (zinc finger E-box binding homeobox 1), ZEB2, Twist, TBX-2 і SIX. ZEB1 — основний EMT-TF сімейства ZEB, він пов'язаний з клітинною пластичністю, дисемінацією та перемиканням зі сплячого на проліферативний фенотип у віддалених метастатичних сайтах, а також є визначальним фактором гіршого клінічного прогнозу для більшості видів раку людини. ZEB1 знаходиться в авангарді транскрипційних факторів, які беруть участь у контролі EMT, і сприяє переміщенню й дифузії пухлинних клітин, стовбуровості клітин, резистентності до лікування, метастазуванню й уникненню імунної реакції. Оскільки ZEB1 є ключовим регулятором EMT, метастазування асоціюється з утворенням ракових стовбурових клітин і резистентністю до терапії для багатьох видів раку, у тому числі папілярної карциноми щитоподібної залози, він може бути найважливішим маркером інвазивності пухлин. Доопераційне дослідження його рівня в клітинах і плазмі крові при карциномах щитоподібної залози може допомогти у визначенні об'єму хірургічного втручання і подальшої терапії радіюдом.*

**Ключові слова:** папілярна карцинома щитоподібної залози; епітеліально-мезенхімальний перехід; ZEB1

### Вступ

Метастази є провідною причиною смерті від злоякісних пухлин. Метастатичний процес передбачає вихід ракових клітин з первинної пухлини в кровоносну або іншу транспортну систему, колонізацію та проліферацію у віддаленому органі. Зараз визнано, що метастазами є виражені, унікальні підмножини клітин, які емігрували з первинної пухлини. За поведінкою, генетикою і біохімією вони відрізняються від клітин,

що залишилися в первинній пухлині. Кожна клітина повинна пройти низку послідовних етапів, які називаються метастатичним каскадом [1, 2].

У межах пухлини клітини є морфологічно, біохімічно й генетично неоднорідними. Відмінності в їх поведінці можуть бути зумовлені генетичними, епігенетичними, позиційними або часовими чинниками. Епігенетична гетерогенність належить до перехідних хімічних модифікацій ДНК або хроматину, які при-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Пушкарьов Володимир Михайлович, доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, головний науковий співробітник, відділ фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; тел.: +380 (67) 230-35-20

For correspondence: Volodymyr Pushkarev, Doctor of Biological Sciences, Senior Research Fellow, Chief Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Vysghorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; phone: +380 (67) 230-35-20

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

зводять до селективної просторово-часової регуляції транскрипції генів для даної клітини залежно від умов навколишнього середовища. На молекулярному рівні більшість генетичних змін, що переважають на пізніх стадіях прогресування пухлини, пов'язані з канцерогенезом, інвазивністю й метастазами. Однієї генетичної зміни недостатньо для набуття здатності клітин до метастазування — потрібні комбінації генетичних та епігенетичних змін [2]. Крім того, клітини раку можуть сприймати сигнали оточуючих клітин — як пухлинних, так і стромальних. Також важливу роль у метастазуванні відіграє жорсткість пухлини за рахунок активації асоційованих з пухлиною фібробластів, зниження рівня матриксних металопротеїназ (ММР) і деградації позаклітинного матриксу [3].

Вважається, що рушійною силою прогресування пухлини є геномна нестабільність. У міру виникнення нових субпопуляцій пухлинних клітин селективний тиск, що чинять конкуруючі пухлинні клітини, а також реакція хазяїна й умови мікросередовища призводять до коеволюції пухлин і клітин стромы. Наявність метастазів є результатом появи спеціалізованих субпопуляцій, наділених усіма ознаками метастатичного процесу. Про відмінність між утворенням пухлини й метастазів свідчить наявність сімейства генів, відомих як супресори метастазів, продукти яких блокують метастази, не перешкоджаючи розвитку первинної пухлини [2].

## Епітеліально-мезенхімальний перехід

Класичний погляд на епітеліально-мезенхімальний перехід (або епітеліально-мезенхімальну трансформацію, ЕМТ) полягає в тому, що епітеліальні клітини перетворюються на мезенхімальні клітини. Морфологічні зміни в клітинах вважалися характерною ознакою даного процесу [4]. ЕМТ дозволяє реорганізувати епітелій, щоб його клітини набули мезенхімального фенотипу і здатності до міграції. ЕМТ спостерігається також при нормальному ембріогенезі, загоєнні ран і фіброзі. Однак цей процес відбувається в ракових клітинах і призводить до утворення метастазів (ЕМТ 3-го типу) [5, 6].

Характерними ознаками ЕМТ вважаються порушення міжклітинних з'єднань, втрата клітинної полярності, реорганізація цитоскелета й посилення рухливості клітин. Тому в більшості експериментальних моделей епітеліальні (Е-кадгерин) і мезенхімальні (N-кадгерин, віментин) маркери й морфологічні зміни розглядаються як індикатори, що підтверджують процес ЕМТ. У злоякісних пухлинах він ініціюється різними сигнальними шляхами через регуляцію факторів транскрипції (ЕМТ-ТФ) і мікроРНК. ЕМТ не тільки посилює рухливість клітин і поширення раку через руйнування міжклітинних з'єднань, але також дозволяє клітинам набувати стовбурових властивостей [4]. Зворотний щодо ЕМТ процес — мезенхімально-епітеліальний перехід (МЕТ), він є важливим для редиференціації ракових клітин і метастатичної колонізації [5].

Втрата міжклітинної адгезії через активацію транскрипційних репресорів, реорганізація актину і формування інвадоподій, експресія ММР і зміни в експресії

мікроРНК — чотири важливих молекулярних механізмів, які визначають клітинні зміни при ЕМТ 3-го типу [7, 8]. Першим етапом метастазування є втрата міжклітинної адгезії та адгезії клітини до позаклітинного матриксу, що викликається активацією процесу ЕМТ. Після цього пухлинні клітини експресують кілька мезенхімальних маркерів (віментин, N-кадгерин і фібрoneктин), що супроводжується втратою Е-кадгерину. Зниження експресії цього маркера індукується кількома факторами росту — трансформуючим фактором росту  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), епідермальним фактором росту, фактором росту фібробластів (FGF) і цитокином інтерлейкін-6. Після зв'язування з відповідними рецепторами фактори росту активують внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, які, у свою чергу, індукують кілька репресорів транскрипції гена Е-кадгерину, таких як Snail, Slug, ZEB1 (zinc finger E-box binding homeobox 1), ZEB2, Twist, TBX-2 і SIX [8].

Реорганізація актину і формування інвадоподій — інші механізми, що сприяють прогресуванню ЕМТ.  $\beta$ -катенін і p120-катенін, присутні в адгерентних з'єднаннях (AJ) нормального епітелію, відіграють важливу роль у зв'язуванні цих з'єднань з внутрішньоклітинними актиновими філаментами. Порушення AJ призводить до дисоціації  $\beta$ -катеніну і p120-катеніну та їх накопичення в цитоплазмі.  $\beta$ -катенін мігрує з цитоплазми в ядро, активуючи фактор транскрипції TCF (T-cell factor), SMAD2, SMAD3, необхідні для проліферації, міграції та інвазії пухлинних клітин. Надлишок p120-катеніну в цитоплазмі знижує активність GTPази, яка бере участь у збірці актину, підвищує активність Rac і Cdc-42, які беруть участь у формуванні інвадоподій. Інвадоподія, що містить ММР, відіграє головну роль у деградації позаклітинного матриксу і міграції клітин. Продемонстрована також експресія різних типів мікроРНК, які діють і як фасилітатори, і як інгібітори програми ЕМТ [8].

Епітеліальні клітини зазвичай прикріплені до базальної мембрани. Ці клітини підтримують міжклітинний зв'язок за допомогою щільних і липких з'єднань і десмосом [6]. У нормальній диференційованій епітеліальній тканині контакти між клітинами є важливими для підтримки цілісності тканини й запобігання невідповідній проліферації клітин. Контактно-опосередкований контроль за поділом клітин вимикається під час ембріонального розвитку, регенерації тканин, загоєння ран і в солідних пухлинах. Зокрема, під час прогресування пухлини міжклітинні з'єднання порушуються, і злоякісні епітеліальні клітини змінюють фенотип на близький до пластичних стовбурових клітин, набуваючи мезенхімальних характеристик [9].

Оскільки ЕМТ пухлинних клітин є тимчасовим, перехідним процесом, мезенхімальний стан клітин у результаті МЕТ може повертатися до епітеліального. Процес ЕМТ спричиняє поступову втрату епітеліальних маркерів (Е-кадгерин, клаудин, ZO-1), тоді як експресія мезенхімальних маркерів (N-кадгерин, віментин і фібрoneктин) зростає, що спричиняє зміни у фізіології клітини. Отже, клітини набувають високої рухливості та інвазивних властивостей [9].

Прогресування ЕМТ контролюється кількома позаклітинними й внутрішньоклітинними сигнальними шляхами. Такими сигнальними шляхами є: матриксний білок/ILK (integrin-linked kinase), Wnt/PI3K/ $\beta$ -катенін, TGF- $\beta$ /PI3K/NF- $\kappa$ B, комплекс TGF- $\beta$ /SMAD, фактори росту або TGF- $\beta$ /RAS/ERK, фактори росту/TAK1/MAPK, Jagged/NOTCH-ICD (intracellular domains) і Sonic Hedgehog/GLI1. У результаті їх скоординованої взаємодії відбувається зв'язування різних факторів з промоторними ділянками ДНК ЕМТ-TF, що призводить до стимулювання їх транскрипційної активності. ЕМТ-TF відіграють ключову роль у регуляції експресії таргетних генів, пов'язаних з ЕМТ і метастазуванням [6].

### **Епітеліально-мезенхімальна пластичність (ЕМР)**

Основою поганого прогнозу для онкологічних пацієнтів і перешкодою для позитивного клінічного результату є пластичність ракових клітин, що забезпечує місцеву інвазію, дисемінацію та формування віддалених метастазів. Пластичність зумовлена активацією ЕМТ, що сприяє інвазії, метастазам, рецидиву пухлини й стійкості до терапії [10]. У багатьох епітеліальних злоякісних новоутвореннях ЕМТ пов'язаний зі зміною фенотипових особливостей, таких як втрата міжклітинної адгезії та полярності, зміна форми клітин і розвиток більш агресивного мезенхімального фенотипу. ЕМТ, який спочатку виявили під час ембріогенезу (гаструляція з утворенням мезодерми), є оборотним, еволюційно консервативним процесом, який жорстко регулюється через взаємодію між сигналами навколишнього середовища від Wnt, TGF, FGF, інтерлейкінів і різних ЕМТ-TF, включно із ZEB1/ZEB2 (Zinc-finger E-box binding proteins), Snail, Slug (zinc finger proteins), Twist і E47 (basic helix–loop–helix transcription factors). Усі ці процеси тонко регулюються онкогенними й пухлинносупресивними мікроРНК. Делеція ZEB1 у деяких моделях раку значно зменшувала інвазивність високоагресивних пухлинних клітин і сильно пригнічувала метастази. Це свідчить про те, що видалення Twist1 або Snail поодиночки недостатньо для пригнічення ЕМТ і що делеція ZEB1 має набагато більший вплив на фенотип пухлини й утворення метастазів [11]. ZEB1 — основний ЕМТ-TF сімейства ZEB, він пов'язаний з клітинною пластичністю, дисемінацією та перемиканням зі сплячого на проліферативний фенотип у віддалених метастатичних сайтах, а також є визначальним фактором гіршого клінічного прогнозу для більшості видів раку людини [10–12].

ЕМР бере участь у процесі розвитку ракових стовбурових клітин (РСК). РСК — популяція клітин з підвищенням туморогенним потенціалом, які самовідновлюються й диференціюються в різні типи клітин, присутні в первинних пухлинах. Співіснування ЕМР і РСК корелює з поганим прогнозом і резистентністю до терапії. Крім того, показано, що таргетування РСК, індукованих ЕМР, може ефективно регулювати прогресування пухлини й резистентність до ліків [13].

Мезенхімальні ракові клітини позбавлені здатності до проліферації і не можуть успішно ініціювати метастазування. Крім того, ЕМТ необхідний для успішної

метастатичної колонізації. ЕМР дозволяє раковим клітинам взаємно перетворюватися між кількома станами в епітеліально-мезенхімальному спектрі, сприяючи міграції ракових клітин і подальшій колонізації. ЕМТ, процес гістерезису [14, 15], означає, що мезенхімальні ракові клітини можуть зберігати свій мезенхімальний фенотип і після припинення дії сигналів, що індукують ЕМТ [16, 17]. Гістерезис ЕМТ стосується підтримки мезенхімального стану в ракових клітинах навіть після виходу з мікрооточення, яке індукує ЕМТ. Це пов'язано з агресивністю раку і поганим прогнозом [15].

### **Гібридні стани ЕМТ**

ЕМТ асоціюється з різними функціями пухлини, що включають її ініціацію, злоякісне прогресування, стовбуровість і міграцію пухлинних клітин, інтраваскуляцію в кров, метастазування й резистентність до терапії. ЕМТ розглядався як бінарний процес з двома різними клітинними популяціями, епітеліальною та мезенхімальною, і визначався втратою E-кадгерину і посиленням експресії віментину [18]. Однак останні дослідження показують, що ЕМТ відбувається поступово, через декілька клітинних станів, які експресують різні рівні епітеліальних і мезенхімальних маркерів, демонструючи проміжні морфологічні, транскрипційні, епігенетичні особливості між епітеліальними й мезенхімальними клітинами [19–21]. Проміжні стадії між епітеліальним і повністю мезенхімальним станом називаються частковими, неповними або гібридними етапами ЕМТ. Гібридний епітеліально-мезенхімальний фенотип характеризується тим, що клітини раку зберігають ознаки епітеліальних і мезенхімальних. Цей гібридний стан ракових клітин є дуже агресивним і пов'язаний зі стовбуровістю пухлинних клітин [17, 22].

Для різних стадій ЕМТ характерна експресія специфічних клітинних поверхневих маркерів EpCAM, CD106/VCAM1, CD51/Itgav і CD61/Itgb3. Епітеліальні пухлинні клітини експресують EpCAM. Ранній гібридний стан ЕМТ характеризується втратою експресії EpCAM і потрійним негативним (TN або CD106- CD51- CD61-) або CD106+ фенотипами. Пізній гібридний стан ЕМТ характеризується експресією CD51 або CD106/51. Мезенхімальні пухлинні клітини експресують CD51/61 або мають потрійний позитивний (TP або CD106+ CD51+ CD61+) фенотип. Різні перехідні стани ЕМТ мають різні функції, причому гібридний стан ЕМТ характеризується найвищим метастатичним потенціалом. Перехідні стани ЕМТ характеризуються різною експресією генів, ландшафтом хроматину й локалізованими в різних нішах, які визначають долю клітин. Вважається, що ZEB1, Trp63, Twist 1/2 і Lhx2 залучені до промоції ранніх гібридних станів ЕМТ, а кількість SMAD2 зростає на пізніх стадіях ЕМТ [18].

Отже, було продемонстровано, що ЕМТ не є бінарним процесом і популяції пухлинних клітин з різним ступенем ЕМТ можна знайти в багатьох видах раку. Ці популяції мають відмінні функціональні властивості, а гібридний стан ЕМТ пов'язаний з підвищеним метастатичним потенціалом.

Проте залишається ще багато невіршених питань. Невідомо, яка перша молекулярна подія викликає ЕМТ. Не визначені часові й просторові послідовності молекулярних подій, які регулюють перехідні стани ЕМТ. Неясно, чи ЕМТ відбувається через активацію загальних шляхів у різних типах пухлини, чи ЕМТ проявляє тканинспецифічні особливості тощо [18].

## Транскрипційні фактори ZEB

При ЕМТ відбувається down-регуляція епітеліальних маркерів і up-регуляція мезенхімальних генів. Цей процес ініціюється головними регуляторами ЕМТ, такими як фактори транскрипції ZEB1, Slug, Snail, Twist, і супроводжується епігенетичним пригніченням епітеліальних генів (включно з *CDH1*), що сприяє міграції клітин та інтравазації в циркуляцію. Шлях TGF- $\beta$ /SMAD відіграє вирішальну роль у регулюванні цієї ранньої метастатичної події. Під час інтравазації TGF- $\beta$  сприяє надекспресії онкогену MAFK (musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene family protein K) для індукції ЕМТ. Програма ЕМТ, що регулюється сигналіном TGF- $\beta$ /SMAD, також включає білок WAVE3 із сімейства WASP/WAVE, що зв'язує актин [2, 23].

ZEB1 знаходиться в авангарді транскрипційних факторів, які беруть участь у контролі ЕМТ. Окрім того, що ZEB1 бере участь в ембріональному розвитку, він також був пов'язаний із процесами, що залучають мікроРНК, довгі некодуєчі РНК і стовбурові клітини. Так, надмірна експресія мікроРНК-200, яка націлена на ZEB1/2, пригнічує ЕМТ [24].

Хоча підвищена експресія ZEB1 в основному була пов'язана з ЕМТ, інвазією раку й пухлиногенністю, є повідомлення, які суперечать традиційним уявленням про роль ZEB1. Функція ZEB1 і механізми, за допомогою яких діє ZEB1, є більш складними, ніж вважалося раніше. Ця складність ще більше посилюється уявленнями про те, що ZEB1 може діяти не тільки як репресор, але і як активатор транскрипції [25].

ZEB1 сприяє переміщенню і дифузії пухлинних клітин, стовбуровості клітин, резистентності до лікування, метастазуванню й уникненню імунної реакції. Експресія ZEB1 суворо регулюється різними пре- і посттранскрипційними сигнальними шляхами і молекулами. Усе більше доказів свідчить про те, що модифікації білків, такі як метилювання й ацетилювання ZEB1, також можуть впливати на метастази пухлини. Що більш важливо, ZEB1 впливає на імносупресивні клітини й хемокіни в ПМО, що призводить до формування імносупресивного мікрооточення [26].

## Структура та механізми регуляції ZEB

Білок ZEB1 кодується однойменним геном у людини і є фактором транскрипції, що взаємодіє з промоторами багатьох генів. Експресія ZEB1 регулюється кількома сигнальними шляхами, такими як Wnt, NF- $\kappa$ B, TGF- $\beta$ , COX2, HIF і мікроРНК.

Білки ZEB1 і ZEB2 належать до сімейства факторів транскрипції ZFH (zinc finger homeodomain). Вони обидва мають два флангових кластери цинкових пальців (ZnF) типу C2H2, які взаємодіють з парними CACCT(G)

E-box-подібними промоторними елементами і центральним POU-подібним гомеодоменом. Обидва білки ZEB1 і ZEB2 мають однакову специфічність зв'язування з ДНК. ZEB1 і ZEB2 мають кілька доменів для зв'язування з білками, включно з доменами, що взаємодіють зі SMAD, CtBP (С-кінцевий зв'язуючий білок) і p300-P/CAF (p300/CBP-associated factor), які відіграють важливу роль у контролі транскрипційної активності. Фактори ZEB є репресорами транскрипції через їх взаємодію з корепресором CtBP, а також можуть активувати транскрипцію через взаємодію з коактиваторами, такими як p300 і P/CAF. Ця подвійна активність є надзвичайно важливою для контролю ЕМТ, тому що, на відміну від інших ЕМТ-TF, білки ZEB1/2 ініціюють репресію епітеліальних генів, що кодує компоненти адгезивних і тісних з'єднань, десмосом, проміжних філаментів, одночасно позитивно регулюючи мезенхімальні фактори, такі як віментин, фібронектин, N-кадгерин, MMP, сприяючи програмі дедиференціації [10, 12, 27].

Останнім часом інтенсивно вивчались структура і механізми дії сімейства ZEB, особливо опосередкована посттрансляційною модифікацією регуляція стабільності та активності ZEB, хоч і не так глибоко, як регуляція сімейств Snail і Twist. Родина ЕМТ-TF ZEB не тільки відіграє важливу роль в індукуванні метастазів раку, але також сприяє РСК-подібним властивостям у різних видів пухлин [6, 12, 27].

Сімейство ZEB більш довговічне порівняно з іншими ЕМТ-TF [28]. Гени ZEB1 (кодує 1117 (1124) амінокислот) і ZEB2 (1214 амінокислот) картується на хромосомах 10q11.22 і 2q22.3 відповідно. Два кластери ZnF відомі як найбільш поширені ДНК-зв'язуючі мотиви. N-кінцевий ZnF (NZF) містить три мотиви C2H2 і один CCHC, тоді як С-кінцевий ZnF (CZF) містить лише три мотиви CCHC (рис. 1). При порівнянні ZEB1 і ZEB2 ідентичність послідовностей у межах NZF і CZF становить 88 і 93 % відповідно. Ці два кластери ZEB1 і ZEB2 зв'язуються з E-box-подібними елементами (CACCT), однак молекулярні механізми, що лежать в основі активації та репресії таргетних генів ZEB1 і ZEB2, не розкриті. Гомеодомен у структурі ZEB1 і ZEB2 складається з мотиву «спіраль — петля — спіраль». Він не зв'язує ДНК, а бере участь у білок-білковій взаємодії. ZEB містить також інші домени, такі як SMAD-зв'язуючий (SBD) і CtBP-зв'язуючий [6, 29].

Домени, що зв'язують білки, є важливими для контролю транскрипційної активності родини ZEB [12]. SBD ZEB1 і ZEB2 людини демонструє досить низьку подібність структури. Ця відмінність може пояснити, чому ZEB1/2 мають різні функції та сигнальні шляхи. Обидва фактори часто демонструють дзеркальну експресію та вплив на тканинний гомеостаз, диференціацію і розвиток [12]. Так, диференціація остеобластів індукується ZEB1, у той час як ZEB2 демонструє зворотні ефекти [28].

ЕМТ-TF — ZEB1 і ZEB2 є важливими факторами при різних типах злоякісних пухлин. Дослідження регуляції ZEB свідчить про участь мікроРНК, особливо сімейства мікроРНК-200, і перехресної регуляції з іншими ЕМТ-TF [6, 30].

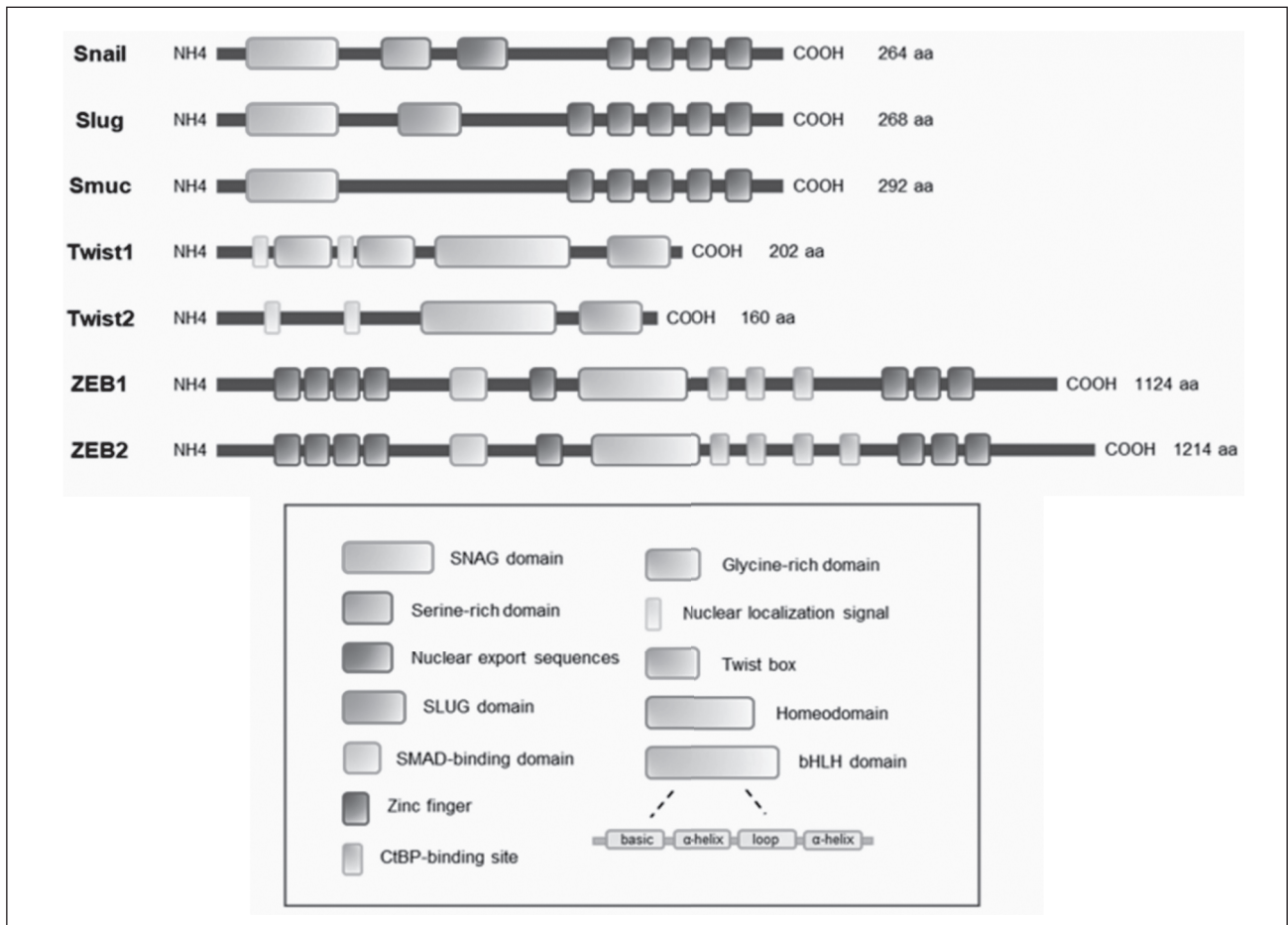


Рисунок 1. Схематичне зображення структур EMT-ТФ (за Kang et al., 2021 [6])

**Примітки:** сімейство Snail (Snail, Slug і Smuc) зазвичай включає домен SNAG на N-кінці та домени цинкового пальця на C-кінці. Snail містить ядерні експортні послідовності й багатий серином домен, які контролюють стабільність Snail. Однак домен SLUG присутній лише в Slug. Останній визнаний член сімейства Snail, Smuc, не має домену, багатого серином, і домену SLUG. Сімейство Twist (Twist1 і Twist2) переважно складається з домену bHLH і блоку Twist на C-кінці для його транскрипційної активності. Однак багаті на гліцин домени присутні лише в Twist1. Домен bHLH складається з основних амінокислот, за якими йдуть дві альфа-спіралі, які розділені петлею різної довжини. Сімейство ZEB (ZEB1 і ZEB2) найбільше за розміром білка порівняно з іншими EMT-TF. Це сімейство містить різні регуляторні домени, які включають кластери цинкових пальців на N-кінці та C-кінці, гомеодомени, SMAD-зв'язуючий домен і сайт зв'язування CtBP. CtBP — C-кінцевий зв'язуючий білок [6].

Фосфорилування змінює здатність ZEB1 взаємодіяти з кількома коактиваторами або корепресорами, що необхідно для регулювання його транскрипційної активності. Протеїнфосфатази каталізують зворотний процес [29]. Зв'язування інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) з його рецептором викликає активацію тирозинкінази, яка активує численні сигнальні шляхи, включно з низхідним шляхом MAPK [31]. IGF-1 не тільки знижує транскрипційну активність ZEB1 через фосфорилування залишків Thr851, Ser852 і Ser853 протеїнкіназою C (PKC), але й активує ERK, що призводить до фосфорилування у ZEB1 Thr867. Фосфорилування ZEB1 через PKC-опосередковану активацію ERK запобігає накопиченню ZEB1 у ядрах, знижуючи його транскрипційну активність [32]. ZEB1 сприяє реакції на пошкодження ДНК і радіорезистентності пухлини. Ця регуляція ініціюється фосфорилуванням за Ser585, стабілізацією ZEB1 кіназою ATM і опосередковується стабілізацією чек-пойнт кінази 1 (CHK1) деубіквітилазою USP7, що взаємодіє із

ZEB1. Крім того, різні інгібітори CHK1 були протестовані в протиракових клінічних випробуваннях як кандидати на радіосенсибілізуючі агенти для раку молочної залози (PM3) з високим рівнем ZEB1 [29].

Щодо ZEB2 показано, що залишки між Ser705 і Tyr802 фосфорилуються GSK3β, знижуючи його стабільність [6].

Убіквітин-протеасомна система (UPS) є ключовим шляхом для внутрішньоклітинної деградації білків і бере участь у широкому спектрі клітинної діяльності, включно з пухлиноутворенням. Убіквітинування є оборотним процесом, що регулюється деубіквітинуючими ферментами (DUBs), які підвищують стабільність білка шляхом видалення убіквітину із субстрату і запобігання деградації цільового білка через UPS. ZEB1 регулюється DUBs, що зрештою призводить до посилення інвазії пухлини й метастатичної здатності [33]. BRCC3 (Lys-63-специфічна деубіквітиназа BRCC36) сприяє проліферації клітин потрійно-негативного PM3 (TNBC) і ме-

тастазуванню шляхом підвищення стабільності ZEB1 за патологічних умов. Експерименти *in vitro* показали, що інтерференція з BRCC3 підвищує рівень убіквітування ZEB1 і сприяє його деградації, зменшуючи його кількість. Пригнічення BRCC3 інгібує пухлиногенез і метастази в легені *in vivo*. Загалом це дослідження демонструє, що BRCC3 може підвищити стабільність ZEB1, активізувати його експресію та сприяти проліферації, міграції, інвазії, ЕМТ і метастазам клітин TNBC [33].

Один з білків F-box, асоційованих з ЕМТ-ТФ, — FBXL14 взаємодіє з ZEB2 і призводить до його деградації, опосередкованої убіквітуванням. FBXO45 (F-box only protein 45) як субодиниця убіквітинлігази E3, що розпізнає субстрат, утворює комплекс із асоційованим з кіназою S-фази білком 1 і Мус-зв'язуючим білком 2. Домен F-box FBXO45 взаємодіє з Lys48 ZEB2, що сприяє його деградації. FBXW7 (F-box/WD repeat-containing protein 7) спричиняє убіквітування ZEB2 шляхом GSK3 $\beta$ -залежного фосфорилування, а згодом опосередковує протеасомну деградацію ZEB2 [6, 34]. Оскільки убіквітування є оборотним процесом, ланцюги убіквітину видаляються DUBs. Серед DUBs убіквітин-специфічна пептидаза 51 (USP51) зв'язується з N-кінцем ZEB1 і підвищує стабільність білка ZEB1 у клітинних лініях PM3. USP51 посилює регуляцію мезенхімальних маркерів, включно з N-кадгерином і віментином [35]. Інший DUB — CSN5 (COP9 signalosome subunit 5) також зустрічається в різних видах раку. CSN5 деубіквітує ZEB1 шляхом безпосередньої взаємодії, що підвищує стабільність TF [6, 36].

Також стабілізації білка ZEB1 у гепатоцелюлярній карциномі (HCC) людини сприяє деубіквітиназна активність убіквітин-специфічної пептидази. Надекспресія ZEB1 була пов'язана з метастазами HCC через його вплив на утворення стовбурових клітин раку печінки. Ефект ZEB1 досягається шляхом зв'язування з промоторами генів CD13, CD24, ЕрСAM, що призводить до посилення регуляції CD13 і CD24 і зниження регуляції ЕрСAM. На додаток до цього було показано, що ZEB1 посилює експресію фактора росту ендотелію судин А, який, у свою чергу, сприяє ангиогенезу [37].

Сумоїлювання модулює відновлення пошкоджень ДНК, імунні реакції, канцерогенез і прогресування раку, проходження клітинного циклу й апоптозу [29]. Сумоїлювання ZEB1 і ZEB2 індукує ЕМТ шляхом інгібування експресії Е-кадгерину. Білок Polycomb 2 (Pc2) діє як малий асоційований з убіквітином модифікатор Е3-лігази і викликає сумоїлювання шляхом зв'язування із ZEB1 і ZEB2. Pc2 сумоїлює Lys347 і Lys774 у ZEB1 та Lys391 і Lys866 у ZEB2. Сумоїлювання Lys866 ZEB2 перешкоджає взаємодії з СтВР, що призводить до посилення експресії Е-кадгерину [6].

Ацетилювання й деацетилювання відіграють важливу роль у регуляції активації транскрипції, ядерної локалізації та зв'язування ДНК. Коли р300 і Р/CAF зв'язуються з N-кінцевим доменом ZEB1, ацетилюються Lys741, Lys774 і Lys775. Ацетилювання ZEB1 знижує афінність зв'язування з СтВР, підвищуючи його транскрипційну активність [6, 29]. Супресор пухлин лізнацетилтрансфераза, Тір60, взаємодіє з N-кінцем

ZEB1, що пригнічує його активність. Комплекси ремоделювання і деацетилювання нуклеосом (nucleosome remodeling and deacetylation — NuRD) містять HDAC1/2 і ДНК-зв'язувальні білки хромодоменової гелікази. Комплекс NuRD зв'язується як із ZEB1, так і з ZEB2 з NuRD-взаємодіючим мотивом, який знаходиться близько до N-кінця ZEB2 [38]. Домени ZEB1, які зв'язуються з комплексом NuRD, невідомі. Цікаво, що HDAC1/2 взаємодіє із ZEB1 і ZEB2. Комплекс HDAC1/2 і ZEB1 індукує пригнічення експресії Е-кадгерину [39]. Хоча було показано, що HDAC1/2 взаємодіє з ZEB2 через зв'язування з Arg22, цей процес впливає лише на диференціювання шваннівських клітин під час мієлінізації. Отже, потрібні подальші дослідження індукції ЕМТ через HDAC1/2 і ZEB2 [6, 39].

Широко відомо, що взаємодія між ZEB і членами родини мікроРНК-200 формує подвійну негативну петлю зворотного зв'язку і значною мірою впливає на сигнальні шляхи, пов'язані з ЕМТ. Сімейство мікроРНК — це пухлиносупресивна група, яка складається з кластерів мікроРНК-200с/141 і мікроРНК-200а/200б/429. МікроРНК-200 можуть впливати на експресію ZEB1 і/або ZEB2 у багатьох типах раку. У гліомах мікроРНК-200с, а також мікроРНК-141 можуть пригнічувати ріст і міграцію клітин гліоми, впливаючи на ZEB1 [40].

### Інші механізми дії та регуляції ZEB1

Відомо, що індукований гіпоксією фактор 1 альфа (HIF-1 $\alpha$ ) сприяє розвитку ЕМТ у кількох типах пухлин шляхом модуляції кількох генів, асоційованих з ЕМТ. Як транскрипційний фактор, HIF-1 $\alpha$  регулює активність низхідних генів шляхом зв'язування елемента відповіді на гіпоксію (HRE — hypoxia response element) у їхніх промоторних регіонах. Наприклад, HIF-1 $\alpha$  здатний трансактивувати MMP9 при PM3. У HCC він активує Snail, пригнічуючи експресію Е-кадгерину. Крім того, HIF-1 $\alpha$  конкурує з транскрипційним фактором 4 (TCF4) за пряме зв'язування з  $\beta$ -катеніном, посилюючи ЕМТ при колоректальному раку [41].

Було показано, що надмірна експресія HIF-1 $\alpha$  сприяє ЕМТ, клітинній інвазії, міграції *in vitro* та *in vivo*. HIF-1 $\alpha$  безпосередньо зв'язується з проксимальним промотором ZEB1 через HRE-3-сайти, збільшуючи трансактивність і експресію ZEB1. Інгібування ZEB1 скасовувало HIF-1 $\alpha$ -індукований ЕМТ і клітинну інвазію. Експресія HIF-1 $\alpha$  сильно корелювала з кількістю ZEB1 у нормальному колоректальному епітелії, а також первинній пухлині й метастатичних тканинах колоректального раку. Як HIF-1 $\alpha$ , так і ZEB1 були позитивно асоційовані з віментином і негативно пов'язані з експресією Е-кадгерину. Ці дані показують, що HIF-1 $\alpha$  посилює ЕМТ і метастази шляхом зв'язування з промотором ZEB1. HIF-1 $\alpha$  і ZEB1 розглядаються як важливі туморогенні фактори, й отримані результати демонструють, що ZEB1 є низхідною ланкою щодо HIF-1 $\alpha$ , а це свідчить про новий молекулярний механізм для HIF-1 $\alpha$ -залежної індукції ЕМТ і метастазування [41].

Теломераза — це зворотна транскриптаза, яка містить власні матриці й підтримує довжину теломер шляхом синтезу теломерних повторів ДНК. Отже, те-

ломераза підтримує стабільність хромосом і сприяє іморталізації клітин. Показано, що hTERT інтенсивно експресується в більшості видів раку людини, а індукція експресії і активації hTERT є передумовою клітинної іморталізації та злоякісності. Дослідження свідчать, що hTERT сприяє інвазії пухлини й метастазуванню при деяких типах раку і що hTERT сприяє ЕМТ через сигнальний шлях Wnt. ZEB1 регулюється кількома факторами, які включають p53, мікроРНК, убіквітинлігазу і Wnt. ZEB1 може безпосередньо зв'язуватися з ділянкою E-box промотора E-кадгерину, інгібуючи його експресію та стимулюючи ЕМТ. Також ZEB1 пригнічує експресію E-кадгерину через залучення транскрипційного активатора Brg1 (ATP-dependent chromatin remodeler SMARCA4), а інгібування взаємодії ZEB1-Brg1 може значно зменшити пригнічення експресії E-кадгерину. Виявили, що ZEB1 рекрутує hTERT і зв'язується з промотором E-кадгерину, гальмуючи його експресію. Ключовий фактор ЕМТ, E-кадгерин, є прямою мішенню комплексу ZEB1/hTERT. Експерименти *in vitro* та *in vivo* продемонстрували, що hTERT сприяє інвазії пухлини і метастазам через взаємодію з ZEB1 [42].

Знижені рівні ZO-1 і клаудину-1 підсилюють міграцію та інвазію пухлини як *in vitro*, так і *in vivo* шляхом таргетування їхніх низхідних факторів FAK і Paxillin. Периферичний білок (ZO-1 — білок, що закріплює бляшку) та інтегральний трансмембранний білок (клаудин-1) є важливими компонентами щільного з'єднання, які запобігають міграції пухлинних клітин. Виявили новий механізм, що регулює експресію ZO-1 і клаудину-1 в клітинах раку, опосередкований ZIP4, мембранним імпортером цинку. ZIP4/ZEB1-залежний механізм контролює експресію ZO-1 і шлях клаудину-1, який активує міграційні й інвазивні процеси через таргетування генів FAK і Paxillin, що розташовані нижче в регуляторному ланцюгу. Ці клітинні події характеризуються втрапою E-кадгерину, ZO-1, клаудину-1 і збільшенням мезенхімальних маркерів, таких як N-кадгерин, віментин, і факторів транскрипції, таких як ZEB1. Генетична інактивація ZIP4 пригнічувала міграцію та інвазію при раку підшлункової залози, але посилювала експресію ZO-1 і клаудину-1. І навпаки, надмірна експресія ZIP4 сприяла міграції та інвазії, посилювала експресію ZEB1 і знижувала регуляцію вищезгаданих епітеліальних генів [43].

Вивчали функцію та механізм дії IGFBP2 (insulin-like growth factor binding protein 2) при НСС. Експресія IGFBP2 посилювалася в тканинах НСС, передбачала гірший прогноз і була пов'язана із сильним метастатичним потенціалом. Виснаження IGFBP2 значно пригнічувало проліферацію, міграцію та інвазію клітин НСС, тоді як надмірна експресія IGFBP2 викликала зворотні процеси. Основні механізми включали опосередковану IGFBP2 ядерну локалізацію p65, активацію ядерного фактора каппа В (NF-κB) і транскрипції ZEB1 через зв'язування з промотором гена. Це дослідження вперше ідентифікує IGFBP2 як нову терапевтичну мішень при НСС, що активує сигнальну вісь NF-κB/ZEB1 і сприяє генезу НСС [44].

Ламінін γ2 інтенсивно експресується в різних пухлинах, і його висока експресія корелює з розвитком і прогресуванням раку. Виявили, що більш висока експресія ламініну суттєво корелює з поганою виживаністю в когорті потрійно-негативного раку молочної залози. Функціональна характеристика показала, що ламінін γ2 сприяє клітинній проліферації та міграційній здатності клітинних ліній TNBC за допомогою посилення експресії CD44. Крім того, ламінін відігравав онкогенну роль через модулювання експресії маркерів ЕМТ. Було підтверджено, що мішенню ламініну був ZEB1, що сприяло його транскрипції. Цікаво, що ламінін регулював міграцію клітин через сигнальний шлях STAT3.

Отже, мішенню ламініну є ZEB1 через активацію сигнального шляху CD44/STAT3, що сприяє проліферації та міграції клітин TNBC і свідчить про те, що ламінін γ2 може бути потенційною терапевтичною мішенню [45].

Останні дослідження показали роль родини ZEB у проліферації пухлинних клітин та індукуванні резистентності до терапії. ZEB1/2 здатні суттєво сприяти проліферації та життєздатності ракових клітин. Вони посилюють міграцію та інвазію клітин раку простати (РП) шляхом індукції ЕМТ. Надмірна експресія ZEB1 і ZEB2 пов'язана з поганим прогнозом РП. Підвищення регуляції ZEB1 і ZEB2 відбувається під час прогресування РП і може забезпечити стійкість ракових клітин до терапії. PRMT1 (Protein arginine methyltransferase 1), SMAD2 і некодуєчі РНК можуть функціонувати як висхідні медиатори сімейства ZEB, а Vax, Bcl-2, MRP1, N-кадгерин і E-кадгерин можна розглядати як низхідні мішені ZEB при РП [46].

Респонсивний ген гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) (THRSP — Thyroid hormone responsive gene) відомий тим, що регулює реакцію на тиреоїдні гормони, але його експресія корелює з різними наслідками при деяких видах раку. Тканини НСС мали знижену експресію THRSP порівняно з прилеглими здоровими тканинами. Крім того, пацієнти зі зниженою експресією білка і мРНК THRSP демонстрували гірші результати. Нокдаун THRSP призводив до посилення клітинного росту, міграції та інвазії клітин НСС, а його надмірна експресія мала протипухлинний ефект *in vivo* та *in vitro*. Виявили, що підвищена експресія THRSP пригнічує гепатоцелюлярний канцерогенез шляхом інгібування процесу ЕМТ, діючи на сигнальний шлях ERK/ZEB1 [47].

Нещодавні дослідження показали, що гліколіз може підтримувати метастазування шляхом зниження значення рН мікрооточення пухлини, сприяючи генерації АТФ і впливаючи на сигнальні шляхи. Інгібування ферментів гліколізу призводить до зменшення інвазії ракових клітин і метастазування, що вказує на критичну роль гліколізу в цих біологічних подіях. Був ідентифікований новий механізм за участю ZEB1 у сприянні НСС шляхом активації транскрипції фосфофруктокінази-1 і встановлений прямий зв'язок ZEB1 із стимулюванням гліколізу та ефекту Варбурга [48]. Припускають, що інгібування транскрипційної активності ZEB1 щодо фосфофруктокінази-1 може бути потенційною стратегією для терапії НСС.

ZEB1 бере участь у модулюванні метаболічного перепрограмування НСС. Виявили значні зміни численних метаболітів у шляху синтезу серину (SSP), які можуть бути відновлені при надмірній експресії ZEB1. SSP є похідним шляхом при гліколізі, який охоплює 3 важливі реакції, що здійснюються ферментами: фосфогліцератдегідрогеназою, фосфосеринамінотрансферазою та фосфосеринфосфатазою [37].

Імунна система регулюється шляхом активації шляхів та інгібіторних контрольних точок, які визначають баланс між імунним захистом і толерантністю. Пухлинні клітини можуть індукувати такі контрольні точки, щоб уникнути руйнування імунною системою. Експресовані PD-L1 на ракових клітинах взаємодіють з PD1 на Т-клітинах, пригнічуючи їх активацію та таргетування ракових клітин. ЕМТ керується факторами транскрипції, залежними від TGF- $\beta$ 1, і ключем до цього процесу в злоякісних пухлинах є ZEB1, який стимулює інвазію пухлинних клітин [49]. Відповідно сигналінг TGF- $\beta$ 1, який контролює ЕМТ, також пов'язаний з резистентністю до терапії. Було показано, що ЕМТ індукуює експресію PD-L1 на лініях ракових клітин, а високі рівні PD-L1 пов'язані з резистентністю до імунотерапії [50].

На моделі мишачої аденокарциноми легенів (АС) отримані докази того, що індукція ZEB1 у середовищі, збагаченому TGF- $\beta$ 1, в інвазивних клітинах пов'язує обидва ці шляхи стійкості до імунотерапії. Відомо, що PD-L1 обмежується вторгненням у клітини АС. Використовуючи мутацію ZEB1, нокдаун і надмірну експресію, показали, що ZEB1 необхідний для утворення PD-L1. Крім того, продемонстровано, що ZEB1 індукуює CD47 (integrin associated protein) в інвазивних клітинах. CD47 може зв'язувати Sirpa і Tsp1 на макрофагах і запускати SHP2-залежний шлях, який регулює фагоцитоз. ZEB1-індукція CD47 також керує M2-поляризацією прилеглих макрофагів, відкриваючи шлях для такої ж поляризації макрофагів, асоційованих з пухлиною (TAM), у пухлинах, обмежений мікрооточенням навколо інвазивних клітин. M2-поляризовані TAM, які пригнічують міграцію та активацію Т-клітин, також можуть спричинити стійкість до імунотерапії. Тому важливим питанням є те, як ЕМТ інвазивних ракових клітин пов'язаний з резистентністю до терапії та подіями, що викликають M2 поляризацію TAM. Отримані дані свідчать, що ZEB1 пов'язує ці два шляхи резистентності, оскільки він необхідний для експресії PD-L1 на інвазивних клітинах раку, а також індукуює CD47 на цих клітинах, що керує M2 поляризацією TAM. Репрограмування мікрооточення навколо інвазивних клітин захищає їх від ворожого запального середовища, що оточує пухлини [51].

Виявили, що члени сімейства факторів транскрипції Ets (E26 transformation-specific) Ets1 і Ets2 сприяють активації Snail та ZEB1/2. Індукція Snail TGF- $\beta$  і активним Ras суттєво інгібується за допомогою siРНК проти Ets1 і Ets2, крім того, siРНК також знижують конститутивну експресію Snail і ZEB1/2 у ракових клітинах. Дослідження кількох альтернативно сплайсованих варіантів Ets1 виявило, що p54-Ets1, який включає

екзон VII, але не p42-Ets1, без цього екзону регулює експресію факторів транскрипції ЕМТ, а це свідчить, що Ets1 є важливою молекулою для регуляції Snail і ZEB1/2, а отже, прогресування раку через посттрансляційну модифікацію домену екзону VII [52].

## ZEB1 і метастази при карциномах щитоподібної залози

Найважливішим завданням, яке стоїть перед ендокринними хірургами, є пошук специфічних маркерів метастазування. Кількість таких маркерів налічує вже кілька десятків, але досі важко визначити, чи будуть утворюватися метастази при карциномах ЩЗ, а також передбачити розвиток радіоїодрезистентності метастазів. За нашими даними, маркерами, які можуть свідчити про агресивність і метастатичний потенціал пухлини, є ядерний антиген клітин, що проліферують (PCNA) [53, 54], експресія рідкісної ізоформи рибосомальної кінази p70S6K — p60S6K [55] і експресія ZEB1 у плазмі й клітинах крові. Так, кількість ZEB1 у мононуклеарах крові хворих на папілярну карциному (ПК) становила  $0,369 \pm 0,083$  нг/мкг білка, що вірогідно не відрізнялось від контролю ( $0,347$  нг/мкг), у той час як у хворих на ПК з метастазами кількість транскрипційного фактора була в понад 2 рази більшою —  $0,799 \pm 0,084$ . У плазмі крові хворих на ПК кількість ZEB1 становила  $0,928 \pm 0,121$  нг/мл (контроль, здорові особи —  $0,576$  нг/мл), тоді як у хворих на ПК з метастазами кількість ZEB1 була  $1,548 \pm 0,254$  нг/мл. Особливу цінність останнім даним надає той факт, що ці показники можна отримати в доопераційному періоді тестуванням крові хворих.

Дослідження інших авторів показали, що активація ЕМТ тісно пов'язана з прогресуванням ПК та інвазією. Був проведений аналіз зразків ПК і відповідних нормальних зразків ЩЗ, щоб дослідити диференціально експресовані гени (ДЕГ). Ідентифікували 244 гени (183 — з підвищеною регуляцією та 61 — зі зниженою регуляцією), пов'язані з прогнозом ДЕ-ЕПГ (гени, що беруть участь у ЕМТ). Отже, у ПК 244 ДЕ-ЕПГ мають стосунок до кількох основних онкогенних процесів [56].

Bcl-2-асоційований атаноген 3 (BAG3) впливає на численні клітинні функції, включно з проліферацією, апоптозом, клітинною адгезією, інвазією та автофагією. Продемонстрована нова роль BAG3, причетного до ЕМТ, але механізми його дії не з'ясовані. Показано, що нокдаун BAG3 індукував ЕМТ і посилював міграцію та інвазивність клітин раку ЩЗ (РЩЗ) через транскрипційну активацію ZEB1. Також виявили, що нокдаун BAG3 призвів до ядерного накопичення  $\beta$ -катеніну, який відповідає за транскрипційну активацію ZEB1. Ці результати вказують на те, що BAG3 є регулятором експресії ZEB1 при ЕМТ, регулятором метастазування у клітинах РЩЗ і потенційною мішенню для запобігання інвазії та метастазуванню клітин РЩЗ [57].

Також досліджували можливу роль мікроРНК-451a у розвитку клітин ПК ЩЗ *in vitro* та *in vivo*. Кількість мікроРНК-451a була помітно знижена в зразках ПК



порівняно з позапухлинною тканиною. Посилення регуляції miR-451a пригнічувало проліферацію клітин ПК, здатність до міграції та інвазивність клітин *in vitro*. Крім того, мікроРНК-451a пригнічувала ріст клітин ПК і легеневі метастази клітин *in vivo*, тоді як зниження кількості мікроРНК-451a викликало протилежні результати. Важливо, що мікроРНК-451a інверсивно модулювала експресію ZEB1 у клітинах ПК шляхом прямого зв'язування з 3' нетрансльованою ділянкою (UTR) ZEB1. Спостерігалась негативна асоціація рівня ZEB1 з рівнем мікроРНК-451a у тканинах ПК, і сайленсинг ZEB1 імітував супресивний вплив мікроРНК-451a на проліферацію, мобільність та інвазивні фенотипи клітин ПК. Надмірна експресія ZEB1 скасовувала інгібуєчий вплив мікроРНК-451a на клітини ПК. Загалом це дослідження показало, що мікроРНК-451a стримує ріст і метастатичні фенотипи клітин ПК через таргетування ZEB1 [58].

Експресія та активність CD73, ектонклеотидази, яка бере участь в утворенні аденозину, є важливим маркером злоякісності пухлини. Зростає кількість доказів того, що ЕМТ і аденозинергичний шлях тісно пов'язані між собою та відіграють ключову роль у розвитку раку. Тому досліджували кореляцію між CD73 і ZEB1, враховуючи їхній вплив на прогресування пухлини. Пригнічення експресії CD73 у лінії клітин ПК ШЗ3 призводить до зниження експресії білка ZEB1. Крім того, експресія CD73 і ZEB1 корелювала зі змінами в характеристиках морфології клітин, вирішальних для міграції, сприяючи збільшенню індексу полярності клітин і швидкості їх міграції. Аналіз виявив вищу експресію *NT5E* (CD73) у зразках з мутаціями *BRAF*, що супроводжується переважанням експресії сигнатур часткового ЕМТ/гібридного стану [59].

Отримані дані свідчать про зв'язок у ПК між експресією та активністю CD73 і посттранскрипційною регуляцією ZEB1 за допомогою некодуєчої РНК.

FOXЕ1 є специфічним для ШЗ3 фактором транскрипції, необхідним для її розвитку й підтримки диференційованого стану. Нещодавно був описаний сильний зв'язок між експресією FOXЕ1 і сприйнятливістю до РШЗ, але мало відомо про механізми, що лежать в основі індукованого FOXЕ1 пухлиноутворення в залозі. Експресія FOXЕ1 корелювала зі статусом диференціювання, але не здатністю до клітинної міграції. Проте експерименти з втратою та набуттям функції показали, що FOXЕ1 модулює клітинну міграцію, що свідчить про його роль у ЕМТ. Аналіз загальногеномної експресії визначив ZEB, головний індуктор ЕМТ, як передбачуваний таргетний ген FOXЕ1. Так, сайленсинг гена FOXЕ1 зменшував експресію ZEB1, тоді як його надмірна експресія збільшувала транскрипційну активність ZEB1. Було виявлено, що FOXЕ1 безпосередньо взаємодіє з промотором ZEB1. Нарешті, сайленсинг ZEB1 зменшував міграцію та інвазивність пухлинних клітин ШЗ3, вказуючи на його важливість у метастазах пухлин ШЗ3. Отже, ZEB1 є реальною мішенню FOXЕ1 у клітинах РШЗ, що дає нове уявлення про роль FOXЕ1 у регуляції клітинної міграції та інвазії при РШЗ [60].

Кільцеві РНК (circРНК) — це новий тип РНК, який, на відміну від лінійних РНК, утворює структуру ковалентно замкнутої петлі без 5'-кепа або 3'-полі-А хвоста. Є багато доказів того, що circRNA беруть участь у регуляції різноманітних патофізіологічних процесів, включно з проліферацією клітин, апоптозом, метастазами й прогресуванням раку. CircРНК VANGGL1 (circ-VANGGL1), отримана з двох екзонів гена *Vangogh-like 1* (VANGGL1), раніше була ідентифікована як онкоген [61].

Кільцеві РНК (circRNA) часто абераційно експресуються в пухлинах людини, а також відіграють важливу регуляторну роль у патогенезі ПК ШЗ3. Вивчення картини експресії та біологічної ролі circVANGGL1 у ПК показало, що circVANGGL1 була надекспресована в пухлинних зразках людини. Крім того, її висока експресія була тісно пов'язана з несприятливими клінічними параметрами пацієнтів з ПК. Експерименти *in vitro* показали, що нокдаун circVANGGL1 за допомогою siРНК пригнічував міграцію, проліферацію, ЕМТ та інвазію клітин ПК, тоді як надмірна експресія викликала протилежні ефекти. Крім того, показано, що circVANGGL1 може взаємодіяти з мікроРНК-194 безпосередньо в ПК і регулювати функцію ZEB1. Інгібування мікроРНК-194 помітно скасовує ефекти нокдауну circVANGGL1 у клітинах ПК. Отже, отримані результати надають переконливі докази того, що circVANGGL1 може проявляти онкогенний вплив на ПК, регулюючи вісь miR-194/ZEB1 [61].

Розвинутий РП стійкий до звичайних методів лікування, і висока частота рецидивів пов'язана з високим рівнем метастазування. РСК вважаються відповідальними за це через їхню здатність до самовідновлення й диференціації в інші типи клітин. ZEB1 асоціюється з активацією кількох механізмів, які призводять до стійкості до лікування. Оскільки останні дані показали, що РСК можуть походити від інших клітин під час ЕМТ, було висунуто гіпотезу, що зниження експресії ZEB1 у клітинних лініях РП може повернути деякі властивості, пов'язані з РСК. Було виявлено, що в клітинах з нокдауном ZEB1 рівні експресії маркерів фенотипу РСК (CD44, CD133 і SOX2) були знижені порівняно з контролем. Крім того, такі клітини демонстрували меншу здатність утворювати простатосфери й генерувати колонії. І насамкінець стабільне пригнічення ZEB1 змінило властивості РСК у клітинних лініях РП. Оскільки ZEB1 асоціюється зі злоякісністю, резистентністю до терапії та фенотипом РСК у клітинних лініях РП, таргетування ZEB1 може бути ключовим фактором для викорінення РСК і поліпшення прогнозу пацієнтів із прогресуючим РП [62].

## Висновки

1. ZEB1 знаходиться в авангарді транскрипційних факторів, які беруть участь у контролі ЕМТ, і сприяє переміщенню й дифузії пухлинних клітин, стовбуровості клітин, резистентності до лікування, метастазуванню й уникненню імунної реакції.

2. ZEB1 є ключовим регулятором ЕМТ і метастазування й асоціюється з утворенням ракових стовбурових клітин і резистентністю до терапії для багатьох

видів раку, у тому числі папілярної карциноми щито-подібної залози.

3. ZEB1 може бути найважливішим маркером інвазивності пухлин. Доопераційне дослідження його рівня в клітинах і плазмі крові при карциномах ЩЗ може допомогти у визначенні об'єму хірургічного втручання та подальшої терапії радіоїодом.

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

**Внесок авторів.** Тронько М.Д. — ідея роботи, редагування статті; Зінич П.П., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І. — участь в експериментах, написання й оформлення статті.

## Список літератури

1. Welch DR, Hurst DR. Defining the Hallmarks of Metastasis. *Cancer Res.* 2019 Jun 15;79(12):3011-3027. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0458.
2. Zinich PP, Pushkarev VM, Bolgov MYu, Guda BB, Pushkarev VV. Molecular mechanisms of the formation of metastases. Markers of metastasis in thyroid carcinoma (review literary). *Endokrynologia.* 2020;25(3):249-264. Ukrainian. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.227.
3. Emon B, Bauer J, Jain Y, Jung B, Saif T. Biophysics of Tumor Microenvironment and Cancer Metastasis — A Mini Review. *Comput Struct Biotechnol J.* 2018 Jul 27;16:279-287. doi: 10.1016/j.csbj.2018.07.003.
4. Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. *Cell.* 2016 Jun 30;166(1):21-45. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.028.
5. Liao TT, Yang MH. Revisiting epithelial-mesenchymal transition in cancer metastasis: the connection between epithelial plasticity and stemness. *Mol Oncol.* 2017 Jul;11(7):792-804. doi: 10.1002/1878-0261.12096.
6. Kang E, Seo J, Yoon H, Cho S. The Post-Translational Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transition-Inducing Transcription Factors in Cancer Metastasis. *Int J Mol Sci.* 2021 Mar 30;22(7):3591. doi: 10.3390/ijms22073591.
7. Roche J. The Epithelial-to-Mesenchymal Transition in Cancer. *Cancers (Basel).* 2018 Feb 16;10(2):52. doi: 10.3390/cancers10020052. Erratum in: *Cancers (Basel).* 2018 Mar 19;10(3):E79. doi: 10.3390/cancers10030079.
8. Varun BR, Ramani P, Arya I, Palani J, Joseph AP. Epithelial-mesenchymal transition in cancer stem cells: Therapeutic implications. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2023;27:359-63.
9. Santarosa M, Maestro R. The Autophagic Route of E-Cadherin and Cell Adhesion Molecules in Cancer Progression. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 16;13(24):6328. doi: 10.3390/cancers13246328.
10. Drápela S, Bouchal J, Jolly MK, Culig Z, Souček K. ZEB1: A Critical Regulator of Cell Plasticity, DNA Damage Response, and Therapy Resistance. *Front Mol Biosci.* 2020 Mar 19;7:36. doi: 10.3389/fmolb.2020.00036.
11. Krebs AM, Mitschke J, Lasierra Losada M, Schmalhofer O, Boerries M, Busch H, et al. The EMT-activator Zeb1 is a key factor for cell plasticity and promotes metastasis in pancreatic cancer. *Nat Cell Biol.* 2017 May;19(5):518-529. doi: 10.1038/ncb3513.
12. Caramel J, Ligier M, Puisieux A. Pleiotropic Roles for ZEB1 in Cancer. *Cancer Res.* 2018 Jan 1;78(1):30-35. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2476.
13. Zheng X, Dai F, Feng L, Zou H, Feng L, Xu M. Communication Between Epithelial-Mesenchymal Plasticity and Cancer Stem Cells: New Insights Into Cancer Progression. *Front Oncol.* 2021 Apr 21;11:617597. doi: 10.3389/fonc.2021.617597.
14. Berenguer J, Celià-Terrassa T. Cell memory of epithelial-mesenchymal plasticity in cancer. *Curr Opin Cell Biol.* 2021 Apr;69:103-110. doi: 10.1016/j.ceb.2021.01.001.
15. Haerink J, Goossens S, Berx G. The epithelial-mesenchymal plasticity landscape: principles of design and mechanisms of regulation. *Nat Rev Genet.* 2023 Sep;24(9):590-609. doi: 10.1038/s41576-023-00601-0.
16. Li R, Ong SL, Tran LM, Jing Z, Liu B, Park SJ, et al. Chronic IL-1 $\beta$ -induced inflammation regulates epithelial-to-mesenchymal transition memory phenotypes via epigenetic modifications in non-small cell lung cancer. *Sci Rep.* 2020 Jan 15;10(1):377. doi: 10.1038/s41598-019-57285-y.
17. Wang R, Yan Z. Cancer spreading patterns based on epithelial-mesenchymal plasticity. *Front Cell Dev Biol.* 2024 Apr 11;12:1259953. doi: 10.3389/fcell.2024.1259953.
18. Pastushenko I, Blanpain C. EMT Transition States during Tumor Progression and Metastasis. *Trends Cell Biol.* 2019 Mar;29(3):212-226. doi: 10.1016/j.tcb.2018.12.001.
19. Hong T, Watanabe K, Ta CH, Villarreal-Ponce A, Nie Q, Dai X. An Ovol2-Zeb1 Mutual Inhibitory Circuit Governs Bidirectional and Multi-step Transition between Epithelial and Mesenchymal States. *PLoS Comput Biol.* 2015 Nov 10;11(11):e1004569. doi: 10.1371/journal.pcbi.1004569.
20. Jolly MK, Tripathi SC, Jia D, Mooney SM, Celiktas M, Hanash SM, et al. Stability of the hybrid epithelial/mesenchymal phenotype. *Oncotarget.* 2016 May 10;7(19):27067-84. doi: 10.18632/oncotarget.8166.
21. Pastushenko I, Brisebarre A, Sifrim A, Fioramonti M, Revenco T, Boumahdi S, et al. Identification of the tumour transition states occurring during EMT. *Nature.* 2018 Apr;556(7702):463-468. doi: 10.1038/s41586-018-0040-3.
22. Lambert AW, Weinberg RA. Linking EMT programmes to normal and neoplastic epithelial stem cells. *Nat Rev Cancer.* 2021 May;21(5):325-338. doi: 10.1038/s41568-021-00332-6.
23. Neophytou C, Boutsikos P, Papageorgis P. Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutic Targets of Triple-Negative Breast Cancer Metastasis. *Front Oncol.* 2018 Feb 22;8:31. doi: 10.3389/fonc.2018.00031.
24. Fischer KR, Durrans A, Lee S, Sheng J, Li F, Wong ST, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is not required for lung metastasis but contributes to chemoresistance. *Nature.* 2015 Nov 26;527(7579):472-6. doi: 10.1038/nature15748.
25. Madany M, Thomas T, Edwards LA. The Curious Case of ZEB1. *Discoveries (Craiova).* 2018 Dec 31;6(4):e86. doi: 10.15190/d.2018.7.
26. Lu J, Fei F, Wu C, Mei J, Xu J, Lu P. ZEB1: Catalyst of immune escape during tumor metastasis. *Biomed Pharmacother.* 2022 Sep;153:113490. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113490.
27. Zhang Y, Xu L, Li A, Han X. The roles of ZEB1 in tumorigenic progression and epigenetic modifications. *Biomed Pharmacother.* 2019 Feb;110:400-408. doi: 10.1016/j.biopha.2018.11.112.
28. Stemmler MP, Eccles RL, Brabletz S, Brabletz T. Non-redundant functions of EMT transcription factors. *Nat Cell Biol.* 2019 Jan;21(1):102-112. doi: 10.1038/s41556-018-0196-y.
29. Park MK, Lee H, Lee CH. Post-Translational Modification of ZEB Family Members in Cancer Progression. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 1;23(23):15127. doi: 10.3390/ijms232315127.

30. Qin Y, Yu J, Zhang M, Qin F, Lan X. ZEB1 promotes tumorigenesis and metastasis in hepatocellular carcinoma by regulating the expression of vimentin. *Mol Med Rep.* 2019 Mar;19(3):2297-2306. doi: 10.3892/mmr.2019.9866.
31. Hakuno F, Takahashi SI. IGF1 receptor signaling pathways. *J Mol Endocrinol.* 2018 Jul;61(1):T69-T86. doi: 10.1530/JME-17-0311.
32. Llorens MC, Lorenzatti G, Cavallo NL, Vaglianti MV, Perrone AP, Carenbauer AL, et al. Phosphorylation Regulates Functions of ZEB1 Transcription Factor. *J Cell Physiol.* 2016 Oct;231(10):2205-17. doi: 10.1002/jcp.25338.
33. Huang Q, Zheng S, Gu H, Yang Z, Lu Y, Yu X, et al. The deubiquitinase BRCC3 increases the stability of ZEB1 and promotes the proliferation and metastasis of triple-negative breast cancer cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2024 Apr 25;56(4):564-575. doi: 10.3724/abbs.2024005.
34. Li N, Babaie-Jadidi R, Lorenzi F, Spencer-Dene B, Clarke P, Domingo E, et al. An FBXW7-ZEB2 axis links EMT and tumour microenvironment to promote colorectal cancer stem cells and chemoresistance. *Oncogenesis.* 2019 Feb 19;8(3):13. doi: 10.1038/s41389-019-0125-3.
35. Zhou Z, Zhang P, Hu X, Kim J, Yao F, Xiao Z, et al. USP51 promotes deubiquitination and stabilization of ZEB1. *Am J Cancer Res.* 2017 Oct 1;7(10):2020-2031.
36. Zhang S, Hong Z, Chai Y, Liu Z, Du Y, Li Q, et al. CSN5 promotes renal cell carcinoma metastasis and EMT by inhibiting ZEB1 degradation. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017 Jun 17;488(1):101-108. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.05.016.
37. Chan FF, Wong CM. ZEB1 Fuels Serine Metabolism to Promote HCC Metastasis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2023;16(4):646-647. doi: 10.1016/j.jcmgh.2023.07.002.
38. Bruneel K, Verstepe J, Vandamme N, Berx G. Intrinsic Balance between ZEB Family Members Is Important for Melanocyte Homeostasis and Melanoma Progression. *Cancers (Basel).* 2020 Aug 11;12(8):2248. doi: 10.3390/cancers12082248.
39. Wu LM, Wang J, Conidi A, Zhao C, Wang H, Ford Z, et al. Zeb2 recruits HDAC-NuRD to inhibit Notch and controls Schwann cell differentiation and remyelination. *Nat Neurosci.* 2016 Aug;19(8):1060-72. doi: 10.1038/nn.4322.
40. Lenda B, Żebrowska-Nawrocka M, Turek G, Balcerzak E. Zinc Finger E-Box Binding Homeobox Family: Non-Coding RNA and Epigenetic Regulation in Gliomas. *Biomedicines.* 2023 May 5;11(5):1364. doi: 10.3390/biomedicines11051364.
41. Zhang P, Sun Y, Ma L. ZEB1: at the crossroads of epithelial-mesenchymal transition, metastasis and therapy resistance. *Cell Cycle.* 2015;14(4):481-7. doi: 10.1080/15384101.2015.1006048.
42. Qin Y, Tang B, Hu CJ, Xiao YF, Xie R, Yong X, et al. An hTERT/ZEB1 complex directly regulates E-cadherin to promote epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) in colorectal cancer. *Oncotarget.* 2016 Jan 5;7(1):351-61. doi: 10.18632/oncotarget.5968.
43. Liu M, Yang J, Zhang Y, Zhou Z, Cui X, Zhang L et al. ZIP4 Promotes Pancreatic Cancer Progression by Repressing ZO-1 and Claudin-1 through a ZEB1-Dependent Transcriptional Mechanism. *Clin Cancer Res.* 2018 Jul 1;24(13):3186-3196. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0263.
44. Guo Q, Yu DY, Yang ZF, Liu DY, Cao HQ, Liao XW. IGF1R upregulates ZEB1 expression and promotes hepatocellular carcinoma progression through NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Dig Liver Dis.* 2020 May;52(5):573-581. doi: 10.1016/j.dld.2019.10.008.
45. Wang D, Keyoumu K, Yu R, Wen D, Jiang H, Liu X, et al. Extracellular matrix marker LAMC2 targets ZEB1 to promote TNBC malignancy via up-regulating CD44/STAT3 signaling pathway. *Mol Med.* 2024 May 17;30(1):61. doi: 10.1186/s10020-024-00827-6.
46. Soleymani L, Zarrabi A, Hashemi F, Hashemi F, Zabolian A, Banihashemi SM, et al. Role of ZEB Family Members in Proliferation, Metastasis, and Chemoresistance of Prostate Cancer Cells: Revealing Signaling Networks. *Curr Cancer Drug Targets.* 2021;21(9):749-767. doi: 10.2174/1568009621666210601114631.
47. Hu Q, Ma X, Li C, Zhou C, Chen J, Gu X. Downregulation of THRSP Promotes Hepatocellular Carcinoma Progression by Triggering ZEB1 Transcription in an ERK-dependent Manner. *J Cancer.* 2021 May 19;12(14):4247-4256. doi: 10.7150/jca.51657.
48. Zhou Y, Lin F, Wan T, Chen A, Wang H, Jiang B, et al. ZEB1 enhances Warburg effect to facilitate tumorigenesis and metastasis of HCC by transcriptionally activating PFKM. *Theranostics.* 2021 Apr 3;11(12):5926-5938. doi: 10.7150/thno.56490.
49. Dongre A, Weinberg RA. New insights into the mechanisms of epithelial-mesenchymal transition and implications for cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2019 Feb;20(2):69-84. doi: 10.1038/s41580-018-0080-4.
50. Chocarro de Erauso L, Zuazo M, Arasanz H, Bocanegra A, Hernandez C, Fernandez G, et al. Resistance to PD-L1/PD-1 Blockade Immunotherapy. A Tumor-Intrinsic or Tumor-Extrinsic Phenomenon? *Front Pharmacol.* 2020 Apr 7;11:441. doi: 10.3389/fphar.2020.00441.
51. Guo Y, Lu X, Chen Y, Rendon B, Mitchell RA, Cuatrecasas M, et al. Zeb1 induces immune checkpoints to form an immunosuppressive envelope around invading cancer cells. *Sci Adv.* 2021 May 21;7(21):eabd7455. doi: 10.1126/sciadv.abd7455.
52. Ichikawa MK, Endo K, Itoh Y, Osada AH, Kimura Y, Ueki K, et al. Ets family proteins regulate the EMT transcription factors Snail and ZEB in cancer cells. *FEBS Open Bio.* 2022 Jul;12(7):1353-1364. doi: 10.1002/2211-5463.13415.
53. Guda BB, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovalenko AYe, Taraschenko YM, Kovzun OI, et al. The expression and activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 and proliferating cell nuclear antigen content in normal tissue and human thyroid tumors. *SM J Endocrinol Metab.* 2015;1(1):1002. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3919531>.
54. Guda BB, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. PCNA expression as a marker of proliferation in benign and highly differentiated malignant tumors of the human thyroid gland (literature review and clinical case). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2019;15(4):339-43. doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174822.
55. Garifulin OM, Filonenko VV, Bdzhola AV, Pushkarev VV, Zinich PP, Pushkarev VM, 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.
56. Liu R, Cao Z, Pan M, Wu M, Li X, Yuan H, et al. A novel prognostic model for papillary thyroid cancer based on epithelial-mesenchymal transition-related genes. *Cancer Med.* 2022 Dec;11(23):4703-4720. doi: 10.1002/cam4.4836.
57. Meng X, Kong DH, Li N, Zong ZH, Liu BQ, Du ZX, et al. Knockdown of BAG3 induces epithelial-mesenchymal transition in thyroid cancer cells through ZEB1 activation. *Cell Death Dis.* 2014 Feb 27;5(2):e1092. doi: 10.1038/cddis.2014.32.
58. Wang Q, Shang J, Zhang Y, Zhou Y, Tang L. MiR-451a restrains the growth and metastatic phenotypes of papillary thyroid carcinoma cells via inhibiting ZEB1. *Biomed Pharmacother.* 2020 Jul;127:109901. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109901.

59. Vedovatto S, Oliveira FD, Pereira LC, Scheffel TB, Beckenkamp LR, Bertoni APS, et al. CD73 mitigates ZEB1 expression in papillary thyroid carcinoma. *Cell Commun Signal*. 2024 Feb 22;22(1):145. doi: 10.1186/s12964-024-01522-z.

60. Morillo-Bernal J, Fernández LP, Santisteban P. FOXE1 regulates migration and invasion in thyroid cancer cells and targets ZEB1. *Endocr Relat Cancer*. 2020 Mar;27(3):137-151. doi: 10.1530/ERC-19-0156.

61. Xiang Y, Wang W, Gu J, Shang J. Circular RNA VANGL1 Facilitates Migration and Invasion of Papillary Thyroid Cancer by

Modulating the miR-194/ZEB1/EMT Axis. *J Oncol*. 2022 Mar 8;2022:4818651. doi: 10.1155/2022/4818651.

62. Pérez G, López-Moncada F, Indo S, Torres MJ, Castellón EA, Contreras HR. Knockdown of ZEB1 reverses cancer stem cell properties in prostate cancer cells. *Oncol Rep*. 2021 May;45(5):58. doi: 10.3892/or.2021.8009.

Отримано/Received 26.07.2024

Рецензовано/Revised 02.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 15.10.2024 ■

#### Information about authors

Petro Zynych, PhD in Medicine, Senior Scientist, Department of Endocrine Gland Surgery, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: zynychpiter@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8890-4343

Volodymyr Pushkarev, Doctor of Biological Sciences, Senior Research Fellow, Chief Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: pushkarev.vm@gmail.com; phone: +380 (67) 230-35-20; https://orcid.org/0000-0003-0347-7771

Natalia Levchuk, PhD in Biological Sciences, Senior Scientist, Leading Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: levnaty@meta.ua; https://orcid.org/0000-0003-0482-5176

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

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

**Authors' contribution.** M.D. Tronko — idea of work and editing the manuscript; P.P. Zynych, V.V. Pushkarev, N.I. Levchuk — participation in experiments, writing and design of the manuscript.

P.P. Zynych, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, M. Tronko

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

### ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: review of literature and own data

**Abstract.** Metastases are the leading cause of death from malignant tumors. The metastatic process involves the exit of cancer cells from the primary tumor into the blood or other transport system, colonization and proliferation in a distant organ. The key process of the metastatic cascade is the epithelial-mesenchymal transition (EMT), which consists in the transformation of epithelial cells into mesenchymal, capable for migration. At the same time, epithelial markers (E-cadherin) are replaced by mesenchymal ones (N-cadherin, vimentin, fibronectin). In malignant tumors, EMT is initiated by different signaling pathways through the regulation of transcription factors (EMT-TFs) and miRNAs. Downregulation of E-cadherin expression is induced by transforming growth factor  $\beta$ , epidermal growth factor, fibroblast growth factor, and interleukin-6. Growth factors activate intracellular signaling pathways, which in turn induce several repressors of E-cadherin gene transcription, such as Snail, Slug, zinc finger E-box binding homeobox 1 (ZEB1),

ZEB2, Twist, TBX-2, and SIX. ZEB1 is the main EMT-TF of the ZEB family and is associated with cellular plasticity, dissemination, and the switch from a dormant to proliferative phenotype at distant metastatic sites and is a determinant of poorer clinical prognosis in most human cancers. ZEB1 is at the forefront of transcription factors involved in the EMT control and promotes tumor cell migration and diffusion, cell stemness, resistance to treatment, metastasizing and evasion of the immune response. Since ZEB1 is a key regulator of EMT, metastasizing is associated with cancer stem cell formation and resistance to therapy in many cancers, including papillary thyroid carcinoma. It may be an important marker of tumor invasiveness. Preoperative examination of its level in blood cells and plasma in thyroid carcinomas can help in determining the extent of surgical intervention and subsequent radioiodine therapy.

**Keywords:** papillary thyroid carcinoma; epithelial-mesenchymal transition; ZEB1

УДК 616.379-008.64-06:617.75

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1452>Бобрик М.І.<sup>1</sup>, Паньків В.І.<sup>2</sup>, Єрохович В.М.<sup>1</sup>, Юзвенко В.С.<sup>2</sup>,  
Малий Д.Ю.<sup>1</sup>, Комісаренко Ю.І.<sup>1</sup>, Мікулець Л.В.<sup>3</sup><sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин  
МОЗ України, м. Київ, Україна<sup>3</sup> Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

## Динаміка рівнів кортизолу і стану забезпеченості вітаміном D протягом повномасштабної війни в Україні у хворих на цукровий діабет 2-го типу

**Резюме. Актуальність.** Оцінка ролі гормонів стресу, рівня вітаміну D під дією довготривалого психотравмуючого чинника надає інформацію, необхідну для профілактики ускладнень цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). **Мета:** оцінити динаміку гормону стресу кортизолу і стан забезпеченості вітаміном D у хворих на ЦД2 протягом повномасштабної війни в Україні порівняно з довоєнним станом. **Матеріали та методи.** У період 2021–2024 рр. було проведено проспективне дослідження, в яке включалися пацієнти з ЦД2 і рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c)  $\geq 7\%$ , пацієнти з інсулінорезистентністю без ЦД і пацієнти без ЦД віком 19–75 років. Критеріями виключення були: ЦД2 з наявністю тяжких хронічних ускладнень, рівень HbA1c  $< 7\%$ , гострі запальні процеси, онкологічні хвороби, індекс маси тіла  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>, прийом антидепресантів, препаратів вітаміну D менше ніж за 2 місяці до дослідження. Досліджували середній рівень 25(OH)D і рівні кортизолу сироватки і кортизолу в слині щорічно впродовж 2021–2024 рр. Лабораторні дослідження виконували методами CLIA та твердофазного імуноферментного аналізу. **Результати.** У пацієнтів з ЦД2 спостерігається нижчий середній рівень вітаміну D, який знижується протягом війни: вірогідно нижчий рівень у 2023 і 2024 рр. порівняно з 2021 р. У людей без ЦД середній рівень вітаміну D протягом років війни також знижується, але загалом перебуває на більш високому рівні, у межах недостатності. У 2024 році середній рівень вітаміну D у цієї категорії хворих збільшився, що свідчить про більш активне медикаментозне втручання. При визначенні динаміки кортизолу в сироватці у пацієнтів без ЦД у 2024 році спостерігається наступне. Вміст кортизолу в крові вірогідно вищий, ніж до війни, а у пацієнтів з ЦД2 був найвищим у 2022 році з поступовою тенденцією до зниження у 2023 р. і поверненням до росту середнього рівня у 2024 році. У цій групі пацієнтів різниця між показниками невірогідна. При визначенні динаміки кортизолу в слині спостерігаємо ріст середнього рівня протягом війни у пацієнтів без ЦД і ріст середнього рівня протягом війни з піком у 2023 році у пацієнтів з інсулінорезистентністю без ЦД. У пацієнтів з ЦД2 спостерігається підвищення кортизолу протягом війни, яке було наявне й до її початку. Найнижчий рівень спостерігався в цій групі пацієнтів у 2022 році. **Висновки.** У пацієнтів з ЦД2 протягом війни порівняно з довоєнним періодом спостерігається стабільно підвищений рівень кортизолу в слині, у людей без ЦД спостерігається вірогідний ріст середнього рівня кортизолу у слині протягом війни порівняно з довоєнним. Рекомендується вплив на зниження рівня інсулінорезистентності: модифікація способу життя, підтримання адекватного рівня вітаміну D.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; кортизол сироватки; кортизол слини; вітамін D; 25(OH)D; стрес; воєнний стан

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2024

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2024

Для кореспонденції: Бобрик Марина Іванівна, кандидат медичних наук, доцент, кафедра ендокринології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: 101mib@gmail.com; тел.: +380 (67) 445-78-75

For correspondence: Maryna Bobryk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: 101mib@gmail.com; phone: +380 (67) 445-78-75

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

## Вступ

В умовах російсько-української повномасштабної війни, яка супроводжується значними стресами, тривожною напругою, як індивідуальною, так і в суспільстві загалом, особливої актуальності набуває тема оцінки ролі гормонів стресу, їхньої динаміки протягом періоду довготривалої дії психотравмуючого чинника у пацієнтів з хронічною ендокринною патологією — цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) [1].

Оскільки пацієнти з ЦД2 є групою ризику дефіциту вітаміну D, а спосіб життя українського населення під час пандемії COVID-19, а з 2022 року — повномасштабної війни змінився в бік меншого перебування на свіжому повітрі через часті повітряні тривоги і необхідність користуватися укриттями, актуальною є оцінка рівня забезпеченості вітаміном D на третьому році війни [2, 3].

Для формування правильної реакції організму на гострий і хронічний стрес необхідне включення адаптаційного механізму. Його реалізація здійснюється шляхом змін функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. А збір в її роботі лежить в основі патогенезу психологічних, психосоматичних ускладнень, погіршення перебігу ЦД2 [4, 5]. Які саме порушення виникають з боку секреції кортизолу в стані хронічного стресу, який ступінь вираженості змін кортизолу при стані інсулінорезистентності (ІР), чи можемо спостерігати виснаження кори надниркових залоз — дані літератури неоднозначні [6–8].

У дослідженнях згадують про визначення кортизолу сироватки, волосся і слини та їхній зв'язок при підвищенні концентрацій з метаболічним синдромом (МС) [9]. Рівень кортизолу волосся дослідили у жінок з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР). При цьому продемонстрована довготривала гіперкортизолемія, що було пов'язано із ПТСР, адже підвищений рівень кортизолу спостерігався не лише через вплив самої травми [10].

Кортизол, визначений у волоссі, може слугувати для оцінки майбутніх метаболічних ризиків, зокрема серцево-судинних [11, 12]. Обмеженням досліджень, у яких застосоване визначення кортизолу в волоссі, є набагато нижча точність, ніж мають дослідження кортизолу у вигляді одноточкових визначень у сироватці, слині або сечі [13, 14].

Актуальним є питання недостатнього забезпечення вітаміном D у пацієнтів з ЦД2: чи може D-дефіцит бути чинником ризику переходу предіабету у маніфестний ЦД2. У низці наукових робіт згадується про зв'язок D-дефіциту з патогенетичними механізмами розвитку ЦД2, чутливістю периферичних тканин до інсуліну [15, 16]. Вчасна діагностика, правильний терапевтичний підхід до наших пацієнтів з ЦД2 дозволять не тільки уникнути небезпечних ускладнень ЦД2 і психологічних розладів, а й значною мірою поліпшити якість життя пацієнтів.

**Мета:** оцінити динаміку гормону стресу кортизолу і стан забезпеченості вітаміном D у хворих на цукровий діабет 2-го типу протягом повномасштабної війни в Україні порівняно з довоєнним станом.

## Матеріали та методи

У період 2021–2024 рр. було проведено проспективне дослідження, в яке включалися пацієнти з ЦД2

і рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c)  $\geq 7\%$ , пацієнти з ІР без ЦД і пацієнти без ЦД і ІР віком 19–75 років.

Критеріями виключення були: ЦД2 з наявністю тяжких хронічних ускладнень, рівень HbA1c  $< 7\%$ , гострі запальні процеси, онкологічні хвороби, індекс маси тіла  $\geq 40$  кг/м<sup>2</sup>, прийом антидепресантів, препаратів вітаміну D менше ніж за 2 місяці до дослідження.

У рамках дослідження обстежено на стан забезпеченості вітаміном D 782 пацієнти з ЦД2 (група 1) віком 19–75 років з різних регіонів України. У групи порівняння були включені 2061 пацієнт з ІР без ЦД (група 2) і 2136 пацієнтів без ЦД і ІР (група 3). Групи були порівнянні за віком та статтю. Середній вік у досліджуваній групі становив  $41,0 \pm 4,5$  року, у групах порівняння: у групі 2 —  $42 \pm 6$  років; у групі 3 —  $41,0 \pm 5,5$  року.

Серед пацієнтів, обстежених на стан забезпеченості вітаміном D, рівень кортизолу у сироватці визначили у 322 пацієнтів з ЦД2, у 363 пацієнтів з ІР без ЦД і у 508 пацієнтів без ЦД і ІР. Кортизол у слині визначили у 357 пацієнтів з ЦД2, у 594 пацієнтів з ІР без ЦД і у 677 пацієнтів без ЦД і ІР.

Обстеження на кортизол сироватки, кортизол слини і рівень 25-гідроксिवітаміну D — 25(OH)D — проводилося щорічно. Формувалися результати середніх рівнів 25(OH)D, кортизолу сироватки і кортизолу слини за 2021–2024 рр. у трьох групах пацієнтів. Порівняння середніх значень проводили у всіх групах.

У статистичній оцінці результатів використані наступні методи і критерії: для порівняння використано критерій Крускала — Уолліса, апостеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна. Статистичні підрахунки проводилися за допомогою програми Statistical software EZR v. 1.54 (graphical user interface for R statistical software version 4.0.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Лабораторна оцінка забезпеченості вітаміном D проводилася зранку натще за допомогою дослідження 25-гідроксикальциферолу, яке виконували методом CLIA, хемілюмінесцентного імуноаналізу. Визначення кортизолу в сироватці проводили до 8.00 ранку натще за допомогою методу хемілюмінесцентного імуноаналізу, визначення кортизолу в слині проводили у нічний час — о 24.00 ( $\pm 1$  год) методом твердофазного імуноферментного аналізу.

## Результати

В обстежених пацієнтів трьох груп (досліджуваної і груп порівняння) виявили вірогідну різницю результатів середніх рівнів 25(OH)D. А саме, у групі 3 виявлено зниження рівня 25(OH)D у 2022 та 2023 рр. порівняно з 2021 та 2024 рр. ( $p < 0,05$ ). Для групи 2 виявлено зниження рівня 25(OH)D у 2022 р. порівняно з 2021 та 2024 рр. Для групи 1 середній рівень 25(OH)D у 2023 та у 2024 рр. знижений порівняно з 2021 р. ( $p < 0,05$ ) (табл. 1).

При порівнянні середніх рівнів кортизолу в сироватці у групах пацієнтів з ІР без ЦД і ЦД2 у 2021–2024 рр. не було виявлено відмінностей середнього рівня кортизолу сироватки між групами. У групі пацієнтів без ЦД і ІР відмінність від рівнів 2021 р. статистично значуща, рівень виріс,  $p < 0,05$  (табл. 2).

При порівнянні середніх рівнів кортизолу в слині у пацієнтів без ЦД і ІР, пацієнтів з ІР без ЦД і пацієнтів з ЦД2 у 2021–2024 рр. виявлено підвищення ( $p < 0,05$ ) середнього рівня кортизолу в слині у 2023 і 2024 рр. порівняно з показниками 2021 та 2022 рр. для груп пацієнтів без ЦД і ІР та пацієнтів з ІР без ЦД (табл. 3).

## Обговорення

За останні роки війни кількість психопатологічних розладів серед українців неухильно зростає [3]. Однією з причин вважають можливий ріст гіперкортизолемії у нашого населення. Ця гіпотеза підтвердилася в нашому

дослідженні, але не для всіх груп пацієнтів. У групі пацієнтів без ЦД і ІР спостерігається вірогідно вищий рівень кортизолу на третьому році війни, ніж у пацієнтів з ЦД2.

При визначенні динаміки кортизолу в сироватці у пацієнтів без ЦД і ІР у 2024 році він вірогідно вищий, ніж до війни, а у пацієнтів з ЦД2 був найвищим у 2022 році, з поступовою тенденцією до зниження у 2023-му і поверненням до росту середнього рівня у 2024 році, однак в цій групі пацієнтів різниця між показниками невірогідна.

Тому ми робимо висновок, що явище «синдрому виснаження надниркових залоз» на третьому році війни ми не спостерігаємо як у пацієнтів з ЦД2, так і без ЦД.

**Таблиця 1. Порівняння середніх рівнів 25(OH)D у пацієнтів без ЦД і ІР, пацієнтів з ІР без ЦД і пацієнтів з ЦД2 у період 2021–2024 рр.**

Середній рівень 25(OH)D, нмоль/л, Me (Q <sub>I</sub> –Q <sub>III</sub> )				
Пацієнти без ЦД і ІР				
2021 (n = 528)	2022 (n = 353)	2023 (n = 561)	2024 (n = 694)	p
77,25 (60,05–97,3) <sup>2,3</sup>	67,1 (55,0–84,6) <sup>1,4</sup>	69,5 (53,4–88,9) <sup>1,4</sup>	75,2 (56,2–96,4) <sup>2,3</sup>	< 0,001
Пацієнти з ІР без ЦД				
2021 (n = 543)	2022 (n = 379)	2023 (n = 559)	2024 (n = 580)	p
62,1 (47,45–81,37) <sup>2</sup>	56,7 (46,12–71,85) <sup>1</sup>	59,4 (44,1–76,5)	61,3 (44,6–80,7)	0,009
Пацієнти з ЦД2				
2021 (n = 187)	2022 (n = 160)	2023 (n = 213)	2024 (n = 222)	p
67,2 (46,9–84,475) <sup>3,4</sup>	56,9 (47,65–72,5)	56,1 (40,5–72,425) <sup>1</sup>	54,3 (39,9–74,9) <sup>1</sup>	0,013

Примітки: для порівняння використано критерій Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна: <sup>1</sup> — відмінність від групи 2021 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> — відмінність від групи 2022 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> — відмінність від групи 2023 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> — відмінність від групи 2024 статистично значуща,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 2. Порівняння середніх рівнів кортизолу сироватки у пацієнтів без ЦД і ІР, пацієнтів з ІР без ЦД і пацієнтів з ЦД2 у період 2021–2024 рр.**

Середній рівень кортизолу сироватки, мкг/дл, Me (Q <sub>I</sub> –Q <sub>III</sub> )				
Пацієнти без ЦД і ІР				
2021 (n = 154)	2022 (n = 82)	2023 (n = 108)	2024 (n = 164)	p
12,75 (10,3–17,3) <sup>4</sup>	14,7 (11,05–18,25)	13,4 (10,35–19,75)	15,6 (11,4–21,0) <sup>1</sup>	0,005
Пацієнти з ІР без ЦД				
2021 (n = 114)	2022 (n = 49)	2023 (n = 98)	2024 (n = 102)	p
12,5 (9,975–18,375)	16 (10,250–21,175)	13,85 (9,6–19,6)	15,1 (10,9–19,4)	0,253
Пацієнти з ЦД2				
2021 (n = 83)	2022 (n = 52)	2023 (n = 95)	2024 (n = 92)	p
8,3 (7,625–14,9)	16,4 (14,1–18,7)	13,4 (8,65–17,7)	15,4 (9,4–22,0)	0,637

Примітки: для порівняння використано критерій Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна: <sup>1</sup> — відмінність від групи 2021 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> — відмінність від групи 2022 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> — відмінність від групи 2023 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> — відмінність від групи 2024 статистично значуща,  $p < 0,05$ .

**Таблиця 3. Порівняння середніх рівнів кортизолу в слині у пацієнтів без ЦД і ІР, пацієнтів з ІР без ЦД і пацієнтів з ЦД2 у період 2021–2024 рр.**

Кортизол в слині, нг/мл, Me (Q <sub>I</sub> –Q <sub>III</sub> )				
Пацієнти без ЦД і ІР				
2021 (n = 154)	2022 (n = 87)	2023 (n = 188)	2024 (n = 248)	p
2,185 (1,03–6,69) <sup>3,4</sup>	3,12 (0,948–6,117) <sup>3,4</sup>	6,14 (2,955–11,02) <sup>1,2</sup>	6,17 (1,95–10,95) <sup>1,2</sup>	< 0,001
Пацієнти з ІР без ЦД				
2021 (n = 124)	2022 (n = 51)	2023 (n = 186)	2024 (n = 233)	p
0,91 (0,635–4,32) <sup>3,4</sup>	1,07 (0,563–2,175) <sup>3,4</sup>	5,7 (2,06–10,96) <sup>1,2</sup>	4,54 (1,48–9,07) <sup>1,2</sup>	< 0,001
Пацієнти з ЦД2				
2021 (n = 102)	2022 (n = 43)	2023 (n = 93)	2024 (n = 119)	p
5,31 (2,09–8,53)	1,64 (1,40–2,75)	5,21 (4,580–14,427)	5,3 (2,94–9,91)	0,220

Примітки: для порівняння використано критерій Крускала — Уолліса, постеріорні порівняння проводилися за критерієм Данна: <sup>1</sup> — відмінність від групи 2021 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>2</sup> — відмінність від групи 2022 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>3</sup> — відмінність від групи 2023 статистично значуща,  $p < 0,05$ ; <sup>4</sup> — відмінність від групи 2024 статистично значуща,  $p < 0,05$ .

Термін «виснаження надниркових залоз» використовувався деякими лікарями, медичними працівниками та засобами масової інформації для визначення ймовірного стану, спричиненого хронічним впливом стресових ситуацій. Попри це «синдром виснаження надниркових залоз» не був визнаний жодним ендокринологічним товариством через відсутність вагомих доказів його існування. У 2016 році був опублікований систематичний огляд на основі 3470 знайдених у базах даних PUBMED, MEDLINE і Cochrane статей. Висновком стало твердження, що немає жодних доказів того, що «синдром виснаження надниркових залоз» існує [17].

При визначенні динаміки вмісту кортизолу в слині спостерігаємо ріст середнього рівня протягом війни у пацієнтів без ЦД і ІР та трохи нижчі рівні, але також ріст середнього рівня протягом війни з піком у 2023 році у пацієнтів з ІР без ЦД. У пацієнтів з ЦД2 спостерігається підвищення кортизолу протягом війни, яке було наявне й до її початку. Найнижчий рівень спостерігався в цій групі пацієнтів у 2022 році. Підвищення кортизолу може відображати патогенетичну основу МС у таких пацієнтів і бути мішенню для регуляції шляхом модифікації способу життя, дієтотерапії та впливу препаратів, які поліпшують чутливість периферичних тканин до інсуліну. Це може мати безпосередній позитивний вплив і на психологічний стан пацієнтів з ЦД2 [18–20].

У пацієнтів з ЦД2 спостерігається нижчий середній рівень вітаміну D, і він знижується протягом війни, є вірогідно нижчим у 2023 і 2024 рр. порівняно з 2021 р. Також помітно, що його рівень наближається до межі дефіциту вітаміну D. У людей без ЦД середній рівень вітаміну D протягом років війни також знижується, але загалом перебуває на більш високому рівні, у межах недостатності вітаміну D. У 2024 році середній рівень вітаміну D у цієї категорії хворих виріс, що свідчить про більш активне медикаментозне втручання, повернення до контролю за його рівнем, додаткове призначення препаратів вітаміну D.

Отже, оскільки в групі пацієнтів з ЦД2 середній рівень 25(ОН)D у 2023 та 2024 рр. вірогідно знижений порівняно з довоєнним періодом, цим пацієнтам необхідно проводити активну перевірку рівня 25(ОН)D і за потреби — корекцію його недостатності.

## Висновки

Наше дослідження показало, що у пацієнтів з ЦД2 протягом війни порівняно з довоєнним періодом спостерігається стабільно підвищений рівень кортизолу в слині, що може взаємно підсилювати як явища ІР, так і психологічні розлади депресії і стресу.

На відміну від пацієнтів з ЦД у людей без ЦД спостерігається вірогідний ріст середнього рівня кортизолу у слині протягом війни порівняно з довоєнним. Це є додатковим чинником ризику розвитку ІР і ЦД2, що може мати великий соціально-економічний вплив.

Рекомендується проводити активну корекцію недостатності вітаміну D у пацієнтів з ЦД2, оскільки у них спостерігається нижчий середній рівень вітаміну D порівняно з людьми без ЦД, і він продовжує знижуватися протягом війни.

Рівень забезпеченості вітаміном D пацієнтів без ЦД не є задовільним, вони знаходяться в зоні недостатності вітаміну D і також потребують корекції його рівня.

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

## Список літератури

1. Pankiv V, Yuzvenko T. The relationships between variables of glycated hemoglobin and diabetes distress in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(6):424-427. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310>.
2. Grygorieva N, Tronko M, Kovalenko V, Komisarenko S, Tatarchuk T, Dedukh N, Veliky M, et al. Ukrainian Consensus on Diagnosis and Management of Vitamin D Deficiency in Adults. *Nutrients*. 2024 Jan 16;16(2):270. doi: 10.3390/nu16020270. PMID: 38257163; PMCID: PMC10820145.
3. Kohut AO, Chaban OS, Dolynskiy RG, Sandal OS, Bursa AI, Bobryk MI, Vertel AV. The features of posttraumatic stress disorder development in patients with diabetes mellitus 2 type. *Wiad Lek*. 2022;75 (8 pt 1):1903-1907. doi: 10.36740/WLek202208115. PMID: 36089877.
4. The Lancet Diabetes Endocrinology. Ukraine: diabetes on the front line. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Apr;10(4):231. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00084-5.
5. Ingrosso DMF, Primavera M, Samvelyan S, Tagi VM, Chiarelli F. Stress and Diabetes Mellitus: Pathogenetic Mechanisms and Clinical Outcome. *Horm Res Paediatr*. 2023;96(1):34-43. doi: 10.1159/000522431. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35124671.
6. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Mar;1391(1):20-34. doi: 10.1111/nyas.13217. Epub 2016 Oct 17. PMID: 27750377; PMCID: PMC5334212.
7. Garcez A, Leite HM, Weiderpass E, Paniz VMV, Watte G, Canuto R, Olinto MTA. Basal cortisol levels and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Sep;95:50-62. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.023. Epub 2018 May 17. PMID: 29800780.
8. Tenk J, Mátrai P, Hegyi P, Rostás I, Garami A, Szabó I, Hartmann P, et al. Perceived stress correlates with visceral obesity and lipid parameters of the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Sep;95:63-73. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.014. Epub 2018 May 12. PMID: 29803182.
9. Bobryk M, Tutchenko T, Sidorova I, Burka O, Krotky O, Serbeniuk A. Insulin resistance in the XXI century: multimodal approach to assessing causes and effective correction. *Reproductive Endocrinology*. 2021;(62):97-103. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.62.97-103>.
10. Tatarchuk T, Kosey N, Tutchenko N, Glamazda M. Optimization of ovarian function and metabolic status in syndrome of polycystic ovaries. *Reproductive Endocrinology*. 2020;52:18-22. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2020.52.18-22>.
11. Mazgelytė E, Mažeikienė A, Burokienė N, Matuzevičienė R, Linkevičiūtė A, Kučinskienė ZA, Karčiauskaitė D. Association between hair cortisol concentration and metabolic syndrome. *Open Med (Wars)*. 2021 Jun 16;16(1):873-881. doi: 10.1515/med-2021-0298. PMID: 34179504; PMCID: PMC8209412.
12. van den Heuvel LL, Stalder T, du Plessis S, Suliman S, Kirschbaum C, Seedat S. Hair cortisol levels in posttraumatic stress dis-



order and metabolic syndrome. *Stress*. 2020 Sep;23(5):577-589. doi: 10.1080/10253890.2020.1724949. Epub 2020 Feb 18. PMID: 32008379.

13. Wester VL, van Rossum EF. Clinical applications of cortisol measurements in hair. *Eur J Endocrinol*. 2015 Oct;173(4):M1-10. doi: 10.1530/EJE-15-0313. Epub 2015 Apr 29. PMID: 25924811.

14. Greff MJE, Levine JM, Abuzgaia AM, Elzagallaai AA, Riederer MJ, van Uum SHM. Hair cortisol analysis: An update on methodological considerations and clinical applications. *Clin Biochem*. 2019 Jan;63:1-9. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2018.09.010. Epub 2018 Sep 24. PMID: 30261181.

15. Clow A, Smyth N. Salivary cortisol as a non-invasive window on the brain. *Int Rev Neurobiol*. 2020;150:1-16. doi: 10.1016/b.s.irm.2019.12.003. Epub 2020 Jan 10. PMID: 32204827.

16. Lanfear JH, Voegel CD, Binz TM, Paul RA. Hair cortisol measurement in older adults: Influence of demographic and physiological factors and correlation with perceived stress. *Steroids*. 2020 Nov;163:108712. doi: 10.1016/j.steroids.2020.108712. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32745489.

17. Cadejani FA, Kater CE. Adrenal fatigue does not exist: a systematic review. *BMC Endocr Disord*. 2016 Aug 24;16(1):48. doi: 10.1186/s12902-016-0128-4.

18. Khudayar M, Nadeem A, Lodi MN, Rehman K, Jawaid SI, Mehboub A, Aleem AS, et al. The Association Between Deficiency of Vitamin D and Diabetes Mellitus Type 2 (DMT2). *Cureus*. 2022 Feb 14;14(2):e22221. doi: 10.7759/cureus.22221. PMID: 35340511; PMCID: PMC8930435.

19. Tkach S, Pankiv V, Dorofeev A. Relationship between serum 25-hydroxyvitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(3):194-199. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.3.2023.1271>.

20. Melguizo-Rodríguez L, Costela-Ruiz VJ, García-Recio E, De Luna-Bertos E, Ruiz C, Illescas-Montes R. Role of Vitamin D in the Metabolic Syndrome. *Nutrients*. 2021 Mar 3;13(3):830. doi: 10.3390/nu13030830. PMID: 33802330; PMCID: PMC7999005.

Отримано/Received 27.08.2024

Рецензовано/Revised 05.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 08.11.2024 ■

#### Information about authors

Maryna Bobryk, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 101mib@gmail.com; phone: +380 (67) 445-78-75; <https://orcid.org/0000-0002-7477-213X>

Volodymyr Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocr@i.ua; phone: +380 (67) 792-62-47; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Viktorii Yerokhovych, PhD-student, Assistant, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: korinna.viktoriaer@gmail.com; phone: +380 (50) 682-65-82; <https://orcid.org/0000-0002-9800-9796>

Violetta Yuzvenko, Endocrinologist, Endocrinological Department, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: center@endocenter.com.ua; <https://orcid.org/0000-0002-5562-4406>

Dmytro Malyi, Assistant, Department of Dentistry, Postgraduate Education Institute, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: malyidmitriy@gmail.com

Yulia Komisarenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: julia.komisarenko@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

Ludmila Mikulets, PhD in Medicine, Assistant, Department of Propaedeutics of Internal Diseases, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: mikulets.ludmyla@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-1729-4151>

**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.

M.I. Bobryk<sup>1</sup>, V.I. Pankiv<sup>2</sup>, V.M. Yerokhovych<sup>1</sup>, V.S. Yuzvenko<sup>2</sup>, D.Yu. Malyi<sup>1</sup>, Yu.I. Komisarenko<sup>1</sup>, L.V. Mikulets<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup> Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

### Dynamics of cortisol levels and the state of vitamin D supply during the full-scale war in Ukraine in patients with type 2 diabetes mellitus

**Abstract. Background.** Assessment of the role of stress hormones and vitamin D levels under the influence of a long-term psychotraumatic factor provides information necessary for the prevention of type 2 diabetes mellitus (T2DM) complications. The aim of the study was to evaluate the dynamics of the stress hormone cortisol and the state of vitamin D supply in patients with T2DM during the full-scale war in Ukraine compared to the pre-war state. **Materials and methods.** In 2021–2024, a prospective study was conducted, which included patients with T2DM and a glycated hemoglobin (HbA1c) level  $\geq 7\%$ , individuals with insulin resistance without DM and people without DM aged 19–75 years. Exclusion criteria were as follows: T2DM with severe chronic complications, HbA1c level  $< 7\%$ , acute inflammatory processes, oncological diseases, body mass index  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, intake of antidepressants, vitamin D drugs less than 2 months before the study. The average level of 25(OH)D, serum and salivary cortisol were studied every year from 2021 to 2024. Laboratory studies were performed using the methods of chemiluminescence and enzyme-linked immunoassay. **Results.** Patients with T2DM have a lower mean level of vitamin D and it decreases during the war, being significantly lower in 2023 and 2024 compared to 2021. In people without diabetes, the average level of vitamin D also decreases during the war years, but in general it is higher, within the limits of vitamin D insufficiency.

In 2024, the average level of vitamin D in these patients increased, which indicates a more active medical intervention. When determining the dynamics of serum cortisol in patients without DM in 2024, the following is observed. It was significantly higher than before the war, and in patients with DM2, it was highest in 2022 with a gradual downward trend in 2023 and a return to an increase of the average level in 2024. In this group of patients, the difference between indicators is not reliable. When determining the dynamics of salivary cortisol, we observe an increase in the average level during the war in patients without DM, and an increase in the average level during the war with a peak in 2023 in patients with insulin resistance without DM. In patients with T2DM, there is an increase in cortisol during the war, which was also present before it began. The lowest level was observed in this group of patients in 2022. **Conclusions.** Patients with T2DM during the war compared to the pre-war period had a stably increased level of salivary cortisol. In people without T2DM, there is a significant increase in the average level of cortisol in saliva during the war compared to the pre-war period. It is recommended to reduce the level of insulin resistance through lifestyle modification, maintaining an adequate level of vitamin D.

**Keywords:** type 2 diabetes mellitus; serum cortisol; salivary cortisol; vitamin D; 25(OH)D; stress; martial law

## Порівняльний аналіз впливу бісопрололу та карведилолу на перебіг серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих із супутніми фібриляцією передсердь та цукровим діабетом

**Резюме. Мета:** провести порівняльний аналіз ефективності впливу бісопрололу та карведилолу на перебіг серцевої недостатності (СН) ішемічного генезу у хворих із супутніми фібриляцією передсердь (ФП) та цукровим діабетом (ЦД). **Матеріали та методи.** Обстежено 398 хворих на СН на тлі післяінфарктного кардіосклерозу віком 58 (54–67) років (198 жінок і 200 чоловіків). 226 (56,8 %) мали постійну форму ФП, 102 (25,6 %) — супутній ЦД 2-го типу, 13,1 % — поєднання ЦД з ФП. 167 (42,0 %) хворих мали знижену фракцію викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ)  $\leq 40$  %; 133 (33,4 %) пацієнти мали помірно знижену ФВ ЛШ (41–49 %); 98 (24,6 %) хворих мали збережену ФВ ЛШ ( $\geq 50$  %). Визначали рівні тиреотропного гормону (ТТГ), вільного трийодтироніну (вТ<sub>3</sub>) та вільного тироксину (вТ<sub>4</sub>), глюкози, глікованого гемоглобіну, галектину-3, пептиду ST2, відомого за назвою suppression of tumorigenicity 2, B-типу натрійуретичного пептиду BNP, N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону NT-proBNP. Проводили генотипування за 4 поліморфізмами (rs1801253 та rs1801252 гена  $\beta_1$ -AP, rs1042714 гена  $\beta_2$ -AP та rs2274273 гена LGALS-3). Проводили реєстрацію ЕКГ, добове моніторування ЕКГ, стандартизоване ехокардіографічне обстеження під час госпіталізації. 204 (51,3 %) хворих протягом року приймали бісопролол в індивідуально підібраній дозі; 194 (48 %) пацієнтам було призначено карведилол. За цим критерієм пацієнти були розподілені на дві групи. Протягом року проводили спостереження за хворими, враховували наявність повторної госпіталізації (ПГ) з приводу декомпенсації СН. Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica for Windows Release 10.0 та MedCalc<sup>®</sup> (Statistical Software version 22.020). **Результати.** У групі хворих на СН зі зниженою ФВ ЛШ із ФП без ЦД при застосуванні карведилолу частота ПГ була меншою на 48,3 % ( $p = 0,040$ ) порівняно з групою, яка приймала бісопролол (ВШ = 0,412 [0,158–0,976],  $p = 0,047$ ). За умови поєднання ФП та ЦД у хворих на СН (без урахування фенотипу) частота ПГ при лікуванні карведилолом є нижчою порівняно з групою пацієнтів, які приймали бісопролол (на 21,1 %;  $p = 0,0018$ ) (ВШ = 0,096 [0,010–0,937];  $p = 0,044$ ). У хворих на СН зі зниженою ФВ ЛШ, за умови поєднання супутніх ФП та ЦД, при лікуванні карведилолом частота ПГ також була нижчою порівняно з пацієнтами, які приймали бісопролол (на 27,3 %;  $p = 0,027$ ). За даними пробіт-регресійного аналізу виявлена зворотна ( $\beta = -0,162 \pm 0,034$ ) залежність ймовірності ПГ хворих на СН із синусовим ритмом (СР) від вираженості зміни ЧСС ( $\Delta$ ЧСС) протягом року застосування  $\beta$ -АБ. ROC-аналіз продемонстрував, що у хворих на СН із СР ризик ПГ протягом року спостереження зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для  $\Delta$ ЧСС  $\leq 15,00$  хв<sup>-1</sup> (чутливість — 80,30 %, специфічність — 68,87 %,  $p < 0,0001$ ). При СН із ФП виявлена S-подібна (сигмоїдна) залежність ( $\beta = 0,507 \pm 0,092$ ) ймовірності ПГ від вираженості зміни ЧСС на фоні лікування  $\beta$ -АБ. При цьому ризик ПГ хворих на СН із ФП зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для  $\Delta$ ЧСС  $> 22,00$  хв<sup>-1</sup> (чутливість — 98,12 %, специфічність — 87,23 %,  $p < 0,0001$ ). **Висновки.** За умови застосування карведилолу порівняно з бісопрололом ризик ПГ є нижчим у хворих на СН із ФП

зі зниженою ФВ ЛШ ( $VШ = 0,412$ ,  $p = 0,047$ ) та у пацієнтів із поєднанням ФП та ЦД 2-го типу ( $VШ = 0,096$ ;  $p = 0,044$ ). Зазначені препарати мають однакову ефективність у пацієнтів із СР незалежно від фенотипу СН та наявного супутнього ЦД. Під час титрування дози  $\beta$ -АБ у хворих на СН із СР доцільним є поступове зниження ЧСС  $> 15$   $xv^{-1}$ ; при ФП — не більше ніж  $22$   $xv^{-1}$ .

**Ключові слова:** післяінфарктний кардіосклероз; карведилол; бисопролол; фібриляція передсердь; частота серцевих скорочень; фракція викиду лівого шлуночка; цукровий діабет

## Вступ

$\beta$ -адреноблокатори ( $\beta$ -АБ) входять до основних лікарських засобів лікування хворих на серцеву недостатність (СН) [1]. Зазначені препарати знижують ризик смерті на 35 % [1]. При СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) концентрації катехоламінів у плазмі підвищуються, тоді як кількість та чутливість  $\beta$ -адренорецепторів у серці знижується [2].  $\beta$ -АБ парадоксальним чином протидіють цим змінам. При СН зі збереженою ФВ ЛШ концентрації катехоламінів у плазмі не збільшуються, але відбувається десенситизація  $\beta$ -адренорецепторів [2]. Не всі  $\beta$ -АБ показали сприятливий ефект при СН [3]. Наразі застосовуються чотири препарати зазначеного класу: карведилол, бисопролол, метопрололу сукцинат та небіволол [4]. Їх ефективність у хворих на СН зі зниженою ФВ ЛШ було доведено у чотирьох дослідженнях: CIBIS II, COPERNICUS і MERIT-HF та SENIORS [5].

Фібриляція передсердь (ФП) часто розвивається при СН, а її поширеність може сягати 30–40 % [6]. У сучасних клінічних рекомендаціях щодо лікування хворих на СН [1] показання до застосування  $\beta$ -АБ не обмежуються тільки хворими на СН із синусовим ритмом, але поширюються на всіх пацієнтів (тобто також і з ФП). Однак залишалось не досить зрозумілим, чи застосування  $\beta$ -АБ справляє такий самий позитивний ефект у хворих на СН та з ФП, як у пацієнтів із синусовим ритмом (СР) [7]. В Україні найчастіше призначається високоселективний  $\beta$ -АБ бисопролол та неселективний ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ - та  $\alpha$ -) карведилол [8]. З огляду на те, що зазначені  $\beta$ -АБ відрізняються за своєю селективністю до адренорецепторів, ліпофільністю та впливом на периферичний кровообіг, виникає питання, чи справляють ці  $\beta$ -АБ класовий ефект, чи один перевершує інший.

**Мета дослідження:** провести порівняння ефективності впливу бисопрололу та карведилолу на перебіг серцевої недостатності.

## Матеріали та методи

Протокол дослідження було затверджено локальним Комітетом з питань етики та деонтології Івано-Франківського національного медичного університету. Методи дослідження проведено з виконанням норм Гельсінської декларації. Хворих включено до дослідження при госпіталізації внаслідок декомпенсації СН.

Обстежено 398 хворих на СН європеїдної раси віком 58 [54–67] років (198 жінок та 200 чоловіків). 226 (56,8 %) мали постійну форму ФП, 102 (25,6 %) — цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) та 13,1 % — поєднання ЦД2 із ФП. 167 (42,0 %) хворих мали знижену ФВ ЛШ  $\leq 40$  %; 133 (33,4 %) — помірно знижену ФВ ЛШ (41–49 %); 98 (24,6 %) — збережену ФВ ЛШ ( $\geq 50$  %).

Критерії включення: підписання інформованої згоди; перенесений інфаркт міокарда (ІМ) щонайменше за 6 місяців до того; СН стадії С, II–IV функціонального класу за NYHA. Критерії виключення: клапанні вади серця з порушенням гемодинаміки; серцева недостатність іншої ніж ІХС етіології; гіпо-/гіпертиреоз; запальні захворювання, декомпенсація ЦД, хронічна хвороба нирок IV ст.

Діагностику та лікування ФП, СН здійснювали відповідно до клінічних протоколів надання медичної допомоги, затверджених наказом МОЗ України від 03.07.2006 № 436, та відповідно до рекомендацій ESC (2021) [1].

Для визначення сироваткового рівня тиреотропного гормону (ТТГ) (діапазон норми 0,3–4,0 мМО/л), вільного  $T_3$  ( $vT_3$ ) (діапазон норми 2,5–5,8 пмоль/л) та вільного  $T_4$  ( $vT_4$ ) (діапазон норми 10–25 пмоль/л), глюкози крові (діапазон норми 4,0–5,5 ммоль/л), глікованого гемоглобіну (норма до 5,6 %) використовували набори реактивів («ТТГ-ІФА», «св $T_4$ -ІФА» та «св $T_3$ -ІФА» компанії «Хема», Україна). Для визначення сироваткового рівня галектину-3 (діапазон визначення 0,156–10,0 нг/мл), пептиду ST2, відомого за назвою suppression of tumorigenicity 2, що належить до сімейства рецепторів до інтерлейкіну-1 (діапазон визначення 12,5–250,0 нг/мл), В-типу натрійуретичного пептиду BNP (діапазон норми 30–2500 пг/мл), N-кінцевого пропептиду натрійуретичного гормону NT-proBNP використовували набори реактивів (Human Gal3(Galectin-3) ELISA Kit (Fine-Test®), ST2 Rapid Test (Aspect-PLUS®), BNP Rapid test (NanoEnTek) та IF1002 (GP Getein®) відповідно). Імуноферментні дослідження виконали на приладі «Напівавтоматичний імуноферментний аналізатор Immunochem-2100 (High technology, США).

Інструментальні методи охоплювали електрокардіографію (ЕКГ), добуве моніторування ЕКГ, ехокардіографію (ЕхоКГ). Визначали кінцево-діастолічний і кінцево-систолічний розміри ЛШ, товщину міжшлуночкової перетинки та задньої стінки ЛШ, діаметр лівого передсердя, правого шлуночка та інші параметри. Розраховували кінцево-діастолічний та кінцево-систолічний індекси ЛШ, ФВ ЛШ, масу міокарда ЛШ та її індекс.

Протягом одного року проводили спостереження за хворими, враховували наявність первинної госпіталізації (ПГ) з приводу декомпенсації СН (чи внутрішньовенне застосування петлевих діуретиків за призначенням кардіолога).

Усім хворим на СН незалежно від наявності ЦД було призначено інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу із перших днів включення до дослідження, ще до виписки із стаціонару. Із них 187 (47 %) застосовували дапагліфлозин у дозі 10 мг на добу, 211 (53 %) — емпагліфлозин також у дозі 10 мг на добу. Із  $\beta$ -АБ, 204 (51,3 %) було призначено бисопролол; 194 (48 %)

пацієнтам — карведилол. За цим критерієм пацієнти були розподілені на дві групи. Вищезазначені препарати у початковій (мінімальній) дозі призначалися у стаціонарі після стабілізації стану пацієнтів із наступною титрацією мінімум через 14 днів. Після виписки пацієнтам рекомендували візити з метою титрації доз препаратів.

Статистична обробка цифрового масиву даних здійснювалася за допомогою рекомендованих для медико-біологічних досліджень методик, що відповідають критеріям доказової медицини [9]. Аналіз нормальності розподілу показників виконували за допомогою критерію Шапіро — Уїлка. Дані наведені у вигляді середнього значення ( $M$ ) і стандартного відхилення ( $\pm SD$ ) (у разі нормального розподілу) або медіани ( $Me$ ) й інтерквантильного [25–75] діапазону (при розподілі даних, що відрізняється від нормального). Кількісні показники порівнювали за допомогою непарного Т-тесту або непараметричного критерію Манна — Уїтні. При проведенні парних порівнянь рівнів показників всередині груп застосовували парний Т-тест чи критерій Вілкоксона. Різницю серед частот ознак у групах оцінювали за критерієм  $\chi^2$  Пірсона (з поправкою Йейтса при кількості ознак менше ніж 10). З метою визначення прогностичних рівнів біомаркерів, їх співвідношень чи змін ЧСС виконували ROC-аналіз. Здійснювали парне порівняння параметрів ROC-аналізу для різних величин. Розраховували відносний ризик (ВР) та відношення шансів (ВШ) з 95% довірчим інтервалом (ДІ), а також вірогідність частотного розподілу за критерієм  $\chi^2$  з поправкою Мантеля — Хенцеля. При значенні ВШ більше ніж 10 враховували величину його натурального логарифма ( $\ln$ ) [9].

З метою виявлення залежності перебігу СН від динаміки ЧСС на тлі застосування бісопрололу та карведилолу застосовували пробіт-регресійний аналіз [10]. Різницю між значеннями вважали статистично вірогідною при рівні критерію  $p < 0,05$ .

Статистичну обробку проводили за допомогою програм Statistica for Windows Release 10.0 та MedCalc® (Statistical Software version 22.020 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2024) SN: CN-1WY-V5Q8-CQZC-MSKR-11HM-GVQ1D).

## Результати

Аналіз даних не продемонстрував вірогідної різниці у зниженні ризику ПГ та смерті протягом року спостереження між хворими на СН без ЦД, які приймали бісопролол, порівняно з пацієнтами, яким було призначено карведилол, без залежності від фенотипу та ритму серця (табл. 1). Однак у групі хворих на СН зі зниженою ФВ ЛШ із ФП без ЦД при застосуванні карведилолу частота ПГ була меншою на 48,3 % ( $p = 0,040$ ) порівняно з групою, яка приймала бісопролол (ВШ = 0,412 [0,158–0,976],  $p = 0,047$ ) (табл. 1).

Подальший аналіз продемонстрував, що за умови поєднання ФП та ЦД2 у хворих на СН (без урахування фенотипу) частота ПГ при лікуванні карведилолом є нижчою порівняно з групою пацієнтів, які приймали бісопролол (на 21,1 %;  $p = 0,0018$ ) (ВШ = (0,096 [0,010–0,937];  $p = 0,044$ ) (табл. 2). У хворих на СН зі зниженою ФВЛШ, за умови поєднання супутніх ФП та ЦД, при лікуванні карведилолом частота ПГ також була нижчою порівняно з пацієнтами, які приймали бісопролол (на 27,3 %;  $p = 0,027$ ).

**Таблиця 1. Вплив  $\beta$ -АБ на перебіг СН залежно від її фенотипу та ритму серця**

Параметри	Категорії хворих та застосовані препарати		$\chi^2$ ; p
1	2		3
<b>Хворі на СН із СР без ЦД (n = 122)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 66)</b>	<b>Карведилол (n = 58)</b>	
ПГ, n (%)	18 (27,3)	14 (25,0)	0,081; 0,776
Смертність, n (%)	6 (9,1)	4 (6,9)	0,014; 0,907
<b>Хворі на СН із ФП без ЦД (n = 174)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 79)</b>	<b>Карведилол (n = 95)</b>	
ПГ, n (%)	35 (44,3)	31 (32,6)	2,496; 0,114
Смертність, n (%)	4 (5,1)	1 (1,1)	2,486; 0,115
<b>Хворі на СН зі зниженою ФВ ЛШ та СР без ЦД (n = 43)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 24)</b>	<b>Карведилол (n = 19)</b>	
ПГ, n (%)	3 (12,5)	4 (21,1)	0,569; 0,451
Смертність, n (%)	1 (4,2)	1 (5,3)	0,029; 0,865
<b>Хворі на СН зі зниженою ФВ ЛШ та ФП без ЦД (n = 90)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 38)</b>	<b>Карведилол (n = 52)</b>	
ПГ, n (%)	17 (44,7)	12 (23,1)	4,720; 0,040
Смертність, n (%)	3 (7,9)	1 (1,9)	1,844; 0,175
<b>Хворі на СН із помірно зниженою ФВ ЛШ та СР без ЦД (n = 43)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 24)</b>	<b>Карведилол (n = 19)</b>	
ПГ, n (%)	8 (33,3)	4 (21,1)	0,795; 0,373
Смертність, n (%)	0	0	NA

Закінчення табл. 1

1	2		3
<b>Хворі на СН із помірно зниженою ФВ ЛШ та ФП без ЦД (n = 53)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 25)</b>	<b>Карведилол (n = 28)</b>	
ПГ, n (%)	13 (52,0)	11 (39,3)	0,862; 0,353
Смертність, n (%)	1 (4,0)	0	1,142; 0,285
<b>Хворі на СН зі збереженою ФВ ЛШ та СР без ЦД (n = 36)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 18)</b>	<b>Карведилол (n = 18)</b>	
ПГ, n (%)	7 (38,9)	6 (33,3)	0,120; 0,729
Смертність, n (%)	1 (5,6)	3 (16,7)	1,125; 0,289
<b>Хворі на СН зі збереженою ФВ ЛШ та ФП без ЦД (n = 31)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 16)</b>	<b>Карведилол (n = 15)</b>	
ПГ, n (%)	5 (31,2)	7 (46,7)	0,778; 0,379
Смертність, n (%)	0	0	NA

 Таблиця 2. Вплив  $\beta$ -АБ на перебіг СН залежно від її фенотипу, ритму серця та наявності ЦД2

Параметри	Категорії хворих та застосовані препарати		$\chi^2$ ; p
<b>Хворі на СН із СР і ЦД (n = 50)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 24)</b>	<b>Карведилол (n = 26)</b>	
ПГ, n (%)	16 (66,7)	18 (69,2)	0,038; 0,846
Смертність, n (%)	1 (4,2)	0	1,105; 0,293
<b>Хворі на СН із ФП й ЦД (n = 52)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 35)</b>	<b>Карведилол (n = 17)</b>	
ПГ, n (%)	34 (97,1)	13 (76,5)	5,626; 0,018
Смертність, n (%)	12 (34,3)	3 (17,6)	1,536; 0,214
<b>Хворі на СН зі зниженою ФВ ЛШ та СР й ЦД (n = 7)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 2)</b>	<b>Карведилол (n = 5)</b>	
ПГ, n (%)	2 (100)	4 (80,0)	0,467; 0,495
Смертність, n (%)	0	0	NA
<b>Хворі на СН зі зниженою ФВ ЛШ та ФП й ЦД (n = 27)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 16)</b>	<b>Карведилол (n = 11)</b>	
ПГ, n (%)	16 (100)	8 (72,7)	4,909; 0,027
Смертність, n (%)	12 (75,0)	5 (45,5)	2,440; 0,119
<b>Хворі на СН із помірно зниженою ФВ ЛШ та СР й ЦД (n = 19)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 11)</b>	<b>Карведилол (n = 8)</b>	
ПГ, n (%)	8 (72,7)	5 (62,5)	0,224; 0,636
Смертність, n (%)	10 (90,9)	8 (100)	0,768; 0,381
<b>Хворі на СН із помірно зниженою ФВ ЛШ та ФП й ЦД (n = 18)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 14)</b>	<b>Карведилол (n = 4)</b>	
ПГ, n (%)	14 (100)	4 (100)	NA
Смертність, n (%)	0	0	NA
<b>Хворі на СН зі збереженою ФВ ЛШ та СР й ЦД (n = 24)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 11)</b>	<b>Карведилол (n = 13)</b>	
ПГ, n (%)	6 (54,5)	9 (69,2)	0,548; 0,459
Смертність, n (%)	0	0	NA
<b>Хворі на СН зі збереженою ФВ ЛШ та ФП й ЦД (n = 7)</b>			
	<b>Бісопролол (n = 5)</b>	<b>Карведилол (n = 2)</b>	
ПГ, n (%)	4 (80,0)	1 (50,0)	0,630; 0,427
Смертність, n (%)	0	0	NA

У групах хворих на СН із помірно зниженою та збереженою ФВ ЛШ за умови поєднання ФП та ЦД2 чи СР та ЦД подібних закономірностей не виявлено (табл. 2). Аналіз не продемонстрував статистичної різниці поміж рівнем смертності у групах хворих, які приймали карведилол чи бісопролол (табл. 1, 2).

Пробіт-регресійний аналіз продемонстрував зворотну ( $\beta = -0,162 \pm 0,034$ ) залежність ймовірності ПГ хворих на СН із СР від вираженості зміни ЧСС ( $\Delta$ ЧСС) протягом року застосування  $\beta$ -АБ ( $\chi^2 = 26,873$ ;  $p < 0,0001$ ) (рис. 1 і табл. 3).

При зниженні ЧСС на 27,56 [26,10–29,03]  $\text{хв}^{-1}$  ймовірність ПГ протягом року спостереження у хворих на СН із СР становить 0,01, тоді як при  $\Delta$ ЧСС = 8,06 [6,68–9,45]  $\text{хв}^{-1}$  цей показник дорівнює 0,80.

ROC-аналіз продемонстрував, що у хворих на СН із СР ризик ПГ у зв'язку з декомпенсацією протягом року спостереження зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для величини  $\Delta$ ЧСС  $\leq 15,00 \text{ хв}^{-1}$  (чутливість 80,30 %, специфічність 68,87 %,  $p < 0,0001$ ) (табл. 4).

Подібні порогові зміни ЧСС ( $\Delta$ ЧСС) були виявлені й у групах хворих на СН, які приймали бісопролол ( $\leq 15,00 \text{ хв}^{-1}$ ;  $p < 0,0001$ ) чи карведилол ( $\leq 15,00 \text{ хв}^{-1}$ ;  $p < 0,0001$ ) (табл. 4). Порівняння площ під ROC-кривими прогностичних значень  $\Delta$ ЧСС у групах хворих із СР, які приймали бісопролол чи карведилол, не виявило вірогідної різниці ( $z = 0,346$ ;  $p = 0,7292$ ).

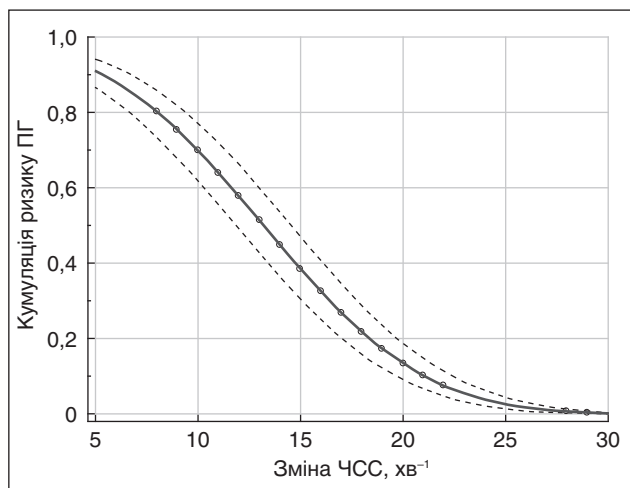
Пробіт-регресійний аналіз у групі хворих на СН із ФП продемонстрував S-подібну (сигмоїдну) залежність ( $\beta = 0,507 \pm 0,092$ ) ймовірності ПГ хворих на СН від вираженості зміни ЧСС на фоні лікування  $\beta$ -АБ ( $\chi^2 = 286,042$ ;  $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

**Таблиця 3. Дані пробіт-регресійного аналізу залежності ймовірності ПГ хворих на СН із СР від вираженості зменшення ЧСС на тлі застосування  $\beta$ -АБ**

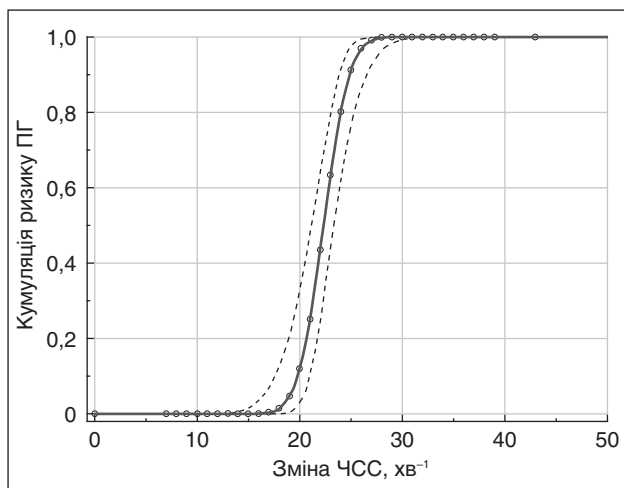
Показник, одиниця вимірювання	Значення
Об'єм вибірки, n	172
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності нульової моделі ПГ	229,055
Коефіцієнт логарифмічної правдоподібності повної моделі ПГ	202,182
$\chi^2$	26,873
P	< 0,0001
$R^2$ (Koks & Snell)	0,1446
$R^2$ (Nagelkerk)	0,1965
$\beta$ -коефіцієнт, M $\pm$ m	-0,162 $\pm$ 0,034
Коефіцієнт Вальда для $\beta$	23,451
C (константа)	2,152 $\pm$ 0,507
Коефіцієнт Вальда для C	18,000

Ймовірність ПГ при  $\Delta$ ЧСС = 17,73 [14,460–19,37]  $\text{хв}^{-1}$  з приводу декомпенсації СН протягом року становить 0,01. При  $\Delta$ ЧСС = 20,66 [18,88–21,73]  $\text{хв}^{-1}$  зазначений показник сягає 0,2, але при  $\Delta$ ЧСС = 26,92 [25,55–29,52]  $\text{хв}^{-1}$  ймовірність ПГ становить уже 0,990 (табл. 5).

ROC-аналіз допоміг виявити, що у хворих на СН із ФП ризик ПГ у зв'язку з декомпенсацією протягом року спостереження зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для величини  $\Delta$ ЧСС  $> 22,00 \text{ хв}^{-1}$  (чутливість 98,12 %, специфічність 87,23 %,  $p < 0,0001$ ).



**Рисунок 1. Графік залежності ймовірності ПГ хворих на СН із СР від вираженості зниження ЧСС на тлі застосування  $\beta$ -аденоблокаторів**



**Рисунок 2. Графік залежності ймовірності ПГ хворих на СН із ФП від вираженості зниження ЧСС на фоні застосування  $\beta$ -АБ**

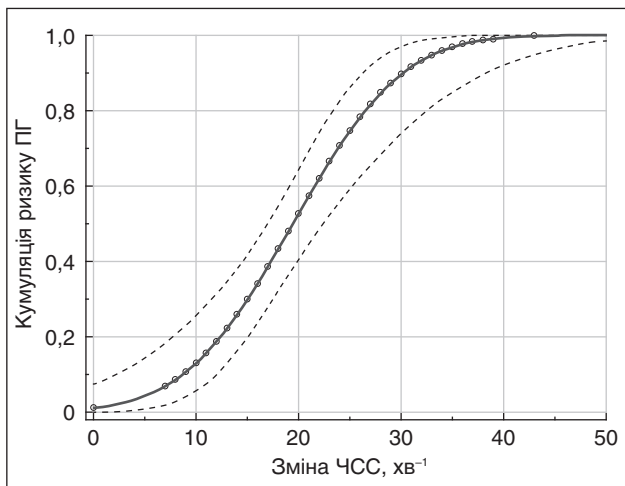
**Таблиця 4. Прогностична цінність вираженості зниження ЧСС на тлі терапії  $\beta$ -АБ у хворих на СН із СР**

Групи хворих	Точка поділу ( $\Delta$ ЧСС, $\text{хв}^{-1}$ )	Площа під кривою [95% ДІ]	SE, %	SP, %	p
Усі пацієнти з СР (n = 172)	$\leq 15,00$	0,751 [0,679–0,814]	80,30	68,87	< 0,0001
Із бісопрололом (n = 90)	$\leq 15,00$	0,738 [0,635–0,825]	79,41	71,43	< 0,0001
Із карведилолом (n = 82)	$\leq 15,00$	0,765 [0,658–0,851]	81,25	66,00	< 0,0001

**Таблиця 5. Залежність імовірності ПГ від вираженості зменшення ЧСС у хворих на СН із ФП на тлі застосування β-АБ**

Імовірність	ΔЧСС, хв <sup>-1</sup>	Довірчий інтервал для ΔЧСС [95% ДІ]	
0,010	17,73293	14,45978	19,37039
0,020	18,27091	15,28736	19,78759
0,025	18,45600	15,57097	19,93223
0,05	19,07788	16,51867	20,42342
0,10	19,79487	17,59807	21,00299
0,20	20,66309	18,87594	21,73399
0,25	20,99293	19,34918	22,02391
0,50	22,32406	21,14647	23,30657
0,75	23,65519	22,67668	24,85631
0,80	23,98503	23,01125	25,28491
0,90	24,85325	23,82709	26,47794
0,95	25,57024	24,45016	27,51383
0,975	26,19212	24,96674	28,43614
0,980	26,37721	25,11737	28,71376
0,990	26,91520	25,54894	29,52697

Подібні прогностичні значення ΔЧСС були виявлені й у групах хворих на СН із ФП, які приймали бісопролол (> 22,00 хв<sup>-1</sup>;  $p < 0,0001$ ) чи карведилол (> 23,00 хв<sup>-1</sup>;  $p < 0,0001$ ). Порівняння площ під ROC-кривими прогностичних значень змін ЧСС у групах хворих на СН із ФП, які приймали бісопролол чи карведилол, не виявило вірогідної різниці ( $z = 1,040$ ;  $p = 0,298$ ).


**Рисунок 3. Графік залежності імовірності ПГ хворих на СН від вираженості зниження ЧСС на тлі застосування β-АБ (усі пацієнти,  $n = 398$ )**

Пробіт-регресійний аналіз, проведений у всіх хворих на СН, які були включені до дослідження, теж продемонстрував S-подібну (сигмоїдну) ( $\beta = 0,119 \pm 0,012$ ) залежність імовірності ПГ хворих на СН від вираженості зміни ЧСС на фоні лікування β-АБ ( $\chi^2 = 147,172$ ;  $p < 0,0001$ ) (рис. 3).

При ΔЧСС = 2,19 [-7,96–7,02] хв<sup>-1</sup> імовірність ПГ з приводу декомпенсації СН протягом року становить 0,02. При ΔЧСС = 19,44 [16,97–22,38] хв<sup>-1</sup> зазначений показник сягає 0,5, але при ΔЧСС = 38,97 [32,85–52,16] хв<sup>-1</sup> імовірність ПГ становить 0,990.

Під час проведення ROC-аналізу було встановлено, що у хворих на СН ризик ПГ у зв'язку з декомпенсацією протягом року спостереження зростає при досягненні оптимальної точки розподілу для ΔЧСС > 22,00 хв<sup>-1</sup> (чутливість 63,13 %, специфічність 97,72 %,  $p < 0,0001$ ) (табл. 6).

Подібні прогностичні зміни ЧСС були виявлені й у групах хворих на СН, які приймали бісопролол (> 22,00 хв<sup>-1</sup>;  $p < 0,0001$ ) чи карведилол (> 22,00 хв<sup>-1</sup>;  $p < 0,0001$ ). Порівняння площ під ROC-кривими прогностичних значень ΔЧСС у групах хворих на СН, які приймали бісопролол чи карведилол, не виявило вірогідної різниці ( $z = 1,040$ ;  $p = 0,298$ ).

Подальший аналіз продемонстрував, що у групі хворих, які приймали бісопролол, зменшення ЧСС було більш вираженим (на 25,52 %;  $p < 0,0001$ ) порівняно з пацієнтами, які застосовували карведилол.

**Таблиця 6. Прогностична цінність вираженості зниження ЧСС на тлі терапії β-АБ у хворих на СН**

Групи хворих	Точка поділу (ΔЧСС, хв <sup>-1</sup> )	Площа під кривою [95% ДІ]	SE, %	SP, %	P
Усі пацієнти ( $n = 398$ )	> 22,00	0,783 [0,739–0,822]	63,13	97,72	< 0,0001
Із бісопрололом ( $n = 204$ )	> 22,00	0,742 [0,677–0,801]	66,99	97,03	< 0,0001
Із карведилолом ( $n = 194$ )	> 22,00	0,825 [0,764–0,876]	57,89	98,31	< 0,0001

Групи хворих, які приймали різні за фармакологічними властивостями  $\beta$ -АБ (бісопролол чи карведилол), не відрізнялися поміж собою за віком, ФК (NYHA), антропометричними та біохімічними параметрами, даними ехокардіографії на момент включення до дослідження. Водночас у групі хворих, яким було призначено карведилол, переважали чоловіки порівняно з групою бісопрололу (55,2 проти 44,6 % відповідно;  $\chi^2 = 4,424$ ,  $p = 0,035$ ).

У динаміці спостереження в обох групах відзначалося вірогідне поліпшення ФК за NYHA за рахунок зменшення числа хворих, які мали IV ФК, та збільшення числа пацієнтів з I ФК ( $p = 0,0001$ ). Слід зазначити, що у групі пацієнтів, які приймали карведилол, через рік спостереження не було хворих із IV ФК, тоді як у групі бісопрололу його частота становила 2,7 %. Також у групі карведилолу була більша частота II ФК порівняно з групою бісопрололу (27,0 проти 11,3 %;  $\chi^2 = 19,002$ ,  $p = 0,0001$ ).

В обох групах було вірогідне зниження систолічного артеріального тиску (на 12,1 % при застосуванні бісопрололу,  $p < 0,0001$ ; на 15,0 % у групі карведилолу,  $p < 0,0001$ ). У групі карведилолу через рік його застосування рівень зазначеного показника був нижчий порівняно з групою бісопрололу (116,42 проти 118,67 мм рт.ст. відповідно;  $p = 0,031$ ). Подібні закономірності були притаманні й для динаміки рівня діастолічного артеріального тиску в обох групах (на 6,5 % при застосуванні бісопрололу,  $p < 0,0001$ ; на 9,33 % у групі карведилолу,  $p < 0,0001$ ). У групі карведилолу через рік його застосування рівень діастолічного артеріального тиску був нижчий порівняно з таким при застосуванні

селективного  $\beta$ -АБ (72,53 проти 74,80 мм рт.ст. відповідно;  $p = 0,024$ ). У групі хворих, які приймали бісопролол, відзначалося зменшення ЧСС протягом року його застосування (на 18,8 %;  $p < 0,0001$ ), тоді як при застосуванні карведилолу її зниження було на 15,0 % ( $p < 0,0001$ ). Слід зазначити, що ЧСС через рік застосування карведилолу була вищою порівняно з групою бісопрололу (на 5,1 %;  $p = 0,007$ ) (табл. 7). Подальший аналіз продемонстрував, що як у групі бісопрололу, так і карведилолу протягом року їх застосування спостерігалось вірогідне зниження величини індексу маси тіла (на 7,5 %;  $p < 0,0001$  та на 9,1 %;  $p < 0,0001$  відповідно); глюкози крові (на 4,8 %;  $p < 0,0001$  та на 9,8 %;  $p < 0,0001$ ); глікованого гемоглобіну (на 9,1 %;  $p < 0,0001$  та на 9,1 %;  $p < 0,0001$ ); галектину-3 (на 3,8 %;  $p < 0,0001$  та на 4,2 %;  $p < 0,007$ ); величини значення співвідношення ST-2/галектин-3 (на 3,4 %;  $p < 0,0001$  та на 3,8 %;  $p < 0,0001$ ). Рівень BNP вірогідно знизився лише у групі хворих, які приймали карведилол (на 9,9 %;  $p = 0,015$ ) (табл. 7).

У групі бісопрололу та при застосуванні карведилолу протягом року спостерігалось вірогідне зниження величини NT-proBNP (на 10,1 %;  $p < 0,0001$  та на 17,6 %;  $p < 0,0001$  відповідно); значення співвідношення NT-proBNP/BNP (на 6,4 %;  $p < 0,0001$  та на 4,7 %;  $p < 0,0001$ ); NT-proBNP/ST-2 (на 13,9 %;  $p = 0,001$  та на 9,1 %;  $p < 0,0001$ ); NT-proBNP/галектин-3 (на 8,9 %;  $p = 0,001$  та на 13,1 %;  $p < 0,0001$ ); добової кількості шлуночкових екстрасистол (на 29,9 %;  $p < 0,0001$  та на 32,5 %;  $p < 0,0001$ ) (табл. 7). Добова кількість спарених шлуночкових екстрасистолічних комплексів вірогідно зменшилася лише у групі карведилолу (на 25,4 %;  $p < 0,0001$ ).

**Таблиця 7. Порівняння динаміки параметрів за 12 місяців спостереження на тлі застосування  $\beta$ -АБ у хворих на СН**

Показник, одиниці вимірювання	$\beta$ -адреноблокатор	Період		$\chi^2$ ; p
		Включення до дослідження (n = 398)	Через 12 міс. (n = 371)	
1	2	3	4	5
Вік, роки	Бісопролол (n = 204)	58 (55–67)		NA
	Карведилол (n = 194)	58 (53–67)		
Стать: жінки, n (%) чоловіки, n (%)	Бісопролол (n = 204)	113 (55,4) 91 (44,6)		NA
	Карведилол (n = 194)	87 (44,8)* 107 (55,2)		
ФК NYHA: I, n (%) II, n (%) III, n (%) IV, n (%)	Бісопролол (n = 204)	0 75 (36,8) 107 (52,5) 22 (10,8)	73 (39,2) 21 (11,3) 87 (46,8) 5 (2,7)	115,556; 0,0001
	Карведилол (n = 194)	0 62 (32,0) 119 (61,3) 13 (6,7)	60 (32,4) 50 (27,0)* 75 (40,5) 0	84,099; 0,0001
САТ, мм рт.ст.	Бісопролол (n = 204)	135,00 (123,00–150,00)	118,67 (108,91–131,95)	< 0,0001
	Карведилол (n = 194)	137,00 (123,00–150,00)	116,42 (107,05–128,58)*	< 0,0001
ДАТ, мм рт.ст.	Бісопролол (n = 204)	80,00 (75,00–82,00)	74,80 (69,35–74,90)	< 0,0001
	Карведилол (n = 194)	80,00 (75,00–82,45)	72,53 (68,18–72,73)*	< 0,0001



Продовження табл. 7

1	2	3	4	5
ЧСС, хв <sup>-1</sup>	Бісопролол (n = 204)	102,70 (90,00–117,00)	83,35 (70,48–95,38)	< 0,0001
	Карведилол (n = 194)	102,70 (89,35–118,16)	87,03 (75,46–106,08)*	< 0,0001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	Бісопролол (n = 204)	28,19 (26,12–30,36)	26,07 (23,67–27,66)	< 0,0001
	Карведилол (n = 194)	28,73 (26,40–30,42)	26,11 (24,07–27,66)	< 0,0001
K <sup>+</sup> , ммоль/л	Бісопролол (n = 204)	3,55 (3,40–3,80)	3,51 (3,38–4,00)	> 0,05
	Карведилол (n = 194)	3,51 (3,40–3,70)	3,53 (3,23–4,02)	> 0,05
Na <sup>+</sup> , ммоль/л	Бісопролол (n = 204)	140,50 (137,20–144,50)	140,95 (124,78–152,35)	> 0,05
	Карведилол (n = 194)	139,10 (137,20–144,50)	140,93 (123,83–157,52)	> 0,05
вТ <sub>3</sub> , пмоль/л	Бісопролол (n = 204)	2,92 (2,69–3,79)	3,00 (2,63–3,82)	> 0,05
	Карведилол (n = 194)	2,84 (2,71–3,81)	3,06 (2,56–3,93)	> 0,05
вТ <sub>4</sub> , пмоль/л	Бісопролол (n = 204)	14,46 (12,04–16,54)	14,44 (12,22–16,7)	> 0,05
	Карведилол (n = 194)	14,46 (12,57–16,61)	14,50 (12,79–17,04)	> 0,05
ТТГ, мМО/л	Бісопролол (n = 204)	1,66 (1,06–2,63)	1,57 (1,00–2,79)	> 0,05
	Карведилол (n = 194)	1,46 (1,00–2,25)	1,46 (0,99–2,38)	> 0,05
Глюкоза, ммоль/л	Бісопролол (n = 204)	6,00 (5,50–6,30)	5,71 (5,24–6)	< 0,0001
	Карведилол (n = 194)	6,02 (5,40–6,40)	5,43 (5,14–5,9)	< 0,0001
Глікований гемоглобін, %	Бісопролол (n = 204)	5,50 (5,00–6,70)	5,00 (4,36–5,45)	< 0,0001
	Карведилол (n = 194)	5,50 (5,20–6,80)	5,00 (4,73–5,45)	< 0,0001
Креатинін крові, мкмоль/л	Бісопролол (n = 204)	97,90 (69,40–123,50)	99,2 (70,64–120,08)	> 0,05
	Карведилол (n = 194)	98,70 (73,40–123,70)	100,91 (75,62–117,18)	> 0,05
Галектин-3, нг/мл	Бісопролол (n = 204)	1,85 (1,34–2,40)	1,78 (1,29–2,62)	< 0,0001
	Карведилол (n = 194)	1,90 (1,34–2,21)	1,82 (1,42–2,31)	0,007
ST-2, нг/мл	Бісопролол (n = 204)	42,69 (37,01–47,28)	42,56 (36,53–49,37)	> 0,05
	Карведилол (n = 194)	42,69 (38,19–47,21)	42,32 (35,05–48,09)	> 0,05
ST-2/галектин-3, УО	Бісопролол (n = 204)	22,65 (16,56–32,48)	21,87 (15,84–32,22)	< 0,0001
	Карведилол (n = 194)	22,36 (17,91–30,73)	21,52 (17,63–30,12)	< 0,0001
BNP, пг/мл	Бісопролол (n = 204)	90,50 (83,40–90,80)	83,72 (77,70–101,49)	> 0,05
	Карведилол (n = 194)	90,50 (80,60–90,90)	81,54 (76,81–92,78)	0,015
NT-proBNP, пг/мл	Бісопролол (n = 204)	825,00 (734,00–1758,90)	742,50 (273,98–1575,38)	< 0,0001
	Карведилол (n = 194)	879,00 (696,88–1694,55)	724,32 (220,34–1669,78)	< 0,0001
NT-proBNP/BNP, УО	Бісопролол (n = 204)	9,31 (3,05–21,54)	8,71 (3,07–16,67)	< 0,0001
	Карведилол (n = 194)	8,72 (3,04–19,14)	8,31 (2,65–19,14)	< 0,0001
NT-proBNP/ST-2, УО	Бісопролол (n = 204)	21,22 (6,75–42,72)	18,27 (6,74–35,48)	0,001
	Карведилол (n = 194)	20,12 (6,64–45,07)	18,28 (5,62–40,93)	< 0,0001
NT-proBNP/галектин-3, УО	Бісопролол (n = 204)	404,61 (206,55–954,17)	368,43 (205,54–953,46)	< 0,0001
	Карведилол (n = 194)	422,80 (151,20–970,27)	367,31 (135,25–943,05)	< 0,0001
Шлуночкові екстрасистоли (ШЕ), компл/добу	Бісопролол (n = 204)	525,00 (200,00–3000,00)	367,89 (178,46–1425,59)	< 0,0001
	Карведилол (n = 194)	550,00 (300,00–3670,00)	371,24 (200,67–1338,46)	< 0,0001
Спарені ШЕ, пар/добу	Бісопролол (n = 204)	13,00 (6,00–25,00)	9,7 (4,48–27,66)	> 0,05
	Карведилол (n = 194)	10,00 (5,00–25,00)	7,46 (3,73–19,19)	< 0,0001
КДР ЛШ, см	Бісопролол (n = 204)	6,10 (5,90–6,20)	5,86 (5,5–7,35)	0,005
	Карведилол (n = 194)	6,20 (5,90–6,30)	5,68 (5,59–7,08)	0,030
КДІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	Бісопролол (n = 204)	62,21 (58,38–65,58)	62,25 (48,78–94,68)	> 0,05
	Карведилол (n = 194)	62,82 (58,38–66,46)	54,16 (48,35–88,34)*	0,027

Закінчення табл. 7

1	2	3	4	5
КСР ЛШ, см	Бісопролол (n = 204)	4,72 (4,33–5,20)	4,54 (4,09–5,64)	0,001
	Карведилол (n = 194)	4,75 (4,40–5,12)	4,48 (4,13–5,61)	< 0,0001
КСІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	Бісопролол (n = 204)	34,17 (28,42–41,14)	32,39 (24,24–43,18)	< 0,0001
	Карведилол (n = 194)	35,92 (28,73–40,17)	34,18 (23,53–44,81)	< 0,0001
ФВ ЛШ, %	Бісопролол (n = 204)	43,11 (38,75–49,91)	45,00(37,00–54,00)	0,002
	Карведилол (n = 194)	43,01 (38,35–50,14)	45,24 (40,00–52,00)	0,001
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	Бісопролол (n = 204)	116,22 (109,26–131,15)	111,16 (104,06–125,14)	0,0001
	Карведилол (n = 194)	117,79 (110,68–136,68)	112,4 (105,41–130,17)	0,0001
ЛП, см	Бісопролол (n = 204)	4,20 (4,00–4,30)	4,05 (3,69–4,83)	0,038
	Карведилол (n = 194)	4,20 (4,00–4,30)	3,96 (3,78–4,72)	0,003
ПШ, см	Бісопролол (n = 204)	2,90 (2,70–3,00)	2,74 (2,55–3,36)	0,041
	Карведилол (n = 194)	2,92 (2,70–3,00)	2,73 (2,55–3,36)	0,034
ПП, см	Бісопролол (n = 204)	4,70 (4,50–5,24)	4,61 (4,55–5,20)	> 0,05
	Карведилол (n = 194)	4,70 (4,55–5,36)	4,65 (4,55–5,31)	> 0,05

Примітка: \* — вірогідність різниці поміж групами хворих із карведилолом та бісопрололом.

Як у групі бісопрололу, так і в групі карведилолу протягом року спостерігалось вірогідне зниження величини КДР ЛШ (на 4,0 %;  $p = 0,005$  та на 8,4 %;  $p = 0,030$  відповідно); КСР ЛШ (на 3,8 %;  $p = 0,001$  та на 5,7 %;  $p < 0,0001$ ); КСІ ЛШ (на 5,2 %;  $p < 0,0001$  та на 4,8 %;  $p < 0,0001$ ); збільшення величини ФВ ЛШ (на 4,4 %;  $p = 0,002$  та на 5,2 %;  $p = 0,001$ ); зниження ІММ ЛШ (на 4,4 %;  $p = 0,0001$  та на 4,6 %;  $p = 0,0001$ ); розміру лівого передсердя (на 3,6 %;  $p = 0,038$  та на 5,7 %;  $p = 0,003$ ) і кінцево-діастолічного розміру правого шлуночка (на 5,5 %;  $p = 0,041$  та на 6,5 %;  $p = 0,034$ ). Слід зазначити, що зниження величини КДІ ЛШ спостерігалось лише у групі хворих, які приймали карведилол (на 13,8 %;  $p = 0,027$ ). Водночас величина зазначеного параметра на другому візиті у групі пацієнтів, які приймали карведилол, була вірогідно меншою порівняно з групою бісопрололу (на 12,6 %;  $p = 0,01$ ).

## Обговорення

Оскільки майже всі ключові дослідження порівнювали  $\beta$ -АБ з плацебо, проспективних даних про порівняльну ефективність  $\beta$ -АБ недостатньо [1]. На сьогодні залишається мало доказів при виборі того чи іншого  $\beta$ -АБ при лікуванні хворих на СН. У дослідженні, проведеному Н. Fröhlich та співавт., порівнювали прогноз у пацієнтів, яким призначали бісопролол, карведилол або метопрололу суццинат при лікуванні в них СН, за даними реєстрів трьох європейських країн [11]. Його тривалість становила 49 (26–76) міс. Протягом зазначеного періоду всього помер 2171 (36,1 %) пацієнт: 302 (29,5 %) на тлі прийому бісопрололу, 637 (37,0 %) — карведилолу та 1232 (37,7 %) — метопрололу суццинату. Автори зазначили, що при використанні однофакторного аналізу хворі, які отримували терапію бісопрололом чи карведилолом, мали нижчу смертність порівняно з тими, хто отримував метопрололу суццинат (HR 0,80, 95% ДІ

0,71–0,91,  $p < 0,01$  та HR 0,86, ДІ 0,78–0,94,  $p < 0,01$  відповідно). Виживання на бісопрололі було подібним до такого у групі карведилолу (HR 0,94, 95% ДІ 0,82–1,08,  $p = 0,37$ ) [11].

У вищезазначеному дослідженні аналіз пропорційного ризику Кокса не виявив жодного суттєвого зв'язку між конкретним  $\beta$ -АБ та смертністю через усі причини. Аналіз підгрупи в основному підтвердив, що жоден із препаратів не поступався будь-якому іншому з двох, за винятком того, що у пацієнтів із ФП спостерігалась перевага виживання на метопрололу суццинаті перед карведилолом ( $p = 0,03$ ). Також у пацієнтів із ЧСС у спокої  $\leq 75$  уд/хв спостерігалась незначна перевага карведилолу над бісопрололом ( $p = 0,05$ ). Дослідники відзначили, що отримані ними дані відрізняються від результатів єдиного Європейського порівняльного дослідження карведилолу з метопрололу тартратом (СОМЕТ) [12]. У цьому дослідженні карведилол асоціювався з кращою виживаністю, ніж метопрололу тартрат, у 3029 пацієнтів із СН за NYHA II–IV і ФВ ЛШ  $< 35$  %. Однак автори зазначають, що метопролол використовувався в меншій дозі. Науковці говорять про те, що ці дані слід інтерпретувати з обережністю. Вони припускають, що метопрололу суццинату слід віддавати перевагу перед карведилолом при лікуванні хворих на СН із ФП. Водночас це теж суперечить аналітичному аналізу дослідження СОМЕТ, у якому повідомлялося про додаткові переваги щодо смертності та частоти госпіталізацій у групі хворих, які приймали карведилол, порівняно з групою, яка приймала метопрололу тартрат, незалежно від того, чи була у них ФП.

Інше порівняльне дослідження бісопрололу з карведилолом у хворих на СН було проведено у Японії (MAIN-CHF II). Однак у ньому взяли участь лише 59 пацієнтів, тому йому бракує статистичної потужності [13]. В обсерваційному дослідженні 217 пацієнтів із

СН III–IV ФК за NYHA не було виявлено суттєвої відмінності у виживанні та частоті ПГ між групами лікування бісопрололом та карведилолом [14].

У хворих із СР, як за наявності СН, так і за її відсутності, є зв'язок між менш високою ЧСС та поліпшенням прогнозу [15]. У хворих на СН з ФП, як було продемонстровано раніше, менш висока ЧСС не супроводжується більш сприятливим прогнозом [16].

Найважливішими результатами метааналізу, проведеного M. Rienstra і співавт., можна вважати отримання даних, які дозволяють припустити, що ефект застосування  $\beta$ -АБ у хворих на СН з ФП статистично значимо відрізняється від такого у пацієнтів із СН та СР [16]. Справді, у процесі виконання зазначеного дослідження не вдалося встановити позитивний вплив прийому  $\beta$ -АБ на частоту ПГ або смертність у хворих на СН із ФП. Такі дані становлять інтерес, оскільки більшість хворих на СН і хворих з ФП приймають  $\beta$ -АБ, хоча і за різними показаннями. Відповідно до клінічних рекомендацій щодо лікування СН, застосування зазначених препаратів вважається показаним усім хворим на СН з метою зниження частоти розвитку ускладнень та смертності без поділу їх на групи залежно від ритму серця [1]. Крім того, є дані про те, що у хворих на СН прийом  $\beta$ -АБ призводить до зниження ризику розвитку як нових випадків ФП, так і її рецидивів [6].

Однак відповідно до клінічних рекомендацій щодо лікування пацієнтів із ФП застосування  $\beta$ -АБ вважається показаним для зниження частоти ритму шлуночків з метою зменшення вираженості клінічних проявів захворювання [6]. Але в дослідженні SHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity) було встановлено, що у хворих на СН із ФП вища ЧСС на відміну пацієнтів із СР не має прогностичного значення [15].

Імовірно, зниження ЧСС за рахунок застосування  $\beta$ -АБ може бути менш ефективним у хворих із ФП порівняно з пацієнтами із СР, оскільки механізм їх дії відрізняється при ФП та СР. При СР прийом зазначених препаратів призводить до зниження ЧСС за рахунок впливу на синусний вузол, тоді як при ФП основним місцем їх дії стає атріовентрикулярний вузол. Водночас, за даними метааналізу, вираженість зниження ЧСС при використанні зіставних доз карведилолу та бісопрололу була подібною у хворих із ФП та із СР [11]. Дослідники зазначають недостатність даних про досягнуту ЧСС, адже початкові показники могли відрізнятися у хворих із ФП та із СР [6]. ЧСС вимірювалася лише у спокої. Відомо, що вираженість зниження ЧСС під час навіть помірного фізичного навантаження відрізняється між хворими з ФП та із СР [6]. Могли б бути відмінності між хворими з ФП та із СР за досягненням оптимальної ЧСС як у спокої, так і при фізичному навантаженні на тлі  $\beta$ -АБ.

Втрата скоротливості передсердь і нерегулярні скорочення шлуночків можуть обумовлювати необхідність вищої ЧСС для підтримки певного хвилинного об'єму серця у хворих із ФП порівняно з хворими із СР, що за

наявності СН може мати значення. Дослідники також зазначають, що низька ЧСС у хворих із ФП може бути проявом наявних порушень провідності, які самі собою можуть супроводжуватися погіршенням прогнозу. Нарешті, сама ФП у хворих на СН може бути маркером поганого клінічного стану, що обумовлює розвиток несприятливого результату, на ризик якого у таких випадках меншою мірою може впливати застосування  $\beta$ -АБ [17, 18].

Крім таких пояснень, автори метааналізу не включають, що отримані результати застосовні до випадків використання певних, але не всіх  $\beta$ -АБ, оскільки відмінності у фармакологічних властивостях препаратів можуть відігравати певну роль [19]. Слід зазначити, що за даними інших метааналізів, застосування зазначених класів препаратів при СН та ФП було не менш ефективне, ніж у хворих із синусовим ритмом. Також дослідники говорять, що має значення форма та тривалість ФП [20]. Результати метааналізу дозволяють припустити, що вплив  $\beta$ -АБ при лікуванні хворих на СН та із ФП на частоту розвитку несприятливих клінічних результатів менш виражений, ніж у пацієнтів із СР [20]. Очевидна необхідність виконання проспективних рандомізованих досліджень, що включатимуть хворих із СН, для уточнення впливу прийому зазначених препаратів на їх прогноз [21–23].

## Висновки

Карведилол і бісопролол не є однаково ефективними у хворих на серцеву недостатність із різними фенотипами та супутньою патологією. Так, за умови застосування карведилолу порівняно з бісопрололом ризик повторної госпіталізації є нижчим у хворих на серцеву недостатність із постійною формою фібриляції передсердь зі зниженою ФВ ЛШ (ВШ = 0,412,  $p = 0,047$ ) та у пацієнтів із поєднанням фібриляції передсердь та цукрового діабету 2-го типу (ВШ = 0,096;  $p = 0,044$ ).

Зазначені препарати мають однакову ефективність у пацієнтів із синусовим ритмом незалежно від фенотипу серцевої недостатності та наявності супутнього цукрового діабету 2-го типу.

Під час титрування дози  $\beta$ -адреноблокаторів у хворих на серцеву недостатність із синусовим ритмом доцільним є поступове зниження ЧСС  $> 15$  хв<sup>-1</sup>; при постійній формі фібриляції передсердь — не більш ніж 22 хв<sup>-1</sup>.

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

**Інформація про фінансування.** Гонорар: не задекларовано. Конкурентні інтереси: фінансує організації не відігравали жодної ролі при написанні статті або в рішенні подати звіт для публікації.

**Внесок авторів.** Кулаєць Н.М. — концепція, збір даних, статистична обробка результатів, написання статті, редагування; Кулаєць В.М. — збір даних, статистична обробка результатів.

## Список літератури

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al.; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: *Eur Heart J*. 2024 Jan 1;45(1):53. doi: 10.1093/eurheartj/ehad613. PMID: 37622666.
- Lee HY, Baek SH. Optimal Use of Beta-Blockers for Congestive Heart Failure. *Circ J*. 2016;80(3):565-71. doi: 10.1253/circj.CJ-16-0101. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26902451.
- Thomas CD, Johnson JA. Pharmacogenetic factors affecting  $\beta$ -blocker metabolism and response. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020 Oct;16(10):953-964. doi: 10.1080/17425255.2020.1803279. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32726152; PMCID: PMC7606773.
- Messerli FH, Bangalore S, Mandrola JM.  $\beta$  blockers switched to first-line therapy in hypertension. *Lancet*. 2023 Nov 11;402(10414):1802-1804. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01733-6. Epub 2023 Oct 13. PMID: 37844590.
- Argulian E, Bangalore S, Messerli FH. Misconceptions and Facts About Beta-Blockers. *Am J Med*. 2019 Jul;132(7):816-819. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.01.039. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30817899.
- Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, et al.; ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2021 Feb 1;42(5):373-498. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- Bunch TJ, Poole JE, Silverstein AP, Lee KL, Al-Khalidi HR, Hindricks G, Romanov A, et al.; CABANA Investigators. Prognostic Impact of Sinus Rhythm in Atrial Fibrillation Patients: Separating Rhythm Outcomes From Randomized Strategy Findings From the CABANA Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2024 May;17(5):e012697. doi: 10.1161/CIRCEP.123.012697. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38629286.
- Solovyan GM, Mikhailieva TV, Androsova LO. Nebivolol As a Beta-Blocker With Vasodilating Properties: Achievements and Prospects. *Ukrainian Journal of Cardiology*. 2023;30(1-2):73-82, <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2023.1-2.7382>. (in Ukrainian).
- Petrie A, Sabin C. *Medical statistics at a Glance (Fourth edition)*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2020. 188 p.
- Meyer M, Morris J, Gazes R, et al. Ordinal probit functional outcome regression with application to computer-use behavior in rhesus monkeys. *Ann Appl Stat*. 2022 Mar;16(1):537-550. Published online 2022 Mar 28. doi: 10.1214/21-aos1513.
- Fröhlich H, Torres L, Täger T, et al. Bisoprolol compared with carvedilol and metoprolol succinate in the treatment of patients with chronic heart failure. *Clin Res Cardiol*. 2017 Sep;106(9):711-721. doi: 10.1007/s00392-017-1115-0. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28434020.
- Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, Lubsen J, et al.; Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet*. 2003 Jul 5;362(9377):7-13. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13800-7. PMID: 12853193.
- Hori M, Nagai R, Izumi T, Matsuzaki M. Efficacy and safety of bisoprolol fumarate compared with carvedilol in Japanese patients with chronic heart failure: results of the randomized, controlled, double-blind, Multistep Administration of bisoprolol IN Chronic Heart Failure II (MAIN-CHF II) study. *Heart Vessels*. 2014 Mar;29(2):238-47. doi: 10.1007/s00380-013-0340-3. Epub 2013 Apr 5. Erratum in: *Heart Vessels*. 2014 Mar;29(2):248. PMID: 23559359.
- Konishi M, Haraguchi G, Kimura S, Inagaki H, Kawabata M, Hachiya H, Hirao K, Isobe M. Comparative effects of carvedilol vs bisoprolol for severe congestive heart failure. *Circ J*. 2010 Jun;74(6):1127-34. doi: 10.1253/circj.cj-09-0989. Epub 2010 Mar 30. PMID: 20354334.
- Castagno D, Skali H, Takeuchi M, Swedberg K, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, et al.; CHARM Investigators. Association of heart rate and outcomes in a broad spectrum of patients with chronic heart failure: results from the CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) program. *J Am Coll Cardiol*. 2012 May 15;59(20):1785-95. doi: 10.1016/j.jacc.2011.12.044. PMID: 22575317.
- Rienstra M, Damman K, Mulder BA, Van Gelder IC, McMurray JJ, Van Veldhuisen DJ. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation: a meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2013 Feb;1(1):21-8. doi: 10.1016/j.jchf.2012.09.002. Epub 2013 Feb 4. PMID: 24621795.
- Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, Benjamin EJ, Chyou JY, Cronin EM, Deswal A, et al.; Peer Review Committee Members. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2024 Jan 2;149(1):e1-e156. doi: 10.1161/CIR.0000000000001193.
- Shantsila E, Choi EK, Lane DA, Joung B, Lip GYH. Atrial fibrillation: comorbidities, lifestyle, and patient factors. *Lancet Reg Health Eur*. 2024 Feb 1;37:100784. doi: 10.1016/j.lanep.2023.100784. PMID: 38362547; PMCID: PMC10866737.
- Liu G, Long M, Hu X, Hu CH, Du ZM. Meta-Analysis of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Heart Lung Circ*. 2021 May;30(5):698-706. doi: 10.1016/j.hlc.2020.10.010. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33191141.
- Sgreccia D, Manicardi M, Malavasi VL, Vitolo M, Valenti AC, Proietti M, Lip GYH, Boriani G. Comparing Outcomes in Asymptomatic and Symptomatic Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of 81,462 Patients. *J Clin Med*. 2021 Sep 2;10(17):3979. doi: 10.3390/jcm10173979. PMID: 34501434; PMCID: PMC8432492.
- Serhiyenko V, Serhiyenko O. Diabetes Mellitus and Arterial Hypertension. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2021;17(2):175-188. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230573.
- Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H, Kitabatake A, Hori M; J-CHF Investigators. Differential Response to Heart Rate Reduction by Carvedilol in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Between Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation — Insight From J-CHF Study. *Circ Rep*. 2020 Mar 4;2(3):143-151. doi: 10.1253/circrep.CR-20-0008. PMID: 33693221; PMCID: PMC7922166.
- Pankiv V, Yuzhenko T. The Relationships Between Variables of Glycated Hemoglobin and Diabetes Distress in patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2023;19(6):424-427. doi: 10.22141/2224-0721.19.6.2023.1310.

Отримано/Received 05.08.2024

Рецензовано/Revised 21.10.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.10.2024 ■

**Information about authors**

Nadiia Kulaiets, PhD in Medicine, Doctoral Student, Associate Professor, Department of Internal Medicine 2 and Nursing, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nadezdakulaec@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1778-8431>

Vira Kulaiets, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: v.kulaiets@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3224-4291>

**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 fee is not declared. Competing interests — the funding organizations had no role in the writing of the article or in the decision to submit the report for publication.

**Authors' contribution.** N.M. Kulaiets — concept, data collection, statistical processing of results, article writing, editing; V.M. Kulaiets — data collection, statistical processing of results.

N.M. Kulaiets, V.M. Kulaiets

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

### The comparative analysis of the influence of bisoprolol and carvedilol on the course of heart failure of ischemic origin in patients with concomitant atrial fibrillation and diabetes mellitus

**Abstract. Background.** The aim of the study was a comparative analysis of bisoprolol and carvedilol effects on the course of heart failure (HF) of ischemic origin in patients with concomitant atrial fibrillation (AF) and diabetes mellitus (DM). **Materials and methods.** Three hundred and ninety-eight patients with HF on the background of post-infarction atherosclerosis aged 58 (54–67) years (198 women and 200 men) were examined. Two hundred and twenty-six (56.8 %) had persistent AF, 102 (25.6 %) had concomitant type 2 DM, and 13.1 % had a combination of DM and AF. One hundred and sixty-seven (42.0 %) patients had a reduced left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 40$  %; 133 (33.4 %) had moderately reduced LVEF (41–49 %); 98 (24.6 %) had preserved LVEF ( $\geq 50$  %). The levels of thyroid-stimulating hormone, free triiodothyronine and free thyroxine, glucose, glycated hemoglobin, galectin-3, suppression of tumorigenicity 2 peptide, B-type natriuretic peptide, N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide were determined. Genotyping was carried out for 4 polymorphisms (rs1801253 and rs1801252 of the  $\beta_1$ -AP, rs1042714 of the  $\beta_2$ -AP gene, and rs2274273 of the LGALS-3 gene). ECG registration, daily ECG monitoring, standardized echocardiographic examination during hospitalization were carried out. Two hundred and four (51.3 %) patients took bisoprolol in an individually selected dose for a year; 194 (48 %) patients were prescribed carvedilol. According to this criterion, patients were divided into two groups. During one year, the patients were observed, taking into account the presence of repeated hospitalization (RH) due to HF decompensation. Statistical analysis was performed using the programs Statistica for Windows Release 10.0 and MedCalc® (Statistical Software version 22.020). **Results.** The frequency of RH was lower by 48.3 % ( $p = 0.040$ ) in the group of patients with HF with reduced LVEF and AF without DM when using carvedilol, compared to the group that took bisoprolol (odds ratio (OR) = 0.412

[0.158–0.976],  $p = 0.047$ ). If AF is combined with DM in patients with HF (regardless of phenotype), the frequency of RH when treated with carvedilol is lower compared to the group that took bisoprolol (by 21.1 %;  $p = 0.0018$ ) (OR = 0.096 [0.010–0.937];  $p = 0.044$ ). The frequency of RH was also lower in patients with HF with reduced LVEF, under combined AF and DM, when treated with carvedilol (by 27.3 %;  $p = 0.027$ ) compared to those who took bisoprolol. According to the probit regression analysis, there was an inverse ( $\beta = -0.162 \pm 0.034$ ) dependence of the probability of RH in patients with sinus rhythm on the severity of heart rate changes ( $\Delta$ HR) during the year of  $\beta$ -AB use. ROC-analysis showed that in patients with HF with sinus rhythm, the risk of RH increases during the observation period when the optimal distribution point for  $\Delta$ HR  $\leq 15.00 \text{ min}^{-1}$  is reached (sensitivity of 80.30 %, specificity of 68.87 %;  $p < 0.0001$ ). In HF with AF, a S-shaped (sigmoid) dependence ( $\beta = 0.507 \pm 0.092$ ) was found of the risk of RH on the severity of heart rate changes against the background of  $\beta$ -AB treatment. At the same time, the risk of RH in HF patients with AF increases upon reaching the optimal distribution point for  $\Delta$ HR  $> 22.00 \text{ min}^{-1}$  (sensitivity of 98.12 %, specificity of 87.23 %,  $p < 0.0001$ ). **Conclusions.** With the use of carvedilol compared to bisoprolol, the risk of RH is lower in HF patients with AF with reduced LVEF (OR = 0.412,  $p = 0.047$ ) and in patients with a combination of AF and type 2 diabetes (OR = 0.096,  $p = 0.044$ ). These drugs have the same effectiveness in patients with sinus rhythm, regardless of the HF phenotype and the presence of concomitant DM. During the titration of the  $\beta$ -AB dose in patients with HF with sinus rhythm, it is advisable to gradually decrease the heart rate  $> 15 \text{ min}^{-1}$ ; with AF — no more than  $22 \text{ min}^{-1}$ .

**Keywords:** postinfarction atherosclerosis; carvedilol; bisoprolol; atrial fibrillation; heart rate; left ventricular ejection fraction; diabetes mellitus

Для нотаток



«Аксімед»  
завжди  
попереду!

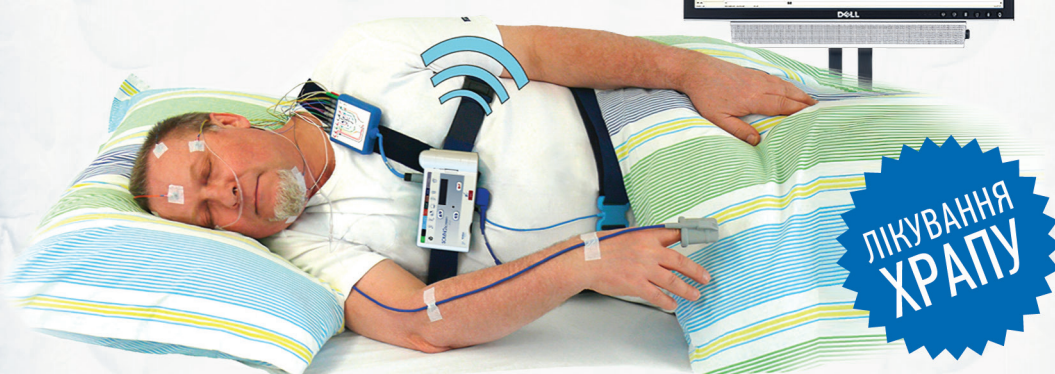
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ВІДКРИТО СУЧАСНИЙ

# ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ  
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

# Йодомарин®

калію йодид



## ПРОФІЛАКТИКА РОЗВИТКУ ДЕФІЦИТУ ЙОДУ:

- у період вагітності<sup>1, 2</sup>
- у період годування груддю<sup>1, 2</sup>
- у дорослих та дітей<sup>1, 2</sup>

Інформація про безрецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

### Скорочена інструкція для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 (JODOMARIN® 100), ЙОДОМАРИН® 200 (JODOMARIN® 200)

**Склад:** 1 таблетка 100 містить калію йодиду 131 мкг, що відповідає йодиду 100 мкг, або 1 таблетка 200 містить калію йодиду 262 мкг, що відповідає 200 мкг йодиду; допоміжні речовини: лактози моногідрат, магнію карбонат основний легкий, желатин, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Лікарські засоби для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні лікарські засоби. Лікарські засоби йоду. Код АТХ Н03С А. **Показання.** Профілактика розвитку дефіциту йоду, у тому числі у період вагітності або годування груддю. Профілактика рецидиву йододефіцитного зоба після хірургічного лікування, а також після завершення комплексного лікування лікарськими засобами гормонів щитоподібної залози. Лікування дифузного еутиреоїдного йододефіцитного зоба у дітей, у тому числі у новонароджених і немовлят, та дорослих осіб молодого віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого з допоміжних компонентів лікарського засобу. Виражений гіпертиреоз. У разі латентного гіпертиреозу протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозах, що перевищують 150 мкг йоду на добу. У разі автономної аденоми, а також фокальних та дифузних автономних вузликів щитоподібної залози протипоказано застосовувати лікарський засіб у дозі від 300 до 1000 мкг йоду на добу (за винятком передопераційної йодотерапії з метою блокади щитоподібної залози за Пламером). Туберкульоз легень. Геморагічний діатез. Герпетичний дерматит Дюринга (синдром Дюринга-Брокса). **Побічні реакції.** При профілактичному застосуванні йодиду у будь-якому віці, а також при терапевтичному застосуванні у немовлят та дітей небажаних ефектів, як правило, не спостерігається. Проте при наявності великих вузликів автономної щитоподібної залози і при призначенні йоду у добових дозах, що перевищують 150 мкг, повністю виключити появу

вираженого гіпертиреозу неможливо. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості (такі, наприклад, як риніт, спричинений йодом, бульозна або туберозна йододерма, експлозивний дерматит, ангіоневротичний набряк, гарячка, акне і припухлість слинних залоз). Повний перелік побічних реакцій з боку імунної, ендокринної системи та інших знаходиться в інструкції для медичного застосування лікарських засобів Йодомарин® 100 і Йодомарин® 200. **Спосіб застосування.** Таблетки приймати після їди та запивати достатньою кількістю рідини, наприклад, склянкою води. Немовлятам та дітям до 3 років лікарський засіб можна давати у подрібненому вигляді. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

**Виробник.** БЕРЛІН-ХЕМІ АГ, Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів ЙОДОМАРИН® 100 від 30.11.2018 р. № 2237, РП № UA/0156/01/01, ЙОДОМАРИН® 200 від 06.03.2018 р. № 450, РП № UA/0156/01/02, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

\*За результатами роздрібною аудиту Sale Out системи дослідження фармацевтичного ринку «Pharmxplore», продажі брендів з урахуванням маркетингової організації за 2023 рік включно серед препаратів, які відносяться до АТС код (3) Н03С «ПРЕПАРАТИ ЙОДУ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ ПРИ ЗАХВОРИВАННЯХ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ» в Україні, в натуральному вираженні (упаковки) та в грошовому вираженні (тис. грн). Згідно з «База даних «Pharmxplore» ©ТОВ «Проксіма Рісерч» 2009-2024». Доступні за посиланням: <https://pharmxplore.com.ua/>

UA-Jod-02-2024-V1-Press. Останній перегляд 26.01.2024.

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 100

від 30.11.2018 р. № 2237, РП № UA/0156/01/01.

2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ЙОДОМАРИН® 200

від 06.03.2018 р. № 450, РП № UA/0156/01/02.



Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ/А. МЕНАРИНІ УКРАЇНА ГмБХ»

Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**