

МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

СПЕЦІАЛІЗОВАНИЙ РЕЦЕНЗОВАНИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Том 20, № 8, 2024

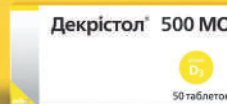
МІЖНАРОДНИЙ ЕНДОКРИНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

D₃екрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ



№1
У 2022 РОЦІ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

*Ізгідно з даними Sale and Systems дослідження «PharmMetric» займає перше місце в пропозиції широкого асортименту продуктів ліній марки Декрістол® D₃ протягом останніх двох років (2022-2023 роки).
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі надані як ілюстрації від оригінальних упаковок, що продаються в аптеках мережі України.
Certificate of Free Sale Декрістол® D₃ – 1000 MO, 18 грудня 2017 р., 2000 MO – 14 грудня 2017 р., 4000 MO – 4 грудня 2017 р., 5600 MO – 14 грудня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 MO, Краплі, згідно з усіма таблицями дозування, вказаними в інструкції. Будь ласка, зверніть увагу! Велика додаткова інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також в мережі інтернет у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА» Свіжа. 1 таблетка містить 500 мкг вітаміну D₃ (в еквіваленті 20 мкг колекальциферолу) у вигляді концентрату (гормональна форма) 12,5 мкг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Токсичність: Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D₃ у дітей, підлітків та дорослих (включно з ризиком розвитку дефіциту). Як допоміжне до складової терапії остеопорозу у дорослих. Препарувати до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічна реакція: Задіяваність на тлі прийому: частіша побічна реакція нудота, оскільки мажоритарні складові компоненти, які дані в цьому описанні частіше, не проявляються. Велика додаткова інформація про можливі побічні реакції та протипоказання наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2023. Категорія контролю: Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № ІУА/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2024.

Декрістол® 20000 MO, Краплі (прозрачні) містить 20000 МО вітаміну D₃ (в еквіваленті 8000 мкг колекальциферолу) у вигляді концентрату (гормональна форма) 20 мкг, що відповідає 20000 МО вітаміну D₃. Токсичність: Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих (включно з ризиком розвитку дефіциту). Як допоміжне до складової терапії остеопорозу у дорослих. Препарувати до активної речовини, краплі, солю або будь-яких інших допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Токсичність: Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих (включно з ризиком розвитку дефіциту). Як допоміжне до складової терапії остеопорозу у дорослих. Препарувати до активної речовини, краплі, солю або будь-яких інших допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічна реакція: Задіяваність на тлі прийому: частіша побічна реакція нудота, оскільки мажоритарні складові компоненти, які дані в цьому описанні частіше, не проявляються. Велика додаткова інформація про можливі побічні реакції та протипоказання наведена в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № ІУА/17901/01/01, дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р., № 60. Категорія контролю: За рецептом.

Том 20, № 8, 2024



«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.

ПРОВДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Буковинський державний медичний університет



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

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

Том 20, № 8, 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, № 8, 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 26.12.2024 р., протокол № 5

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. 13,72

Тираж 3000 прим. Зам. 2024-iej-144.

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, № 8, 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

Kupriyenko 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" (26.12.2024, Protocol № 5)*

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

In Ukrainian and English

Folio: 60 × 84/8. Printer's sheet 13,72
Circulation 3000. Order 2024-iej-144.

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

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

Executive secretary

Roman Ripetskyi (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

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

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

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

Звернення головного редактора	7	Appeal of editor-in-chief	7
-------------------------------------	---	---------------------------------	---

Огляд

Review

<i>Сергієнко В.О., Долинай М.І., Сегін В.Б., Лазур Я.В., Сергієнко О.О.</i> Порушення циркадних ритмів варіабельності ритму серця при діабетичній кардіальній автономній нейропатії: механізми та наслідки	9	<i>V.A. Serhiyenko, M.I. Dolynay, V.B. Sehin, Y.V. Lazur, A.A. Serhiyenko</i> Disorders of circadian rhythms of heart rate variability in diabetic cardiac autonomic neuropathy: mechanisms and consequences	9
<i>Соколова Л.К., Пушкарєв В.М., Соколова А.М., Тронько М.Д.</i> Роль L-аргініну в патологічних процесах при цукровому діабеті	19	<i>L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, A.M. Sokolova, M.D. Tronko</i> Role of L-arginine in pathological processes in diabetes mellitus	19

Оригінальні дослідження

Original Researches

<i>Кушнарєва Н.М., Зінич О.В., Шупрович А.А., Комісаренко К.П.</i> Вивчення кардіоваскулярного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу у гострій фазі коронавірусної інфекції та постковідному періоді на тлі терапії із застосуванням інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози-2	25	<i>N.M. Kushnarova, O.V. Zynych, A.A. Shuprovych, K.P. Komisarenko</i> Study of cardiovascular risk in type 2 diabetic patients in the acute phase of the coronavirus infection and post-COVID period on the background of therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors	25
<i>Пашковська Н.В., Царик І.О.</i> Ефективність застосування холекальциферолу в комплексному лікуванні пацієнтів з аутоімунним діабетом	33	<i>N.V. Pashkovska, I.O. Tsaryk</i> The efficacy of cholecalciferol in the comprehensive treatment of patients with autoimmune diabetes	33
<i>Селюкова Н.Ю., Місюра К.В., Хорошун Е.М., Макаров В.В., Негодуйко В.В., Залобовська О.І., Szucsik E.</i> Надниркова недостатність у тяжкопоранених чоловіків при бойовій вогнепальній травмі	41	<i>N.Yu. Seliukova, K.V. Misiura, E.M. Khoroshun, V.V. Makarov, V.V. Nehoduiko, O.I. Zalyubovska, E. Szucsik</i> Adrenal insufficiency in severely wounded men with combat gunshot injury	41
<i>Квіт Х.Б.</i> Регуляція Toll-подібного рецептора 4 та мікробіоти: нові можливості в лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки	48	<i>K.B. Kvit</i> Targeting Toll-like receptor 4 and microbiota dysregulation: a new frontier in nonalcoholic fatty liver disease management	48
<i>Maysam Riyadh Mohammed Hussein Alaasam, Karrar Mohammed Abbas Al-buthabhak, Ahmed Mech, Shamim Riadh Mohammed Hussein</i> Дослідження ширини розподілу еритроцитів в осіб із цукровим діабетом 2-го типу в місті Наджаф (Ірак): дослідження типу «випадок — контроль»	55	<i>Maysam Riyadh Mohammed Hussein Alaasam, Karrar Mohammed Abbas Al-buthabhak, Ahmed Mech, Shamim Riadh Mohammed Hussein</i> Studying red cell distribution width in Iraqi persons with type 2 diabetes mellitus in Najaf City: a case-control study	55

ТІВОРТІН®

ФОРТЕ

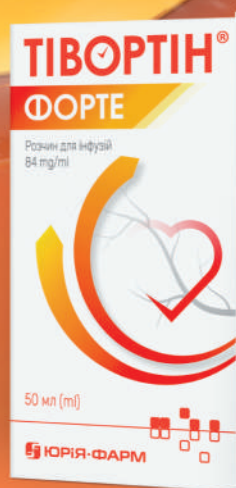
1 мл містить 84 мг аргініну гідрохлориду



8,4%

ОКСИД АЗОТУ

Висококонцентрована формула аргініну для клінічно ефективної NO-терапії



 ЮРІЯ-ФАРМ
WWW.UF.UA



Скорочена ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ТІВОРТІН® Форте (TIVORTIN Forte)

Показання. Метаболічний алкалоз, гіперамоніємія, атеросклероз судин серця і головного мозку, атеросклероз периферичних судин, у тому числі із проявами переміжної кульгавості, діабетична ангіопатія, артеріальна гіпертензія, хронічна серцева недостатність, гіперхолестеринемія, хронічні обструктивні захворювання легень, легенева гіпертензія.

Категорія відпуску. За рецептом. Виробник. ТОВ «Юрія-Фарм». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. Україна, 18030, Черкаська обл., м. Черкаси, вул. Кобзарська, 108. Тел.: (044) 281-01-01. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.

<i>Михальчишин Г., Комісаренко Ю., Косінов А.</i> Стратегія немедикаментозного менеджменту метаболічного синдрому, який супроводжується станом предіабету та артеріальною гіпертензією 63	<i>G. Myhalchyshyn, J. Komisarenko, A. Kosinov</i> Strategy of non-drug management of metabolic syndrome, which is accompanied by prediabetes and hypertension 63
<i>Бойко В.В., Крицак В.В., Сочнева А.Л., Ткаченко В.В.</i> Методи оцінки проявів дихальної недостатності у пацієнтів із компресійним синдромом гортані та трахеї, зумовленим захворюваннями щитоподібної залози та рубцевими стенозами трахеї 69	<i>V.V. Boyko, V.V. Krysak, A.L. Sochnieva, V.V. Tkachenko</i> Methods for assessing manifestations of respiratory failure in patients with laryngeal and tracheal compression syndrome caused by thyroid diseases and cicatricial tracheal stenosis 69
<i>Роговий Ю.Є., Білоокій О.В., Ушенко О.Г., Білоокій В.В.</i> Патофізіологія пухлинного прогресування та можливості використання методів поляризаційної біомедичної оптики в діагностиці папілярного раку щитоподібної залози 76	<i>Yu. Ye. Rohovyi, O.V. Bilookyi, O.H. Ushenko, V.V. Bilookyi</i> Pathophysiology of tumor progression and possibilities of using polarization biomedical optics methods in the diagnosis of papillary thyroid cancer 76
<i>Дронов О.І., Ковальська І.О., Іванець Т.Ю., Козачук Є.С., Левченко Л.В., Стасюк У.В.</i> Роль ендогенного інсуліну у хворих на гострий панкреатит 83	<i>O.I. Dronov, I.O. Kovalska, T.Yu. Ivanets, Ye.S. Kozachuk, L.V. Levchenko, U.V. Stasiuk</i> The role of endogenous insulin in patients with acute pancreatitis 83
<i>Сук С.А., Могілевський С.Ю.</i> Діагностичні маркери тяжкого діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу 89	<i>S.A. Suk, S.Yu. Mogilevskyy</i> Diagnostic markers of severe diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes 89
<i>Петровська Л.Р., Костицька І.О., Петровський Т.Р., Петровський Р.В.</i> Персоналізований підхід у веденні жінок з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та порушенням вуглеводного обміну 98	<i>L.R. Petrovska, I.O. Kostitska, T.R. Petrovskyy, R.V. Petrovskyy</i> Personalized approach in the management of women with heart failure with preserved ejection fraction and carbohydrate metabolism disorders 98
<i>Ворошилова Т.А., Шепітько В.І., Стецук Є.В., Борута Н.В., Вільхова О.В., Рудь М.В., Пузирьов Г.С., Сич О.В., Мякокліб А.А.</i> Вплив довготривалого блокування рилізінг-гормону на зміни в поляризації макрофагів серця на тлі введення кверцетину в щурів 109	<i>T.A. Voroshylova, V.I. Shepitko, Ye.V. Stetsuk, N.V. Boruta, O.V. Vilkhova, M.V. Rud, G.S. Puzryov, O.V. Sych, A.A. Miahkokhlib</i> The impact of prolonged blockade of the releasing hormone on alterations in cardiac macrophage polarisation subsequent to quercetin administration in rats 109
<i>Паньків В.І., Юзвенко Т.Ю., Михайльчишин Г.П.</i> Взаємозв'язки між діабетичним дистресом і біомаркерами в осіб із цукровим діабетом 1-го типу 115	<i>V.I. Pankiv, T.Yu. Yuzvenko, G.P. Mykhalchyshyn</i> Relationships between diabetes distress and biomarkers in people with type 1 diabetes mellitus 115

Шановні читачі!

Напередодні 2025 року Американська діабетична асоціація оприлюднила оновлені стандарти лікування цукрового діабету (ЦД), які розглядаються як золотий стандарт науково обґрунтованих рекомендацій стосовно діагностики та менеджменту діабету та предіабету. Базуючись на сучасних наукових дослідженнях і клінічних випробуваннях, стандарти медичної допомоги містять стратегії діагностики та лікування ЦД, шляхи профілактики або відтермінування ЦД та пов'язаних з ним супутніх захворювань.

Розглянемо деякі важливі оновлення стандартів медичної допомоги при діабеті — 2025. Рекомендуються розглянути використання безперервного моніторингу глюкози для дорослих із ЦД 2-го типу. Вперше його застосування рекомендовано людям з ЦД 2-го типу, зокрема тим, хто не отримує інсулін. Дослідження показують, що використання безперервного моніторингу глюкози може допомогти знизити ризик серйозних ускладнень, включно з діабетичним кетоацидозом, тяжкими випадками гіпоглікемії, коматозними станами, пов'язаними з ЦД, і госпіталізації з приводу гіпо- чи гіперглікемії.

Акцентується використання скринінгу на основі антитіл для безсимптомного ЦД 1-го типу у людей із родинною історією захворювання або з відомим генетичним ризиком.

Наведені рекомендації щодо лікування стеатозу печінки, пов'язаного з метаболічною дисфункцією із помірним або прогресуючим фіброзом печінки, з використанням бета-агоністів рецепторів тиреоїдних гормонів.

У розділі про харчування Американська діабетична асоціація наполегливо рекомендує людям з ЦД пити воду замість солодких або підсолоджених газованих напоїв для підтримки гідратації. Газовані напої, навіть дієтичні, можуть сприяти порушенню обміну речовин та збільшенню маси тіла, що негативно позначається на контролі ЦД. Тому замість того, щоб покладатися на калорійні або некалорійні підсолоджувачі, рекомендується обирати воду як оптимальний варіант для втамування спраги.

Безумовно, на перший план виходить важливість підтримання психічного здоров'я людей з ЦД.

Розглянемо також інший аспект ендокринології. Лікарі доволі часто запитують, чи безпечно призначати агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1) пацієнтам із захворюваннями щитоподібної залози (гіпо- чи гіпертиреоз, вузловий зоб). Таке занепокоєння пов'язують з опублікованими результатами досліджень на тваринах, у яких було виявлено зв'язок між вживанням цих ліків та аномальними змінами в С-клітинах щитоподібної залози.

Насамперед слід зазначити, що підвищений ризик розвитку раку щитоподібної залози існує в людей з обтяженим анамнезом стосовно випадків синдрому множинної ендокринної неоплазії 2 (МЕН2) або медулярної карциноми щитоподібної залози (МКЩЗ).



МКЩЗ є поширеним проявом синдрому МЕН2 — генетичного захворювання, яке вражає ендокринні залози та може спричинити розвиток тиреоїдної пухлини. При цьому МКЩЗ трапляється нечасто і становить не більше ніж 3–5 % усіх видів раку щитоподібної залози. Більш поширені типи раку щитоподібної залози (папілярний, фолікулярний) не є протипоказаннями до призначення агоністів рецепторів ГПП-1.

Тому перед призначенням цих препаратів важливо уточнити наявність конкретного захворювання щитоподібної залози у пацієнта або в його родинному анамнезі. За захворювання щитоподібної залози в анамнезі, як-от хвороба Грейвса, аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз з потребою в прийомі левотироксину, не розглядаються як протипоказання до використання агоністів рецепторів ГПП-1. При цьому слід зважати на всі ризики й переваги призначення препаратів.

До того ж підвищений ризик розвитку МКЩЗ не був чітко продемонстрований на людях під час клінічних випробувань, а лише на гризунах. У гризунів частіше розвивається рак щитоподібної залози після впливу агоністів рецепторів ГПП-1, оскільки вони мають більшу кількість цих рецепторів у клітинах щитоподібної залози. Ризик розвитку раку щитоподібної залози також залежить від дози: доза агоністів рецепторів ГПП-1, яка викликала пухлини щитоподібної залози у гризунів, була у 8–60 разів вищою,

ніж за призначення цих препаратів людям. Тим не менш, опубліковані повідомлення про випадки МКШЗ у людей після прийому агоністів рецепторів ГПП-1.

Панкреатит є ще одним захворюванням, яке потребує розгляду, коли вирішується питання про призначення агоністів рецепторів ГПП-1. У деяких дослідженнях встановлено, що ці препарати можуть збільшити ризик розвитку панкреатиту. Тому важливо знати причину виникнення панкреатиту, перш ніж приймати рішення про призначення препаратів. Якщо панкреатит викликаний вживанням алкоголю або прийомом певних ліків, використання агоністів рецепторів ГПП-1 не рекомендується.

Інша ситуація виникає при жовчнокам'яній хворобі. За умов наявності задокументованої історії панкреатиту, спричиненого жовчнокам'яною хворобою, холецистектомії слід розглянути призначення агоністів рецепторів ГПП-1 після спільного прийняття рішення з пацієнтом. Рекомендації не визначають такі стани, як кісти підшлункової залози або родинний анамнез раку підшлункової залози, як протипоказання до використання агоністів рецепторів ГПП-1. Однак слід пам'ятати, що ці препарати можуть посилити розвиток захворювань жовчного міхура. Аналіз 2022 року в JAMA Internal Medicine, наприклад, виявив, що використання агоністів рецепторів ГПП-1 було пов'язане з підвищеним ризиком захворювань жовчного міхура або жовчовивідних шляхів, особливо при застосуванні у високих дозах протягом тривалого часу.

Якщо в анамнезі наявна жовчнокам'яна хвороба, лікарі повинні повідомити пацієнтам, що використання агоністів рецепторів ГПП-1 може збільшити ймовірність виникнення нападів хвороби. Хвороба жовчного міхура сама по собі не є протипоказанням, але у цих пацієнтів може виникнути більше ускладнень захворювання під час прийому агоністів рецепторів ГПП-1.

Зазначу, що агоністів рецепторів ГПП-1 можуть призводити до загострення інших захворювань, серед яких гастропарез і діабетична ретинопатія. Оскільки вони можуть погіршити стан таких хворих, їх використання в таких випадках не рекомендується. Крім того, недоцільно призначати агоністи рецепторів ГПП-1 пацієнтам, у яких є запори.

Отже, не кожна людина з надмірною масою тіла є кандидатом на призначення агоністів рецепторів ГПП-1. Тому важлива співпраця лікаря і пацієнта. Важливо переконатися, що пацієнти готові дотримуватися відповідних вказівок щодо здорового харчування під час прийому ліків, зокрема отримувати достатню кількість білка та клітковини для підтримки нормального випорожнення кишечника.

Як відомо, використання агоністів рецепторів ГПП-1 надає набагато більше користі, ніж просто зниження маси тіла. Позитивний вплив поширюється на серцево-судинне, метаболічне та психічне здоров'я, про яке часто забувають, коли зосереджуються виключно на значенні індексу маси тіла.

Недавні дослідження також підкреслили значні довгострокові переваги використання агоністів рецепторів ГПП-1, зокрема помітне зниження серцево-судинних подій, серцевої недостатності та захворювань нирок. Ці результати підкреслюють їх ефективність і безпеку не лише

для лікування ожиріння, але й для поліпшення загального стану здоров'я, особливо в групах високого ризику.

Вітання читачам з гори Корковадо в Ріо-де-Жанейро, де височіє відома на увесь світ статуя Христа-Спасителя. В листопадові дні 2024 року людський потік до цього знаменного місця особливо інтенсивний.

Але на спогад приходиться листопад 2008 року, коли пощастило вперше побувати в Бразилії і передати вітання шановним читачам «Міжнародного ендокринологічного журналу» (випуск 6 у 2008 році). Тоді також багато що виглядало як в тумані й зображення не мало чіткості. Але ми вірили й віримо, що як із мряки виринає постать Сина Божого над берегом Атлантичного океану в Ріо-де-Жанейро, так оживуть за всіма турботами, переживаннями й хвилюваннями наші сподівання на краще, на добро, на щастя.

І ось дорогою з Магелланової протоки через 16 років виникла щаслива нагода — знову побувати біля підніжжя статуї, яка віднесена до семи сучасних чудес світу, оглянути її, подивитися з оглядового майданчика на унікальну панораму мегаполісу та його океанське узбережжя.

Статистика свідчить, що гору Корковадо кожного року відвідує 1,8 мільйона гостей з різних куточків світу. На нашій планеті не бракує чарівних місць і унікальних споруд, зокрема й сучасних, у яких втілені найдерзновенніші архітектурні задуми, застосовані найсучасніші матеріали і технічні рішення. А от людей захоплює не тільки і не стільки ця грандіозність і монументальність. Їх приворожує одухотвореність створених людськими руками, талантом, душею архітектурних і скульптурних пам'яток, що стають шедеврами. Пам'яток віри і любові. Скульптура Христа-Спасителя в Ріо-де-Жанейро — з ряду унікальних. Це справжнє сучасне чудо світу, шляхи до якого завжди багатолюдні. Не скульптура, а, здається, сам Ісус Христос немовби зійшов на землю, розпростер над людьми свої руки, благословляючи це місто, увесь світ і кожного з нас.

Ми прощаємося з 2024 роком, що був для нас сповнений чергових випробувань.

Минає ще один рік нескінченної війни. Він не став переламним, але все ж таки залишить свій слід в історії. Наразі питання полягає в тому, хто, коли і як сформулює принципи майбутньої геополітичної системи. Від цього значною мірою залежить не тільки наша перемога, а й усунення майбутніх загроз. Старий світ зламався, потрібен новий. З погляду геополітики рік, що завершується, можна **назвати роком розвіяних ілюзій, невинуватих очікувань і нерішучих дій**.

Ніхто, крім нас, не подолає шляху до перемоги. Вона може статися наступного року, а може й пізніше. Тому що в повному сенсі перемогою стане нова Україна, омріяна та відновлена.

Люди сподіваються на диво в новорічну ніч, немовби ця ніч не така, як інші. Вона й насправді не така, вона — особлива. Ми говоримо один одному теплі слова. І здається, що всі побажання, які ми проголосимо цієї ночі, неодмінно збудуться. Усі ми прагнемо щастя, адже в новорічну ніч воно наповнює наші серця, ніби цілющий бальзам, відганяючи біль розчарувань і втрат. Цього й бажаю широко всім нашим читачам у 2025 році!

**Головний редактор
професор Володимир Іванович Паньків** ■

V.A. Serhiyenko¹, M.I. Dolynay², V.B. Sehin¹, Y.V. Lazur³, A.A. Serhiyenko¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Mukachevo State University, Mukachevo, Ukraine

³ Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine

Disorders of circadian rhythms of heart rate variability in diabetic cardiac autonomic neuropathy: mechanisms and consequences

Abstract. Abnormalities in heart rate variability (HRV) may increase the risk of cardiovascular disease over the next six years from 4 to 10 %. It is reported that the probability of stroke or cardiac death can be immediately reduced by chronobiologically assessing HRV and optimizing timed treatment efficacy. Physiological cardiovascular activities are under the control of the cardiac autonomic nervous system. Damage to the autonomic nerves results in dysfunction in heart rate control and vascular dynamics, particularly in cardiac autonomic neuropathy (CAN). Autonomic imbalance in the sympathetic (SNS) and parasympathetic nervous systems (PSNS) regulation of cardiovascular function contributes to metabolic abnormalities and significant morbidity and mortality for individuals with diabetes mellitus (DM). Misalignment of circadian rhythms has been evidenced in patients with DM, and there is a close relationship between alterations in neuroendocrine sleep architecture, circadian clock oscillations, glucose metabolism, autonomic function, and diurnal profiles of blood pressure and heart rate. Metabolic syndrome, hypertension, myocardial infarction, and DM are characterized by increased SNS activity and decreased PSNS activity. However, type 2 DM patients had a decrease in both PSNS and SNS activity. It can be explained by type 2 DM, which is a metabolic disease responsible for CAN that affects both sympathetic and parasympathetic fibers. The purpose of this review was to discuss the current state of the problem of the relationship between DM and circadian rhythm disorders, HRV. Particular attention is paid to the risk factors of diabetic CAN; insights into the mechanisms of excess mortality associated with CAN; the pathogenesis of diabetic CAN; possible pathogenic pathways binding CAN and atherosclerosis progression; genetic and epigenetic factors and CAN; DM and circadian rhythms of HRV; diabetic CAN and circadian rhythm disorders. The search was conducted in Scopus, Science Direct (from Elsevier), and PubMed, including MEDLINE databases. The keywords used were diabetes mellitus, cardiac autonomic neuropathy, circadian rhythms, heart rate variability. A manual search of the bibliography of publications was used to identify study results that could not be found during the online search.

Keywords: diabetes mellitus; cardiac autonomic neuropathy; circadian rhythms; heart rate variability; review

Introduction

A circadian rhythm is an oscillation of a physiological process over a 24-h period. Many cardiovascular (CV) variables, including heart rate (HR), heart rate variability (HRV), ECG waveforms, and blood pressure (BP), demonstrate a robust circadian rhythm [1]. Strictly speaking, an oscillation is considered circadian only if it persists over 24 h of darkness. Despite the lack of testing for cardiovascular variables in many cases, we describe the oscillations as circadian due to the widespread usage of this term [2]. Many cardiovascular

diseases (CVDs) vary in prevalence according to the time of day, including myocardial infarction (MI), supraventricular/ventricular arrhythmias, and sudden cardiac death [3, 4].

Circadian clocks, which drive day-night oscillations with a free-running period of approximately 24 hours, control circadian rhythms. Others have extensively characterized and reviewed the molecular machinery of the circadian clock [5]. At its core is a negative feedback loop made up of four basic helix-loop-helix transcription factors, also known as per-arrnt-sim domain transcription factors. These are CLOCK,

BMAL1, PER, and CRY3. In the nucleus, CLOCK and BMAL1 work together as a heterodimer to bind to canonical enhancer or E-box regions in the promoters of the Per, Cry, and Rev-erb genes. This starts the transcription of these genes [6]. So, PER and CRY proteins slowly build up in the cytoplasm. Then, they join forces to go back into the nucleus and stop CLOCK/BMAL1 from starting the transcription of the Per and Cry genes. At the same time, the accumulation of REV-ERB suppresses the transcription of Clock and Bmal1. Together, this establishes a negative feedback loop. This full cycle takes about 24 hours [4, 5].

Most mammalian cells contain circadian clocks. External cues such as light synchronize the central circadian clock in the suprachiasmatic nucleus in the hypothalamus with the environment. Then, neurohumoral factors (such as autonomic tone, body temperature, and glucocorticoid signaling) bring clocks in peripheral tissues into sync with the central clock [7]. The intact heart exhibits oscillations in the expression of core circadian clock genes, and these oscillations persist in isolated cultured myocardial tissue and cardiomyocytes [5]. The heart's local clock controls up to 10 % of the cardiac transcriptome. As a result, key processes in the heart (including electrical excitability, signal transduction, and metabolism) vary in a circadian manner [3, 4].

Continuous 24-h ECG recordings from healthy volunteers have shown a circadian rhythm in the ECG. The RR interval increases at night, corresponding to a slowing of the HR. This nocturnal bradycardia seems to be independent of the nocturnal fall in BP. At night, there is also a lengthening of the PQ interval, QRS duration, and both uncorrected and corrected QT intervals [8]. This indicates slower atrioventricular node conduction, His-Purkinje conduction, and ventricular repolarization, respectively. Rodents display a similar circadian rhythm in their ECGs. Therefore, we understand the normal electrical properties of the sinus node, atrioventricular node, and the His-circadian release of other neurohumoral factors, but the impact on the circadian rhythm in HR remains unclear. Studies of day-night variations in HRV, a widely used indirect measure of cardiac autonomic tone, appear to support the role of autonomic tone [9].

But, studying the biophysics of HRV has shown that there is an exponential relationship between HRV and HR. This means that changes in HRV seen in people and rodents are mostly caused by changes in HR [10]. Interestingly, direct recordings of stellate ganglion nerve activity and vagal nerve activity in an ambulatory dog model of heart failure show a circadian rhythm in the sympathetic but not vagal tone of the heart [11]. These studies suggest that circadian sympathovagal balance may be largely due to diurnal fluctuations in sympathetic tone. Catecholamine secretion from the adrenal medulla also exhibits a prominent circadian rhythm; this may contribute to the circadian rhythm in HR [4, 12]. An alternative way to test the involvement of the autonomic nervous system (ANS) is to block autonomic control of the heart. The autonomic tone is the dominant mechanism by which the suprachiasmatic nucleus drives circadian changes in HR [3]. In their 2019 study, N. Black et al. suggest that the ANS affects the circadian rhythm in HR by keeping the local cardiac clock in sync to cause gene expression to change during the day [3].

Risk factors of diabetic cardiac autonomic neuropathy

Major risk factors of atherosclerosis include age, diabetes mellitus (DM), high total cholesterol and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, low levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), arterial hypertension (AH), tobacco smoke, obesity, and an inactive lifestyle [13]. Researchers also discovered that some of these factors serve as risk markers for cardiac autonomic neuropathy (CAN). M. Dafaalla et al. (2016) conducted a meta-analysis which revealed a direct relationship between the risk of CAN development in type 1 DM (T1DM) and factors such as age, duration of diabetes, glycated hemoglobin A1c level (HbA1c), body mass index (BMI), serum triglycerides, AH, and incidence of microvascular complications [14]. Similar findings apply for CAN in type 2 DM (T2DM) [15]. Reduced HRV (an indicator of CAN) in T2DM patients is also associated with obesity and smoking. Poor glycemic control seems to be a major risk for CAN progression in the diabetic patient [16, 17]. Many risk factors of atherosclerosis and diabetes CAN overlap, especially in T2DM patients. Nevertheless, what is the exact mechanism of CAN development? Is it only a result of vasa nervorum ischemia, or do other pathogenic pathways also take part [18, 19]?

Numerous prospective cohort studies have confirmed the identification of hyperglycemia, hyperlipidemia, and AH as the primary controllable risk factors for the progression of diabetic CAN [20, 21]. Previous studies also found that microvascular complications are the main risk factors for the diabetic CAN process [4, 22]. Numerous factors contribute to autonomic dysfunction in pre-diabetes and metabolic syndrome (MetS), manifesting as parasympathetic depression and sympathetic overactivity or predominance. There is evidence that when someone is insulin-resistant, their sympathetic nervous system is overactive. This is because insulin causes the sympathetic nervous system to activate through peripheral and central mechanisms, as well as upregulating chemoreflex. Obstructive sleep apnea (OSA) is often linked to being overweight or having T2DM. It also raises the chemoreflex, which leads to sympathetic hyperactivity [23, 24]. In addition to OSA, other factors in MetS may also cause autonomic dysfunction, potentially with a bidirectional relationship [25, 26], and subsequently exacerbate metabolic derangements at various levels [27, 28].

Insights into the mechanisms of excess mortality associated with CAN

The mechanisms of this CAN-associated excess mortality and morbidity remain mostly unknown. Several cardiovascular abnormalities have been found in association with CAN. They can represent: 1) a form of morbidity in themselves, such as silent myocardial ischemia; 2) a recognized risk factor or marker for mortality or morbidity (resting tachycardia, postural hypotension, QT interval prolongation, impairment of baroreflex sensitivity (BRS), nondipping, reduced HRV); 3) a potential pathogenetic links between CAN and mortality, such as an imbalance in sympathovagal activity, cardiac sympathetic dysinnervation, reduction in the sympathetically mediated vasodilatation of coronary vessels, dysregulation of cerebral circulation, new mechanisms like increased arterial

stiffness and coronary calcium content, or inflammation [28, 29]. Finally, peripheral vascular function abnormalities may exert a contributory role to diabetic foot complications. Some of these abnormalities are established risk markers for mortality and morbidity in diabetes [28, 29].

Pathogenesis of diabetic CAN

The exact cause of diabetic CAN is complicated and not fully understood. Several molecular processes are at play, such as high blood sugar, oxidative stress (OS), inflammation, and endothelial dysfunction (ED) [20, 30]. These mechanisms interact with each other, of which hyperglycemia is the major pathological factor [28, 31]. Chronic hyperglycemia, a result of worsening insulin resistance (IR), is a well-established characteristic of T2DM [28]. Furthermore, the increased expression of several inflammatory factors, including tumor necrosis factor- α and interleukin-6, is closely associated with IR [32]. Inflammatory cytokines also disrupt insulin signaling, thereby contributing to IR [32]. Therefore, IR can be involved in the diabetic CAN process via multiple mechanisms. Y. Liu et al. (2021) showed that in addition to IR reflected by fasting C-peptide, a computer version definitions of the Homeostasis Model Assessment of IR (HOMA-IR) and C-peptide index, two recognized factors independently associated with diabetic CAN; namely age and duration of diabetes, which is consistent with other studies [32]. Along with IR shown by fasting C-peptide, HOMA-IR and fasting C-peptide point to two known factors that are independently linked to diabetic CAN: age and time having diabetes, which is in line with previous research [28]. It was surprising, though, that HOMA-IR wasn't significantly linked to diabetic CAN. Instead, it was found that as HOMA-IR went up, so did diabetic CAN. This could be because the sample size was too small to find a statistically significant link with diabetic CAN after insulin-treated patients were taken out. This could be because the sample size was too small to find a statistically significant link with diabetic CAN after insulin-treated patients were taken out [33]. Cohort studies have confirmed the identification of hyperglycemia, hyperlipidemia, and AH as the primary controllable risk factors for the progression of diabetic CAN [32]. Y. Liu et al. (2021) showed that the LDL level increased significantly with the progression of diabetic CAN. Diabetic CAN showed a correlation with systolic blood pressure (SBP). However, the study did not observe a correlation between diabetic CAN and serum glucose. The present study, being a cross-sectional study that monitored serum glucose at a specific time, may have failed to reflect long-term fluctuations in serum glucose [32]. Previous studies also found that microvascular complications are the main risk factors for the diabetic CAN process [20]. The relationship between diabetic chronic The present study found a relationship between diabetic chronic kidney disease and the progression of diabetic CAN, as well as a correlation between indicators reflecting kidney function such as estimated glomerular filtration rate, urinary albumin excretion rate, and urine albumin-to-creatinine ratio association between diabetic CAN and diabetic peripheral neuropathy or diabetic retinopathy. These different conclusions might relate to the various study populations, diagnostic criteria, and different research methods; for instance, patients with proliferative dia-

betic retinopathy were not involved in the present study [32]. In addition to IR reflected by fasting C-peptide, HOMA-IR, and fasting C-peptide point to two recognized factors that are independently associated with diabetic CAN: age and diabetic duration, which is consistent with previous studies [28]. However, it was unexpected that HOMA-IR was not significantly correlated to diabetic CAN but was found to rise with increasing HOMA-IR, possibly due to the sample size after excluding the insulin-treated patients was too small to detect a statistically significant association with diabetic CAN [33].

Possible pathogenic pathways binding CAN and atherosclerosis progression

The relationship between CAN and atherosclerosis is well known [18, 34]. The ANS regulates HR and vascular tone, and its dysfunction may contribute to the development of atherosclerosis and arterial stiffness in patients with diabetes [35]. The SEARCH Cardiovascular Disease study suggested that even young patients with T1DM may present with signs of early autonomic dysfunction. Similarly, these subjects have shown a relationship between CAN and arterial stiffness, independent of other classic cardiovascular risk factors [36, 37]. However, we have not elucidated whether the presence of CAN is associated with concomitant asymptomatic peripheral artery disease (aPAD) in patients diagnosed with arterial stiffness. A study by L. Nattero-Chávez et al. (2019) suggested that CAN might be linked to both peripheral arterial stiffness (defined by an ankle-brachial index (ABI) > 1.2) and the presence of aPAD at the same time [38]. L. Nattero-Chávez et al. (2019) looked at the link between CAN and arterial stiffness, which was defined as an ABI of 1.2 or more, in people with T1DM while using vascular sonography to thoroughly check for aPAD [38]. The authors hereby report a relationship between cardiovascular autonomic dysfunction and peripheral artery compliance in young adults with T1DM who maintain acceptable glycemic control. Authors findings also show that the prevalence of CAN in patients with arterial stiffness is threefold higher than in patients with normal ABI values, with the highest prevalence in the subset of patients with both arterial stiffness and concomitant aPAD; in addition, this association persisted even after adjustments for the presence of other relevant cardiovascular risk factors and aPAD. Furthermore, in a cohort of patients with T1DM, peripheral arterial stiffness appears to foster the association of cardiovascular autonomic dysautonomia and atherosclerosis, suggesting another link between CAN and cardiovascular morbidity. Mounting evidence from others supports this dual pathogenic pathway from cardiac autonomic dysfunction to arterial stiffness and atherosclerosis. It seems that autonomic neuropathy is not only a microvascular complication, but several pathophysiological mechanisms are involved in its development [39, 40].

Genetic and epigenetic factors and CAN

Recent genetic studies have pointed to possible mechanisms that depend on inflammation, the immune system, or lipid abnormalities instead of intravascular pathways that control muscle contraction or mechanotransduction. It was first found that a common genetic variation in a locus in the

BCL11B gene desert was linked to higher PWV in the Aorta-Gen Consortium [41]. Examining the functional impact of selected single-nucleotide polymorphisms provided further evidence of the importance of common BCL11B gene desert variants. Correlations between the BCL11B transcripts and markers for activated lymphocytes suggest an immune-related mechanism in arterial stiffening [42]. A single-nucleotide polymorphism in the APOA5 gene is linked to higher PWV in people who have low HDL-C and low plasma adiponectin levels. This is an independent predictor of AS in people with T2DM or high blood pressure [43, 44].

Diabetes can cause or worsen neuropathy in many people. Some of the genes that were linked to this were ACE, MTHFR, GST, GLO1, APOE, TCF7L2, VEGF, IL-4, GPX1, eNOS, ADRA2B, GFRA2, MIR146A, and MIR128A [45]. Researchers focused some of their studies on determining the correlation between gene polymorphism and diabetic autonomic neuropathy. Examples of genes linked to autonomic dysfunction include the antioxidant enzyme glutathione S-transferase, the transcription factor TCF7L2 gene, and the ANS receptor alpha-2B-adrenergic receptor [18]. The role of genetic predisposition is now gaining some attention, given the finding of associations between CAN and polymorphisms of genes encoding a few microRNAs, i.e., MIR146a, MIR27a, and MIR499 [46]. MicroRNAs are posttranscriptional regulators of gene expression, implicated in various pathways and reported to be dysregulated in diabetes and its complications. In an Italian cohort of patients with T2DM, the C allele of the rs2910164 single nucleotide polymorphism in MIR146A was associated with a lower risk of developing CAN, whereas the variant allele of the rs895819 SNP in MIR27A was associated with a higher risk of developing early CAN [46]. Moreover, the analysis of the rs3746444 SNP in the MIR499A gene revealed that the MIR499A GG genotype, along with disease duration and HbA1c, contributes to early CAN. The GG genotype and disease duration are the main factors that contribute to the severity of CAN [46]. It is interesting to observe that microRNA-499 is preferentially expressed in the heart and areas of the central autonomic network (nucleus ambiguus) and is involved in both CVD and MetS/DM, as well as MIR499 polymorphisms that are in susceptibility to CVD [28, 46]. Within this theme, larger studies that evaluate the use of genetic markers in the prevention, diagnosis, treatment, and prognosis of the patient are still necessary [47].

Diabetes mellitus and circadian rhythms of HRV

Adaptation to stress is characterized by an increase in sympathetic activity and a decrease in parasympathetic activity, inducing a state of alertness [48]. Common diseases such as obesity and MetS, MI etc, are associated with a decrease in parasympathetic activity and an activation of sympathetic activity [49].

HRV reflects the changes in HR caused by fluctuations in sympathetic and parasympathetic function under steady conditions. Heart rate is never completely stable. Continuous tonic, phasic, and transient external and internal stimuli of multiple origins affect HR to a variable but measurable extent. Five different mechanisms have been described: sympathetic

and parasympathetic efferences to the sinus node; neurohumoral influences (e.g., catecholamines, thyroid hormones); stretch of the sinus node; changes in local temperature; ionic changes in the sinus node. Under resting conditions, it can be assumed that the short-term HRV is essentially determined by the first and third factors. The sympathetic and parasympathetic stimuli directly influence HR and are responsible for a physiologic variation in the HR, or HRV. The HRV can be evaluated in the time and frequency domains [50, 51]. Time domain measures of the normal R-R intervals include the difference between the longest and shortest R-R intervals, the standard deviation of 5-min average of normal R-R intervals (SDANN), and the root-mean square of the difference of successive R-R intervals (RMSSD). Longer recordings (e.g., 24-h, classic 24-h Holter ECG) allow the calculation of additional indices, as the number of instances per hour in which two consecutive R-R intervals differ by more than 50 ms over 24 h (pNN50). Essentially, all these indices explore the parasympathetic activity [52, 53]. In the frequency domain, the use of spectral analysis of R-R interval (and other cardiovascular and respiratory signals) allows a precise description of the different fluctuations. The components of the HRV obtained by spectral analysis provide information about both the sympathetic and parasympathetic influences on the heart. Based on studies using acceptable techniques, there is evidence of reduced parasympathetic modulation of HR in diabetes and also reduced modulation of SBP in the low-frequency region [50, 51] particularly after sympathetic stimulation in response to tilting, or in the microcirculation. As most of the cardiovascular autonomic reflex tests (CARTs) essentially explore the parasympathetic activity, there is no other simple test of sympathetic activity capable of identifying early (functional or anatomic) autonomic sympathetic abnormality [54]. CARTs are considered the “gold” standard for CAN testing. Impaired HRV time- and frequency-domain indices have been reported in diabetic patients before CARTs abnormalities arise. However, the few studies that assessed the diagnostic accuracy against the reference standard of CARTs found only fair results. Time- and frequency-domain analysis of 24-h ECG recordings has documented an abnormal nocturnal sympathetic predominance in diabetic patients that was linked to BP non-dipping. In obese patients weight loss was associated with an improvement in global HRV and in parasympathetic HRV indices [4, 55].

In this way, HRV testing is a clinically relevant measure in addition to CARTs and provides key information about autonomic-parasympathetic and sympathetic modulation of the cardiovascular system. Analysis of HRV can be done using statistical indices in the time and frequency domains. Time-domain indices of global HRV and total spectral power of HRV represent the index of parasympathetic activity, as well as the HRV spectral power in the high-frequency (HF) region, while the relative proportion (not the absolute power) in the low-frequency (LF) of HRV provides a relative measure of sympathetic modulation. This interpretation should be made with cautions if respiratory artifacts (slow breaths) cannot be excluded. Application of the technique is critically dependent upon understanding of the underlying physiology, the mathematical analyses used, and the many confounders and possible technical artefacts [4].

In early stages, CAN could be detected by decreased HRV with deep breathing, which implies parasympathetic dysfunction in patients with T2DM [56]. F. Olivieri et al. (2024) reported that HF power, as a direct measure of vagal nerve integrity, was reduced in early CAN in patients with T2DM [57]. Thus, frequency-domain measures of HRV might be a diagnostic method to detect early CAN in patients with T2DM [58]. Previous studies reported the association between impaired HRV and CAN in patients with and without T1DM and T2DM [4, 59].

The significant relationship between altered glucose metabolism and HRV may explain the deleterious general metabolic effects on both parasympathetic and sympathetic activity [60, 61]. Interestingly, blood glucose levels were associated with both an increase in LF (sympathetic) and HF (parasympathetic), as well as standard deviation of all normal RR (NN) intervals during a 24-h period (SDNN) (sympathetic) and RMSSD (parasympathetic), which may appear contradictory. In healthy individuals, parasympathetic activity is triggered by an increase in blood glucose levels through insulin responses [62].

Cardiovascular autonomic dysfunction results from damage to the nerves and blood vessels innervating the heart and can lead to dysfunctional HR control and abnormal vascular dynamics. Cardiac autonomic dysfunction is a frequent but underdiagnosed complication of T2DM that is associated with arrhythmia, MI, and sudden cardiac death [16]. One of the earliest subclinical manifestations of cardiac autonomic dysfunction is reduction in HRV with parasympathetic loss preceding sympathetic dysfunction [4, 63]. Compared with their peers without DM, adolescents with T2DM have early signs of cardiac and vascular abnormalities including left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction as well as vascular stiffness and thickness [64, 65]. However, cardiac autonomic function and HRV have been evaluated less frequently in young adults with youth-onset T2DM [66]. The SEARCH for Diabetes in Youth (SEARCH) study found cardiac autonomic dysfunction in 17 % of their cohort of young adults with youth-onset T2DM (compared with a lean control group), a higher prevalence than that seen in young adults with T1DM (17 vs 12 %) [36]. However, SEARCH was not able to identify risk factors associated with the presence of autonomic dysfunction, perhaps because of inadequate statistical power [64, 67].

Hyperglycemia is thought to be associated with abnormal signaling of autonomic neurons via accumulation of advanced glycation end products, activation of polyol pathway, and ischemia-induced atrophy of the autonomic nerve fibers innervating the cardiac and vascular tissue. Both divisions of the ANS are typically affected, with parasympathetic impairment preceding the sympathetic dysfunction [68, 69]. Loss of HRV is one of the earliest manifestations of this process. In the Framingham Heart Study, HRV was found to be inversely associated with the risk of mortality [70]. Similarly, the Atherosclerosis Risk In Communities study found decreased HRV was independently associated with the risk of developing coronary heart disease [71].

Another convincing point is that the relationships between HbA1c and HRV is logical. F. Li et al. (2023) demonstrated that higher levels of HbA1c were associated with shorter RR intervals, which were associated with an increased

risk of ventricular arrhythmias. There was also a tendency for higher LF/HF ratio (i.e., decreased HRV) with higher levels of HbA1c [72]. Furthermore, time from diagnosis of T2DM was linked with a higher level of SDNN. J.-K. Chiang et al. (2024) demonstrated a decreased SDNN in T2DM patients; the meta-regression is not contradictory but may simply highlight the fact that cardiac parasympathetic activity in T2DM is affected before sympathetic activity. Time from diagnosis of T2DM was also linked with a lower level of total power, but not with LF and HF [73]. Thus T. Benichou et al. (2018) can hypothesize that very low-frequency (VLF) could be decreased in T2DM [62]. Despite few studies assessing VLF in DM, interesting relationships were reported between VLF and OSA in diabetics [74, 75].

Similarly, total cholesterol was associated with both an increase in LF and HF, and HDL-C was associated with an increase in SDNN and RMSSD [76]. Interestingly, some studies showed that a decrease in LDL-C by statin therapy could improve HRV parameters [62]. T. Benichou et al. (2018) demonstrated that an increase in SBP was linked with shorter RR intervals and a decrease in HF [62]. Despite no study previously assessing this relationship in DM, conflicting results were reported in the general population, with either high BP associated with an increase in all spectral parameters [77], or a decrease in HRV [78]. It has also been suggested that the decrease in autonomic nervous function precedes the development of clinical AH [79]. Moreover, T. Benichou et al. (2018) found a significant relationship between BMI and HRV [62]. Such relationships have been either found [80, 81] or not [82, 83]. However, the severity of obesity and related diseases is not directly linked to the accumulation of total body fat but rather to its distribution, and particularly to visceral localization [84]. HRV parameters have been previously correlated with sagittal abdominal diameter, anterior forearm skinfold thickness and waist hip ratio [62, 82].

Measuring HRV is challenged by environmental noise, mental stress, and physical activity during daytime [85]. Night-time HRV during sleep may be a more valid tool to measure CAN and therefore may improve prediction of CV events in low-risk people with T2DM [86]. Copenhagen Holter Study included 678 community dwelling subjects aged 55–75 yrs who were free of previous CVD. Day- and night-time HRV were available for 653 participants. The population included 133 people with well-controlled T2DM and newly recognized T2DM. Cardiovascular events were defined as CV death, MI, stroke, or coronary revascularization. 24-h HRV was not associated with CV events, but with all-cause mortality in people with T2DM. Conventional risk factors had a receiver operating characteristic value of 0.704 (95% CI 0.602–0.806) to predict CV events in people with T2DM. The prediction of CV events by conventional risk factors was improved in people with T2DM by the addition of night-time SDNN. Thus, reduced night-time HRV predicts increased risk of CV events in people with well-controlled T2DM, thus night-time HRV may add to traditional risk factors in predicting CV events in people with T2DM [87].

In T2DM's cardiac autonomic dysfunction, expressed as reduced vagal activity, leads to HR acceleration and thus to diastole shortening, but it seems that cardiac autonomic dysfunction may shorten diastole duration per se, independently

of the effect on HR [88]. Since diastole duration influences strongly subendocardial myocardial viability index, cardiac autonomic dysfunction plays a primary role in addition to arterial stiffness in the impairment of subendocardial myocardial viability index and may thus worsen CV prognosis [89]. S. Chorepsima et al. (2017) showed that beyond BP, impaired cardiac autonomic function assessed by determination of HRV was a significant determinant of abnormal pulse wave velocity (PWV) in patients with T2DM [90]. Furthermore, lower values of the frequency-dependent domains of the HRV were independently associated with higher odds of abnormal PWV [91]. It has been shown that low HRV is associated with increased mortality in patients with coronary heart disease or DM. HRV is also a sensitive indicator of BRS control, specifically the vagal control [51]. Therefore, arterial stiffness may affect BRS and thereby, HRV. Increased arterial stiffness evaluated by PWV and/or ambulatory arterial stiffness index has been associated with the presence of coronary atherosclerosis and worse CV prognosis both in general population and specific disease groups, including DM [92]. Decreased HRV in the uncomplicated diabetes patients highlights the obscure process of CAN in diabetic patients that begins even before clinical atherosclerotic CVD's becomes apparent [4, 93].

It has also been shown that surrogate atherosclerosis markers were associated with lower HRV, and increased carotid intima media thickness in T2DM participants was significantly associated with decreased HRV, independent from conventional CV risk factors. Therefore, the presence of CAN should be considered much earlier in the course of DM, rather than after the development of clinical CVD's (process of CAN in diabetic patients that begins even before clinical atherosclerotic CVD's becomes apparent) [4, 94]. Thus, there is strong evidence of a decrease in HRV in T2DM patients. Both sympathetic and parasympathetic activities were decreased, which can be explained by the deleterious effects of altered glucose metabolism on HRV [62]. The benefits of an HRV evaluation in assessing and monitoring the severity of T2DM should be further studied, given its potential as a noninvasive, reliable and pain free measurement.

Diabetic CAN and circadian rhythm disorders

Cardiac autonomic neuropathy is a significant risk factor for cardiovascular injury resulting in heart attack, congestive heart failure, stroke and sudden arrhythmic death. This issue is associated with myocardial structural remodeling that follows AH, such as hypertrophy and fibrosis. This remodeling accompanies changes in expression, distribution, and function of cell membrane ion channels, Ca²⁺-cycling proteins, intercellular gap junction connexin-43 channels and extracellular matrix composition [4, 95].

There is a lot of evidence that CAN plays a crucial role in the pathogenesis of progressive vessel atherosclerosis [18, 38, 96]. Moreover, diabetic autonomic neuropathy is closely associated with subclinical myocardial dysfunction, interstitial myocardial fibrosis, and metabolic changes [67]. Additionally, CAN also significantly increases the incidence of CVD's and their related mortality [97]. However, the independent relationship of CAN with the severity of coronary lesions in T2DM patients has not been established [97, 98].

A new CVD's risk factor, which could be more helpful in terms of prognosis in particular, "syndrome of vascular aging", is needed and the possibility of its using is actively discussed. The results of several epidemiological studies reported that increased arterial stiffness predicts mortality and morbidity, independently of other CV risk factors. Additionally, results from clinical studies have shown that arterial stiffness increases with aging or several pathological conditions associated with AH, MetS, chronic kidney disease, and DM [90]. Diabetes may increase arterial stiffness through pathological changes in the vascular bed, such as changes in structure or type of elastin and/or collagen in the arterial wall, chronic low-grade inflammation, increased OS, reduced nitric oxide bioavailability, increased activity of SNS [99, 100].

Cardiac autonomic dysfunction has been considered as a significant risk factor in the acceleration of atherosclerosis and serves as a trigger for cerebrovascular or CV events. The pathophysiology of CAN is complex and involves the endocrine and vegetative nervous system with associated metabolic, inflammatory and hemostatic abnormalities [101]. The pathophysiological link between autonomic dysfunction and aortic stiffness and whether impaired cardiac autonomic function induces the arterial stiffness or increased arterial stiffness leads to autonomic function's impairment remains obscure. Both the arterial stiffness and cardiac autonomic dysfunction share common pathogenetic pathways including chronic hyperglycemia and IR, formation of advanced glycation end products and protein kinase C activation, low grade-inflammation and ED [90]. Insulin resistance and HI increase systemic metabolic disorders and activate the SNS; then activate renin-angiotensin-aldosterone system; prompt OS, mitochondrial dysfunction, and endoplasmic reticulum stress; and impair Ca²⁺ homeostasis. These effects result in cardiac fibrosis, hypertrophy, cardiomyocyte death, dysfunction of the coronary microcirculation, and eventually heart failure [4, 102].

Conclusions

CAN is one of the underdiagnosed microvascular complications of T2DM caused by hyperglycemia-induced neuronal damage. The decline in HRV is seen even before manifesting signs and symptoms of diabetic CAN. As a result, there is strong evidence of decreased HRV in T2DM patients. HRV pattern analysis has the capacity to discover autonomic imbalance in the preclinical and asymptomatic stages. Both sympathetic and parasympathetic activity is reduced in T2DM persons, which can be explained by the negative effects of altered glucose metabolism on HRV. Arterial stiffness may contribute to cardiovascular dysautonomia by inducing baroreceptor dysfunction; conversely, CAN may favor arterial stiffness by increasing HR and impairing arterial wall elasticity. Both states may also develop in parallel due to aging in the presence of hyperglycemia. The presence of CAN should be evaluated considerably earlier in the DM process, and reduced HRV is the earliest sign of CAN. Improvement of HRV may allow guiding the patients toward lifestyle changes and early management. Given its promise as a noninvasive, reliable, and painless assessment, the benefits of an HRV evaluation in diagnosing and monitoring the severity of T2DM should be investigated further.

References

- Zillner L, Andreas M, Mach M. Wearable heart rate variability and atrial fibrillation monitoring to improve clinically relevant end-points in cardiac surgery — a systematic review. *Mhealth*. 2023 Dec 12;10:8. doi: 10.21037/mhealth-23-19.
- Stangherlin A, Seinkmane E, O'Neill JS. Understanding circadian regulation of mammalian cell function, protein homeostasis, and metabolism. *Curr Opin Syst Biol*. 2021 Dec;28. doi: 10.1016/j.coisb.2021.100391.
- Black N, D'Souza A, Wang Y, et al. Circadian rhythm of cardiac electrophysiology, arrhythmogenesis, and the underlying mechanisms. *Heart Rhythm*. 2019 Feb;16(2):298-307. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.08.026.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Features of circadian rhythms of heart rate variability, arterial stiffness and outpatient monitoring of blood pressure in diabetes mellitus: data, mechanisms and consequences. In: Sinha RP, eds. *Circadian Rhythms and Their Importance*. New York: Nova Science Publishers; 2022. Ch 9. 279-341. doi: 10.52305/GXME8274.
- Takahashi JS. Transcriptional architecture of the mammalian circadian clock. *Nat Rev Genet*. 2017 Mar;18(3):164-179. doi: 10.1038/nrg.2016.150.
- Otobe Y, Jeong EM, Ito S, et al. Phosphorylation of DNA-binding domains of CLOCK-BMAL1 complex for PER-dependent inhibition in circadian clock of mammalian cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2024 Jun 4;121(23):e2316858121. doi: 10.1073/pnas.2316858121.
- Starnes AN, Jones JR. Inputs and outputs of the mammalian circadian clock. *Biology (Basel)*. 2023 Mar 28;12(4):508. doi: 10.3390/biology12040508.
- Hayter EA, Wehrens SMT, Van Dongen HPA, et al. Distinct circadian mechanisms govern cardiac rhythms and susceptibility to arrhythmia. *Nat Commun*. 2021 Apr 30;12(1):2472. doi: 10.1038/s41467-021-22788-8.
- Li K, Cardoso C, Moctezuma-Ramirez A, Elgalad A, Perin E. Heart rate variability measurement through a smart wearable device: another breakthrough for personal health monitoring? *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Dec 6;20(24):7146. doi: 10.3390/ijerph20247146.
- Tiwari R, Kumar R, Malik S, Raj T, Kumar P. Analysis of heart rate variability and implication of different factors on heart rate variability. *Curr Cardiol Rev*. 2021;17(5):e160721189770. doi: 10.2174/1573403X16999201231203854.
- Rhee KS, Hsueh CH, Hellyer JA, et al. Cervical vagal nerve stimulation activates the stellate ganglion in ambulatory dogs. *Korean Circ J*. 2015 Mar;45(2):149-157. doi: 10.4070/kcj.2015.45.2.149.
- Oster H, Challet E, Ott V, et al. The functional and clinical significance of the 24-hour rhythm of circulating glucocorticoids. *Endocr Rev*. 2017 Feb 1;38(1):3-45. doi: 10.1210/er.2015-1080.
- Luca AC, David SG, David AG, et al. Atherosclerosis from newborn to adult—epidemiology, pathological aspects, and risk factors. *Life*. 2023;13(10):2056. doi: 10.3390/life13102056.
- Dafaalla MD, Nimir MN, Mohammed MI, Ali OA, Hussein A. Risk factors of diabetic cardiac autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Open Heart*. 2016 Oct 6;3(2):e000336. doi: 10.1136/openhrt-2015-000336.
- Balcioğlu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment. *World J Diabetes*. 2015 Feb 15;6(1):80-91. doi: 10.4239/wjd.v6.i1.80.
- Bissinger A. Cardiac autonomic neuropathy: why should cardiologists care about that? *J Diabetes Res*. 2017;2017:5374176. doi: 10.1155/2017/5374176.
- Ziegler D, Herder C, Papanas N. Neuropathy in prediabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2023 Nov;39(8):e3693. doi: 10.1002/dmrr.3693.
- Mala S, Potockova V, Hoskovcova L, et al. Cardiac autonomic neuropathy may play a role in pathogenesis of atherosclerosis in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Dec;134:139-144. doi: 10.1016/j.diabres.2017.10.002.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Saldaña JR, eds. *The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues*. Basel: Springer, Cham, Springer Nature Switzerland AG; 2023. Section 53. 939-966. doi: 10.1007/978-3-031-25519-9_57.
- Lou M, Luo P, Tang R, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and insulin resistance in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *BMC Endocr Disord*. 2015 Mar 2;15:9. doi: 10.1186/s12902-015-0002-9.
- Andersen ST, Witte DR, Fleischer J, et al. Risk factors for the presence and progression of cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2586-2594. doi: 10.2337/dc18-1411.
- Li L, Chen J, Wang J, Cai D. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus patients with overweight/obese in Guangdong province, China. *Prim Care Diabetes*. 2015 Jun;9(3):191-195. doi: 10.1016/j.pcd.2014.07.006.
- Greco C, Spallone V. Obstructive sleep apnoea syndrome and diabetes. Fortuitous association or interaction? *Curr Diabetes Rev*. 2015;12(2):129-155. doi: 10.2174/1573399811666150319112611.
- Abboud FM, Singh MV. Autonomic regulation of the immune system in cardiovascular diseases. *Adv Physiol Educ*. 2017 Dec 1;41(4):578-593. doi: 10.1152/advan.00061.2017.
- Hansen CS, Vistisen D, Jørgensen ME, et al. Adiponectin, biomarkers of inflammation and changes in cardiac autonomic function: Whitehall II study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Dec 1;16(1):153. doi: 10.1186/s12933-017-0634-3.
- Herder C, Schamarek I, Nowotny B, et al.; German Diabetes Study Group. Inflammatory markers are associated with cardiac autonomic dysfunction in recent-onset type 2 diabetes. *Heart*. 2017 Jan 1;103(1):63-70. doi: 10.1136/heartjnl-2015-309181.
- Guarino D, Nannipieri M, Iervasi G, Taddei S, Bruno RM. The role of the autonomic nervous system in the pathophysiology of obesity. *Front Physiol*. 2017 Sep 14;8:665. doi: 10.3389/fphys.2017.00665.
- Spallone V. Update on the impact, diagnosis and management of cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: what is defined, what is new, and what is unmet. *Diabetes Metab J*. 2019 Feb;43(1):3-30. doi: 10.4093/dmj.2018.0259.
- Gong Q, Zhang P, Wang J, et al.; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Jun;7(6):452-461. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30093-2.
- Liu Y, Wang Z, Xie W, Gu Z, Xu Q, Su L. Oxidative stress regulates mitogen-activated protein kinases and c-Jun activation involved in heat stress and lipopolysaccharide-induced intestinal epithelial cell apoptosis. *Mol Med Rep*. 2017 Sep;16(3):2579-2587. doi: 10.3892/mmr.2017.6859.

31. Xu W, Zhu Y, Yang X, et al. Glycemic variability is an important risk factor for cardiovascular autonomic neuropathy in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Int J Cardiol.* 2016 Jul 15;215:263-268. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.078.
32. Liu Y, Peng Y, Jin J, et al. Insulin resistance is independently associated with cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2021 Sep;12(9):1651-1662. doi: 10.1111/jdi.13507.
33. 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.
34. Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, et al. Prevalence, correlates, and prognosis of healthy vascular aging in a Western community-dwelling cohort: The Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2017 Aug;70(2):267-274. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09026.
35. Dimitropoulos G, Tahrani AA, Stevens MJ. Cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2014 Feb 15;5(1):17-39. doi: 10.4239/wjd.v5.i1.17.
36. Jaiswal M, Divers J, Urbina EM, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Cardiovascular autonomic neuropathy in adolescents and young adults with type 1 and type 2 diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Cohort Study. *Pediatr Diabetes.* 2018 Jun;19(4):680-689. doi: 10.1111/pedi.12633.
37. 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.
38. Nattero-Chávez L, Redondo López S, Alonso Díaz S, et al. Association of cardiovascular autonomic dysfunction with peripheral arterial stiffness in patients with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019 Jul 1;104(7):2675-2684. doi: 10.1210/je.2018-02729.
39. Liu SL, Bajpai A, Hawthorne EA, et al. Cardiovascular protection in females linked to estrogen-dependent inhibition of arterial stiffening and macrophage MMP12. *JCI Insight.* 2019 Jan 10;4(1):e122742. doi: 10.1172/jci.insight.122742.
40. Eleftheriadou A, Williams S, Nevitt S, et al. The prevalence of cardiac autonomic neuropathy in prediabetes: a systematic review. *Diabetologia.* 2021 Feb;64(2):288-303. doi: 10.1007/s00125-020-05316-z.
41. Lacolley P, Regnault V, Laurent S. Mechanisms of arterial stiffening: from mechanotransduction to epigenetics. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020 May;40(5):1055-1062. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.313129.
42. Maskari RA, Hardege I, Cleary S, et al. Functional characterization of common BCL11B gene desert variants suggests a lymphocyte-mediated association of BCL11B with aortic stiffness. *Eur J Hum Genet.* 2018 Nov;26(11):1648-1657. doi: 10.1038/s41431-018-0226-z.
43. Elia L, Kunderfranco P, Carullo P, et al. UHRF1 epigenetically orchestrates smooth muscle cell plasticity in arterial disease. *J Clin Invest.* 2018 Jun 1;128(6):2473-2486. doi: 10.1172/JCI96121.
44. Kim M, Kim M, Yoo HJ, Bang YJ, Lee SH, Lee JH. Apolipoprotein A5 gene variants are associated with decreased adiponectin levels and increased arterial stiffness in subjects with low high-density lipoprotein-cholesterol levels. *Clin Genet.* 2018 Nov;94(5):438-444. doi: 10.1111/cge.13439.
45. Tordai DZ, Hajdú N, Rácz R, et al. Genetic factors associated with the development of neuropathy in type 2 diabetes. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 2;25(3):1815. doi: 10.3390/ijms25031815.
46. Ciccacci C, Latini A, Greco C, et al. Association between a MIR499A polymorphism and diabetic neuropathy in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2018 Jan;32(1):11-17. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2017.10.011.
47. Alvim RO, Santos PCJL, Bortolotto LA, Mill JG, Pereira AC. Arterial stiffness: pathophysiological and genetic aspects. *Int J Cardiovasc Sci.* 2017;30(5):433-441. doi: 10.5935/2359-4802.20170053.
48. Hufnagel C, Chambres P, Bertrand PR, Dutheil F. The need for objective measures of stress in autism. *Front Psychol.* 2017 Jan 27;8:64. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00064.
49. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Res.* 2015;2015:341583. doi: 10.1155/2015/341583.
50. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996 Mar 1;93(5):1043-65.
51. Shaffer F, Ginsberg JP. An overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017 Sep 28;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
52. Hillebrand S, Gast KB, de Mutsert R, et al. Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression. *Europace.* 2013 May;15(5):742-9. doi: 10.1093/europace/eus341.
53. 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.
54. Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, Clarke BF. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care.* 1985 Sep-Oct;8(5):491-498. doi: 10.2337/diacare.8.5.491.
55. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal (Ukraine).* 2022;18(1):57-69. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146.
56. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2017 Abridged for Primary Care Providers.* *Clin Diabetes.* 2017 Jan;35(1):5-26. doi: 10.2337/cd16-0067.
57. Olivieri F, Biscetti L, Pimpini L, Pelliccioni G, Sabbatini J, Giunta S. Heart rate variability and autonomic nervous system imbalance: potential biomarkers and detectable hallmarks of aging and inflammaging. *Ageing Res Rev.* 2024 Nov;101:102521. doi: 10.1016/j.arr.2024.102521.
58. Cha SA, Park YM, Yun JS, et al. Time- and frequency-domain measures of heart rate variability predict cardiovascular outcome in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Sep;143:159-169. doi: 10.1016/j.diabres.2018.07.001.
59. Ziegler D, Porta M, Papanas N, et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rev.* 2022;18(4):e250821195830. doi: 10.2174/1871527320666210825112240.
60. Maida CD, Daidone M, Pacinella G, Norrito RL, Pinto A, Tuttolomondo A. diabetes and ischemic stroke: An old and new relationship an overview of the close interaction between these diseases. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 21;23(4):2397. doi: 10.3390/ijms23042397.
61. Serhiyenko VA, Sehin VB, Pankiv VI, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal (Ukraine).* 2024 Mar;20(1):58-67. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.

62. Benichou T, Pereira B, Mermillod M, et al. Heart rate variability in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Apr 2;13(4):e0195166. doi: 10.1371/journal.pone.0195166.
63. Hajdu M, Garmpis K, Vértés V, et al. Determinants of the heart rate variability in type 1 diabetes mellitus. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Oct 3;14:1247054. doi: 10.3389/fendo.2023.1247054.
64. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Research Group. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA*. 2017 Feb 28;317(8):825-835. doi: 10.1001/jama.2017.0686.
65. Shah AS, El Ghormli L, Gidding SS, et al. Prevalence of arterial stiffness in adolescents with type 2 diabetes in the TODAY cohort: relationships to glycemic control and other risk factors. *J Diabetes Complications*. 2018 Aug;32(8):740-745. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2018.05.013.
66. Shah AS, Urbina EM. Vascular and endothelial function in youth with type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep*. 2017 Jun;17(6):36. doi: 10.1007/s11892-017-0869-0.
67. Shang Y, Zhang X, Leng W, et al. Increased fractal dimension of left ventricular trabeculations is associated with subclinical diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2019 Apr;35(4):665-673. doi: 10.1007/s10554-018-1492-0.
68. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic nervous system dysfunction: JACC focus seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Mar 19;73(10):1189-1206. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.064.
69. 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.
70. Adam J, Rupprecht S, Künstler ECS, Hoyer D. Heart rate variability as a marker and predictor of inflammation, nosocomial infection, and sepsis — A systematic review. *Auton Neurosci*. 2023 Nov;249:103116. doi: 10.1016/j.autneu.2023.103116.
71. Stone K, Fryer S, Faulkner J, et al. Associations of lower-limb atherosclerosis and arteriosclerosis with cardiovascular risk factors and disease in older adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Atherosclerosis*. 2022 Jan;340:53-60. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2021.10.014.
72. Li F, Zhang L, Shen Y, et al. Higher glucose fluctuation is associated with a higher risk of cardiovascular disease: insights from pooled results among patients with diabetes. *J Diabetes*. 2023 May;15(5):368-381. doi: 10.1111/1753-0407.13386.
73. Chiang JK, Chiang PC, Kao HH, You WC, Kao YH. Exercise effects on autonomic nervous system activity in type 2 diabetes mellitus patients over time: A meta-regression study. *Healthcare (Basel)*. 2024 Jun 20;12(12):1236. doi: 10.3390/healthcare12121236.
74. Nersesyan A, Mišik 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/nsh2021.02.05.
75. Amra B, Behjati M, Penzel T, Fietze I, Schoebel C, Sarrafzadegan N. Nocturnal heart rate variation in diabetic and non-diabetic patients with sleep apnea syndrome. *Sleep Med*. 2017 Jan;29:57-60. doi: 10.1016/j.sleep.2016.11.003.
76. Serhiyenko VA, Oliinyk AY, Pavlovskiy YaI, Kruk OS, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder and metabolic syndrome: the role of some antioxidants in treatment. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2024;20(6):470-480. doi: 10.22141/2224-0721.20.6.2024.1445.
77. Askin L, Cetin M, Turkmen S. Ambulatory blood pressure results and heart rate variability in patients with premature ventricular contractions. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(3):251-256. doi: 10.1080/10641963.2017.1356846.
78. De Andrade PE, do Amaral JAT, Paiva LDS, et al. Reduction of heart rate variability in hypertensive elderly. *Blood Press*. 2017 Dec;26(6):350-358. doi: 10.1080/08037051.2017.1354285.
79. He B, Ji D, Zhang B. Hypertension and its correlation with autonomic nervous system dysfunction, heart rate variability and chronic inflammation. *Blood Press*. 2024 Dec;33(1):2405156. doi: 10.1080/08037051.2024.2405156.
80. Al-Trad BA, Faris MA, Al-Smadi M, et al. Cardiac autonomic dysfunction in young obese males is not associated with disturbances in pituitary-thyroid axis hormones. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(9):1689-1695.
81. Mustafa G, Kursat FM, Ahmet T, et al. The relationship between erythrocyte membrane fatty acid levels and cardiac autonomic function in obese children. *Rev Port Cardiol*. 2017 Jul-Aug;36(7-8):499-508. doi: 10.1016/j.repc.2016.10.013.
82. Yoo HJ, Hwang SY, Choi KM, et al. Clinical implication of body size phenotype on heart rate variability. *Metabolism*. 2016 Nov;65(11):1589-1596. doi: 10.1016/j.metabol.2016.08.002.
83. Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration — A risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Feb 17;10:57-64. doi: 10.2147/DMSO.S123935.
84. Duthel F, Gordon BA, Naughton G, et al. Cardiovascular risk of adipokines: A review. *J Int Med Res*. 2018 Jun;46(6):2082-2095. doi: 10.1177/0300060517706578.
85. Damoun N, Amekran Y, Taiek N, Hangouche AJE. Heart rate variability measurement and influencing factors: towards the standardization of methodology. *Glob Cardiol Sci Pract*. 2024 Aug 1;2024(4):e202435. doi: 10.21542/gcsp.2024.35.
86. Cheng W, Chen H, Tian L, Ma Z, Cui X. Heart rate variability in different sleep stages is associated with metabolic function and glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Front Physiol*. 2023 Apr 14;14:1157270. doi: 10.3389/fphys.2023.1157270.
87. Hadad R, Larsen BS, Weber P, et al. Night-time heart rate variability identifies high-risk people among people with uncomplicated type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 2021 Jul;38(7):e14559. doi: 10.1111/dme.14559.
88. John APP, Udupa K, Avangapur S, et al. Cardiac autonomic dysfunctions in type 2 diabetes mellitus: an investigative study with heart rate variability measures. *Am J Cardiovasc Dis*. 2022 Aug 15;12(4):224-232.
89. Bianchi L, Chiheb S, Banu I, Režki A, Cosson E, Valensi P. Influence of cardiac autonomic dysfunction and arterial stiffness on subendocardial myocardial viability in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2016;42(4):297-298. doi: 10.1016/j.diabet.2016.07.014.
90. Chorepsima S, Eleftheriadou I, Tentolouris A, et al. Pulse wave velocity and cardiac autonomic function in type 2 diabetes mellitus. *BMC Endocr Disord*. 2017 May 19;17(1):27. doi: 10.1186/s12902-017-0178-2.
91. Chandra P, Sands RL, Gillespie BW, et al. Relationship between heart rate variability and pulse wave velocity and their association with patient outcomes in chronic kidney disease. *Clin Nephrol*. 2014 Jan;81(1):9-19. doi: 10.5414/cn108020.

92. Qin X, Yin Q, Zhang Y, et al. Ambulatory arterial stiffness index is associated with the presence and severity of coronary artery disease. *Artery Res.* 2024;30(Suppl 1):11-23. doi: 10.1007/s44200-023-00043-3.
93. 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.
94. Jha BK, Sherpa ML, Imran M, et al. Progress in understanding metabolic syndrome and knowledge of its complex pathophysiology. *Diabetology.* 2023;4(2):134-159. doi: 10.3390/diabetology4020015.
95. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: A position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017 Jan;40(1):136-154. doi: 10.2337/dc16-2042.
96. Shah MS, Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res.* 2016 May 27;118(11):1808-1829. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.306923.
97. Liu L, Wu Q, Yan H, Chen B, Zheng X, Zhou Q. Association between cardiac autonomic neuropathy and coronary artery lesions in patients with type 2 diabetes. *Dis Markers.* 2020 Dec 30;2020:6659166. doi: 10.1155/2020/6659166.
98. Bakkar NZ, Dwaib HS, Fares S, Eid AH, Al-Dhaheer Y, El-Yazbi AF. Cardiac autonomic neuropathy: a progressive consequence of chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Int J Mol Sci.* 2020 Nov 27;21(23):9005. doi: 10.3390/ijms21239005.
99. Monteiro CI, Simões RP, Goulart CL, Silva CDD, Borghi-Silva A, Mendes RG. Arterial stiffness in type 2 diabetes: determinants and indication of a discriminative value. *Clinics (Sao Paulo).* 2021 Feb 22;76:e2172. doi: 10.6061/clinics/2021/e2172.
100. Zilliox LA, Russell JW. Is there cardiac autonomic neuropathy in prediabetes? *Auton Neurosci.* 2020 Dec;229:102722. doi: 10.1016/j.autneu.2020.102722.
101. Chinnaiyan KM. Role of stress management for cardiovascular disease prevention. *Curr Opin Cardiol.* 2019 Sep;34(5):531-535. doi: 10.1097/HCO.0000000000000649.
102. Jia G, Whaley-Connell A, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: A hyperglycaemia- and insulin-resistance-induced heart disease. *Diabetologia.* 2018 Jan;61(1):21-28. doi: 10.1007/s00125-017-4390-4.

Received 19.09.2024

Revised 26.11.2024

Accepted 29.11.2024 ■

Information about authors

Victoria Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Vice-Rector for Scientific Research, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; fax: +380 (322) 76-94-96; phone: +380 (67) 676-11-84; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Marianna Dolynay, Senior Lecturer, Department of Psychology, Mukachevo State University, Mukachevo, Transcarpathian Region, Ukraine; e-mail: k_ps@mail.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1691-6796>
Yana Lazur, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Therapy, Uzhhorod National University, Uzhhorod, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-7892-4946>

Volodymyr Sehin, PhD Student, Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: volodymyr.sehin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8046-8011>
Alexandr Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenkoa@gmail.com; phone: +380 (67) 676-11-84; <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

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

Information about funding. The article was prepared as part of the scholarship work of the Verkhovna Rada of Ukraine.

Authors' contribution. V.A. Serhiyenko — concept and design, text writing, editing; M.I. Dolynay, Y.V. Lazur — text writing, editing; V.B. Sehin — concept, literature analysis, editing; A.A. Serhiyenko — literature analysis, text writing, editing.

Сергієнко В.О.¹, Долинай М.І.², Сегін В.Б.¹, Лазур Я.В.³, Сергієнко О.О.¹

¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

² Мукачівський державний університет, м. Мукачеве, Україна

³ Ужгородський національний університет, м. Ужгород, Україна

Порушення циркадних ритмів варіабельності ритму серця при діабетичній кардіальній автономній нейропатії: механізми та наслідки

Резюме. Порушення варіабельності ритму серця (ВРС) може збільшити ризик серцево-судинних захворювань протягом наступних шести років від 4 до 100 %. Повідомляється, що хронобіологічна оцінка ВРС та своєчасна оптимізація лікування дозволяють зменшити ризик інсульту або серцевої смерті. Фізіологічна серцево-судинна діяльність знаходиться під контролем вегетативної нервової системи. Пошкодження вегетативних нервів викликає порушення контролю частоти серцевих скорочень і судинної динаміки, особливо при кардіальній автономній нейропатії (КАН). Вегетативний дисбаланс у регуляції серцево-судинної функції симпатичною (СНС) та парасимпатичною нервовою системою (ПНС) призводить до метаболічних порушень і значної захворюваності й смертності серед осіб із цукровим діабетом (ЦД). У них виявляють порушення циркадних ритмів. Існує тісний зв'язок між змінами нейроендокринної архітектури сну, коливаннями біологічного годинника, метаболізмом глюкози, вегетативною функцією та добовими профілями артеріального тиску й частоти серцевих скорочень. Метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда та ЦД характеризуються підвищеною активністю СНС і зниженою — ПНС. Однак у хворих на ЦД 2-го типу

спостерігається зниження активності як ПНС, так і СНС. Це можна пояснити тим, що ЦД 2-го типу є метаболічним захворюванням, яке спричиняє КАН, вражаючи симпатичні й парасимпатичні волокна. Метою цього огляду було обговорення сучасного стану проблеми взаємозв'язку ЦД і порушень циркадного ритму, ВРС. Особливу увагу приділено факторам ризику діабетичної КАН; механізмів збільшення смертності, пов'язаної з КАН; патогенезу діабетичної КАН; можливим патогенетичним шляхам, що пов'язують КАН та прогресування атеросклерозу; генетичним, епігенетичним особливостям і КАН; ЦД та циркадним ритмам ВРС; діабетичній КАН і порушенням циркадного ритму ВРС. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних MEDLINE. Використані ключові слова «цукровий діабет», «кардіальна автономна нейропатія», «циркадні ритми», «варіабельність ритму серця». Для виявлення результатів досліджень, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувалася ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: цукровий діабет; кардіальна автономна нейропатія; циркадні ритми; варіабельність ритму серця; огляд літератури

УДК 616.379-008.64-07-036.86

Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Соколова А.М., Тронько М.Д.
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна

Роль L-аргініну в патологічних процесах при цукровому діабеті

Резюме. L-аргінін — умовно-незамінна амінокислота, що є клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму. Структура молекули аргініну зумовлює його участь у великій кількості клітинних процесів. Він знаходиться в активних ділянках багатьох білків і бере участь у регуляції тонузу гладком'язового компонента стінки судин (зниження артеріального тиску), бронхів, кишечника. L-аргінін є субстратом для синтази оксиду азоту (NOS), яка відповідає за продукцію оксиду азоту (NO), що утворюється в ендотелії судин. L-аргінін має високий пріоритет у продукції NO і, отже, у фізіології серцево-судинної та цереброваскулярної систем. Регуляція біодоступності NO має велике значення для розробки нових стратегій лікування багатьох захворювань. Дедалі більше клінічних даних свідчать, що харчові добавки з L-аргініном можуть зменшувати ожиріння, окиснювальний стрес, нормалізувати ендотеліальну дисфункцію, викликати ремісію при діабеті 2-го типу. L-аргінін може модулювати гомеостаз глюкози, стимулювати ліполіз, підтримує рівень гормонів (гормона росту), послаблює інсулінорезистентність. L-аргінін також впливає на імунну систему, гальмує старіння судин і організму в цілому, сприяє детоксикації аміаку, регулює множинні метаболічні шляхи, пов'язані з метаболізмом жирних кислот, амінокислот і білків. Перетворення аргініну в NO сприяє лікуванню різних патологій, таких як еректильна дисфункція, стенокардія, мігрень, шляхом посилення вазодилатації. Аргінін прискорює синтез білків, контролює міопатію, стимулює продукування сперми. L-аргінін може впливати на тромбоцити, коагуляцію і фібринолітичні системи. Тому слід враховувати терапевтичний потенціал аргініну у продовженні вивчення можливостей його використання як перспективного профілактичного засобу при прогресуванні судинної дисфункції, пов'язаної зі старінням і серцево-судинними захворюваннями. Особливу увагу слід приділити спроможності аргініну модулювати системне запалення, що може справити позитивний вплив на судини при ожирінні й діабеті.

Ключові слова: аргінін; судинні захворювання; діабет; ліпіди; діабетична нейропатія

Вступ

L-аргінін (2-аміно-5-гуанідиновалеріанова кислота) — це умовно-незамінна амінокислота, яка є різнобічним і активним клітинним регулятором багатьох життєво важливих функцій організму [1–3].

L-аргінін (Arg) був уперше виділений із зародкових бруньок жовтого люпіну Е. Шульце і Е. Штайгером у 1886 році, які назвали його α ргірос (α rgiros), що означає «срібний», через біло-сріблястий вигляд його кристалів, а через 9 років з'ясувалося, що він входить до складу тваринних білків [4]. Arg є ключовим метаболітом на кінцевому етапі білкового та інших видів обміну азотомісних сполук, а також відіграє роль незамінного

компонента найважливіших регуляторних систем людини. Без його участі неможлива системна й локальна регуляція тонузу гладком'язового компонента стінки судин, бронхів, кишечника. Arg забезпечує ефективність лізосомально-кілінгової системи фагоцитів, бере участь у регуляції проліферативних процесів, функції матриксуотворюючих клітин мезенхімальної лінії [5, 6].

Джерела аргініну

L-Arg є аліфатичною основною α -амінокислотою, що містить два головних центри: в α -положенні — аміногрупу, в δ -положенні — гуанідинову групу. Існує у вигляді L- і D-ізомерів, але в білках ссавців присут-

© «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.

ній тільки L-Arg. Найбільше (до 85 %) його міститься в основних білках — протамінах і гістонах. На аргінін особливо багаті м'ясо і горіхи. L-Arg — незамінна в новонароджених і замінна в здорових дорослих амінокислота, залучена в численні фізіологічні процеси [5–7].

Джерелами надходження Arg є: 1) синтез у системі «тонка кишка — нирки» з глютаміну і глутамату, глютаміну плазми крові, проліну їжі, NH_3 і CO_2 , утворених кишковою мікрофлорою; 2) деградація білків організму; 3) надходження і всмоктування в кишечнику аргініну з їжі; 4) локальні механізми ферментативної рециркуляції цитруліну.

Глютамін і глутамат, глютамін плазми крові, пролін їжі катаболізуються ентероцитами тонкої кишки й слугують попередниками синтезу цитруліну. У дорослих цитрулін також синтезується тонкою кишкою з NH_3 і CO_2 за участю ферментів орнітинкарбамоїлфосфатсинтетази I, орнітинтранскарбамоїлази і поставляється в нирки та інші тканини для синтезу Arg. Цитрулін, що надходить з крові під дією аргініносукцинатсинтази й аргініносукцинатліази, перетворюється в нирках на Arg. Нирка також експресує аргінази, які каталізують гідроліз L-Arg з утворенням орнітину й сечовини. Для дорослої людини щоденний прийом L-Arg з їжею в середньому становить 5,4 г [9]. Через високу активність аргінази до 40 % Arg, що надходить з їжею, руйнується в процесі абсорбції, тому з лікувальною метою рекомендовано застосування більших доз (наприклад, висококонцентрований Тівортін Форте 8,4 г), особливо в осіб з порушенням вуглеводного обміну, ожирінням, інсулінорезистентністю. Залежно від віку й дієти концентрація L-Arg у плазмі крові людини і тварин коливається в межах від 95 до 250 мкмоль/л [10].

Транспорт і катаболізм Arg

Arg як субстрат використовується декількома метаболічними шляхами. Залежно від конкретного органа чи типу клітин Arg слугує попередником різних молекул, включно з оксидом азоту (NO), креатином, сечовиною, поліамінами, L-проліном, L-орнітином, глутаматом і агмагином [5, 6].

L-Arg є субстратом кількох ферментів, включно з аргіназою, аргініндекарбоксилазою та аргінінгліцинамідотрансферазою. Аргіназа є основним ферментом, який перетворює L-Arg на L-орнітин і сечовину, і відома своєю важливою роллю в циклі сечовини для детоксикації аміаку. Ізоформа аргінази I локалізується в печінці для утворення сечовини, тоді як аргіназа II розподіляється головним чином у нирках, підшлунковій залозі й кишечнику переважно для синтезу поліамінів через орнітин і орнітиндекарбоксилазу. Найважливіше, що L-Arg є субстратом для ферменту синтази оксиду азоту (NOS), який відповідає за продукцію оксиду азоту. NO, що утворюється в ендотелії судин ендотеліальною NOS (eNOS), відповідає за релаксацію гладких м'язів і необхідний для зниження артеріального тиску. L-Arg також використовується клітинами імунної системи, де NOS продукує NO для клітинного сигналіну або окиснювальних бактеріцидних дій [8, 11, 12].

Доступність Arg щодо різних метаболічних шляхів залежить від його здатності проходити через плазматичні й мітохондріальні мембрани. Поглинанню і виведенню Arg і його похідних клітинами сприяють транспортні білки. Вважається, що в людини принаймні 18 транспортерів здійснюють обмін L-Arg і його похідних через клітинну мембрану або між цитоплазмою та клітинними оргanelами, такими як мітохондрії чи лізосоми.

Ендотеліальний оксид азоту/NO-синтетази

Оксид азоту виконує ключові регуляторні функції, включно з вазодилатацією і поглинанням глюкози. Зниження кількості NO може призвести до клітинної дисфункції, гальмування кровотоку, порушення секреції інсуліну і транспорту глюкози, посилення резистентності до інсуліну і гіпертензії, а також до розвитку цукрового діабету. Утворення NO пригнічується при серцево-судинних і метаболічних захворюваннях, викликаючи серйозні порушення [14, 15]. До числа механізмів, що лежать в основі більш низької продукції/доступності NO при метаболічних і серцево-судинних захворюваннях, можна віднести зниження L-Arg в організмі, зниження рівня інсуліну в крові, збільшення вироблення ангіотензину II, гіпергомоцистеїнемію, посилення синтезу асиметричного диметиларгініну (ендогенного фактора, що пригнічує утворення NO) і низьку концентрацію L-Arg і метильованого Arg у плазмі [16, 17].

Ендотеліальний оксид азоту — важлива вазореактивна молекула [11]. У вільному стані період її напіврозпаду становить від 6 до 30 с, після чого вона швидко руйнується.

NO, синтезований eNOS, виконує низку функцій:

1. Є одним з найбільш потужних вазодилаторів, релаксуючим фактором для гастроінтестинального тракту, дихальних шляхів. Проникаючи з ендотеліальних клітин у клітини гладеньких м'язів судинної стінки, він активує гуанілатциклазу, взаємодіючи з атомом заліза в активному центрі фермента, що веде до підвищення рівня cGMP, активації PKG, зниження концентрації кальцію, розслаблення судин.

2. Опосередковує судинорозширювальні ефекти ендотеліальних вазодилаторів (ацетилхоліну, брадикініну, гістаміну тощо), гальмує утворення ендотеліального судинозвужуючого фактора — ендотеліну-1 і вивільнення норадреналіну закінченнями симпатичних нейронів, перешкоджає здійсненню надмірних ефектів інших вазоконстрикторів (ангіотензину, тромбоксану A2). Завдяки цьому NO бере активну участь у регуляції судинного тонуусу і кровотоку, артеріального тиску, системної та регіональної гемодинаміки.

3. Стимулює синтез ендотеліального фактора росту й ангіогенез, але гальмує проліферацію та міграцію гладком'язових клітин (тим самим перешкоджаючи утворенню неоінтими) і гіпертрофію судин.

4. NO здійснює потужну протизапальну й антитромбогенну дію: гальмує транскрипцію прозапального ядерного фактора каппа В (NF- κ B); блокує стимульовану цитокінами експресію адгезивних молекул ендотелію (VCAM-I, E-селектин, MCP) і хемотаксичних пептидів

моноцитів; зменшує прилипання, інфільтрацію, агрегацію нейтрофілів і моноцитів, перетворення останніх на макрофаги; гальмує агрегацію та адгезію тромбоцитів, експресію фактора, що активує тромбоцити.

5. NO має антиоксидантні властивості, перешкоджає патогенним впливам ліпопротеїдів низької щільності [9, 15, 20, 21].

6. NO/NOS беруть участь в опосередкованій РКС регуляції альдостерону іонами калію, що пов'язано з підтриманням водно-сольового балансу і тонуусу судин в організмі [22].

Роль Arg в патологічних процесах

Основним наслідком нестачі Arg в організмі є зниження продукції NO, який утворюється в ендотелії судин, відповідає за релаксацію гладких м'язів і необхідний для зниження артеріального тиску. Будь-яке поліпшення функції ендотелію сприяє профілактиці серцево-судинних захворювань. Додавання L-Arg також значно покращувало ендотеліальну функцію судин. Важливим є вплив Arg на імунну систему. Пацієнти, які отримували внутрішньовенну терапію L-аргініном, демонстрували значне збільшення кількості CD4+ лімфоцитів (Т-хелперів) [6].

L-Arg і цереброваскулярна система

Фенотипи ендотеліальних клітин по-різному регулюються в просторі та часі, визначаючи феномен гетерогенності ендотелію. Церебральний ендотелій, імовірно, є одним з найбільш специфічних типів, оскільки він є найважливішим елементом гематоенцефалічного бар'єра. Ендотеліальна дисфункція (ЕД) у головному мозку пов'язана з патофізіологією низки неврологічних захворювань [23–25].

На додаток до атеросклерозу ЕД системи мозкового кровообігу може бути залучена до патогенезу церебральних захворювань дрібних судин і хвороби Альцгеймера. Порушення NO-залежної вазодилатації може також збільшити ділянку пошкодження при інсульті через порушення колатерального кровотоку [26]. Церебральна авторегуляція підтримує постійний кровотік через мозок, незважаючи на зміну середнього артеріального тиску, і залежить, щонайменше частково, від змін локальної концентрації L-Arg в мозку і швидкості його метаболізму [27]. Авторегуляція мозкового кровотоку складається з механо- і хеморегуляції. Хеморегуляція прямо корелює із сироватковим рівнем вуглекислого газу (CO_2) і, на відміну від механорегуляції, не залежить від змін середнього артеріального тиску. Механорегуляція залежить від трансмурального градієнта тиску й ендотеліальної вазодилатації. Відомо, що ендотеліальна вазодилатація великих артерій найбільш виражена в судинній мережі головного мозку [25]. Нормальна функція ендотелію має вирішальне значення для регуляції. Дисфункціональний церебральний ендотелій виділяє менше NO, унаслідок чого порушується розслаблення клітин гладких м'язів дрібних артерій. Найбільш важливою роллю L-Arg є його вплив на ендотеліальні клітини судин і, отже, на кровотік. Внутрішньовенне введення L-Arg викликає розширення судин і збільшення кровотоку в системі мікроциркуляції. Більш того, було показано, що L-Arg відіграє

роль у зниженні тромботичної активності, проліферації клітин, запалення та інших процесів, які призводять до порушень у судинній системі [28].

Доведено, що використання L-Arg є безпечним. NO відомий як найбільш ефективний вазодилатор і основний предиктор судинного тонуусу, особливо в цереброваскулярній системі.

Цереброваскулярна дисфункція, викликана екзогенними стресовими факторами, включає внутрішньочерепну гіпертензію, гіперперфузію і запалення головного мозку. Лікування L-аргініном відразу після стресу значно покращувало виживаність тварин, зменшувало внутрішньочерепну гіпертензію і збільшувало вміст метаболітів NO, глутамату, гліцерину, лактату/пірувату і дигідроксибензойної кислоти в гіпоталамусі. Зумовлені екзогенними факторами підвищені рівні прозапальних IL-1 β і TNF- α в гіпоталамусі також знижувалися при лікуванні L-аргініном. Навпаки, рівні протизапального IL-10 у гіпоталамусі значно підвищувалися. Результати показують, що L-Arg може викликати ослаблення негативного впливу екзогенних стресових факторів за рахунок зниження цереброваскулярної дисфункції і запалення мозку [3, 32].

Завдяки своєму фізіологічному впливу на функцію судин метаболізм Arg викликає великий інтерес при цереброваскулярних захворюваннях. Також необхідно зауважити, що L-Arg у низці великих досліджень і метааналізів підтверджений як біомаркер судинного ризику, захворюваності та смертності. Отже, похідні Arg є багатообіцяючими діагностичними й терапевтичними мішенями при різних цереброваскулярних захворюваннях [23, 34].

L-Arg і діабет

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) став глобальною проблемою охорони здоров'я. Багато дослідників виступають за застосування L-Arg для лікування діабету як прямо, так і опосередковано. L-Arg є потужним прискорювачем секреції ендокринної системи, оскільки він індукує секрецію інсуліну й глюкагону, які є головними факторами метаболізму глюкози. Було помічено, що додавання L-Arg у високих дозах дає імуномодулюючий ефект, який може спричинити посилений кліренс продуктів неферментативного глікозилювання на пізній стадії, тим самим покращуючи толерантність до глюкози в пацієнтів з діабетом [4].

L-Arg, як попередник NO, відіграє важливу роль у гомеостазі, імунітеті, розмноженні, рості, затримці старіння людини. Усе більше клінічних даних свідчать про те, що додавання L-аргініну може зменшувати ожиріння, знижувати артеріальний тиск, окиснювальні процеси й нормалізувати ЕД, сповільнюючи прогресування предіабету в клінічно виражений ЦД2. Потенційно молекулярним механізмом може слугувати модулювання гомеостазу глюкози, стимулювання ліполізу, підтримання рівня гормонів, ослаблення інсулінорезистентності на етапі предіабету. Дія L-Arg, імовірно, включає сигнальний шлях L-Arg/NO, через який можуть бути активовані інші клітинні сигнальні каскади [36]. Накопичені дані показали, що L-Arg може потенційно запобігати ЦД2 і покращувати його перебіг шляхом відновлення чутливості до інсуліну *in vivo*.

Застосування L-Arg знижує ЕД і відновлює нормальний опір периферичних судин за рахунок зниження ADMA в крові і посилення продукції NO [4, 37]. Тривале введення L-Arg підвищує чутливість до інсуліну і метаболізм глюкози при одночасному поліпшенні функції ендотелію в пацієнтів з ЦД2 [39]. L-аргінін у високому дозуванні 8,4 г/добу значно збільшує чутливість до інсуліну в пацієнтів із ЦД [40].

Загалом дані, наявні в літературі, акцентують увагу, що застосування L-Arg є безпечним і важливим для лікування діабету. З огляду на ці міркування лікування L-Arg може являти собою додаткову стратегію для пацієнтів з діабетом, особливо на ранніх стадіях захворювання, для запобігання ускладненням, що стосуються інших органів, або принаймні їх уповільнення. Серед різноманітних доступних на даний момент препаратів L-Arg на увагу заслуговує новий, посилений подвійною дозою L-аргініну Тівортін Форте 100 мл, що містить 8,4 г L-аргініну в одному флаконі. При цьому 8,4 г L-аргініну на добу — мінімальне дозування для пацієнтів, яким звичайної добової дози L-аргініну замало. Посилений подвійною дозою L-аргініну, єдиний в Україні висококонцентрований розчин з дозуванням 84 мг/мл Тівортін Форте ефективний при судинних і неврологічних ускладненнях ЦД, індексі маси тіла > 30 кг/м², дисліпидемії, курінні. Дослідження також демонструють, що L-аргінін сприяє втраті жирової тканини, нормалізації глікемії, поліпшенню метаболічного профілю. Необхідні подальші рандомізовані й довгострокові плацебо-контрольовані клінічні випробування, щоб остаточно оцінити сприятливий вплив L-Arg на метаболізм глюкози і визначити клітинні й молекулярні механізми, що лежать в основі метаболічних переваг L-Arg при діабеті [4].

Висновки

Структура молекули L-Arg передбачає його участь у великій кількості клітинних процесів. Перетворення Arg на NO сприяє лікуванню різних патологій шляхом посилення вазодилатації. Тому слід враховувати терапевтичний потенціал L-Arg і продовжувати вивчення можливостей його використання як перспективного профілактичного засобу при прогресуванні судинної дисфункції, пов'язаної зі старінням і серцево-судинними захворюваннями. На сьогодні клініцисти зосереджені на останніх розробках інтегративної фармакології L-Arg, L-цитруліну і NO як модуляторів кардіометаболічних захворювань, захворювань нирок і цукрового діабету.

Конфлікт інтересів. Не заявлений.

Список літератури

1. Poeggeler B, Robenek H, Pappolla MA. Editorial: Pharmacology of L-Arginine and L-Arginine-Rich Food. *Front Pharmacol.* 2021 Aug 3;12:743788. doi: 10.3389/fphar.2021.743788.
2. Poeggeler B, Singh SK, Sambamurti K, Pappolla MA. Nitric Oxide as a Determinant of Human Longevity and Health Span. *Int J Mol Sci.* 2023 Sep 26;24(19):14533. doi: 10.3390/ijms241914533.
3. Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Тронько М.Д. Аргінін в нормі та патології. *Ендокринологія.* 2019. Т. 24. № 4. С. 373-85.
4. Forzano I, Avvisato R, Varzideh F, Jankauskas SS, Cioppa A, Mone P, et al. L-Arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence. *Cardiovasc Diabetol.* 2023 Apr 18;22(1):89. doi: 10.1186/s12933-023-01827-2. Erratum in: *Cardiovasc Diabetol.* 2023 May 18;22(1):117.
5. Литвяков А.М., Сергеевич А.В. Аргинин-зависимые механизмы в патогенезе атеросклероза. *Вестні НАН Беларусі.* 2013. № 1. С. 103-12.
6. Morris SM Jr. Arginine metabolism revisited. *J Nutr.* 2016;146(12):2579S-86S.
7. da Silva DVT, Baião DDS, Almeida CC, Paschoalin VMF. A Critical Review on Vasoactive Nutrients for the Management of Endothelial Dysfunction and Arterial Stiffness in Individuals under Cardiovascular Risk. *Nutrients.* 2023 Jun 2;15(11):2618. doi: 10.3390/nu15112618.
8. Kim DR, Martin S, Desai K. The effects of a comparatively higher dose of 1000 mg/kg/d of oral L- or D-arginine on the L-arginine metabolic pathways in male Sprague-Dawley rats. *PLoS One.* 2023 Aug 1;18(8):e0289476. doi: 10.1371/journal.pone.0289476.
9. Heffernan KS, Fahs CA, Ranadive SM, Patvardhan EA. L-arginine as a nutritional prophylaxis against vascular endothelial dysfunction with aging. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010 Mar;15(1):17-23. doi: 10.1177/1074248409354599.
10. Szlas A, Kurek JM, Krejpcio Z. The Potential of L-Arginine in Prevention and Treatment of Disturbed Carbohydrate and Lipid Metabolism — A Review. *Nutrients.* 2022 Feb 24;14(5):961. doi: 10.3390/nu14050961. PMID: 35267936; PMCID: PMC8912821.
11. McRae MP. Therapeutic benefits of l-Arginine: an umbrella review of meta-analyses. *J Chiropr Med.* 2016;15(3):184-9.
12. Kim SH, Roszik J, Grimm EA, Ekmekcioglu S. Impact of l-Arginine Metabolism on Immune Response and Anticancer Immunotherapy. *Front Oncol.* 2018 Mar 16;8:67. doi: 10.3389/fonc.2018.00067.
13. Banjarnahor S, Rodionov RN, König J, Maas R. Transport of L-Arginine Related Cardiovascular Risk Markers. *J Clin Med.* 2020 Dec 8;9(12):3975. doi: 10.3390/jcm9123975.
14. Farah C, Michel LYM, Balligand JL. Nitric oxide signalling in cardiovascular health and disease. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15(5):292-316.
15. Lundberg JO, Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell.* 2022 Aug 4;185(16):2853-2878. doi: 10.1016/j.cell.2022.06.010.
16. Rodrigues-Krause J, Krause M, Rocha IMGD, Umpierre D, Fayh APT. Association of l-Arginine supplementation with markers of endothelial function in patients with cardiovascular or metabolic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2018;11(1):E15.
17. Mangoni AA, Rodionov RN, McEvoy M, Zinellu A, Carru C, Sotgia S. New horizons in arginine metabolism, ageing and chronic disease states. *Age Ageing.* 2019 Nov 1;48(6):776-782. doi: 10.1093/ageing/afz083. PMID: 31268522.
18. Chen M, Yi B, Zhu N, Wei X, Zhang GX, Huang S, et al. Pim1 kinase promotes angiogenesis through phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase at Ser633. *Cardiovasc Res.* 2016;109:141-150.
19. Bibli SI, Zhou Z, Zukunft S, Fisslthaler B, Andreadou I, Szabo C, et al. Tyrosine phosphorylation of eNOS regulates myocardial survival after an ischaemic insult: role of PYK2. *Cardiovasc Res.* 2017;113:926-37.
20. Тронько Н.Д., Пушкарев В.М., Соколова Л.К., Пушкарев В.В., Ковзун Е.И. Молекулярные механизмы патогенеза сахарного диабета и его осложнений. К.: Издательский дом «Медкнига», 2018. 264 с.
21. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko ND. Diabetes and atherosclerosis. Cellular mechanisms of pathogenesis. *Endokrynologia.* 2017;22(2):127-38.

22. Kovzun EI, Lukashenia OS, Pushkarev VM, Mikosha AS, Tronko MD. Effect of ions of potassium and lithium on NO synthase expression in the human adrenal cortex. *Bull Exp Biol Med.* 2014;156(3):332-4.
23. Grosse GM, Schwedhelm E, Worthmann H, Choe CU. Arginine Derivatives in Cerebrovascular Diseases: Mechanisms and Clinical Implications. *Int J Mol Sci.* 2020 Mar 5;21(5):1798. doi: 10.3390/ijms21051798. PMID: 32150996; PMCID: PMC7084464.
24. Mader MM, Czorlich P. The role of L-arginine metabolism in neurocritical care patients. *Neural Regen Res.* 2022 Jul;17(7):1446-1453. doi: 10.4103/1673-5374.327331.
25. Pretnar-Oblak J. Cerebral endothelial function determined by cerebrovascular reactivity to L-arginine. *Biomed Res Int.* 2014;2014:601515.
26. Karlsson WK, Sørensen CG, Kruuse C. L-arginine and l-NMMA for assessing cerebral endothelial dysfunction in ischaemic cerebrovascular disease: A systematic review. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2017;44(1):13-20.
27. Czarnecka A, Aleksandrowicz M, Jasiński K, Jaźwiec R, Kalita K, Hilgier W, et al. Cerebrovascular reactivity and cerebral perfusion of rats with acute liver failure: role of L-glutamine and asymmetric dimethylarginine in L-arginine-induced response. *J Neurochem.* 2018;147(5):692-704.
28. Garry PS, Ezra M, Rowland MJ, Westbrook J, Pattinson KT. The role of the nitric oxide pathway in brain injury and its treatment — from bench to bedside. *Exp Neurol.* 2015 Jan;263:235-43. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.10.017. Epub 2014 Oct 29. PMID: 25447937.
29. Ramchandra R, Hood SG, May CN. Central exogenous nitric oxide decreases cardiac sympathetic drive and improves baroreflex control of heart rate in ovine heart failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014;307:R271-80.
30. Rajapakse NW, Head GA, Kaye DM. Say NO to obesity-related hypertension: role of the L-arginine-nitric oxide pathway. *Hypertension.* 2016;67(5):813-9.
31. Biancardi VC, Son SJ, Sonner PM, Zheng H, Patel KP, Stern JE. Contribution of central nervous system endothelial nitric oxide synthase to neurohumoral activation in heart failure rats. *Hypertension.* 2011;58:454-63.
32. Chen YC, Liu YC, Yen DH, Wang LM, Huang CI, Lee CH, et al. L-arginine causes amelioration of cerebrovascular dysfunction and brain inflammation during experimental heatstroke. *Shock.* 2008;29(2):212-6.
33. Chen SF, Pan MX, Tang JC, Cheng J, Zhao D, Zhang Y, et al. Arginine is neuroprotective through suppressing HIF-1 α /LDHA-mediated inflammatory response after cerebral ischemia/reperfusion injury. *Mol Brain.* 2020 Apr 22;13(1):63. doi: 10.1186/s13041-020-00601-9.
34. Adams S, Che D, Qin G, Farouk MH, Hailong J, Rui H. Novel Biosynthesis, Metabolism and Physiological Functions of L-Homoarginine. *Curr Protein Pept Sci.* 2019;20(2):184-193. doi: 10.2174/1389203719666181026170049.
35. Dubey H, Dubey A, Gulati K, Ray A. Protective effects of L-arginine on cognitive deficits and biochemical parameters in an experimental model of type-2 diabetes mellitus induced Alzheimer's disease in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2022;73(1).
36. Hu S, Han M, Rezaei A, Li D, Wu G, Ma X. L-Arginine Modulates Glucose and Lipid Metabolism in Obesity and Diabetes. *Curr Protein Pept Sci.* 2017;18(6):599-608. doi: 10.2174/1389203717666160627074017.
37. Das UN, Reposs G, Dain A, Eynard AR. L-arginine, NO and asymmetrical dimethylarginine in hypertension and type 2 diabetes. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011;16:13-20.
38. Dubó S, Gallegos D, Cabrera L, Sobrevia L, Zúñiga L, González M. Cardiovascular action of insulin in health and disease: endothelial L-Arginine transport and cardiac voltage-dependent potassium channels. *Front Physiol.* 2016;7:74.
39. Hoang HH, Padgham SV, Meininger CJ. L-arginine, tetrahydrobiopterin, nitric oxide and diabetes. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16(1):76-82.
40. Monti LD, Setola E, Lucotti PCG, Marrocco-Trischitta MM, Comola M, Galluccio E, et al. Effect of a long-term oral L-arginine supplementation on glucose metabolism: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:893-900.
41. Dhar I, Dhar A, Wu L, Desai K. Arginine attenuates methylglyoxal- and high glucose-induced endothelial dysfunction and oxidative stress by an endothelial nitric oxide synthase-independent mechanism. *J Pharmacol Exp Therapeut.* 2012;342:196-204.
42. Hong MY, Beidler J, Hooshmand S, Figueroa A, Kern M. Watermelon and l-arginine consumption improve serum lipid profile and reduce inflammation and oxidative stress by altering gene expression in rats fed an atherogenic diet. *Nutr Res.* 2018 Oct;58:46-54. doi: 10.1016/j.nutres.2018.06.008.
43. Rondón LJ, Farges MC, Davin N, Sion B, Privat AM, Vasson MP, et al. L-Arginine supplementation prevents allodynia and hyperalgesia in painful diabetic neuropathic rats by normalizing plasma nitric oxide concentration and increasing plasma agmatine concentration. *Eur J Nutr.* 2018;57(7):2353-63. doi: 10.1007/s00394-017-1508-x.
44. Shekunova EV, Kashkin VA, Muzhikyan AA, Makarova MN, Balabanyan VY, Makarov VG. Therapeutic efficacy of arginine-rich exenatide on diabetic neuropathy in rats. *Eur J Pharmacol.* 2020 Jan 5;866:172835. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172835.
45. Head KA. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies. *Altern Med Rev.* 2006 Dec;11(4):294-329.
46. El-Lithy GM, El-Bakly WM, Matboli M, Abd-Alkhalak HA, Masoud SI, Hamza M. Prophylactic L-arginine and ibuprofen delay the development of tactile allodynia and suppress spinal miR-155 in a rat model of diabetic neuropathy. *Transl Res.* 2016;177:85-97.e1. doi: 10.1016/j.trsl.2016.06.005.
47. Stojanovic I, Djordjevic G, Pavlovic R, Djordjevic V, Pavlovic D, Cvetkovic T, et al. The importance of L-arginine metabolism modulation in diabetic patients with distal symmetric polyneuropathy. *J Neurol Sci.* 2013;324(1-2):40-4. doi: 10.1016/j.jns.2012.09.026.
48. Lotfipour S, Smith MT. Morphine hyposensitivity in streptozotocin-diabetic rats: Reversal by dietary l-arginine treatment. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2018 Jan;45(1):42-49. doi: 10.1111/1440-1681.12855.
49. Liu Q, Chen Y, Wang B, Chen Y, Li B, Guan S, et al. Arginine Biosynthesis Pathway Found to Play a Key Role in the Neuroprotective Effect of Liu-Wei-Luo-Bi (LWLB) Granules in Diabetic db/db Mice with Peripheral Neuropathy Using an Untargeted Metabolomics Strategy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023 Dec 11;16:4065-4080. doi: 10.2147/DMSO.S423388. PMID: 38106622; PMCID: PMC10723181.
50. Galal HM, Abdelhafez AT, Sayed MM, Goma WMS, Tohamy TA, Goma AMS, El-Metwally TH. Impact of L-Arginine on diabetes-induced neuropathy and myopathy: Roles of PAI-1, Irisin, oxidative stress, NF- κ B, autophagy and microRNA-29a. *Tissue Cell.* 2024 Apr;87:102342. doi: 10.1016/j.tice.2024.102342.

Отримано/Received 08.11.2024

Рецензовано/Revised 01.12.2024

Прийнято до друку/Accepted 05.12.2024

Information about authors

Lyubov Sokolova, MD, DSc, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of Diabetology, State Institution "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: liubov_sokolova@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-0011-0106>

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>

Anastasiiia Sokolova, Senior Laboratory Assistant, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0006-5334-7333>

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. Not declared.

L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, A.M. Sokolova, M.D. Tronko

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

Role of L-arginine in pathological processes in diabetes mellitus

Abstract. L-arginine is a semi-essential amino acid that is a cellular regulator of many vitally important functions of the body. The structure of the arginine molecule implies its participation in many cellular processes. It is found in the active sites of many proteins and plays a role in regulating the tone of the smooth component of the vascular wall (reducing blood pressure), bronchi, and intestines. L-arginine is a substrate for nitric oxide synthase (NOS), which is responsible for the production of NO in the vascular endothelium. L-arginine has a high priority in the production of NO and, thus, in the physiology of the cardiovascular and cerebrovascular systems. Regulation of NO bioavailability is of great importance for the development of new strategies for the treatment of many diseases. More and more clinical data show that food supplements with L-arginine can reduce obesity, oxidative stress, normalize endothelial dysfunction, and induce remission in type 2 diabetes. L-arginine can modulate glucose homeostasis, stimulate lipolysis, regulate the level of hormones (growth hormone), and reduce insulin resistance. L-ar-

ginine also affects the immune system, inhibits the aging of blood vessels and the body as a whole, promotes ammonia detoxification, and regulates multiple metabolic pathways related to the metabolism of fatty acids, amino acids, and proteins. The conversion of arginine into NO contributes to the treatment of various pathologies, such as erectile dysfunction, angina, migraine, by increasing vasodilation. Arginine accelerates protein synthesis, controls myopathy, stimulates sperm production. L-arginine can affect platelets, coagulation and fibrinolytic systems. Therefore, the therapeutic potential of arginine should be taken into account, and further research into its use as a promising preventive agent in the progression of vascular dysfunction associated with aging and cardiovascular diseases should continue. Special attention should be paid to the ability of arginine to modulate systemic inflammation, which can have a positive effect on blood vessels in obesity and diabetes.

Keywords: arginine; vascular diseases; diabetes; lipids; diabetic neuropathy

Кушнарьова Н.М.¹, Зінич О.В.¹, Шупрович А.А.¹, Комісаренко К.П.^{2,3}¹ ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», м. Київ, Україна² Медичний центр «Адоніс-Лаб» (Adonis-Lab), м. Київ, Україна³ Медичний центр «Top Clinic Denis» (ТОВ «Клініка Деніс»), м. Київ, Україна

Вивчення кардіоваскулярного ризику у хворих на цукровий діабет 2-го типу у гострій фазі коронавірусної інфекції та постковідному періоді на тлі терапії із застосуванням інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози-2

Резюме. Актуальність. Актуальність пошуку оптимальних методів лікування осіб з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2), які перенесли коронавірусну хворобу, зумовлена тим, що ці стани мають низку загальних патогенетичних механізмів, що призводять до взаємного обтяження. **Мета:** у пацієнтів з ЦД2 у постковідному періоді оцінити ефект дії цукрознижувальної терапії з використанням інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози-2 (іНЗКТГ-2) на рівень серцево-судинних маркерів — пептиду ST2 та гомоцистеїну — порівняно зі стандартною терапією (метформін/похідні сульфонілсечовини). **Матеріали та методи.** Обстежено 43 хворі на ЦД2 віком 44–85 років у гострий період COVID-19 та через 9 місяців після одужання. Група 1 (n = 25) отримувала додатково до метформіну лікування препаратами іНЗКТГ-2, група 2 (n = 18) продовжувала прийом комбінації метформін/похідні сульфонілсечовини. Групу 3 (контрольну) становили 32 пацієнти без порушення вуглеводного обміну, які перехворіли на COVID-19. Строк спостереження становив 9–12 місяців після одужання від COVID-19. **Результати.** Через 9 місяців лікування відзначено вірогідне зниження підвищеного в гострому періоді COVID-19 рівня в сироватці крові гомоцистеїну, який досяг нормальних значень (у групі 1 — від 16,8 до 9,9; у групі 2 — від 14,4 до 10,1 мкмоль/л; p < 0,05). Крім того, в постковідному періоді виявлено вірогідне зниження рівня біомаркера серцево-судинної патології ST2 в сироватці крові хворих групи 1 (від 5,4 до 4,8 нг/мл; p < 0,05), на відміну від групи 2, де рівень ST2 підвищився (від 4,9 до 5,7 нг/мл; p < 0,05). Пацієнти групи 3, на відміну від хворих на ЦД2 обох груп, мали значно нижчий середній рівень ST2 (p < 0,05), що не змінився через 9 місяців після перенесеної коронавірусної інфекції (p > 0,05). **Висновки.** Отримані результати підтверджують позитивний ефект прийому препаратів групи іНЗКТГ-2 на рівні маркерів серцево-судинного ризику у пацієнтів з ЦД2, які отримували терапію гліфлозінами протягом 9 місяців після одужання від COVID-19, на відміну від групи хворих, які приймали метформін/похідні сульфонілсечовини.

Ключові слова: коронавірусна хвороба; цукровий діабет; постковідний період; ендотеліальна дисфункція; серцево-судинні захворювання; серцева недостатність; ST2-пептид; гомоцистеїн; фолієва кислота; інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози-2

Вступ

Обсерваційні дослідження послідовно демонструють, що співіснування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу та серцевої недостатності (СН) є частим явищем: клінічно маніфестована СН відзначається у 10–30 % усіх осіб із ЦД2, особливо часто у віці понад 70 років, тоді

як у 30–40 % усіх випадків гострої чи хронічної СН діагностується ЦД2. Пацієнти зі встановленим ЦД2 мають на 33 % більший ризик госпіталізації з приводу СН, ніж особи без ЦД2 [1–3]. З огляду на це у рекомендаціях 2021 ESC/HFA визнано, що ЦД2 є основним фактором ризику виникнення СН. При цьому припускається,

що особи з ЦД2 перебувають на першій стадії СН (стадія А). Крім того, проспективні когортні дослідження показують, що СН може передувати розвитку ЦД2 [4].

За даними сучасних досліджень, коронавірусна інфекція також впливає на розвиток серцево-судинних захворювань і може спричинювати гостре ураження серцевого м'яза чи загострення хронічного захворювання, а також призводити до декомпенсації наявних хронічних серцево-судинних захворювань. Хоча існує багато публікацій щодо статистики цих проблем, але, за даними різних авторів, частота хронічної серцевої недостатності (ХСН) у пацієнтів з COVID-19 значно відрізняється. Так, у дослідженні S. Shi та співавт. 17 осіб (4,1 %) у популяції пацієнтів з COVID-19 мали синдром ХСН [4]. В іншій китайській вибірці ХСН була наявна у 23 % пацієнтів з COVID-19 [5]. Відомо також, що хронічні захворювання серця, зокрема ХСН, можуть спричинити тяжкий фенотип COVID-19, який характеризується гіршим прогнозом та підвищеною смертністю [6]. Проте, безсумнівно, наявність ХСН у пацієнтів із COVID-19 ускладнює діагностику, лікування та прогноз кардіоваскулярних захворювань. Крім того, відомо про взаємно обтяжувальний перебіг ХСН за наявності COVID-19. Так, ХСН підвищує ймовірність захворювання на COVID-19 і тяжкість перебігу інфекції, а COVID-19 призводить до загострення СН унаслідок різних механізмів (ішемія, інфаркт міокарда, підвищена киснева залежність, зростання тиску в легеневій артерії, її тромбоз, міокардит, стресова кардіоміопатія, дифузне вивільнення цитокінів) [7–10].

На основі результатів міжнародних клінічних досліджень, проведених протягом 5 років, Європейська та Американська діабетичні асоціації випустили нові рекомендації, які рішуче схвалюють використання іНЗКТГ-2 (інгібіторів Na-залежного котранспортера глюкози-2) та ар-ГПП-1 (агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1) у поєднанні з метформіном для пацієнтів із ЦД2, які мають додаткові кардіоваскулярні супутні захворювання або фактори ризику, для запобігання серцево-судинним подіям.

Результати рандомізованих клінічних досліджень продемонстрували кращий ефект іНЗКТГ-2 щодо зниження частоти СН та прогресування хронічної хвороби нирок, тоді як ар-ГПП-1 — зниження ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань. Крім того, нещодавні рекомендації Європейського товариства кардіологів, а також Американського коледжу кардіології та Американської кардіологічної асоціації щодо лікування СН підкреслили важливість застосування іНЗКТГ-2 у пацієнтів із СН незалежно від наявності ЦД2 [11].

Так, в одному з досліджень оцінювався вплив застосування одного з представників іНЗКТГ-2 — канагліфлозину — у 666 пацієнтів з ЦД2 на зміни рівнів в крові таких маркерів, як NT-проBNP (N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону), високочутливий тропонін I, галектин-3 та ST2-пептид, через 26, 52 та 104 тижні терапії. Отримані дані свідчили про відсутність підвищення рівнів NT-проBNP, високочутливого тропоніну I та галектину-3 через 2 роки після призначення препарату, на відміну від плацебо, проте рівні ST2-пептиду залишалися незмінними в обох групах —

як плацебо, так і при лікуванні канагліфлозином. Для решти препаратів даної групи не оцінювався вплив на всі наведені кардіоваскулярні маркери [12].

У зв'язку з цим актуальним клініко-лабораторним завданням стає встановлення особливостей змін рівнів діагностичного та прогностичного біомаркера серцево-судинної патології ST2 (suppression of tumorigenicity 2) у пацієнтів, що перенесли COVID-19. Даний маркер належить до сімейства рецепторів інтерлейкіну (ІЛ)-1 та має значення в ремоделюванні лівого шлуночка, прогнозуванні серцево-судинної та загальної смертності при інфаркті міокарда, серцевій недостатності [13]. Рівень ST2 відображає напругу стінки міокарда й активацію шляху фіброзу та є менш залежним від загальних факторів. Вважають, що підвищені рівні ST2 у пацієнтів з гострою та хронічною серцевою недостатністю прогнозують повторну госпіталізацію та смертність, при цьому пацієнти з ХСН, у яких рівні ST2 реагують на медикаментозне лікування, мають кращий результат [13].

Мета: оцінити вплив цукрознижувальної терапії з використанням іНЗКТГ-2 на рівень ST2-пептиду та гомоцистеїну (ГЦ) у пацієнтів з ЦД2 в постковідному періоді за умов хронічної серцевої недостатності порівняно зі стандартною терапією (метформін/сульфаніламід) та з пацієнтами без порушень вуглеводного обміну, враховуючи виникнення нових кардіоваскулярних подій чи прогресування наявних у постковідному періоді.

Матеріали та методи

Обстежено 43 пацієнти з ЦД2 віком 44–85 років у гострий період COVID-19 та через 9 місяців після одужання. Стаціонарне лікування коронавірусної інфекції проводилося на базі ДУ «ТМО Міністерства внутрішніх справ України», м. Київ. Діагноз COVID-19 підтверджено ПЛР-тестуванням (вірус ідентифіковано) відповідно до Протоколу МОЗ України (наказ від 17.09.2020 р. № 2116). Строк спостереження становив 9–12 місяців після отримання негативного результату тестування на COVID-19 та виписки із стаціонару. Всі пацієнти на момент захворювання на COVID-19 отримували метформін у вигляді монотерапії чи у комбінації із сульфанілсечовиною. Згодом пацієнти були розподілені на 2 групи: перша група (n = 25) отримала до метформіну додаткове лікування препаратами іНЗКТГ-2 (дапагліфлозин 10 мг чи емплагліфлозин 10 мг), друга група (n = 18) продовжила прийом комбінації метформін/сульфанілсечовина.

Середній вік пацієнтів обох груп статистично не відрізнявся (65,5 ± 8,7 року та 67,28 ± 10,3 року), як і тривалість госпіталізації (16,2 ± 3,56 та 16,3 ± 6,8 днів).

Контрольну (третю) групу становили 32 пацієнти віком 46,7 ± 17,3 року, які хворіли на COVID-19 та не мали порушення вуглеводного обміну, тривалість госпіталізації яких становила 14,6 ± 3,1 дня, що було вірогідно меншим за тривалість госпіталізації пацієнтів з ЦД2.

Усім пацієнтам під час стаціонарного лікування виконували такі загальні гематологічні та лабораторні аналізи: загальний аналіз крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, гематокрит, ШОЕ), аналіз рівня загального білка, холестерину, білірубіну, АЛТ, АСТ, глюкози, сечовини, азоту сечовини, креатиніну.

Крім того, у хворих на ЦД 2-го типу на початку лікування з приводу COVID-19 та через 9 місяців після одужання досліджували показники вуглеводного обміну (глікемічний профіль, HbA1c), ліпідного комплексу (тригліцериди, загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ сироватки крові).

У сертифікованій лабораторії «Ескулаб» (м. Київ) проведено визначення концентрації гомоцистеїну (референтні значення 5,0–12,0 мкмоль/л) та фолієвої кислоти (референтні значення 3,0–17,0 нг/мл) методом імуноферментного аналізу (ІФА). У лабораторії «ДЛА» визначено концентрацію С-реактивного білка в сироватці крові (референтні значення < 10 мг/л) та D-димера (референтні значення < 0,55 мґФЕО/л (міліграм фібрин-еквівалентних одиниць) у венозній крові імунотурбідиметричним методом.

Концентрацію ST2 в сироватці крові пацієнтів до лікування та через 9 місяців після одужання визначали за допомогою набору ST2 Finetest. Середня концентрація ST2 у здорових осіб становить 2–18 нг/мл, концентрація ST2 вище за 35 нг/мл свідчить про існування високого серцево-судинного ризику.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням пакетів статистичних розрахунків MedStatv.5.2 (Copyright @ 2003–2019). Проведено перевірку гіпотези щодо відповідності фактичного розподілу кожного з досліджуваних показників критеріям нормального розподілу Шапіро — Уїлка. Оскільки розподіл всіх досліджуваних показників відрізнявся від нормального, розраховували медіану, I квартиль (Q1), III квартиль (Q3), мінімальне та максимальне значення, а також 95% ДІ. Для оцінки різниці показників до і після лікування використали t-критерій Вілкоксона, різницю показників вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Результати

У більшій частині першої групи (14 пацієнтів, 56 %) зафіксовано ГХ II ст., у 11 пацієнтів (44 %) — ГХ III ст., серед пацієнтів другої групи лише 5 хворих (28 %) мали ГХ III ст., решта — ГХ II ст. (72 %). При цьому у 16 пацієнтів (64 %) групи 1 та 6 пацієнтів (33 %) групи 2 зафіксовано СН ІА, у решти пацієнтів — СН І. У одного пацієнта групи 2 зафіксована СН ІБ, 2 пацієнти з групи 1 та 3 пацієнти з групи 2 не мали проявів СН.

Слід зазначити, що розподіл на групи пацієнтів відбувся ретроспективно, оскільки всім пацієнтам, у яких була діагностована СН, призначалися препарати іНЗКТГ-2, проте лише 25 пацієнтів (група 1) розпочали прийом гліфлозінів (з них дапагліфлозін — 18 осіб, емплагліфлозін — 7 осіб). Натомість пацієнти, що не змінили цукрознижувальну терапію, як було рекомендовано (група 2), не зробили цього з матеріальних причин (10 пацієнтів) чи через побоювання ураження нирок внаслідок глюкозурії (2 пацієнти) або через генітоуринарні ускладнення, що виникли після початку прийому (2 пацієнти). У першій групі 5 пацієнтів (20 %) мали однібочну пневмонію, 8 пацієнтів (32 %) — двібочну пневмонію, в другій групі також 8 пацієнтів мали ускладнення у вигляді двібочної пневмонії (44 %) та 2 пацієнти — однібочної (11 %). Перебіг COVID-19 був розцінений лікарями як середньої тяжкості у 88 % пацієнтів першої групи та у 100 % пацієнтів другої, при цьому в першій групі 2 пацієнти мали тяжкий перебіг коронавірусної інфекції (8 %) та 1 — легкий (4 %). Кисневої підтримки потребували по 4 пацієнти в обох групах (16 та 22 % відповідно), призначення дексаметазону — 10 пацієнтів першої групи (40 %) та 4 пацієнти в другій (22 %).

Найтяжчі клінічні прояви коронавірусної інфекції були в групі пацієнтів, які не мали порушень вуглеводного обміну: 26 пацієнтів (81 %) мали двібочну пневмонію, 6 пацієнтів (19 %) — однібочну, 12 пацієнтів (38 %) потребували оксигенотерапії та призначення глюкокортикоїдів. При цьому, як вже зазначалося, термін госпіталізації пацієнтів цієї групи був вірогідно меншим, що свідчить про кращу реакцію організму на терапію.

Як вже було зазначено, групи пацієнтів 1 і 2 не відрізнялися за віком, ІМТ та тривалістю госпіталізації з приводу COVID-19. Не відзначено також вірогідної різниці між групами за основними параметрами крові, а саме: кількістю еритроцитів, лейкоцитів, рівнем гемоглобіну, гематокритом, ШОЕ, а також загальним холестерином, білірубіном, АЛТ, АСТ, сечовою кислотою, сечовиною, креатиніном сироватки крові ($p > 0,05$).

Ефективність призначеної терапії оцінювали, зокрема, за змінами рівня в сироватці крові гомоцистеїну та фолієвої кислоти (ФК) (табл. 1). У досліджуваних групах пацієнтів через 9 місяців після одужання від коронавірусної інфекції відзначено вірогідне зниження рівня

Таблиця 1. Результати визначення концентрації гомоцистеїну та фолієвої кислоти в сироватці крові пацієнтів з ЦД 2-го типу на тлі лікування іНЗКТГ-2 (група 1, n = 25) або стандартної цукрознижувальної терапії (група 2, n = 18) до лікування та через 9 місяців після одужання від COVID-19

Статистичні показники	Гомоцистеїн, мкмоль/л				Фолієва кислота, нг/мл			
	Група 1		Група 2		Група 1		Група 2	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Медіана	16,8	9,9*	14,4	10,1*	4,4	4,8	4,3	6,9*
I квартиль (Q1)	10,6	9,6	9,6	20,4	3,8	3,4	3,4	5,4
III квартиль (Q3)	21,5	10,0	20,4	10,8	4,8	5,5	5,7	7,8
Мінімальне значення	6,24	9,3	6,72	6,2	2,7	2,6	2,7	4,6
Максимальне значення	28,2	11,9	29,2	18,5	7,4	13,0	7,3	16,3
95% ДІ	10,6–21,5	9,6–10,0	9,2–21,3	8,9–10,9	3,8–4,8	3,4–5,5	3,1–5,8	5,2–7,4

Примітка: * — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників до та після лікування (порівняння даних, розподіл яких відрізняється від нормального, із застосуванням t-критерію Вілкоксона).

гомоцистеїну в сироватці крові. Якщо під час хвороби на COVID-19 в обох дослідних групах спостерігалось підвищення рівня ГЦ в крові до > 12 мкмоль/л (у 52 % хворих групи 1 та у 33 % групи 2), то через 9 місяців після одужання у всіх обстежених пацієнтів концентрація ГЦ нормалізувалась. Натомість у пацієнтів групи 3 рівень гомоцистеїну в гострий період COVID-19 був вірогідно нижчим, ніж в обох групах пацієнтів з ЦД2 незалежно від терапії, і становив $9,9 \pm 3,1$ мкмоль/л.

Зазначимо, що сироватковий рівень фолату після лікування у групі 1 мав тенденцію до зростання ($0,10 < p > 0,05$), а у групі 2 вірогідно підвищився ($p < 0,05$). Оскільки зміни в кількості фолієвої кислоти у пацієнтів можуть бути зумовлені комплексом вітамінів, які приймали пацієнти в постковідному періоді, а зниження рівня гомоцистеїну в групі 1 не було опосередковане змінами рівня фолієвої кислоти, то можна припустити, що на це вплинула терапія іНЗКТГ-2, яку застосовували пацієнти.

Дослідження динаміки концентрації ST2 в сироватці крові пацієнтів у постковідному періоді дозволило виявити вірогідне зниження рівня цього серцево-судинного біомаркера в обох групах пацієнтів з ЦД2 (табл. 2).

Слід зазначити, що через 9 місяців у 8 пацієнтів (32 %) групи 1 СН регресувала до I ст. клінічно, натомість у 7 пацієнтів другої групи симптоматика була оцінена кардіологами як СН ІА, що в цілому збільшило кількість пацієнтів з даною стадією СН до 72 % у 2-й групі.

Пацієнти контрольної групи без ЦД, на відміну від хворих на ЦД2 обох груп, по-перше, мали значно нижчий середній рівень ST2 ($p < 0,05$), по-друге, не демонстрували динаміки рівня кардіомаркера через 9 місяців після перенесеної коронавірусної інфекції (табл. 2).

Обговорення

Дані літератури свідчать про те, що у пацієнтів, які страждають на ЦД 2-го типу, після перенесеного COVID-19 спостерігаються більш тяжкі та довготривалі наслідки, які стосуються ураження серцево-судинної системи [7–10]. Ми досліджували ефективність протидіабетичної терапії у пацієнтів з ЦД2, які перенесли COVID-19, визначаючи основні клініко-лабораторні показники, а також рівні діагностичного та прогностичного біомаркера серцево-судинної патології ST2 та ендотеліотоксичного продукту фолатного циклу гомоцистеїну.

Встановлено, що хворі на ЦД2 як під час гострого періоду COVID-19, так і через 9 місяців після одужання мали вищі рівні біомаркера серцево-судинної патології ST2, ніж особи без ЦД. Через 9 місяців після одужання пацієнти, яким була призначена терапія іНЗКТГ-2, демонстрували вірогідне зниження рівня ST2 порівняно з тими, хто продовжував отримувати цукрознижувальну терапію метформіном та препаратами сульфанілсечовини (див. табл. 2).

Кількісне визначення ST2 застосовується для оцінки ступеня хронічної серцевої недостатності та прогнозування її результату згідно із Заявою Американської кардіологічної асоціації про біомаркери при серцевій недостатності [14]. Встановлено, що підвищення рівня розчинного ST2 зумовлюється механічним розтягненням кардіоміоцитів і позиціонується як новий маркер кардіального стресу, фіброзу та ремоделювання. Цей білок може експресуватися в життєздатному міокарді, схильному до стресу. Дія ST2 у серцевому м'язі є комплексною і тісно пов'язаною з інтерлейкіном ІЛ-33 — функціональним лігандом ST2L. ІЛ-33 сприяє антигіпертрофічному та антифібротичному ефектам фенілепнефрину та ангіотензину II. Розчинний sST2 знаходиться у кровотоці та діє як рецептор-приманка для ІЛ-33, що послаблює кардіопротекторні властивості останнього. Механічне розтягнення кардіоміоцитів може посилювати вивільнення ІЛ-33 із цитоплазматичних везикул. Кардіоміоцити і серцеві фібробласти паралельно вивільняють як лейкоцитарний ST2L, так і розчинний sST2 під час біомеханічного розтягнення. Подальша гіпертрофія кардіоміоцитів, активність фіброblastів та апоптоз призводить до активізації структурного ремоделювання серця [15].

Крім того, встановлено, що хворі на ЦД2 під час COVID-19 мали вищий сироватковий рівень ендотеліотоксичної сполуки гомоцистеїну та нижчий рівень фолієвої кислоти, яка є важливим коферментом фолатного циклу, необхідним для знешкодження гомоцистеїну шляхом перетворення його на метіонін (табл. 1). Гомоцистеїн — відомий токсичний метаболіт, що утворюється у фолатному циклі як проміжний продукт під час метаболізму метіоніну за участі ферментів метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR), метіонінсинтази-редуктази (MTRR) та метіонінсинтази (MTR) і фолатів як коферментів. Підвищений рівень гомоцистеїну вважа-

Таблиця 2. Результати визначення концентрації біомаркера серцевої недостатності ST2 (нг/мл) в сироватці крові пацієнтів з ЦД 2-го типу на тлі лікування іНЗКТГ-2 (група 1, n = 25) або стандартної цукрознижувальної терапії (група 2, n = 18) порівняно з особами без ЦД2 (група 3, n = 32) до лікування та через 9 місяців після одужання від COVID-19

Статистичні показники	Група 1 (n = 25)		Група 2 (n = 18)		Група 3 (n = 32)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Медіана	5,4	4,8*	4,9	5,7*	2,5	2,3
I кuartиль (Q1)	5,0	3,1	4,3	5,1	2,1	2,0
III кuartиль (Q3)	6,2	5,1	5,2	6,2	2,8	2,9
Мінімальне значення	4,2	1,3	2,7	2,7	1,7	1,6
Максимальне значення	50,0	5,9	7,9	10,0	3,6	2,5
95% ДІ	5,1–6,2	3,5–5,1	4,3–5,2	5,1–6,2	2,3–2,7	2,1–2,8

Примітка: * — $p < 0,05$ — вірогідна різниця показників до та після лікування (порівняння даних, розподіл яких відрізняється від нормального, із застосуванням t-критерію Вілкоксона).

ється фактором ризику виникнення серцево-судинних захворювань через механізми ушкодження ендотелію, провокування оксидативного стресу та прозапальних процесів, тромбоутворення, атерогенезу [16]. Зниження рівня ГЦ на тлі збільшення доступності ФК може відображати позитивні процеси, пов'язані з поліпшенням функціонування фолатного циклу, а саме процесу перетворення токсичного проміжного продукту — ГЦ — на амінокислоту метіонін, що веде до зменшення накопичення токсичного ГЦ та сприяє зниженню ендотеліотоксичності та зменшенню ризику ССЗ у групах пацієнтів, які приймали цукрознижувальну терапію з застосуванням препаратів групи іНЗКТГ-2 або метформіну/сульфаніламідів. Це може свідчити про можливе відновлення активності ферментів, які знешкоджують ГЦ, що знижує небезпеку судинних порушень.

Для більш детальної оцінки ефектів протидіабетичної терапії у хворих на ЦД2 у постковідному періоді необхідно враховувати дані ЕхоКГ з оцінкою ФВ та рівня інших біомаркерів (NT-проBNP) для формування когорти пацієнтів, що потребують тривалого динамічного спостереження після перенесеної коронавірусної інфекції.

Висновки

Враховуючи підвищені рівні гомоцистеїну та ST2-пептиду під час гострої коронавірусної інфекції у пацієнтів з ЦД2 порівняно з такими у осіб без ЦД2, можна припустити, що комбінація підвищеного рівня цих двох маркерів свідчить про можливе погіршення серцево-судинного прогнозу у вигляді погіршення перебігу СН у пацієнтів з діагностованим ЦД2 та наявною СН. Це вказує на необхідність динамічного кардіологічного спостереження за пацієнтами з ЦД2 протягом тривалого часу після перенесеного захворювання COVID-19.

Виявлене нами зниження концентрації маркера ST2 у крові хворих на ЦД2 у постковідному періоді поряд зі зниженням утворення ендотеліотоксичного агента гомоцистеїну вказує на позитивну динаміку щодо зменшення кардіоваскулярного ризику, зокрема гіпертрофії кардіоміоцитів та ремоделювання структури серця, а також ураження судинного ендотелію після проведеного лікування пацієнтів із застосуванням терапії іНЗКТГ-2.

Напрямок нашої подальшої роботи буде продовження спостереження за групами пацієнтів з метою оцінки тривалості кардіопротекторного ефекту терапії іНЗКТГ-2 у осіб з ЦД2, які перенесли ковідну інфекцію у тяжкій формі, порівняно з пацієнтами на стандартній цукрознижувальній терапії.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості під час підготовки даної статті.

Інформація про фінансування. Бюджетне, за підтримки МОЗ України, № 538 від 01.2022 р., в рамках НДР «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрійзалежного котранспортеру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2-го типу у постковідному періоді».

Етичні норми. Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Внесок авторів. Кушнарьова Н.М. — початковий проект, дослідження, збір і аналіз отриманих даних, обробка матеріалу та написання статті; Зінич О.В. — концепція і дизайн, аналіз та обробка матеріалу, перевірка, рецензування та редагування; Шупрович А.А. — дослідження, збір і обробка матеріалу, рецензування та редагування; Комісаренко К.П. — дослідження, візуалізація, збір та аналіз матеріалу.

Список літератури

1. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2018 May;20(5):853-872. doi: 10.1002/ejhf.1170.
2. Ceriello A, Catrinou D, Chandramouli C, Cosentino F, Dombrowsky AC, Itzhak B, et al.; D&CVD EASD Study Group. Heart failure in type 2 diabetes: current perspectives on screening, diagnosis and management. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Nov 6;20(1):218. doi: 10.1186/s12933-021-01408-1.
3. Palazzuoli A, Iacoviello M. Diabetes leading to heart failure and heart failure leading to diabetes: epidemiological and clinical evidence. *Heart Fail Rev.* 2023 May;28(3):585-596. doi: 10.1007/s10741-022-10238-6.
4. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
5. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30566-3.
6. Yu Y, Gupta A, Wu C, et al. Outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: the China PEACE retrospective heart failure study. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8:e012884. doi: 10.1161/JAHA.119.012884.
7. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Cardiac Fail* 2021 Mar 1;S1071-9164(21)00050-6. doi: 10.1016/j.cardfail.2021.01.022.
8. Wu Z, McGoogan J. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a report of 72 314 cases from the Chinese center for disease control and prevention. *JAMA.* 2020;323(13):1239. dx.doi.org/10.1001/jama.2020.2648.
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223):507-13. dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30211-7.
10. DeFilippis EM, Reza N, Donald E, Givertz MM, Lindendorf J, Jessup M. Considerations for Heart Failure Care During the COVID-19 Pandemic. *JACC Heart Fail.* 2020 Aug;8(8):681-691. doi: 10.1016/j.jchf.2020.05.006.
11. Rolek B, Haber M, Gajewska M, Rogula S, Pietrasik A, Gąsecka A. SGLT2 Inhibitors vs. GLP-1 Agonists to Treat the Heart, the Kidneys and the Brain. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2023 Jul 30;10(8):322. doi: 10.3390/jcdd10080322.

12. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJL, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups. *Circulation*. 2019 Aug 27;140(9):739-750. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007.

13. García-Seara J, González Melchor L, Rodríguez García J, Gude F, Martínez Sande JL, Rodríguez Mañero M, Fernández López XA, et al. Role of Soluble ST2 Biomarker in Predicting Recurrence of Atrial Fibrillation after Electrical Cardioversion or Pulmonary Vein Isolation. *Int J Mol Sci*. 2023 Sep 13;24(18):14045. doi: 10.3390/ijms241814045. PMID: 37762349; PMCID: PMC10531224.

14. Hermann A, Sittikova G. Homocysteine: Biochemistry, Molecular Biology and Role in Disease. *Biomolecules*. 2021 May 15;11(5):737. doi: 10.3390/biom11050737.

15. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Prac-

tice Guidelines. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063.

16. Biaggi P, Ammann C, Imperiali M, Hammerer-Lercher A, Breidthardt T, Muller C, et al. Soluble ST2 — a new biomarker in heart failure. *Cardiovasc Med*. 2019;22:w 02008.

17. Arkhyapkina T, Bondarenko V, Lyubimova L, Misiura K. Level of homocysteine and polymorphism of genes involved in folate metabolism in women with polycystic ovary syndrome. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(7):529-535. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.7.2023.1331>.

18. Chen P, Zhang J, Du J, Shi D, Zhang H. Predictive value of soluble suppression of tumorigenicity 2 in atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Jan 11;10:1308166. doi: 10.3389/fcvm.2023.1308166. PMID: 38274310; PMCID: PMC10808625.

Отримано/Received 27.09.2024

Рецензовано/Revised 02.12.2024

Прийнято до друку/Accepted 06.12.2024 ■

Information about authors

Natalia Kushnarova, PhD in Medicine, Senior Research Fellow, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: nataliakush@gmail.com; phone: +380 (67) 209-97-27, +380 (44) 254-12-84; <https://orcid.org/0000-0002-5390-6784>

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

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

Kateryna Komisarenko, Therapist, Endocrinologist, Head of the Cell Therapy Unit, Medical Center "Adonis-Lab", Kyiv, Ukraine; e-mail: e.cocheran@gmail.com; Medical Center "Top Clinic Denis" (Denis Clinic LLC), Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-6318-755X>

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. Budgetary, with the support of the Ministry of Health of Ukraine, No. 538, dated 01.2022, within the framework of the research project: "To study the phenotypic hormonal and metabolic features of the use of incretin mimetics and inhibitors of sodium-dependent glucose co-transporter-2 in patients with type 2 diabetes mellitus in the post-covid period".

Ethical norms. The authors declared no conflict of interest and financial obligations.

Authors' contribution. N.M. Kushnarova — initial project, research, collection and analysis of data, processing of material and writing of the article; O.V. Zynych — concept and design, analysis and processing of material, verification, review and editing; A.A. Shuprovych — research, collection and processing of material, review and editing; K.P. Komisarenko — research, visualization, collection and analysis of material.

N.M. Kushnarova¹, O.V. Zynych¹, A.A. Shuprovych¹, K.P. Komisarenko^{2,3}

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

² Medical Center "Adonis-Lab", Kyiv, Ukraine

³ Medical Center "Top Clinic Denis", Kyiv, Ukraine

Study of cardiovascular risk in type 2 diabetic patients in the acute phase of the coronavirus infection and post-COVID period on the background of therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

Abstract. Background. The relevance of finding optimal methods for treatment of people with type 2 diabetes (T2DM) who had coronavirus disease 2019 (COVID-19) is due to the fact that these conditions have a number of common pathogenetic mechanisms that cause complications of both diseases. The purpose of the study was to assess the effect of antidiabetic therapy using sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) on serum level of cardiovascular markers, ST2 peptide and homocysteine, in patients with T2DM in the post-COVID period compared to standard therapy (metformin/sulfonylurea derivatives). **Materials and methods.** Forty-three T2DM patients aged 44–85 were examined during the acute period of COVID-19 and nine months after recovery. Group 1 (n = 25) received treatment with SGLT2i in addition to metformin; group 2 (n = 18) continued taking a combination of metformin and sulfonylurea derivatives. Group 3 (control) consisted of 32 people without an impaired carbohydrate metabolism who have had COVID-19. The follow-up period was 9–12 months after recovery from COVID-19. **Results.** In 9 months of treatment, a significant decrease was noted in serum

level of homocysteine, which was elevated in the acute period of COVID-19 and reached normal values: in group 1, from 16.8 to 9.9; in group 2, from 14.4 to 10.1 μmol/l; p < 0.05. In addition, in the post-COVID period, there was a significant decrease in the serum level of ST2, the biomarker of cardiovascular pathology, in patients of group 1 (from 5.4 to 4.8 ng/ml; p < 0.05), in contrast to group 2, where ST2 increased (from 4.9 to 5.7; p < 0.05). Patients of group 3, unlike individuals with T2DM from both groups, had a significantly lower average level of ST2 (p < 0.05), which did not change 9 months after the coronavirus infection (p > 0.05). **Conclusions.** The results obtained confirm the positive effect of taking SGLT2i on the level of cardiovascular risk markers in patients with T2DM who had received gliflozin therapy for 9 months after recovery from COVID-19, in contrast to the group of patients who received metformin/sulfonylurea derivatives.

Keywords: coronavirus disease; type 2 diabetes mellitus; post-COVID period; endothelial dysfunction; cardiovascular diseases; heart failure; ST2 peptide; homocysteine; folic acid; sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors

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

Відеїн

ЗДОРОВ'Я В КАПСУЛІ



Скорочена інструкція ВІДЕІН (VIDEYIN)

Склад: діюча речовина: холекальциферол; 1 капсула містить холекальциферолу 500 мкг (вітаміну D3 — 20000 МО). **Лікарська форма.** Капсули м'які.
Фармакотерапевтична група. Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Холекальциферол. Код АТХ A11C C05. **Показання:** для лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; для профілактики дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. **Противпоказання:** підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, з ризиком тривалого передозування); гіперкальціємія; гіперкальціурія; гіпервітаміноз D; псевдогіпаратиреоз (потреба у вітаміні D може бути нижча, ніж у період нормальної чутливості до вітаміну, з ризиком тривалого передозування); нефролітаз (сечокам'яна хвороба); ниркова недостатність; саркоїдоз; туберкульоз; додатковий прийом вітаміну D (може призвести до передозування). **Спосіб застосування та дози.** Початкове лікування дефіциту вітаміну D: 40000 МО на тиждень (6–12 тижнів). Лікування дефіциту вітаміну D та підтримка його рівня: від 60000 до 120000 МО на місяць (до 6 місяців). Профілактика дефіциту вітаміну D: 20000 МО на тиждень (з листопада по квітень). Доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D або у пацієнтів із ризиком нестачі вітаміну D: 20000–40000 МО на місяць, у поєднанні з препаратом кальцію, якщо це є потрібним. **Діти.** Не рекомендується застосування лікарського засобу дітям та підліткам (віком до 18 років). **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 капсул у блістері; по 2 блістери в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Відеїн: РП МОЗ України № UA/18050/01/03 від 23.04.2020; № UA/18050/01/04 від 15.08.2023. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

УДК 616.379-008.64-036.1-085.356:577.161.2

Пашковська Н.В., Царик І.О.

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

Ефективність застосування холекальциферолу в комплексному лікуванні пацієнтів з аутоімунним діабетом

Резюме. Актуальність. Дефіцит вітаміну D є глобальною проблемою, яка негативно впливає на перебіг аутоімунних форм цукрового діабету, включно з класичним цукровим діабетом 1-го типу (ЦД1) і латентним аутоімунним діабетом дорослих (LADA). Вітамін D відіграє важливу роль у регуляції імунної відповіді, підтримці функції β-клітин підшлункової залози і метаболічного балансу. **Метою** дослідження було оцінити ефективність додавання холекальциферолу 1 раз на тиждень протягом трьох місяців до стандартної терапії для поліпшення метаболічного статусу пацієнтів із ЦД1 і LADA. **Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 72 пацієнти: 36 із ЦД1 і 36 із LADA. Учасників розподілили на підгрупи залежно від отримуваного лікування: базисна терапія або базисна терапія із додаванням вітаміну D. Проведено комплексну оцінку показників вуглеводного обміну (глікемія натще, глікований гемоглобін (HbA_{1c}), індекс інсулінорезистентності НОМА (НОМА-IR), рівень інсуліну і С-пептиду), аутоімунної активності (титр антитіл до декарбоксилази глутамінової кислоти (antiGAD)) і ліпідного профілю до і після лікування. **Результати.** Додавання вітаміну D до терапії суттєво підвищувало рівень 25(OH)D у сироватці крові пацієнтів, забезпечуючи значне поліпшення їхнього метаболічного статусу. У групах з додатковим прийомом холекальциферолу спостерігалось помітне зниження рівня глікемії натще, HbA_{1c}, НОМА-IR, а також титру antiGAD, що свідчить про позитивний вплив на контроль вуглеводного обміну і зменшення аутоімунної активності. Також у пацієнтів з додатковим прийомом вітаміну D зафіксовано поліпшення показників ліпідного обміну, включно зі зниженням рівня загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, триацилгліцеролів і підвищенням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Особливе значення мало підвищення рівня С-пептиду в пацієнтів із LADA, що відображає поліпшення функції β-клітин підшлункової залози. Цей ефект може бути пов'язаний зі зменшенням аутоімунної активності й антизапальними властивостями вітаміну D, які сприяють підтримці β-клітин і їхній здатності до секреції інсуліну. Дослідження підтверджує плейотропний вплив вітаміну D: зменшення аутоімунного запалення, поліпшення чутливості до інсуліну, нормалізацію ліпідного профілю і підтримку β-клітинної функції. **Висновки.** Отримані результати свідчать про доцільність моніторингу і корекції рівня вітаміну D у пацієнтів із ЦД1 і LADA, особливо в умовах його дефіциту. Ці дані можуть бути використані для вдосконалення терапевтичних підходів і зниження ризику ускладнень у даній категорії пацієнтів. **Ключові слова:** цукровий діабет; латентний аутоімунний діабет дорослих; вітамін D; холекальциферол; ліпідограма

Вступ

Дефіцит вітаміну D є глобальною проблемою охорони здоров'я, він вражає людей будь-якої етнічної приналежності та віку [1]. Окрім метаболізму кальцію та мінералізації кісток, вітамін D регулює проліферацію та диференціацію клітин, захищає численні тканини від окиснювального пошкодження, відіграє роль в імунитеті й метаболізмі та контролює експресію численних генів.

Вітамін D зв'язується з рецепторами (VDR), підкласом ядерних рецепторів, які містяться майже в усіх клітинах організму і необхідні для регуляції різноманітних біологічних процесів. Вважається, що дефіцит вітаміну D змінює VDR, що призводить до дисфункції багатьох органів [2, 3].

Загальновідомо, що вітамін D має значний вплив на розвиток і перебіг аутоімунних захворювань, зокрема цукрового діабету 1-го типу (ЦД1), оскільки відіграє

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

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

Для кореспонденції: Пашковська Наталія Вікторівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: nvpashkovska@gmail.com; тел.: +380 (50) 660-45-54

For correspondence: Nataliia Pashkovska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: nvpashkovska@gmail.com; phone: +380 (50) 660-45-54

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

важливу роль у регуляції імунної відповіді, знижуючи активність Т-хелперів типу 1 і цитотоксичних Т-лімфоцитів, які відповідальні за аутоімунне ураження β-клітин [4]. У свою чергу, дефіцит вітаміну D погіршує регуляцію цієї імунної відповіді та сприяє розвитку аутоімунних процесів, підвищуючи ризик розвитку і прогресування ЦД1.

За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), у 2022 році приблизно у 8,75 мільйонів осіб у всьому світі був діагностований ЦД1, 84 % з них становили дорослі [5]. З огляду на неухильний приріст щорічної кількості нових випадків ЦД1, особливо в країнах з обмеженим сонячним випромінюванням, дослідження можливостей корекції дефіциту вітаміну D у цієї категорії осіб є актуальним завданням.

Латентний аутоімунний діабет дорослих (LADA) є найбільш поширеним (до 12 % усіх випадків діабету серед дорослого населення) фенотипом аутоімунного ЦД, який має ознаки як ЦД1, так і цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). LADA, як і ЦД1, виникає внаслідок аутоімунного процесу, що призводить до поступового руйнування β-клітин [6]. На сьогодні немає остаточного розуміння, чи є LADA іншою сутністю, чи підтипом ЦД1 із повільнішим руйнуванням клітин, що виробляють інсулін. У Стандартах надання допомоги при цукровому діабеті Американської діабетичної асоціації (ADA) LADA включено до категорії ЦД1 для зазначення можливості аутоімунного руйнування β-клітин у дорослих [7]. Проте, на відміну від класичного ЦД1, LADA розвивається повільніше, часто зберігаючи часткову функцію β-клітин на ранніх стадіях захворювання, а також характеризується ознаками інсулінорезистентності, що поєднує його з метаболічними порушеннями, притаманними ЦД2. У свою чергу, існують переконливі докази ролі дефіциту вітаміну D у механізмах розвитку й прогресування ЦД2 [8, 9].

З огляду на вищезазначене дефіцит вітаміну D при LADA, окрім потенціювання аутоімунного ураження β-клітин, може також посилювати інсулінорезистентність і сприяти погіршенню вуглеводного обміну й прогресуванню інших метаболічних порушень, зокрема дисліпідемії. Численні обсерваційні дослідження свідчать про зв'язок між вищими рівнями вітаміну D у сироватці крові й сприятливим ліпідним профілем [10], що, з одного боку, зменшує ризик серцево-судинних ускладнень, а з іншого — сприяє зниженню загального системного запалення, яке є основним чинником інсулінорезистентності.

Отже, вивчення ефекту вітаміну D при аутоімунному діабеті є важливим напрямком для поліпшення довгострокового прогнозу як у випадках класичного ЦД1, так і в пацієнтів з LADA.

Метою дослідження було з'ясувати ефективність застосування холекальциферолу в комплексному лікуванні пацієнтів з різними фенотипами цукрового діабету 1-го типу.

Матеріали та методи

Проведено скринінгове обстеження 96 пацієнтів з різними фенотипами ЦД1 (46 — із класичним ЦД1 і 50 — з LADA) на предмет визначення сироваткового рівня вітаміну D. Нормальні рівні вітаміну D реєстру-

вались у 13 % осіб з ЦД1 і 10 % пацієнтів з LADA. Ще 8,7 і 18 % пацієнтів з ЦД1 і LADA відповідно були включені з дослідження у зв'язку з наявністю супутньої патології, яка може погіршувати метаболізм вітаміну D.

До подальшого дослідження були залучені 72 пацієнти віком від 19 до 59 років з різними фенотипами аутоімунного ЦД і недостатнім статусом вітаміну D: 36 осіб з LADA (група 1) і 36 — з класичним ЦД1 (група 2). Групу LADA становили 23 чоловіки і 13 жінок віком від 38 до 59 років, ЦД1 — 21 чоловік і 15 жінок віком від 19 до 51 року. На момент дослідження тривалість захворювання пацієнтів з LADA становила 7 [4,0; 10,0] років, із ЦД1 — 10 [8,0; 14,0] років.

Діагноз ЦД встановлювався відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу у дорослих» [11] і Стандартів надання допомоги при цукровому діабеті ADA 2024 року [7], LADA — згідно з рекомендаціями Товариства імунології цукрового діабету [12] і Консенсусної заяви міжнародної експертної панелі з LADA [13]. Останньою запропонованою розширені характеристики LADA, які включають вік манифестації ЦД — понад 30 років; сімейний/особистий анамнез аутоімунітету; нижчу частоту метаболічного синдрому порівняно із ЦД2; водночас відсутність різниці в серцево-судинних наслідках для пацієнтів з LADA і хворих на ЦД2; більш повільне зниження рівнів С-пептиду, ніж при ЦД1; позитивність щодо антитіл до декарбоксілази глутамінової кислоти (antiGAD) як найбільш чутливого маркера (рідше — до інших антитіл — ICA, IA-2A ab, ZnT8A і тетраспаніну-7); відсутність потреби в інсулінотерапії на початку діабету.

Усі пацієнти з класичним ЦД1 перебували на базисно-болюсній схемі інсулінотерапії. 27,8 % пацієнтів з LADA отримували пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП), решта — інсулінотерапію, зокрема в поєднанні з ПЦЗП.

Обстеженням обох груп визначали антропометричні дані (ріст і масу тіла з наступним обчисленням індексу маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ) та окружність стегон (ОС) для розрахунку співвідношення ОТ/ОС), сироватковий рівень 25(ОН)D, показники вуглеводного обміну (глікемію натще, глікований гемоглобін (HbA1c), С-пептид, antiGAD). Пацієнтам з LADA, які не перебували на інсулінотерапії, визначали рівень інсулінемії та індекс інсулінорезистентності НОМА (НОМА-IR). Ліпідний спектр крові вивчали за вмістом у крові загального холестерину (ЗХ), триацилгліцеролів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької (ХС ЛПНЩ), дуже низької (ХС ЛПДНЩ) і високої щільності (ХС ЛПВЩ), а також обчислювали індекс атерогенності (ІА).

Пацієнти були розподілені на групи залежно від статусу вітаміну D: концентрації < 20 нг/мл вважали дефіцитом, між 21 і 29 нг/мл — недостатністю, а сироваткові рівні > 30 нг/мл — нормальним рівнем [14].

З метою оцінки ефективності лікування пацієнти кожної групи були поділені на дві підгрупи. Підгрупа А (основна) групи 1 (20 осіб) і підгрупа А (основна) групи 2 (20 осіб) отримували у комплексному лі-

куванні препарат Відеїн (холекальциферол) 20 000 МО (АТ «Київський вітамінний завод») по одній капсулі на тиждень упродовж трьох місяців; підгрупа В групи 1 (16 осіб) і підгрупа В групи 2 (16 осіб) — тільки стандартну (базисну) терапію. Вибір препарату зумовлений тим, що прийом холекальциферолу в дозі 20 000 МО один раз на тиждень характеризується низкою фармакологічних та клінічних переваг. Завдяки тривалому періоду напіврозпаду вітаміну D (15–20 діб) забезпечується стабільна концентрація 25(OH)D у сироватці крові без значних коливань. Така схема зручна для пацієнтів, знижує ризик пропуску доз і полегшує дотримання режиму терапії, особливо в довгостроковій перспективі. Даний режим є корисним у пацієнтів з порушеннями всмоктування чи коморбідними станами, що обмежують можливість щоденного прийому препаратів. Усім пацієнтам досліджувані показники встановлювали в динаміці лікування (до і через 3 місяці).

Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програм Statistica 13.3 StatSoft Inc., Microsoft Excel 2016. Кількісні дані наведені у вигляді медіани (Me) і міжквартильного інтервалу (Q25–Q75). Для встановлення вірогідності відмінностей у групах спостереження використовували непараметричний U-критерій Манна — Уїтні, у динаміці лікування — критерій Уїлкоксона. Для проведення кореляційного аналізу при ненормальному розподілі вибірки використовували непараметричний коефіцієнт кореляції рангів Спірмена.

Результати

На першому етапі вивчали особливості досліджуваних показників залежно від статусу вітаміну D. Характеристика антропометричних даних, показників вуглеводного, ліпідного обміну, рівня 25(OH)D і кальцію крові у хворих на класичний ЦДІ і LADA залежно від статусу вітаміну D наведена в табл. 1.

Таблиця 1. Характеристика антропометричних даних, показників вуглеводного, ліпідного обміну, рівня кальцію крові у хворих на класичний цукровий діабет 1-го типу і LADA залежно від статусу вітаміну D

Показники	ЦД 1-го типу		LADA	
	25(OH)D			
	Дефіцит (n = 19)	Недостатність (n = 17)	Дефіцит (n = 20)	Недостатність (n = 16)
25(OH)D, нг/мл	14,09 [10,70; 18,00]	24,73 [22,00; 27,30] p ₁ = 0,000	8,06 [5,01; 16,63]	23,31 [21,49; 25,50] p ₁ = 0,000
ІМТ, кг/м ²	23,85 [21,94; 27,34]	22,04 [18,83; 24,69] p ₁ = 0,271	25,23 [23,58; 27,43]	23,93 [22,24; 26,40] p ₁ = 0,336
ОТ, см	83,00 [80,00; 90,00]	79,00 [69,00; 87,00] p ₁ = 0,066	88,50 [82,00; 94,50]	86,50 [76,50; 94,50] p ₁ = 0,404
ОТ/ОС	0,88 [0,82; 0,94]	0,77 [0,70; 0,85] p ₁ = 0,011	0,92 [0,89; 1,00]	0,91 [0,86; 0,99] p ₁ = 0,479
Глюкоза натще, ммоль/л	10,77 [9,53; 13,01]	10,05 [9,51; 12,52] p ₁ = 0,802	11,88 [10,26; 12,53]	10,64 [9,04; 12,15] p ₁ = 0,249
HbA _{1c} , %	8,90 [8,6; 9,90]	8,90 [7,80; 9,40] p ₁ = 0,433	9,75 [8,49; 11,00]	10,17 [7,46; 11,46] p ₁ = 0,838
Індекс НОМА-ІR (n = 10)	–	–	4,93 [4,13; 5,80]	4,99 [4,09; 5,14] p ₁ = 0,683
Інсулін, мкОД/л (n = 10)	–	–	9,50 [8,28; 10,85]	11,25 [10,34; 12,65] p ₁ = 0,214
С-пептид, нг/мл	0,10 [0,02; 0,17]	0,10 [0,10; 0,15] p ₁ = 0,707	0,58 [0,30; 0,81]	0,63 [0,39; 0,87] p ₁ = 0,937
antiGAD, Од/мл	210,00 [116,30; 240,00]	150,00 [126,00; 205,43] p ₁ = 0,186	200,00 [123,50; 262,70]	112,25 [59,47; 129,43] p ₁ = 0,002
ЗХ, ммоль/л	5,05 [4,44; 5,85]	4,93 [4,17; 5,21] p ₁ = 0,594	4,99 [4,18; 5,72]	5,84 [5,28; 6,37] p ₁ = 0,133
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,44 [2,33; 3,78]	3,44 [2,39; 3,78] p ₁ = 0,959	2,75 [2,68; 3,20]	3,63 [2,67; 3,96] p ₁ = 0,171
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,55 [0,40; 0,65]	0,59 [0,53; 0,67] p ₁ = 0,645	0,56 [0,53; 0,61]	0,51 [0,51; 0,56] p ₁ = 0,648
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,26 [1,16; 1,44]	1,20 [1,07; 1,28] p ₁ = 0,442	1,23 [1,07; 1,60]	1,14 [1,06; 1,25] p ₁ = 0,524
ТГ, ммоль/л	1,43 [0,64; 1,85]	1,46 [1,29; 1,60] p ₁ = 0,721	2,05 [1,11; 2,63]	1,55 [1,32; 2,46] p ₁ = 0,959
ІА	2,69 [2,01; 3,27]	3,16 [2,69; 3,47] p ₁ = 0,382	1,81 [1,81; 5,02]	3,19 [1,76; 4,77] p ₁ = 0,943
Кальцій, ммоль/л	2,22 [1,98; 2,37]	2,43 [2,40; 2,46] p ₁ = 0,143	2,30 [2,16; 2,44]	2,13 [2,00; 2,30] p ₁ = 0,336

Примітки: n — кількість спостережень; p₁ — вірогідність відмінностей між пацієнтами з недостатністю та дефіцитом вітаміну D.

У групі пацієнтів із ЦД1 у 52,8 % встановлено дефіцит, а в 47,2 % — недостатність вітаміну D, з LADA — у 55,6 і 44,4 % відповідно. При цьому в осіб з LADA в групі дефіциту вітаміну D встановлені вірогідно нижчі (у 1,7 раза, $p = 0,011$) рівні 25(OH)D, ніж у відповідній підгрупі пацієнтів із класичним ЦД1.

За даними антропометричних досліджень, нормальна маса тіла за показником ІМТ спостерігалась у 77,3 % пацієнтів із ЦД1 і 44,1 % — з LADA. В осіб із ЦД1 недостатня маса тіла встановлена в 4,5 %, надмірна вага — у 18,2 %. У 29,4 % пацієнтів з LADA зареєстровано надлишкову масу тіла, у 26,5 % — ожиріння (у 20,6 % — I ступеня, у 5,9 % — II ступеня відповідно). Метаболічно нездоровий фенотип розподілу жирової тканини за абдомінальним типом встановлено в 44,1 % пацієнтів з LADA і 18,2 % — із ЦД1.

При ЦД1 антропометричні показники, такі як ІМТ та ОТ, статистично не відрізнялися при міжгруповому порівнянні, проте співвідношення ОТ/ОС було вищим в осіб із ЦД1 у групі дефіциту порівняно з таким в осіб з недостатністю вітаміну D на 14,3 % ($p < 0,05$). У пацієнтів із ЦД1 обох груп відзначалось суттєве підвищення показника глікемії натще, HbA_{1c} відносно референтних значень, що свідчить про незадовільну компенсацію вуглеводного обміну, а також підвищення antiGAD на тлі зниження рівня С-пептиду. Також у пацієнтів обох груп показники ліпідного обміну вказували на дисліпідемію різного ступеня. Водночас вірогідних відмінностей зазначених показників між групами осіб з недостатністю та дефіцитом вітаміну D не зареєстровано. Рівні загального кальцію крові не виходили за межі норми і не мали вірогідних відмінностей між підгрупами.

В осіб з LADA показники антропометрії також не демонстрували статистично значущої різниці при міжгруповому порівнянні. В обох групах виявлено значне підвищення рівня глюкози натще і HbA_{1c} , що свідчить про поганий контроль вуглеводного обміну. Водночас між групами з недостатністю та дефіцитом вітаміну D вірогідних відмінностей цих показників не виявлено. Рівень antiGAD значно перевищував референтні значення в обох групах і був вищим на 78 % у разі дефіциту вітаміну D, ніж при його недостатності ($p < 0,01$). Індекс інсулінорезистентності перевищував норму і був практично однаковим в обох групах, а вміст С-пептиду значно нижчим за референтні значення і не залежав від ступеня недостатності вітаміну D. У пацієнтів з LADA обох груп діагностовано дисліпідемію, проте показники ліпідного обміну вірогідно не відрізнялись при міжгруповому порівнянні. Рівень сироваткового кальцію не виходив за межі референтних значень і не відрізнявся при міжгруповому порівнянні.

Отже, низький рівень вітаміну D поширений серед пацієнтів як з класичним ЦД1, так і з LADA. Особливо виражений дефіцит вітаміну D у пацієнтів з LADA, що свідчить про можливу роль вітаміну D у патогенезі цієї форми діабету, зокрема завдяки його імуномодулювальним властивостям і впливу на інсулінорезистентність. Щодо антропометричних характеристик, то більшість пацієнтів із ЦД1 мали нормальну масу тіла, тоді як серед осіб з LADA частіше спостерігалась надмірна вага або

ожиріння. Також розподіл жирової тканини за абдомінальним типом більш характерний для пацієнтів з LADA. Хоча показники ІМТ та окружності талії не мали значних відмінностей між групами, відношення окружності талії до окружності стегон вище в пацієнтів із ЦД1 при дефіциті вітаміну D. Показники вуглеводного обміну не мали значних змін залежно від статусу вітаміну D у пацієнтів з ЦД1, однак у хворих на LADA зафіксовано суттєвіше підвищення рівня antiGAD при дефіциті вітаміну D, що вказує на більш високу автоімунну активність.

Отже, низький рівень вітаміну D асоціюється з небажаними метаболічними змінами, зокрема з підвищеною автоімунною активністю у випадку LADA, що підкреслює важливість моніторингу і корекції цього показника для поліпшення стану пацієнтів.

За даними лінійно-регресійного аналізу кореляцій між показниками вітаміну D, даними антропометрії, вуглеводного обміну і β -клітинної функції, показниками автоімунітету і ліпідного статусу, в пацієнтів з LADA реєструвались прямі кореляційні зв'язки середньої сили між рівнями вітаміну D та інсуліну ($r = 0,518$; $p < 0,05$), HOMA-IR ($r = 0,437$; $p < 0,05$); обернені кореляційні зв'язки середньої сили — між рівнем вітаміну D і концентрацією antiGAD ($r = -0,698$; $p < 0,05$), вмістом HbA_{1c} ($r = -0,330$; $p < 0,05$), а також показником ХС ЛПНЩ ($r = -0,397$; $p < 0,05$).

Отже, аналіз результатів лінійно-регресійного аналізу свідчить про наявність значущих кореляцій між рівнем вітаміну D і ключовими метаболічними й імунологічними показниками в пацієнтів з LADA. Зокрема, встановлено прямий зв'язок між концентрацією вітаміну D і рівнем інсуліну, що свідчить про його здатність підтримувати функцію β -клітин підшлункової залози. Також вищі показники вітаміну D асоціювалися з кращою чутливістю до інсуліну (HOMA-IR).

Водночас зареєстрована чітка обернена залежність між рівнем вітаміну D і автоімунними процесами, про що свідчить зниження концентрації antiGAD у пацієнтів з вищим рівнем цього вітаміну. Крім того, у таких пацієнтів відзначається зменшення рівня HbA_{1c} , що вказує на поліпшення вуглеводного обміну при більш задовільному статусі вітаміну D. Негативна кореляція з рівнем ХС ЛПНЩ вказує на можливу роль вітаміну D у поліпшенні ліпідного профілю, що знижує ризик серцево-судинних ускладнень.

У групі пацієнтів із ЦД1 прямі кореляційні зв'язки середньої сили встановлено між рівнями вітаміну D і ХС ЛПВЩ ($r = 0,379$; $p < 0,05$); обернені кореляційні зв'язки середньої сили — між рівнем вітаміну D і концентрацією antiGAD ($r = -0,303$; $p < 0,05$), а також вмістом ТГ ($r = -0,375$; $p < 0,05$).

Отже, у пацієнтів із ЦД1 вплив вітаміну D на досліджувані показники був схожий на такий у пацієнтів з LADA, але з деякими особливостями. Зокрема, рівень вітаміну D прямо корелював з підвищенням «корисного» ХС ЛПВЩ, що може сприяти поліпшенню стану серцево-судинної системи. Крім того, відзначалася обернена залежність між рівнем вітаміну D і концентрацією автоантитіл (antiGAD), а також рівнем ТГ, що свідчить про його позитивний вплив на ліпідний обмін.

Отримані нами дані відповідають результатам інших досліджень. Зокрема, у літературі повідомляється про сильну асоціацію між ЦД1 і низьким рівнем циркулюючого вітаміну D. Також є докази високого рівня (систематичні огляди, метааналізи) того, що адекватний статус вітаміну D у ранньому віці знижує ризик розвитку ЦД1. Повідомляється про зв'язок між поліморфізмом VDR, ризиком ЦД1 і функцією β-клітин за рівнем С-пептиду [15].

Отже, вітамін D демонструє значний вплив на обмінні процеси в пацієнтів з LADA і ЦД1. Вищі його рівні асоціюються з поліпшенням функції β-клітин, зменшенням автоімунної активності та позитивним впливом на профіль ліпідів. Особливо виражені ці ефекти в пацієнтів із LADA, що підкреслює важливість моніторингу і корекції рівня вітаміну D у цій категорії хворих.

Наступним етапом нашого дослідження була оцінка динаміки антропометричних даних, показників вуглеводного, ліпідного обмінів, рівня кальцію крові у хворих на класичний ЦД1 на тлі базисної терапії та лікування з додаванням вітаміну D упродовж 3 місяців (табл. 2).

Як видно з наведених даних, у пацієнтів із класичним ЦД1 у групі базисного лікування рівень вітаміну D вірогідно не змінився, тоді як у разі додаткового прийому холекальциферолу даний показник збільшився на 57,3 % ($p = 0,000$).

Дані антропометрії в осіб із класичним ЦД1 не зазнали статистично значущих змін при порівнянні до і після лікування в жодній досліджуваній групі.

Вивчення показників вуглеводного обміну в динаміці лікування пацієнтів із класичним ЦД1 встановило, що рівень глікемії натще вірогідно знизився на 24,7 % у пацієнтів ($p = 0,001$), які отримували базисну терапію основного захворювання, але в разі додавання вітаміну D відзначалось суттєвіше зменшення (на 30,4 %) з високим ступенем вірогідності ($p = 0,000$). Показник HbA_{1c} вірогідно знизився на 15,8 % на тлі базисної терапії та більшою мірою (на 23,4 %) — при додаванні вітаміну D ($p = 0,000$).

Рівень С-пептиду статистично не змінився до і після проведення базисного лікування пацієнтів з ЦД1, при додаванні вітаміну D мав невірогідну тенденцію до зростання. Титри antiGAD статистично значуще знизились на 9,3 % ($p < 0,05$) також лише в разі додавання до базисного лікування вітаміну D.

У пацієнтів із ЦД1, які отримували базисну терапію, не встановлено вірогідних змін з боку показників ліпідного обміну, тоді як у групі осіб, які додатково отримували вітамін D, реєструвалось зменшення ЗХ на 9,3 % ($p = 0,000$) і атерогенних фракцій ліпопротеїнів: ХС ЛПНЩ — на 11,2 % ($p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ — на 13,2 % ($p < 0,05$), ТГ — на 10,7 % ($p < 0,05$) відповідно,

Таблиця 2. Динаміка антропометричних даних, показників вуглеводного, ліпідного обмінів, рівня кальцію крові в пацієнтів із класичним цукровим діабетом 1-го типу на тлі прийому вітаміну D

Показники	Базисне лікування (n = 16)		Базисне лікування + вітамін D (n = 20)	
	До	Після	До	Після
25(OH)D, нг/мл	19,79 [18,00; 26,98]	20,15 [18,00; 28; 00] $p_1 = 0,579$	19,44 [12,07; 22,58]	30,58 [22,40; 41,40] $p_2 = 0,000$
ІМТ, кг/м ²	23,76 [22,59; 27,45]	23,76 [22,59; 26,90] $p_1 = 1,000$	22,26 [19,20; 26,24]	22,26 [19,04; 25,44] $p_2 = 0,141$
ОТ, см	82,00 [79,50; 89,00]	82,00 [79,00; 88,50] $p_1 = 0,341$	81,50 [69,00; 88,00]	81,50 [69,00; 88,00] $p_2 = 0,480$
ОТ/ОС	0,83 [0,77; 0,91]	0,83 [0,77; 0,90] $p_1 = 0,341$	0,85 [0,74; 0,91]	0,85 [0,74; 0,91] $p_2 = 0,480$
Глюкоза натще, ммоль/л	10,36 [8,57; 12,27]	7,80 [6,88; 8,13] $p_1 = 0,001$	10,99 [9,55; 13,11]	7,65 [6,98; 8,00] $p_2 = 0,000$
HbA _{1c} , %	8,75 [8,08; 9,44]	7,37 [7,03; 8,55] $p_1 = 0,000$	9,20 [8,15; 9,80]	7,05 [6,75; 8,05] $p_2 = 0,000$
С-пептид, нг/мл	0,11 [0,10; 0,15]	0,11 [0,10; 0,15] $p_1 = 0,480$	0,10 [0,02; 0,20]	0,11 [0,03; 0,20] $p_2 = 0,054$
antiGAD, Од/мл	188,20 [116,30; 224,15]	184,22 [119,00; 219,15] $p_1 = 0,243$	196,78 [127,55; 224,70]	178,50 [95,60; 199,70] $p_2 = 0,014$
ЗХ, ммоль/л	4,93 [4,00; 5,77]	4,88 [3,94; 5,62] $p_1 = 0,320$	5,05 [4,34; 5,73]	4,58 [3,95; 5,39] $p_2 = 0,000$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,67 [2,10; 3,78]	2,11 [2,10; 3,33] $p_1 = 0,182$	3,74 [3,13; 4,24]	3,32 [2,23; 3,74] $p_2 = 0,023$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,55 [0,50; 0,55]	0,51 [0,45; 0,51] $p_1 = 0,182$	0,68 [0,62; 0,90]	0,59 [0,46; 0,54] $p_2 = 0,041$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,28 [1,17; 1,28]	1,32 [1,08; 1,32] $p_1 = 0,182$	1,23 [1,04; 1,59]	1,26 [1,23; 1,61] $p_2 = 0,041$
ТГ, ммоль/л	1,42 [1,20; 1,61]	1,38 [1,12; 1,59] $p_1 = 0,246$	1,49 [1,37; 1,97]	1,33 [1,17; 1,57] $p_2 = 0,023$
ІА	3,07 [1,78; 3,07]	3,45 [2,86; 3,70] $p_1 = 1,000$	3,46 [2,31; 4,38]	2,45 [1,78; 3,02] $p_2 = 0,131$
Кальцій, ммоль/л	2,43 [2,19; 2,46]	2,42 [2,22; 2,49] $p_1 = 0,617$	2,22 [2,00; 2,35]	2,49 [2,41; 2,52] $p_2 = 0,134$

Примітки: n — кількість спостережень; p_1 — вірогідність відмінностей до і після лікування в пацієнтів групи ЦД1, які перебували на базисній терапії; p_2 — вірогідність відмінностей до і після лікування в пацієнтів групи ЦД1, які перебували на базисній терапії з додаванням вітаміну D до схеми лікування.

а також незначне збільшення ХС ЛПВЩ порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$).

Рівень сироваткового кальцію вірогідно не змінився в жодній групі незалежно від виду терапії.

При оцінці змін до і після лікування пацієнтів з LADA нами були отримані такі результати (табл. 3).

Рівень вітаміну D у пацієнтів з LADA, які отримували базисну терапію, не зазнав вірогідних змін, тоді як при додаванні холекальциферолу до схеми лікування спостерігалось суттєве зростання показника на 63,7 % ($p = 0,000$).

Заслуговує на увагу той факт, що показники ІМТ, ОТ та ОТ/ОС незначно, але вірогідно зменшилися в групі пацієнтів з LADA з додаванням до схеми лікування вітаміну D на 4,4; 3,3 і 3,3 % ($p < 0,05$) відповідно, чого не спостерігалось у групі порівняння.

Серед показників вуглеводного обміну в пацієнтів на базисній терапії до і після лікування реєструвалися такі зміни: рівень глікемії натще зменшився на 26,4 % порівняно з вихідним ($p < 0,05$), а вміст HbA_{1c} — на 16,5 % ($p = 0,000$), тоді як при додаванні до стандартного ліку-

вання вітаміну D глікемія натще знизилась більш суттєво — на 36,9 % ($p = 0,001$), а HbA_{1c} — на 22,8 % ($p = 0,000$).

На особливу увагу заслуговує той факт, що, на відміну від групи базисного лікування, в осіб, яким додатково призначався вітамін D, зареєстровано суттєве статистично значуще зниження НОМА-ІR — на 31,9 % ($p < 0,05$), а також вірогідне зростання рівня С-пептиду — на 9,4 % ($p < 0,05$).

Також в осіб, що отримували додатково вітамін D, титр antiGAD вірогідно зменшився на 19,1 % ($p = 0,000$) без вірогідних змін у групі базисного лікування.

Дані ліпідограми в пацієнтів з LADA, які отримували базисну терапію, демонстрували зниження рівня ЗХ на 4,8 % ($p < 0,05$) після лікування, тоді як у групі пацієнтів, які отримували вітамін D на додаток до базисної терапії, реєструвалось більш суттєве зниження не тільки ЗХ — на 15,5 % ($p = 0,000$), але й ХС ЛПНЩ — на 6,9 %, ХС ЛПДНЩ — на 10,7 % і ТГ — на 9,9 % порівняно з показником до лікування ($p < 0,05$). Рівень сироваткового кальцію також зріс на 5,7 % у групі пацієнтів з додаванням вітаміну D до основного лікування ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Динаміка антропометричних даних, показників вуглеводного, ліпідного обміну, рівня кальцію крові у пацієнтів з LADA-діабетом на тлі прийому вітаміну D

Показники	Базисне лікування, n = 16		Базисне лікування + вітамін D, n = 20	
	До	Після	До	Після
25(OH)D	18,35 [6,48; 24,13]	19,29 [8,50; 24,50] $p_1 = 0,061$	19,50 [8,06; 22,36]	31,93 [24,19; 37,23] $p_2 = 0,000$
ІМТ, кг/м ²	24,77 [23,35; 26,54]	24,64 [23,02; 26,67] $p_1 = 1,000$	25,04 [22,08; 27,91]	23,95 [21,11; 26,57] $p_2 = 0,037$
ОТ, см	86,00 [81,00; 89,00]	86,00 [81,00; 89,00] $p_1 = 0,480$	88,00 [83,00; 98,50]	87,50 [80,00; 94,00] $p_2 = 0,032$
ОТ/ОС	0,91 [0,88; 0,95]	0,91 [0,88; 0,95] $p_1 = 0,480$	0,92 [0,86; 1,03]	0,89 [0,85; 0,98] $p_2 = 0,031$
Глюкоза натще, ммоль/л	11,34 [10,47; 12,41]	8,35 [7,73; 9,05] $p_1 = 0,028$	11,36 [8,51; 12,44]	7,17 [6,00; 7,40] $p_2 = 0,001$
HbA _{1c} , %	9,7 [8,44; 11,30]	8,10 [7,15; 9,09] $p_1 = 0,000$	9,45 [7,46; 11,46]	7,30 [6,93; 8,22] $p_2 = 0,000$
Індекс НОМА-ІR	4,87 [4,64; 5,23]	2,50 [2,24; 3,29] $p_1 = 0,074$	5,05 [4,54; 5,34]	3,44 [2,54; 3,67] $p_2 = 0,023$
Інсулін, мкОД/л (n = 10)	11,00 [9,25; 11,30]	7,30 [7,10; 9,80] $p_1 = 0,371$	10,00 [9,40; 12,50]	9,85 [5,80; 11,00] $p_2 = 0,480$
С-пептид, нг/мл	0,58 [0,16; 0,81]	0,56 [0,18; 0,71] $p_1 = 1,000$	0,64 [0,43; 0,98]	0,70 [0,49; 1,04] $p_2 = 0,023$
antiGAD, Од/мл	146,57 [117,00; 194,00]	143,00 [110,00; 189,00] $p_1 = 0,071$	151,50 [82,50; 234,05]	122,50 [60,50; 201,70] $p_2 = 0,000$
ЗХ, ммоль/л	5,64 [4,41; 5,90]	5,37 [4,29; 5,78] $p_1 = 0,039$	5,30 [4,60; 6,15]	4,48 [4,08; 5,32] $p_2 = 0,000$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,20 [2,15; 3,96]	3,10 [2,23; 3,90] $p_1 = 0,371$	3,40 [2,75; 3,80]	3,18 [2,43; 3,45] $p_2 = 0,041$
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,51 [0,50; 0,51]	0,47 [0,39; 0,50] $p_1 = 0,074$	0,56 [0,54; 0,66]	0,50 [0,39; 0,58] $p_2 = 0,041$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,15 [1,03; 1,28]	1,15 [1,03; 1,28] $p_1 = 1,000$	1,17 [1,07; 1,28]	1,35 [1,07; 1,51] $p_2 = 0,134$
ТГ, ммоль/л	1,78 [1,26; 2,47]	1,71 [1,15; 2,45] $p_1 = 0,221$	1,81 [1,18; 2,63]	1,63 [1,04; 2,22] $p_2 = 0,013$
ІА	3,14 [1,70; 5,02]	2,70 [1,60; 4,88] $p_1 = 0,131$	2,52 [1,81; 5,41]	2,95 [1,34; 3,61] $p_2 = 0,683$
Кальцій, ммоль/л	2,23 [2,12; 2,38]	2,26 [2,16; 2,35] $p_1 = 0,683$	2,30 [2,00; 2,42]	2,43 [2,36; 2,48] $p_2 = 0,023$

Примітки: n — кількість спостережень; p_1 — вірогідність відмінностей до і після лікування у пацієнтів групи LADA, які перебували на базисній терапії; p_2 — вірогідність відмінностей до і після лікування у пацієнтів групи LADA, які перебували на базисній терапії з додаванням вітаміну D до схеми лікування.

Обговорення

Отже, результати проведеного дослідження демонструють значний вплив вітаміну D на різні аспекти обміну речовин у пацієнтів із ЦД1, особливо з фенотипом LADA. ІМТ, ОТ і співвідношення ОТ/ОС зменшилися в групі з додатковим прийомом вітаміну D, що підтверджує його позитивний вплив на розподіл жиру. Це може пояснюватись зменшенням системного запалення, яке стимулює накопичення жирової тканини, і поліпшенням чутливості до інсуліну.

Заслужують на увагу позитивні зміни показників вуглеводного обміну, особливо в осіб з LADA: у групі пацієнтів з додатковим прийомом холекальциферолу встановлено суттєве зменшення рівня глікемії натще і HbA_{1c}, що вочевидь пов'язано з підвищенням чутливості до інсуліну, на користь чого свідчить значне зниження в цій групі НОМА-ІР. Отримані результати відповідають даним нещодавнього метааналізу, згідно з якими додавання вітаміну D може значно знизити рівень глікемії натще, HbA_{1c}, НОМА-ІР і рівні інсуліну натще в пацієнтів із ЦД2, механізми і фенотипові риси якого притаманні LADA [9].

У свою чергу, встановлено в пацієнтів з LADA підвищення на тлі призначення вітаміну D рівня С-пептиду вказує на поліпшення функції β-клітин, що є критично важливим для управління LADA, при якому інсулінопродукуюча функція поступово погіршується з прогресуванням захворювання. Причиною цього може бути, з одного боку, встановлено нами вірогідне зниження титру antiGAD, що свідчить про зменшення автоімунної активності, з іншого — зменшення запалення завдяки імуномодулювальній дії вітаміну D. Варто зазначити, що з огляду на дуже низьку токсичність вітаміну D і відомі переваги збереження позитивності С-пептиду щодо ризику довгострокових ускладнень науковцями рекомендується розглянути можливість щоденного прийому препаратів холекальциферолу пацієнтам із ЦД1 та особам з високим його ризиком, особливо якщо вони мають недостатність вітаміну D [15].

Також нами встановлений позитивний вплив додаткового призначення вітаміну D на показники ліпідного обміну в пацієнтів з LADA зі зниженням загального холестерину, тригліцеридів і атерогенних фракцій ліпопротеїнів, що є потенційно сприятливим щодо зниження ризику серцево-судинних ускладнень, який при LADA навіть перевищує такий при ЦД2 [16]. Встановлено, що вітамін D покращує метаболізм ліпідів за рахунок зниження запального процесу і впливу на експресію генів, які регулюють рівень ліпопротеїнів у крові [17, 18].

Незначне, але статистично значуще збільшення рівня кальцію в пацієнтів з LADA на тлі прийому вітаміну D також є важливим, оскільки він є кофактором для багатьох ферментів і гормонів, які беруть участь у метаболічних процесах, включно з вуглеводним і ліпідним обміном.

Варто зазначити, що режим застосування холекальциферолу в дозі 20 000 МО (Відеїн 20 000 МО, АТ «Київський вітамінний завод») один раз на тиждень був зруч-

ним для пацієнтів, препарат добре переносився, жодних побічних ефектів не зареєстровано.

Отже, додавання вітаміну D до базисної терапії впродовж 3 місяців дає плейотропні позитивні ефекти при автоімунному діабеті, особливо в осіб з LADA, сприяючи поліпшенню глікемічного контролю, зниженню інсулінорезистентності, нормалізації ліпідного профілю і зменшенню автоімунного запалення. Ці результати підтверджують необхідність корекції рівня вітаміну D для поліпшення якості лікування і зниження ризику ускладнень у цієї категорії пацієнтів.

Висновки

В осіб з автоімунним діабетом недостатній рівень вітаміну D асоціюється з несприятливими метаболічними змінами, зокрема з гіршими показниками вуглеводного і ліпідного обміну, включно з підвищеною автоімунною активністю в пацієнтів з LADA. Включення холекальциферолу (Відеїн 20 000 МО) до основної терапії протягом трьох місяців чинить широкий позитивний вплив на стан пацієнтів з автоімунним діабетом, зокрема з LADA, сприяє поліпшенню контролю глікемії, зниженню інсулінорезистентності, стабілізації ліпідного профілю, зменшенню автоімунного запалення і запобіганню втраті функції β-клітин. Отримані результати підкреслюють важливість корекції рівня вітаміну D для підвищення ефективності лікування і зниження ризику ускладнень у пацієнтів із ЦД1, особливо з LADA.

Внесок авторів. Пашковська Н.В. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, редагування тексту; Царик І.О. — збирання й обробка матеріалів, написання тексту.

Список літератури

1. Atia T, Abdelzaher MH, Nassar SA, Gafar HH, Husseini MAM, Kaabi AMY, Sakr HI. Investigating the relationship between vitamin-D deficiency and glycemia status and lipid profile in nondiabetics and prediabetics in Saudi population. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Nov 24;102(47):e36322. doi: 10.1097/MD.00000000000036322. PMID: 38013283; PMCID: PMC10681583.
2. Silva ICJ, Lazaretti-Castro M. Vitamin D metabolism and extraskeletal outcomes: an update. *Arch Endocrinol Metab*. 2022 Nov 11;66(5):748–755. doi: 10.20945/2359-3997000000565.
3. Tkach S, Pankiv V, Pankiv I. Modern views on the metabolism and biological effects of vitamin D. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(2):109–117. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.2.2022.1156>.
4. Daryabor G, Gholijani N, Kahmini FR. A review of the critical role of vitamin D axis on the immune system. *Exp Mol Pathol*. 2023 Aug;132–133:104866. doi: 10.1016/j.yexmp.2023.104866.
5. IDF T1D Index. *IDF T1D Index 2022 Report*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2022. <https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2022/12/IDF-T1D-Index-Report.pdf>.
6. Pashkovska N, Tsaryk I. Latent autoimmune diabetes in adults: current data (review of literature and own data). *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2024;20(3):163–72. doi: 10.22141/2224-0721.20.3.2024.1384.

7. 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.
8. Sim G, Kim Y, Lee SM, Hahn J, Kim J. Role of vitamin D in prevention of type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med*. 2024 Oct 8;28(6):451. doi: 10.3892/etm.2024.12741.
9. Chen W, Liu L, Hu F. Efficacy of vitamin D supplementation on glycaemic control in type 2 diabetes: An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Dec;26(12):5713–5726. doi: 10.1111/dom.15941.
10. Al Refaie A, Baldassini L, Mondillo C, De Vita M, Giglio E, Tarquini R, Gonnelli S, Caffarelli C. Vitamin D and Dyslipidemia: Is There Really a Link? A Narrative Review. *Nutrients*. 2024 Apr 12;16(8):1144. doi: 10.3390/nu16081144.
11. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та спеціалізованої медичної допомоги «Цукровий діабет 1 типу у дорослих»: Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 151 від 26 січня 2023 року.
12. Fourlanos S, Dotta F, Greenbaum CJ, Palmer JP, Rolands-son O, Colman PG, et al. Latent autoimmune diabetes in adults (LADA) should be less latent. *Diabetologia*. 2005 Nov;48(11):2206–12. doi: 10.1007/s00125-005-1960-7. Epub 2005 Sep 29.
13. Buzzetti R, Tuomi T, Mauricio D, Pietropaolo M, Zhou Z, Pozzilli P, et al. Management of Latent Autoimmune Diabetes in Adults: A Consensus Statement From an International Expert Panel. *Diabetes*. 2020 Oct;69(10):2037–2047. doi: 10.2337/dbi20-0017. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32847960; PMCID: PMC7809717.
14. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD, Diab DL, Kiely ME, Lazaretti-Castro M, Lips P et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jul 12;109(8):1907–1947. doi: 10.1210/clinem/dgae290. PMID: 38828931.
15. Yu J, Sharma P, Girgis CM, Gunton JE. Vitamin D and Beta Cells in Type 1 Diabetes: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov 20;23(22):14434. doi: 10.3390/ijms232214434.
16. Wei Y, Herzog K, Ahlqvist E, Andersson T, Nyström T, Zhan Y, Tuomi T, Carlsson S. All-Cause Mortality and Cardiovascular and Microvascular Diseases in Latent Autoimmune Diabetes in Adults. *Diabetes Care*. 2023 Oct 1;46(10):1857–1865. doi: 10.2337/dc23-0739.
17. MacGirley R, Phoswa WN, Mokgalaboni K. Modulatory Properties of Vitamin D in Type 2 Diabetic Patients: A Focus on Inflammation and Dyslipidemia. *Nutrients*. 2023 Oct 27;15(21):4575. doi: 10.3390/nu15214575.
18. Chen CW, Han YY, Hwang JS, Rizzo M, Yamashita S, Huey-Jen Hsu S, Su TC. Association Between Adequate Serum 25(OH)D Levels and Atherogenic Dyslipidemia in Young Adults. *J Atheroscler Thromb*. 2024 May 1;31(5):524–539. doi: 10.5551/jat.64523.

Отримано/Received 19.09.2024

Рецензовано/Revised 22.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 25.11.2024 ■

Information about authors

Nataliia Pashkovska, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: npashkovska@gmail.com; phone: +380 (50) 660-45-54; <https://orcid.org/0000-0002-9896-1744>

Iryna Tsaryk, PhD, Assistant at the Department of Clinical Immunology, Allergology and Endocrinology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: irynatsaryk13@gmail.com; phone: +380 (99) 442-76-94; <https://orcid.org/0000-0002-5781-2558>

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.

N.V. Pashkovska, I.O. Tsaryk
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The efficacy of cholecalciferol in the comprehensive treatment of patients with autoimmune diabetes

Abstract. Background. Vitamin D deficiency is a global issue negatively affecting the course of autoimmune diabetes, including classical type 1 diabetes mellitus (T1DM) and latent autoimmune diabetes in adults (LADA). Vitamin D plays a vital role in immune response regulation, maintaining β -cell function of the pancreas, and metabolic balance. The purpose of the study was to evaluate the efficacy of adding cholecalciferol at a dose of 20,000 IU (once weekly for 3 months) to standard therapy to improve the metabolic status of patients with T1DM and LADA. **Materials and methods.** A total of 72 patients participated in the study: 36 with T1DM and 36 with LADA. They were divided into subgroups depending on the treatment received: basic therapy or basic therapy with vitamin D supplementation. A comprehensive evaluation of carbohydrate metabolism indicators (fasting glycemia, HbA_{1c}, HOMA-IR, insulin, and C-peptide levels), autoimmune activity (antibodies to glutamic acid decarboxylase (anti-GAD)), and lipid profile was conducted before and after treatment. **Results.** The addition of vitamin D to therapy significantly increased serum 25(OH)D levels, ensuring a substantial improvement in metabolic status of patients. In groups receiving supplemental cholecalciferol, there was a notable reduction in fasting glucose levels, HbA_{1c},

HOMA-IR, and anti-GAD titers, indicating a positive impact on glycemic control and a decrease in autoimmune activity. Additionally, patients receiving vitamin D exhibited improvements in lipid metabolism, including decreased levels of total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, and increased levels of high-density lipoprotein cholesterol. Particularly significant was an increase in C-peptide levels observed in patients with LADA, reflecting enhanced β -cell function in the pancreas. This effect may be related to the reduction in autoimmune activity as well as the anti-inflammatory properties of vitamin D, which contribute to the maintenance of β -cells and their ability to secrete insulin. The study confirms the pleiotropic effects of vitamin D: reducing autoimmune inflammation, improving insulin sensitivity, normalizing lipid profiles, and supporting β -cell function. **Conclusions.** The findings highlight the importance of monitoring and correcting vitamin D levels in patients with T1DM and LADA, particularly in the presence of deficiency. The above data could be used to optimize therapeutic approaches and reduce the risk of complications in this patient population.

Keywords: diabetes mellitus; latent autoimmune diabetes in adults; vitamin D; cholecalciferol; lipid profile

УДК 612.4.616-001:616-008+616-092

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1463>Селюкова Н.Ю.^{1,2}, Місюра К.В.¹, Хорошун Е.М.^{3,4}, Макаров В.В.^{3,4},
Негодуйко В.В.^{3,4}, Залюбовська О.І.⁴, Szucsik E.⁵¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», м. Харків, Україна² Національний фармацевтичний університет, м. Харків, Україна³ Військово-медичний клінічний центр Північного регіону, м. Харків, Україна⁴ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна⁵ Vessa Hospital — приватна клініка Тімішоара, Румунія

Надниркова недостатність у тяжкопоранених чоловіків при бойовій вогнепальній травмі

Резюме. Війна руйнує нормальний ритм життя і є основним фактором психологічної та фізичної вразливості людини. Стрес війни належить до найпотужніших патогенних чинників виникнення, виявлення й загострення соматичних, психічних і поведінкових розладів. Травма може вплинути на функціонування гіпоталамуса й гіпофіза, а також на гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь. Одним з таких сильних фізичних видів стресу є вогнепальна травма і, як наслідок, хірургічне втручання, у результаті чого виникають порушення метаболічних і фізіологічних процесів. При стресі виробляється надмірна кількість кортизолу, але при виснаженні організму людини рівень цього гормону знижується, і тоді виникає надниркова недостатність. У статті розглянуто розвиток вторинної надниркової недостатності внаслідок хірургічного втручання після бойової травми з масивною крововтратою, що може об'єктивно характеризуватися як гострий стрес у чоловіків-комбатантів. Важливо звертати увагу на розпізнавання і ранню профілактику гіпоглікемії при наднирковій недостатності. Тому автори рекомендують використання безперервного моніторингу рівня глюкози. Незважаючи на те, що цей тест є досить безпечним, бажано мати простіший діагностичний маркер, який можна отримати без введення адренкортикотропного гормону. Також рекомендується досліджувати рівень кортизолу в сироватці крові, звертати увагу на дефіцит статевих гормонів. Потрібно включати вимірювання дегідроепіандростерону і дегідроепіандростерон-сульфату в лабораторну оцінку функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. Доведено, що динамічні вимірювання дегідроепіандростерону можуть підвищити точність встановлення діагнозу надниркової недостатності. Отже, недостатність надниркових залоз може викликати неспецифічні симптоми в людини, яка зазнала гострого стресу. Раннє виявлення й тестування на підставі клінічної підозри може запобігти подальшому розвитку надниркового кризу.

Ключові слова: бойові травми; стрес; гормони; профілактика; вторинна надниркова недостатність

Вступ

Психічне й фізичне здоров'я українців сьогодні стає центральною проблемою, оскільки в багатьох людей, які пережили війну, виникають серйозні психічні й соціальні розлади. Війна, яка руйнує нормальне життя, є основним фактором психологічної вразливості. Військові поранення, паралепгія або ампутація підвищу-

ють імовірність подальшої психологічної дисфункції в індивіда. Стрес війни є найпотужнішим патогенним чинником виникнення, виявлення й загострення соматичних, психічних і поведінкових розладів [1–3]. Найпоширенішим і помітним психологічним наслідком війни є гострий і посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) — психічний розлад, різновид невроту, що ви-

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

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

Для кореспонденції: Селюкова Наталія Юріївна, доктор біологічних наук, старший дослідник, провідний науковий співробітник, відділ координації та внутрішнього контролю науково-методичної роботи, ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Алчевських, 10, м. Харків, 61002, Україна; e-mail: selyk3@gmail.com; тел.: +380 (97) 169-89-41; асистент, доцент, кафедра ветеринарної медицини та фармації, Національний фармацевтичний університет, вул. Григорія Сковороди, 53, м. Харків, 61002, Україна
For correspondence: Nataliia Yu. Seliukova, Doctor of Biological Sciences, Senior Researcher, Leading Research Fellow, Department of Coordination and Internal Control of Scientific and Methodological Work, State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Alchevskyyh st., 10, Kharkiv, 61002, Ukraine; e-mail: selyk3@gmail.com; phone: +380 (97) 169-89-41; Assistant, Associate Professor, Department of Veterinary Medicine and Pharmacy, National University of Pharmacy, Hryhoriya Skovorody st., 53, Kharkiv, 61002, Ukraine

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

никає внаслідок переживання однієї чи кількох подій, які ушкоджують психіку, що згодом пов'язується з активацією співвідносних зі стресом нейробиологічних шляхів і часто асоціюється з нейродегенерацією.

На сьогодні вже доведено, що нервова система першою реагує на гострий стрес, який у подальшому віддзеркалюється у вигляді ПТСР. У наш час ми стикаємося зі значеною потребою вивчати ПТСР разом із цілеспрямованими стратегіями втручання — факт, зумовлений подіями, що відбуваються в усьому світі, такими як міграція населення, поганий соціально-економічний статус, насильницькі відносини, хронічний стрес, психологічні й фізичні травми, бойові вибухи, бій, побачена загибель людини, ракетний обстріл тощо.

Вісь «гіпоталамус — гіпофіз — надниркові залози» (ГГН) є добре налагодженою нейроендокринною системою, важливою для підтримки фізіологічної стабільності шляхом вивільнення гормонів стресу у відповідь на фізіологічні стресори [4–8]. У нормі гіпоталамус виділяє кортикотропін-рилізінг-гормон (КРГ), який транспортується через порталну систему до передньої частки гіпофіза. У передній частці гіпофіза КРГ стимулює клітини кортикотропіну вивільняти адренкортикотропний гормон (АКТГ) [9]. АКТГ, у свою чергу, змушує кору надниркових залоз швидко виробляти кортикостероїди. Травма може вплинути на функціонування гіпоталамуса й гіпофіза, а також вплинути на вісь ГГН залежно від місця та тяжкості травми. Хоча певні травми можуть не впливати безпосередньо на ці нейроендокринні компоненти, фізіологічний стрес, пов'язаний з фізіологічною травмою, може призвести до аномальної активності ГГН-осі [10, 11]. Кортикостероїди відіграють вирішальну роль у підтримці гемодинамічної стабільності та контролі надлишкового запалення під час стресових станів. Як наслідок, функція ГГН-осі тісно пов'язана з регуляцією артеріального тиску і стресостійкістю, що значно впливає на якість життя і загальний стан здоров'я пацієнтів.

Існує кілька методів оцінки функції ГГН-осі, включно з тестом на толерантність до інсуліну (ТТІ), тестом на стимуляцію АКТГ, тестом на метирапон, тестом на стимуляцію глюкагоном і тестом на стимуляцію КРГ тощо. Тест на толерантність до інсуліну зазвичай вважається золотим стандартом для оцінки функції ГГН-осі, оскільки він може оцінити не лише всю вісь, але також осі гормону росту й інсуліноподібного фактора росту 1 [12]. Проте цей тест має обмеження, оскільки вимагає суворого спостереження за пацієнтом і протипоказаний для певних груп пацієнтів. На сьогодні немає узгодженого міжнародного консенсусу щодо оптимального діагностичного тесту для оцінки функції ГГН-осі.

Гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь є основним фізіологічним шляхом реакції на стрес, і її активація призводить до вивільнення гормону стресу кортизолу як адаптивної стратегії для боротьби з потенційною небезпекою незалежно від того, чи є вона реальною, чи уявною [13]. Кортизол має багато ефектів, включно з уповільненням травлення, катаболізмом тканин, порушенням імунної/запальної активності та підвищеною вегетативною функцією, і все це є підго-

товкою до так званих реакцій «бійся або біжи». Клінічні прояви функції осі ГГН, включно з генералізованим болем, проблемами з травленням, порушенням сну та когнітивних функцій [14], мають різочу схожість з багатьма хронічними проблемами опорно-рухового апарату, а нещодавні докази підтверджують прямий зв'язок з фіброміалгією [15].

Більш типовим є зв'язок підвищених рівнів кортизолу з тривалою активацією ГГН-осі під час стресу, хоча останні дані свідчать про те, що гіперкортицизм може бути тимчасовим, з можливим гіпокортицизмом, що зберігається в хронічній фазі [16].

Травма змінює нейроендокринні реакції на стрес і підвищує вразливість до пов'язаних зі стресом розладів. Проте зв'язок між травмою, спричиненою стресом, нервовими змінами й активністю осі ГГН не визначено.

Стрес — це неспецифічна реакція організму у відповідь на дуже сильну дію (подразник) ззовні, яка перевищує норму, а також відповідна реакція нервової системи. Це фізіологічна й психологічна реакція, яка є природною та адаптивною і допомагає адекватно відповідати на дію подразників, орієнтуватись в складних обставинах та ефективно відповідати на життєві виклики.

Одним з таких сильних фізичних видів стресу є вогнепальна травма і, як наслідок, хірургічне втручання. Вогнепальні травми виникають при дії факторів ушкодження стрілецької зброї, осколкових і осколково-фугасних боеприпасів, протипіхотних засобів, боеприпасів вибухової дії. На наш погляд, задля уникання непорозуміння, термін «осколок» треба застосовувати для фрагмента (елемента, що завдає поранення) міни, снаряду, бомби тощо (наприклад, «сліпе поранення м'яких тканин з наявністю сторонніх предметів (металевих осколків)»), «уламок» — для кісткових фрагментів унаслідок вогнепального перелому кісток (наприклад, «уламковий перелом стегнової кістки» або «вогнепальний перелом кісток таза з кістковими уламками»). Вогнепальні травми поділяються на вогнепальні, вибухові поранення і вибухові травми [17].

Вогнепальні поранення становлять 54–70 % усіх бойових травм. Структура вогнепальних поранень є такою: ушкодження кінцівок — 35,7 % верхніх і 64,3 % нижніх. Серед них 74,8 % — ушкодження м'яких тканин, 25,2 % — вогнепальні переломи. Дефекти кісткової тканини відзначаються в 11,6 % хворих, а 35–40 % хворих потребують подальших реконструктивних втручань [18].

Стрессова реакція на хірургічне втручання, гостре захворювання, травму й опіки охоплює порушення метаболічних і фізіологічних процесів, які спричиняють порушення запальної, гострої фази, гормональної та геномної відповіді. Результатом є гіперметаболізм і гіперкатаболізм, що призводить до виснаження м'язів, порушення імунної функції та загоєння ран, відмови органів і смерті.

Після хірургічного втручання або випадкової травми нервова система активує реакцію на стрес, надсилаючи імпульси від пошкодженого місця до гіпоталамуса. Гіпоталамус або усуває гальмівний тонус гіпофіза, або вивільняє гормони, які стимулюють вироблення і/або

виділення гормонів гіпофіза. Гормони гіпофіза діють на відповідний орган-мішень, викликаючи вивільнення таких гормонів, як гормон стресу кортизол. Підвищення рівня кортизолу, глюкагону, катехоламінів і безлічі запальних цитокінів також посилює реакцію на стрес після операції.

Аферентні нервові сигнали від пошкодженого місця і прозапальні цитокіни дають чистий ефект збільшення секреції гормонів гіпофізом. Підвищена секреція гормонів передньої частки гіпофіза — АКТГ і гормону росту (ГР) має особливо значні метаболічні наслідки. Інші гормони передньої частки гіпофіза, такі як тиреотропін і гонадотропіни (фолікулостимулюючий гормон і лютеїнізуючий гормон), не зазнають такого суттєвого впливу [19].

Під час і після операції механізми негативного зворотного зв'язку дають збій, і в крові зберігається високий рівень як АКТГ, так і кортизолу. За наявності підвищених рівнів кортизолу під час серйозної реакції на стрес швидкість розпаду білка перевищує швидкість його синтезу [20], що призводить до чистого катаболізму м'язових білків для забезпечення субстратів для глюконеогенезу. Подальші субстрати для глюконеогенезу забезпечуються шляхом розщеплення жиру. Тригліцериди катаболізуються до жирних кислот і гліцерину, глюконеогенного субстрату.

При стресі виробляється надмірна кількість кортизолу, але при виснаженні організму людини рівень цього гормону знижується, і тоді виникає надниркова недостатність.

Надниркова недостатність спричинена нездатністю кори надниркових залоз виробляти кортизол, що може бути спричинено втратою функції самих надниркових залоз або їх гіпоталамо-гіпофізарного регуляторного центру, як правило, після тривалого лікування екзогенними глюкокортикоїдами інших хвороб. Пацієнти з наднирковою недостатністю не в змозі виробляти адекватну кількість кортизолу у відповідь на стрес і, отже, потребують підвищених замісних доз гідрокортизону, щоб уникнути небезпечного для життя надниркового кризу під час операції, травми або тяжкої інфекції [21]. Профілактика надниркового кризу є складною [22], і недостатньо досліджень щодо визначення оптимальної дози й режиму стероїдного навантаження під час сильного стресу.

Отже, адреналовий криз може виникнути, якщо людина з наднирковою недостатністю переживає стреси, такі як нещасний випадок, травма, операція або тяжка інфекція. Це небезпечний для життя стан, що виникає внаслідок серйозного дефіциту кортизолу в організмі [23], і смерть у таких випадках може настати дуже швидко [24].

Існує три основних типи надниркової недостатності. Первинна надниркова недостатність виникає внаслідок порушення функції надниркових залоз, що призводить до недостатнього вироблення глюкокортикоїдів. Оскільки безпосередньо уражаються надниркові залози, вироблення мінералокортикоїдів також знижується. Первинна надниркова недостатність спричинена дисфункцією надниркових залоз (деструкція — хвороба

Аддісона, затримка розвитку — дисгенезія надниркових залоз або дефіцит ферментів — вроджена гіперплазія надниркових залоз) [25]. Вторинна надниркова недостатність спричинена порушенням функції гіпофіза, що призводить до недостатнього вироблення АКТГ і подальшого зниження стимуляції надниркових залоз. Оскільки АКТГ головним чином впливає на вироблення глюкостероїдів, а прямого впливу надниркові залози не зазнають, вироблення мінералокортикоїдів зазнає мінімальних змін. Отже, гіпофіз або гіпоталамус не виробляють достатню кількість гормонів, які допомагають регулювати функцію надниркових залоз [26]. Основними причинами вторинної надниркової недостатності є: пухлини в гіпофізі, високі дози опромінення, хірургічне втручання, крововтрата, екзогенні кортикостероїди тощо. Третинна надниркова недостатність спричинена порушенням роботи гіпоталамуса, що призводить до недостатнього вироблення КРГ, що визначає подальше зниження вироблення АКТГ і стимуляції надниркових залоз. Вплив регулюючих гормонів на надниркові залози не є безпосереднім, тому вплив на секрецію мінералокортикоїдів є мінімальним, оскільки АКТГ в основному впливає на вироблення глюкостероїдів. Причинами третинної надниркової недостатності можуть бути раптова відмова від тривалого вживання екзогенних стероїдів або пухлини головного мозку [27].

Далі ми будемо розглядати вторинну надниркову недостатність, яка може розвинути внаслідок хірургічного втручання після бойової травми з масивною крововтратою, що може об'єктивно характеризуватися як гострий стрес у чоловіків-комбатантів.

Ознаками вторинної надниркової недостатності є: гіпоглікемія, зневоднення, втрата ваги й дезорієнтація. Додатковими ознаками й симптомами є слабкість, втома, запаморочення, низький артеріальний тиск, серцево-судинний колапс, болі в м'язах, нудота, блювання і діарея. Ці проблеми можуть розвиватися поступово й непомітно. Також може виникати еозинофілія [28] і гіпонатріємія [29].

При наднирковій недостатності спостерігається дефіцит вироблення кортизолу, при вторинній і третинній наднирковій недостатності немає впливу на вироблення альдостерону в клубочковій зоні, оскільки цей процес регулюється ренін-ангіотензин-альдостероновою системою, а не АКТГ. Недостатність надниркових залоз також може вплинути на сітчасту зону й порушити вироблення андрогенів, які є попередниками тестостерону й естрогену. Це призводить до дефіциту статевих гормонів і може сприяти появі симптомів депресії та порушень менструального циклу.

Дефіцит кортизолу підвищує рівень цукру в крові шляхом індукції глюконеогенезу в печінці, ліполізу в жировій тканині та протеолізу в м'язах, збільшуючи секрецію глюкагону і зменшуючи секрецію інсуліну в підшлунковій залозі [30]. Такі ефекти змушують організм використовувати жирові запаси та м'язи для отримання енергії. Дефіцит призводить до гіпоглікемії, що супроводжується нудотою, блюванням, втомою і слабкістю.

Розпізнавання гіпоглікемії як симптому надниркової недостатності є важливим для запобігання раптовій смерті. Кортизол відіграє ключову роль у гомеостазі глюкози, особливо в контррегуляторних механізмах, для запобігання гіпоглікемії під час гострого стресу [31].

Контррегуляторний механізм гіпоглікемії полягає в такому. За звичайних обставин, коли рівень глюкози в крові падає нижче від фізіологічного діапазону, вироблення інсуліну зменшується, а контррегуляторні гормони вивільняються для підтримки надходження глюкози для життєво важливих функцій організму. На початку вивільнені контррегуляторні гормони включають глюкагон і адреналін. І глюкагон, і адреналін діють шляхом стимуляції глікогенолізу в печінці та сприяння глюконеогенезу. Адреналін також обмежує кліренс глюкози чутливими до інсуліну тканинами [32].

Інші контррегуляторні гормони, такі як гормон росту і кортизол, виділяються, коли рівень глюкози в крові продовжує падати. Обидва ці гормони борються з гіпоглікемією протягом більш тривалого періоду часу. Гормон росту і кортизол індукують ліполіз у жирових тканинах і стимулюють печінковий кетогенез і глюконеогенез. Ліполіз викликає збільшення вільних жирних кислот, що впливає на сигнальні шляхи інсуліну [33]. Кортизол також зменшує секрецію інсуліну з підшлункової залози [34]. У гомеостазі глюкози підвищення рівня глюкози призводить до збільшення вироблення інсуліну. Гормон росту також стимулює вироблення інсуліноподібного фактора росту 1 з печінки за умов адекватного харчування і підвищених рівнів порталного інсуліну. Нормоглікемія досягається, коли глюкоза всмоктується назад у периферичні клітини [31].

Саме тому так важливо звертати увагу на розпізнавання і ранню профілактику гіпоглікемії при надниркової недостатності, треба використовувати безперервний моніторинг рівня глюкози.

Як уже було сказано вище, золотим стандартом діагностики недостатності ГН-осі є ТТІ, оскільки він може оцінити цілісність усієї осі [35]. Однак тест вимагає індукції гіпоглікемії, тому не є кращим і навіть вважається протипоказаним людям похилого віку й особам із судомними розладами та ішемічною хворобою серця [36]. Іншою потенційною небезпекою ТТІ є можлива індукція надниркового кризу. Отже, замість цього для діагностики надниркової недостатності зазвичай використовується експрес-тест на стимуляцію АКТГ, який є легшим і безпечнішим, ніж ТТІ. Незважаючи на те, що цей тест є досить безпечним, бажано мати простіший діагностичний маркер, який можна отримати без введення АКТГ.

Дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С) — це чоловічий статевий гормон (андроген), який міститься в крові як чоловіків, так і жінок. Він бере участь у формуванні чоловічих вторинних статевих ознак під час статевого дозрівання і може бути перетворений організмом у більш дієві андрогени (тестостерон і андростендіон), а також конвертований у жіночий гормон естроген. Вироблення ДГЕА-С контролюється АКТГ. Головною перевагою цього процесу є те, що андрогени, які секретуються наднирковими залозами, можна розглядати як

ще один стероїдний продукт надниркової залози. Тому вимірювання секреції андрогенів надниркових залоз можна розглядати як альтернативний метод оцінки цілісності функції ГН-осі.

Отже, сироваткові рівні ДГЕА-С відображають стан секреції АКТГ протягом певного періоду і можуть бути клінічно цінними для моніторингу стану надниркових залоз. Однак існують певні труднощі при використанні рівнів ДГЕА-С у сироватці як біомаркера адренотікальної функції. Його нормальний діапазон помітно відрізняється залежно від статі (вищий у чоловіків, ніж у жінок) і віку (нижчий у літніх). Однак важливо зазначити, що рівні андрогенів надниркових залоз залежать від вікової групи набагато більше, ніж від статі. S. Fischli із співавт. [37] показали, що дослідження сироваткових рівнів ДГЕА-С може бути корисним для діагностики надниркової недостатності в молодих осіб віком до 30 років.

Обґрунтування дослідження надниркових андрогенів ДГЕА і ДГЕА-С для оцінки функції ГН-осі базується на кількох їхніх властивостях. Найважливіше те, що вони секретуються майже виключно сітчастою зоною під трофічним ефектом АКТГ. У нормі ДГЕА-С і ДГЕА секретуються синхронно з кортизолом з кори надниркових залоз. Крім того, яєчка та яєчники продукують мінімальні рівні ДГЕА та ДГЕА-С, тому їхні рівні майже не змінюються під час гіпогонадальних станів. Ще одна властивість ДГЕА-С, яка допомагає оцінити вплив на ГН-вісь, — це помітно менший ступінь добових коливань порівняно з кортизолом. ДГЕА-С має тривалий період напіврозпаду — близько 20 годин, що забезпечує постійні рівні протягом дня, тоді як ДГЕА має коротший період напіврозпаду — 1–3 години, у нього менші добові зміни, ніж у кортизолу.

В одному з досліджень було проведено вивчення додаткової цінності вимірювання рівня ДГЕА в сироватці крові під час стимуляції низькими дозами (1 мкг) косинтропіну в пацієнтів з підозрою на надниркову недостатність. У цьому дослідженні [38] була окреслена концепція дисоціації кортизолу/андрогенів надниркових залоз в умовах надниркової недостатності. До цього такі спостереження робили переважно щодо пацієнтів із хронічними захворюваннями [39] і критичними станами [40]. Механізм цієї дисоціації не ясний, але фізіологічно вигідно спрямувати синтетичний процес на вироблення глюкокортикоїдів, а не надниркових андрогенів з огляду на обмежений резерв надниркових залоз при дефіциті АКТГ. У цій групі відношення кортизолу до ДГЕА було підвищеним на початковому рівні та зростало далі при стимуляції косинтропіном. Це відображає відносно більшу втрату ДГЕА порівняно з кортизолом при наднирковій недостатності в базальному стані та більшу втрату ДГЕА при стимуляції. Отже, вимірювання відношення кортизолу до ДГЕА за допомогою косинтропіну в пацієнтів з ризиком виникнення надниркової недостатності може виявитися корисним доповненням до методів, доступних для оцінки функції ГН-осі.

Отже, виявляється, що в пацієнтів з наднирковою недостатністю порушення секреції андрогенів надниркових залоз передре порушенню секреції глюкокорти-

коїдів. Точний механізм втрати андрогенів надниркових залоз перед глюкокортикоїдами в пацієнтів з наднирковою недостатністю невідомий. Однак інтригує дослідження Торог та співавт. [41] проливає світло на потенційний механізм. Воно продемонструвало, що при фізіологічних концентраціях кортизол стимулював секрецію ДГЕА залежно від дози в клітинах кори надниркових залоз людини *in vitro*. Дослідження також продемонструвало, що внутрішньонадниркова стимуляція ДГЕА кортизолом відбувалася через його інгібування ферменту 3 β -гідроксистероїддегідрогенази типу II. Отже, зниження концентрації кортизолу в ниркових залозах призводить до зниження секреції ДГЕА в результаті підвищення активності 3 β -гідроксистероїддегідрогенази типу II.

Важливо підкреслити, що низькі рівні ДГЕА та ДГЕА-С не завжди є синонімами надниркової недостатності, оскільки їх рівні можуть залишатися низькими протягом тижнів або місяців після впливу екзогенних глюкокортикоїдів. І навпаки, майже всі суб'єкти з нормальною функцією ГГН-осі мали відповідні рівні ДГЕА та ДГЕА-С щодо віку. Тож можна сказати, що нормальний рівень андрогенів надниркових залоз фактично виключає діагноз надниркової недостатності.

Отже, ДГЕА та ДГЕА-С є цінними маркерами цілісності ГГН-осі. Оцінка функції ГГН-осі повинна базуватися на визначенні базової та/або стимульованої концентрації кортизолу в сироватці крові. Динамічні вимірювання ДГЕА можуть підвищити точність встановлення діагнозу надниркової недостатності. Вимірювання початкового рівня ДГЕА-С у сироватці крові є дуже цінним для оцінки функції ГГН-осі, а нормальний рівень з поправкою на вік і стать робить діагноз надниркової недостатності надзвичайно мало ймовірним. Тому рекомендується включати вимірювання ДГЕА і ДГЕА-С у лабораторну оцінку функції ГГН-осі.

Висновки

Надниркова недостатність може викликати неспецифічні симптоми в людини, яка має гострий стрес. Раннє виявлення й тестування на підставі клінічної підозри може запобігти подальшому розвитку надниркового кризу. Основну причину надниркової недостатності часто можна визначити за допомогою стратегічного підходу до обстеження, що допомагає призначити довгострокове спостереження/скринінг на пов'язані захворювання.

Для запобігання розвитку надниркової недостатності в пацієнтів, які перебувають на хірургічному лікуванні після бойового поранення, потрібно виконувати безперервний моніторинг рівня глюкози, досліджувати рівень кортизолу в сироватці крові, звертати увагу на дефіцит статевих гормонів. Рекомендується включати вимірювання дегідроепіандростерону і дегідроепіандростерон-сульфату в лабораторну оцінку функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. Тому що динамічні вимірювання дегідроепіандростерону можуть підвищити точність встановлення діагнозу надниркової недостатності.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена власним коштом авторів.

Схвалення до публікації. Усі автори схвалили остаточний варіант рукопису і дали згоду на публікацію.

Внесок авторів. Селюкова Н.Ю. — концепція та дизайн, написання тексту, аналіз літератури; Місюра К.В., Хорошун Е.М., Макаров В.В., Негодуйко В.В. — концепція та редагування; Залюбовська О.І., Szucsik E. — концепція.

Список літератури

1. Levin Y, Ben-Ezra M, Hamama-Raz Y, et al. The Ukraine-Russia war: A symptoms network of complex posttraumatic stress disorder during continuous traumatic stress. *Psychol Trauma*. 2024 Oct;16(7):1110-1118. doi: 10.1037/tra0001522.
2. Jain N, Prasad S, Czárth ZC, et al. War Psychiatry: Identifying and Managing the Neuropsychiatric Consequences of Armed Conflicts. *J Prim Care Community Health*. 2022 Jan-Dec;13:21501319221106625. doi: 10.1177/21501319221106625.
3. Florian V, Mikulincer M, Taubman O. Does hardness contribute to mental health during a stressful real-life situation? The roles of appraisal and coping. *J. Pers. Soc. Psychol*. 1995;68:687-695. doi: 10.1037/0022-3514.68.4.687
4. Hirtz R, Libuda L, Hinney A, et al. Lack of evidence for a relationship between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axis in adolescent depression. *Front Endocrinol*. 2021;12:662243. doi:10.3389/fendo.2021.662243.
5. Hare BD, Beierle JA, Toufexis DJ, Hammack SE, Falls WA. Exercise-Associated Changes in the Corticosterone Response to Acute Restraint Stress: Evidence for Increased Adrenal Sensitivity and Reduced Corticosterone Response Duration. *Neuropsychopharmacology*. 2014;39:1262-1269.
6. Engel S, Laufer S, Klusmann H, et al. Cortisol response to traumatic stress to predict PTSD symptom development — a systematic review and meta-analysis of experimental studies. *Eur J Psychotraumatol*. 2023;14(2):2225153. doi: 10.1080/20008066.2023.2225153.
7. Handa RJ, Sheng JA, Castellanos EA, et al. Sex Differences in Acute Neuroendocrine Responses to Stressors in Rodents and Humans. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2022 Jun 6;14(9):a039081. doi: 10.1101/cshperspect.a039081.
8. Lurin I, Khoroshun E, Seliukova N, Rekhviashvili M, Makarov V, Boiko M, Nehoduiko V, Misiura K. The hormonal status of male combatants depending on the volume of body wounding. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(5):349-356. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.5.2024.1419>.
9. Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol Psychiatry*. 2022 Jan;27(1):502-513. doi: 10.1038/s41380-021-01224-9.
10. Nowotny H, Ahmed SF, Bensing S, et al. Therapy options for adrenal insufficiency and recommendations for the management of adrenal crisis. *Endocrine*. 2021;71(3):586-594. doi: 10.1007/s12020-021-02649-6.
11. Lurin IA, Seliukova NYu, Koreneva YM, et al. The changes in the endocrine system of men with post-traumatic stress disorder due to combat operations. *Probl Endocrine Pathol*. 2023;80(4):66-76. *Ukrainian*. doi: 10.21856/j-PEP.2023.4.08.
12. Li D, Chen J, Weng C, Huang X. Impact of the severity of brain injury on secondary adrenal insufficiency in traumatic brain

- injury patients and the influence of HPA axis dysfunction on prognosis. *International Journal of Neuroscience*. 2023;1-10. <https://doi.org/10.1080/00207454.2023.2280450>.
13. Nicolaides NC, Kyratzis E, Lamprokostopoulou A, Chrousos GP, Charmandari E. Stress, the stress system and the role of glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*. 2015;22(1-2):6-19. doi: 10.1159/000362736. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25227402.
 14. Walton DM, Macdermid JC, Russell E, Koren G, Van Uum S. Hair-Normalized Cortisol Waking Response as a Novel Biomarker of Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis Activity following Acute Trauma: A Proof-of-Concept Study with Pilot Results. *Pain Res Treat*. 2013;2013:876871. doi: 10.1155/2013/876871.
 15. Bote ME, Garcia JJ, Hinchado MD, Ortega E. Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Neuroimmunomodulation*. 2012;19(6):343-351.
 16. Hellewell SC, Granger DA, Cernak I. Blast-Induced Neurotrauma Results in Spatially Distinct Gray Matter Alteration Along side Hormonal Alteration: A Preliminary Investigation. *Int J Mol Sci*. 2023;24:6797. <https://doi.org/10.3390/ijms24076797>.
 17. Tong DC, Breeze J. Damage control surgery and combat-related maxillofacial and cervical injuries: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Jan;54(1):8-12. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.10.013. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26621215.
 18. Kuchyn IL, Horoshko VR. Predictors of treatment failure among patients with gunshot wounds and post-traumatic stress disorder. *BMC Anesthesiol*. 2021;21:263. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01482-8>
 19. Finnerty CC, Mabvuure NT, Ali A, Kozar RA, Herndon DN. The surgically induced stress response. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013 Sep;37(5 Suppl):21S-9S. doi: 10.1177/0148607113496117.
 20. Gore DC, Jahoor F, Wolfe RR, Herndon DN. Acute response of human muscle protein to catabolic hormones. *Ann Surg*. 1993 Nov;218(5):679-84. doi: 10.1097/0000658-199321850-00015. PMID: 8239784; PMCID: PMC1243041.
 21. Broersen LH, Pereira AM, Jørgensen JO, Dekkers OM. Adrenal Insufficiency in Corticosteroids Use: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015 Jun;100(6):2171-80. doi: 10.1210/jc.2015-1218.
 22. Allolio B. Extensive expertise in endocrinology. Adrenal crisis. *Eur J Endocrinol*. 2015 Mar;172(3):R115-24. doi: 10.1530/EJE-14-0824.
 23. Chernyavska I, Skrypnyk N, Pankiv V. Long-diagnosed primary adrenal insufficiency in the setting of Werlhof's disease. A clinical case report. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(8):605-608. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.8.2023.1346>.
 24. Miller WL, White PC. History of Adrenal Research: From Ancient Anatomy to Contemporary Molecular Biology. *Endocr Rev*. 2023 Jan 12;44(1):70-116. doi: 10.1210/endrev/bnac019.
 25. Charoensri S, Auchus RJ. A Contemporary Approach to the Diagnosis and Management of Adrenal Insufficiency. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024 Feb;39(1):73-82. doi: 10.3803/EnM.2024.1894. Epub 2024 Jan 22. PMID: 38253474; PMCID: PMC10901672.
 26. Brender E, Lynn C, Glass RM. JAMA patient page. Adrenal insufficiency. *JAMA*. 2005;294(19):2528. doi: 10.1001/jama.294.19.2528. PMID 16287965.
 27. Secondary Adrenal Insufficiency. *Endocrine and Metabolic Disorders. Merck Manuals Professional Edition*.
 28. Montgomery ND, Dunphy CH, Mooberry M, Laramore A, Foster MC, Park SI, Fedoriw YD. Diagnostic complexities of eosinophilia. *Arch Pathol Lab Med*. 2013 Feb;137(2):259-69. doi: 10.5858/arpa.2011-0597-RA. PMID: 23368869.
 29. Jessani N, Jehangir W, Behman D, Yousif A, Spiler IJ. Secondary adrenal insufficiency: an overlooked cause of hyponatremia. *J Clin Med Res*. 2015 Apr;7(4):286-8. doi: 10.14740/jocmr2041w. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25699130; PMCID: PMC4330026.
 30. Gromnatska N, Pasichnyuk I, Tomashevska O. Role of cortisol in the formation of metabolic syndrome in children: literature review and own observations. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(4):279-283. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.4.2023.1286>.
 31. Lee SC, Baranowski ES, Sakremath R, Saraff V, Mohamed Z. Hypoglycaemia in adrenal insufficiency. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Nov 20;14:1198519. doi: 10.3389/fendo.2023.1198519. PMID: 38053731; PMCID: PMC10694272.
 32. Sprague JE, Arbeláez AM. Glucose counterregulatory responses to hypoglycemia. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2011 Sep;9(1):463-73; quiz 474-5. PMID: 22783644; PMCID: PMC3755377.
 33. Tesfaye N, Seaquist ER. Neuroendocrine responses to hypoglycemia. *Ann New York Acad Sci*. 2010;1212:12-28. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05820.x
 34. Kamba A, Daimon M, Murakami H, Otaka H, Matsuki K, Sato E, et al. Association between higher serum cortisol levels and decreased insulin secretion in a general population. *PloS One*. 2016;11:e0166077. doi: 10.1371/journal.pone.0166077.
 35. Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, et al. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion]. *Endocr J*. 2016 Sep 30;63(9):765-784. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0242. Epub 2016 Jun 24. PMID: 27350721.
 36. Takahashi K, Nakamura A, Miyoshi H, Nomoto H, Kameda H, Cho KY, et al. Factors associated with an inadequate hypoglycemia in the insulin tolerance test in Japanese patients with suspected or proven hypopituitarism. *Endocr J*. 2017 Apr 29;64(4):387-392. doi: 10.1507/endocrj.EJ16-0332.
 37. Fischli S, Jenni S, Allemann S, Zwahlen M, Diem P, Christ ER, Stettler C. Dehydroepiandrosterone sulfate in the assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Feb;93(2):539-42. doi: 10.1210/jc.2007-1780.
 38. Sayyed Kassem L, El Sibai K, Chaiban J, Abdelmannan D, Arafah BM. Measurements of serum DHEA and DHEA sulphate levels improve the accuracy of the low-dose cosyntropin test in the diagnosis of central adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;97(10):3655-62. doi: 10.1210/jc.2012-1806.
 39. Okonko DO, Crosato M, Kalra PR, Ciccoira M, John M, Doehner W, et al. Association of deranged adrenal steroid metabolism with anemia in chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2005 Jul 1;96(1):101-3. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.02.053.
 40. Foster MA, Taylor AE, Hill NE, et al. Mapping the Steroid Response to Major Trauma From Injury to Recovery: A Prospective Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):925-37. doi: 10.1210/clinem/dgz302. PMID: 32101296; PMCID: PMC7043227.
 41. Topor LS, Asai M, Dunn J, Majzoub JA. Cortisol stimulates secretion of dehydroepiandrosterone in human adrenocortical cells through inhibition of 3betaHSD2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jan;96(1):E31-9. doi: 10.1210/jc.2010-0692.

Отримано/Received 28.08.2024
 Рецензовано/Revised 31.10.2024
 Прийнято до друку/Accepted 07.11.2024 ■

Information about authors

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

Kateryna V. Misiura, MD, DSc, PhD, Professor, Director of the State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: nauka@ipep.com.ua; phone: +380 (57) 700-40-15; <https://orcid.org/0000-0002-0258-9109>

Eduard M. Khoroshun, Hero of Ukraine, PhD in Medicine, Colonel of the Medical Service, Head of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ehoroshun@i.ua; phone: +380 (67) 692-31-20; Associate Professor at the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1258-1319>

Vitalii V. Makarov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 4, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: docvmakarov@gmail.com; phone: +380 (67) 951-83-82; Surgeon at the Surgical Department of the Surgical Clinic, Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4224-0294>

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

Olena I. Zalyubovska, PhD in Medicine, Associate Professor, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: elena24.11.80@ukr.net; <http://orcid.org/0009-0006-1060-7158>.

Eduard Szucsik, MD, Vessa Hospital — private clinic Timișoara, Romania; e-mail: office@szucsik.eu; <https://orcid.org/0009-0007-2756-8797>

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 source of funding for the publication of the article is the funds of the authors.

Approval for publication. All authors approved the final version of the manuscript and gave consent for publication.

Authors' contribution. N.Yu. Seliukova — concept and design, writing the text of the article, literature analysis; K.V. Misiura, E.M. Khoroshun, V.V. Makarov, V.V. Nehoduiko — concept and design; O.I. Zalyubovska, E. Szucsik — concept.

N.Yu. Seliukova^{1,2}, K.V. Misiura¹, E.M. Khoroshun^{3,4}, V.V. Makarov^{3,4}, V.V. Nehoduiko^{3,4}, O.I. Zalyubovska⁴, E. Szucsik⁵

¹ State Institution "V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

² National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

³ Military Medical Clinical Center of the Northern Region, Kharkiv, Ukraine

⁴ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

⁵ Vessa Hospital — private clinic Timișoara, Romania

Adrenal insufficiency in severely wounded men with combat gunshot injury

Abstract. War destroys normal life and is the main factor of human psychological and physical vulnerability. The stress of war is the most powerful pathogenic factor in the emergence, detection and exacerbation of somatic, mental and behavioral disorders. Trauma can affect the functioning of the hypothalamus and pituitary gland, as well as affect the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. One of these strong physical types of stress is gunshot injury and, consequently, surgical intervention resulting in metabolic and physiological disturbances. During stress, an excessive amount of cortisol is produced, but when the human body is exhausted, the level of this hormone decreases, and then adrenal insufficiency occurs. The article considered secondary adrenal insufficiency that can develop as a result of surgical intervention after combat trauma with massive blood loss, which can be objectively characterized as acute stress in male combatants. It is important to pay attention to the recognition and early prevention

of hypoglycemia in adrenal insufficiency. So, continuous glucose monitoring should be used. Although this test is quite safe, it is desirable to have a simpler diagnostic marker that can be obtained without the administration of adrenocorticotrophic hormone. It is also recommended to study the level of cortisol in blood serum, pay attention to the deficiency of sex hormones. Measurement of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate should be included in the laboratory assessment of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function. Dynamic measurements of dehydroepiandrosterone have proven to increase the accuracy of diagnosing adrenal insufficiency. Thus, adrenal insufficiency can cause non-specific symptoms in a person who has acute stress. Early detection and testing based on clinical suspicion can prevent further development of adrenal crisis.

Keywords: combat injuries; stress; hormones; prevention; secondary adrenal insufficiency

K.B. Kvit

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Targeting Toll-like receptor 4 and microbiota dysregulation: a new frontier in nonalcoholic fatty liver disease management

Abstract. Background. Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a widespread chronic liver condition affecting nearly a quarter of the global population. It encompasses a spectrum of disorders, ranging from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis, fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, often associated with metabolic syndrome and insulin resistance. Emerging evidence underscores the critical role of gut microbiota dysbiosis and Toll-like receptor 4 (TLR4) activation in the pathogenesis and progression of NAFLD. Gut-derived lipopolysaccharides activate TLR4, initiating inflammatory cascades that exacerbate liver injury. This study purposed to evaluate the relationship between gut microbiota composition, TLR4 levels, and biochemical markers in NAFLD and to assess the efficacy of microbiome-targeted therapy in modulating these factors. **Materials and methods.** The study included 152 patients with NAFLD and 47 control participants without liver steatosis. NAFLD diagnosis was confirmed by ultrasound, steatometry, and the presence of cardiometabolic risk factors. Microbiota composition was analyzed using quantitative polymerase chain reaction, and TLR4 levels were measured in serum samples. Patients with NAFLD underwent a microbiome-targeted therapy consisting of rifaximin, probiotics, and essential phospholipids over 12 weeks. Biochemical, microbiota, and inflammatory markers were assessed before and after treatment. Statistical analyses included t-tests and correlation analysis to explore associations between microbiota, TLR4, and biochemical parameters. **Results.** Patients with NAFLD exhibited significant gut microbiota changes, characterized by an increased Firmicutes/Bacteroidetes ratio and elevated Actinobacteria levels compared to controls. TLR4 levels were significantly higher in the NAFLD group, correlating positively with liver function tests and systemic inflammatory markers. Following microbiome-targeted therapy, patients demonstrated a substantial reduction in TLR4 levels, improved liver enzymes (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase), decreased HOMA-IR index, and enhanced gut microbiota composition. Notably, the prevalence of small intestinal bacterial overgrowth decreased from 51 to 20%. **Conclusions.** The findings emphasize the critical role of gut microbiota dysbiosis and TLR4 activation in the progression of NAFLD. Microbiome-targeted therapy proved effective in reducing TLR4-driven inflammation, improving metabolic and liver function, and normalizing dysbiotic microbial profiles, supporting the use of microbiota-focused interventions in NAFLD management.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease; gut microbiota dysbiosis; Toll-like receptor 4; small intestinal bacterial overgrowth; metabolic syndrome; steatosis

Introduction

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is a prevalent chronic liver disorder, impacting nearly one-fourth of the global population. It includes a range of conditions, from simple steatosis to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), fibrosis, cirrhosis, and hepatocellular carcinoma, frequently linked to metabolic syndrome and insulin resistance [1, 2].

Affecting nearly a quarter of the global population, NAFLD has emerged as a significant public health challenge, encompassing a continuum of conditions ranging from simple steatosis to NASH, progressive fibrosis, cirrhosis, and even hepatocellular carcinoma. Closely linked to metabolic syndrome and insulin resistance, NAFLD represents a complex interplay of metabolic, genetic, and

environmental factors that make its pathogenesis and treatment particularly challenging [3, 4].

Given the increasing prevalence of diabetes and obesity worldwide, the deleterious effects of NAFLD are becoming a growing challenge for public health. NAFLD is the most common chronic liver disease in the Western world. NAFLD is closely associated with metabolic disorders, including central obesity, dyslipidaemia, hypertension, hyperglycaemia and persistent abnormalities of liver function tests. In general, NAFLD is a common denominator for a broad spectrum of damage to the liver, which can be due to hepatocyte injury, inflammatory processes and fibrosis. This is normally seen on liver biopsy and can range from milder forms (steatosis) to the more severe forms (NASH, advanced fibrosis, cirrhosis and liver failure) [5, 6].

Recent studies have highlighted the pivotal role of Toll-like receptor 4 (TLR4) in mediating the connection between gut microbiota dysbiosis and liver inflammation in NAFLD [7, 8].

TLR4, activated by lipopolysaccharides (LPS) derived from gram-negative bacteria, triggers inflammatory cascades upon translocation through a compromised gut barrier. This gut-liver axis dysfunction exacerbates hepatic steatosis, fibrosis, and metabolic disturbances, making TLR4 a critical target for therapeutic interventions aimed at modulating microbiota-related pathways in NAFLD [9, 10].

TLR4, a transmembrane receptor, plays a central role in the innate immune response. TLR4 not only engages with exogenous ligands at the cellular membrane's surface but also interacts with intracellular ligands, initiating intricate intracellular signaling cascades. Through MyD88, an adaptor protein, TLR4 activates transcription factors NF- κ B and AP-1, thereby facilitating the upregulation of pro-inflammatory cytokines. Another adapter protein linked to TLR4, known as TRIF, autonomously propagates signaling pathways, resulting in heightened interferon expression. Recently, TLR4 has garnered attention as a significant factor in the regulation of symptoms in aging-related disorders [11, 12].

The purpose of this study was to investigate the role of TLR4 and gut microbiota dysregulation in the development of NAFLD and to assess the effectiveness of targeted interventions aimed at modulating these factors.

Materials and methods

A total of 152 patients with NAFLD were included in this study. These individuals were outpatients from the therapeutic departments of Truskavetskurort LLC, Medical Center "Intersono" (departments 1 and 2), and the therapeutic department of St. Panteleimon Hospital of the Lviv First Territorial Medical Association. The inclusion criteria were as follows:

- clinical diagnosis of NAFLD, established based on clinical, laboratory, and instrumental assessments;
- informed consent to participate in the study.

The main group included 85 females (55.9 %) and 67 males (44.1 %) with a mean age of 48.63 ± 0.55 years. The control group consisted of 47 individuals without NAFLD, matched by gender and age, with a mean age of 48.36 ± 0.97 years.

The diagnosis of NAFLD was supported by ultrasound findings demonstrating diffuse hepatic parenchymal echogenicity and an increased hepatorenal index (HRI), categorized as follows [12]: stage 1 (S1) — increased echogenicity of the parenchyma; stage 2 (S2) — mild hepatomegaly, increased parenchymal echogenicity, fragmented vascular pattern; stage 3 (S3) — hepatomegaly, loss of vascular clarity, and diminished echo penetration to the diaphragm.

Steatometry was utilized as an adjunct to ultrasound, with thresholds of 0.65 dB/cm/MHz for S1, 0.71–0.76 for S2, and ≥ 0.77 dB/cm/MHz for S3 [13, 14].

Additionally, the presence of cardiometabolic risk factors was considered diagnostic when combined with ultrasound or steatometry findings. These risk factors included:

- waist circumference > 102 cm (men) or > 88 cm (women);
- blood pressure $> 130/85$ mmHg or antihypertensive therapy;
- plasma triglycerides (TG) > 1.70 mmol/L or lipid-lowering treatment;
- HDL cholesterol < 1.0 or < 1.3 mmol/L in men and women, respectively;
- fasting glucose 5.6–6.9 mmol/L or HbA1c 5.7–6.4 %;
- HOMA-IR index > 3 ;
- high-sensitivity CRP > 2 mg/L.

Exclusion criteria were: laboratory evidence of hepatitis B or C infection, alcohol consumption in hepatotoxic doses (30–40 g/day), autoimmune hepatitis, Wilson's disease, inflammatory bowel diseases, severe comorbidities (e.g., cardiovascular, pulmonary, renal), malignancies potentially influencing the outcomes, psychiatric conditions, and patient non-compliance with study requirements.

Microbiome analysis. Microbiome profiling was conducted using quantitative real-time PCR. Stool samples were stored at -20 °C and DNA was extracted using the phenol-chloroform method. DNA concentration and quality were assessed using a NanoDrop ND-8000 spectrophotometer. PCR amplification was performed on a Rotor-Gene 6000 (QIAGEN, Germany) using Taq polymerase and gene-specific primers. Hydrogen breath tests (Gastrolyzer[®], Bedfont Scientific Ltd.) were conducted to assess small intestinal bacterial overgrowth (SIBO), defined as hydrogen levels > 20 ppm above baseline.

Microbiome-targeted therapy. Patients with NAFLD received comprehensive lifestyle modification recommendations, emphasizing the importance of physical activity and dietary adjustments. Participants were encouraged to engage in 150 minutes of moderate-intensity physical activity per week, distributed over 3–5 sessions, combining both aerobic and strength training exercises. Dietary guidance was provided to help lower cholesterol levels, following the recommendations of the American Gastroenterological Association [13].

Microbiome targeted therapy was implemented to address SIBO and restore gut microbiome balance. This regimen included a 14-day course of rifaximin (2 tablets 200 mg, three times daily). Following this, from the 15th day, patients were prescribed *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 (1 capsule, twice daily) for 14 days, along with essential phospholipids (600 mg, three times daily) for 30 days. From

the 29th day, patients were administered probiotic medicine containing *Lactobacillus acidophilus* (LA-5) and *Bifidobacterium lactis* (BB-12) at a total concentration of 2×10^9 CFUs, with 1×10^9 CFUs 1 capsule twice daily, for a duration of 12 weeks.

Design of the study is presented in Fig. 1.

Statistical analysis. Data were analyzed using Statistica 11.0 for Windows. Results are presented as mean \pm standard error ($M \pm m$). Student's t-test was used for comparing means, with significance defined as $p < 0.05$. Non-parametric methods were employed for variables not following normal distributions. Correlation analysis was used to explore relationships among parameters.

Results

Patients with NAFLD demonstrated notably elevated levels of BMI, ALT, AST, GGT, high-sensitivity CRP, alkaline phosphatase (AP), and HOMA-IR index in comparison to the control group, reflecting significant metabolic and inflammatory imbalances (Table 1).

According to Table 2, the mean total cholesterol level was significantly higher in patients with NAFLD compared to those without liver fat infiltration. Triglyceride levels also differed significantly between patients with dyslipidemia and the control group. Additionally, a significant difference was observed in LDL markers, which were higher in the main group, and HDL levels, which were significantly lower in NAFLD patients ($p < 0.05$).

Recent studies have demonstrated that the so-called TLR4 is associated with inflammatory changes in the liver in the context of NAFLD and subsequent lipid metabolism disturbances contributing to the development of steatotic changes. This process is potentially linked to activation by lipopolysaccharides produced by gram-negative gut microbiota in cases of dysbiosis.

Therefore, it was of particular interest to investigate its levels among patients in the main group and the control group where steatotic changes in the liver were absent (Table 3).

The Toll-like receptor 4 level was significantly higher in the NAFLD patient group compared to the control group ($p < 0.05$).

Considering that TLR4 activation is primarily driven by components of gram-negative gut microbiota (LPS) which are commonly associated with a specific type of gut dysbiosis such as SIBO. It was essential to determine the prevalence of SIBO in both groups of patients.

Fig. 2 demonstrates that 50 % of patients with NAFLD were diagnosed with SIBO. In contrast, only 29 % of patients without NAFLD were found to have SIBO.

The gut microbiota composition was analyzed in both the main and control groups to identify potential bacterial phylotypes that are more characteristic of the microbial profile in the presence of NAFLD (Table 4).

The results presented in Table 4 show a significant predominance of *Firmicutes* and *Bacteroidetes* among NAFLD patients compared to the control group. Additionally, the part of *Actinobacteria* differed significantly too. A significant difference was also observed in the *Firmicutes/Bacteroidetes* index in comparing the control group.

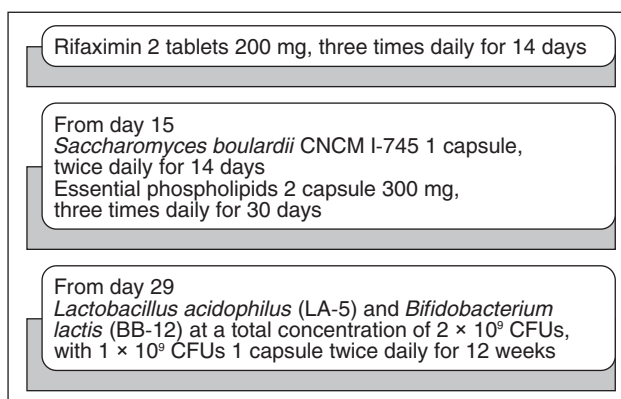


Figure 1. Study design for microbiota intervention in patients with NAFLD

Table 1. Clinical and biochemical variables between patients with NAFLD and controls

Value	NAFLD	Control group	P-value
BMI	29.37 \pm 0.56	24.50 \pm 0.70	≤ 0.05
ALT	43.65 \pm 6.09	23.65 \pm 6.09	≤ 0.05
AST	44.90 \pm 2.23	23.90 \pm 2.23	≤ 0.05
GGT	54.45 \pm 3.58	31.45 \pm 3.58	≤ 0.05
hsCRP	3.50 \pm 0.29	1.20 \pm 0.29	≤ 0.05
AP	78.40 \pm 4.28	69.40 \pm 4.28	≤ 0.05
HOMA-IR	3.60 \pm 1.23	2.20 \pm 1.34	≤ 0.05

Table 2. Lipid profile in NAFLD patients compared to the control group, mmol/l

Value	NAFLD	Control group	P-value
TC	6.20 \pm 0.21	5.20 \pm 0.28	0.043*
TG	2.50 \pm 0.36	1.12 \pm 0.09	0.000689*
HDL-C	1.03 \pm 0.06	1.52 \pm 0.07	0.01144*
LDL-C	3.98 \pm 0.17	3.20 \pm 0.23	0.047*
VLDL-C	1.09 \pm 0.16	0.77 \pm 0.07	0.16

Note: * — $p < 0.05$ — statistical significance.

Table 3. The level of Toll-like receptor 4 in NAFLD patients compared to the control group

Value	NAFLD	Control group
TLR4 (1.25–2.5 ng/ml)	2.67 \pm 2.05*	1.23 \pm 0.99

Note: * — $p < 0.05$ — statistical significance.

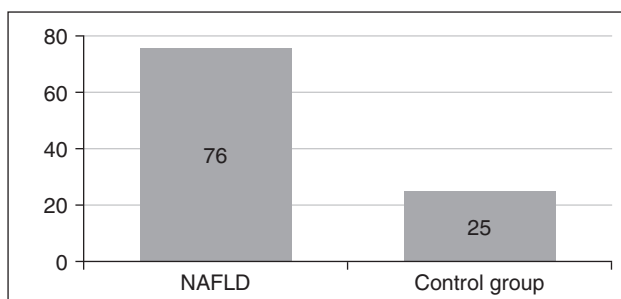


Figure 2. Prevalence of small intestinal bacterial overgrowth in patients with NAFLD and controls

Table 4. Gut microbiota composition in patients with NAFLD and the control group, %

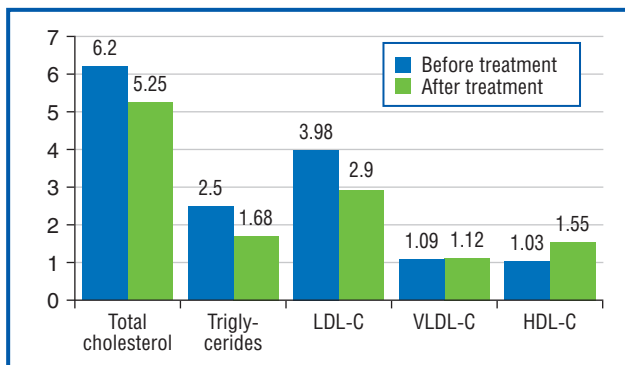
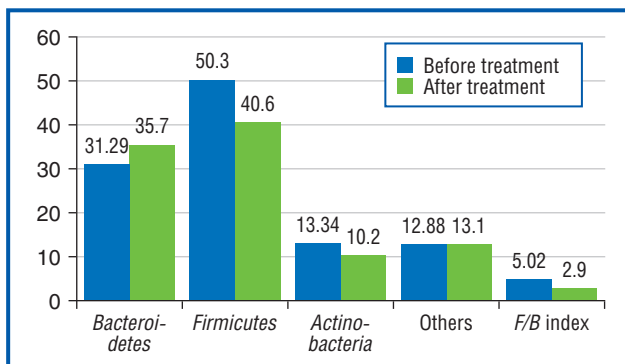
Value	NAFLD	Control group	P-value
<i>Bacteroidetes</i>	31.29 ± 1.11	45.65 ± 1.48	≤ 0.05
<i>Firmicutes</i>	50.30 ± 2.46	35.17 ± 1.51	≤ 0.05
<i>Actinobacteria</i>	13.34 ± 2.87	9.90 ± 1.87	≤ 0.05
Other	12.88 ± 0.84	9.68 ± 0.25	≥ 0.05
F/B index	3.02 ± 2.61	1.54 ± 1.36	≤ 0.05

Table 5. Biochemical parameters in NAFLD patients before and after combined therapy (n = 95)

Value	Before treatment	After treatment	P-value
BMI	29.37 ± 0.58	27.90 ± 0.43	> 0.05
ALT	45.12 ± 2.78	29.50 ± 2.18	< 0.05
AST	37.45 ± 3.01	19.90 ± 1.36	< 0.05
GGT	51.83 ± 1.45	32.78 ± 1.48	> 0.05
hsCRP	3.50 ± 0.12	1.58 ± 0.45	< 0.05
AP	76.59 ± 3.67	48.40 ± 3.28	< 0.05
HOMA-IR	3.56 ± 0.89	1.70 ± 0.35	< 0.05

Table 6. TLR4 levels in NAFLD patients before and after combined therapy (n = 95), ng/ml

Value	Before treatment	After treatment	P-value
TLR4	2.67 ± 2.05	1.89 ± 1.12	< 0.05


Figure 3. Dynamics of lipid profile changes after combined therapy in patients with NAFLD

Figure 4. Gut microbiota composition in NAFLD patients before and after combined therapy (n = 95)

Thus, the gut microbiota composition in NAFLD patients differed significantly from that of individuals without liver fat infiltration.

Patients in the main group were prescribed microbiome-targeted therapy aimed at treating SIBO, correcting gut microbiota composition, and improving biochemical parameters associated with NAFLD. Patients who did not adhere to the prescribed medication regimen, or were unable to continue treatment due to unforeseen circumstances or newly developed comorbidities, were excluded from the study. Consequently, the final number of patients who completed the course of treatment was 95.

Combined therapy led to significant increasing of triglycerides, LDL-C, total cholesterol, simultaneously increased the HDL-C ($p \leq 0.05$) reflecting enhanced metabolic control (Fig. 3).

After combined therapy NAFLD patients showed significant improvements in key parameters, including reductions in ALT, AST, hsCRP, AP and HOMA-IR index, reflecting better metabolic control and reduced inflammation. What was interesting, there was no significant difference between BMI value before and after treatment (Table 5).

Table 6 compares TLR4 levels in NAFLD patients before and after combined therapy. The results indicate a significant reduction in TLR4 levels on patients with NAFLD after treatment ($p < 0.05$). This decrease suggests that the combined therapy effectively reduces TLR4 activation, potentially mitigating gut-derived endotoxin-induced inflammation and contributing to improved outcomes in NAFLD management.

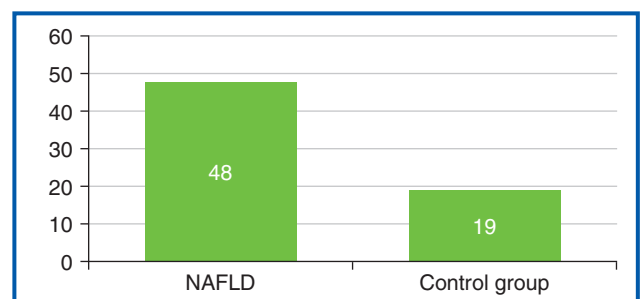
A key focus was to examine the changes in gut microbiota composition before and after treatment in the main patient group (Fig. 4).

Due to the Fig. 4, in patients undergoing treatment for SIBO and microbiome correction, a significant reduction in the proportion of *Firmicutes* ($p < 0.05$) and *Actinobacteria* ($p < 0.05$) was observed, along with significant changes in the *Firmicutes/Bacteroidetes* index ($p < 0.05$).

Considering the high prevalence of SIBO (51 %) among NAFLD patients, it was crucial to assess the presence of bacterial overgrowth following the complete course of therapy.

Following microbiome-targeted therapy, the prevalence of SIBO in NAFLD patients decreased from 51 to 20 %, demonstrating the treatment efficacy in reducing bacterial overgrowth (Fig. 5).

The obtained results highlight the positive role of gut microbiota correction in the management of NAFLD, particularly concerning factors contributing to its development


Figure 5. Prevalence of SIBO in NAFLD patients before and after combined therapy (n = 95)

and progression. Therefore, it was crucial to investigate the correlations between gut microbiota composition and biochemical markers as a potential mechanism underlying the impact of microbiota correction on NAFLD.

Fig. 6 illustrates correlations of varying strength among the parameters included in the study. Specifically, *Bacteroidetes* showed a negative correlation with triglycerides, while the *F/B* index positively correlated with TG ($r = 0.47$). ALT and AST ($r = 0.51$ and $r = 0.47$, respectively), indicating the influence of the *F/B* index on the elevation of triglycerides and liver function tests in the blood. *Firmicutes* were positively correlated with TLR4 ($r = 0.67$) and high-sensitivity C-reactive protein ($r = 0.45$). A significant moderate positive correlation was also observed between the presence of SIBO and *Actinobacteria* ($r = 0.57$).

Discussion

This study investigated the relationship between gut microbiota dysregulation. TLR4 activation and biochemical markers in NAFLD patients, along with the effects of microbiome-targeted therapy [15]. The findings provide new insights into the pathogenesis of NAFLD and highlight the therapeutic potential of addressing gut microbiota and TLR4-mediated pathways.

The results demonstrated significant differences in gut microbiota composition between NAFLD patients and the control group, with NAFLD patients showing higher levels of *Firmicutes*, *Actinobacteria*, and an elevated *Firmicutes/Bacteroidetes* index. These alterations are consistent with previous findings that link gut dysbiosis to increased intesti-

nal permeability and systemic endotoxemia, both of which contribute to hepatic fat accumulation and inflammation. The observed reduction in *Bacteroidetes* and increase in *Firmicutes* in NAFLD patients underscore the role of microbial imbalance in disease progression [16, 17].

TLR4 levels were significantly higher in NAFLD patients compared to the control group, reflecting the activation of inflammatory pathways triggered by lipopolysaccharides from gram-negative bacteria. This finding aligns with the role of TLR4 as a mediator of hepatic inflammation and fibrosis in NAFLD. Importantly, the significant reduction in TLR4 levels following microbiome-targeted therapy suggests that addressing gut dysbiosis can mitigate gut-liver axis dysfunction and systemic inflammation.

The combined therapy, including rifaximin, probiotics, and essential phospholipids, was effective in reducing the prevalence of SIBO from 51 to 20 %, improving gut microbiota composition and decreasing inflammation. Notably, the therapy led to significant reductions in ALT, AST, hsCRP, and HOMA-IR, indicating enhanced metabolic control and reduced hepatic inflammation. Improvements in the *Firmicutes/Bacteroidetes* index and *Actinobacteria* proportions further support the therapy's efficacy in restoring microbial balance [18, 19].

The study revealed strong correlations between gut microbiota parameters and biochemical markers. The *Firmicutes/Bacteroidetes* index was positively associated with triglycerides, ALT, and AST, highlighting its potential role in exacerbating metabolic and hepatic dysfunction. Additionally, *Firmicutes* positively correlated with TLR4 and hsCRP,

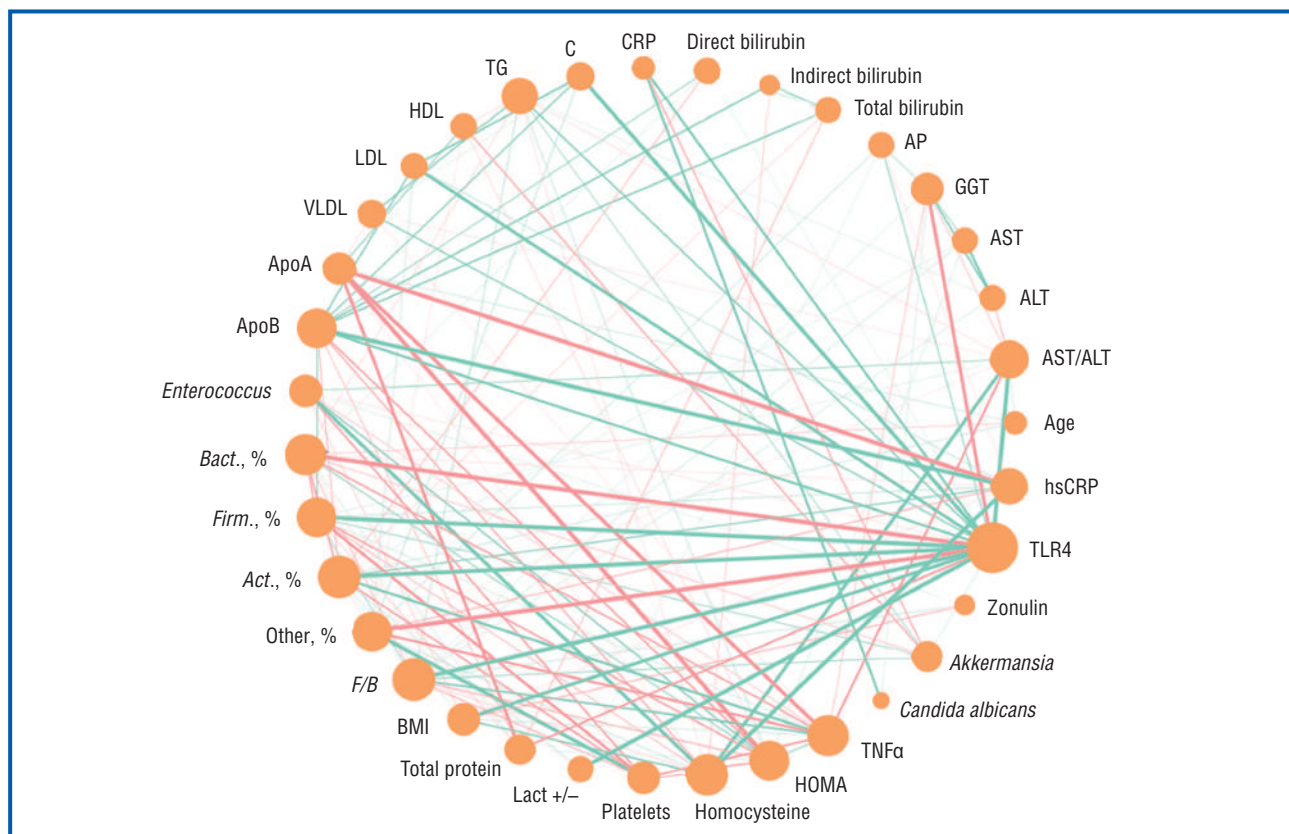


Figure 6. Correlation between biochemical markers and microbiome compounds in patients with NAFLD

suggesting that microbial dysbiosis may drive inflammation through TLR4 activation. The moderate correlation between SIBO and *Actinobacteria* emphasizes the need to address bacterial overgrowth as part of NAFLD management [20].

These findings underscore the importance of incorporating microbiota-targeted interventions into NAFLD treatment strategies. By modulating gut microbiota and reducing TLR4-mediated inflammation, this approach offers a promising avenue for improving metabolic and hepatic outcomes in NAFLD patients.

Future research should explore the long-term effects of microbiome-targeted therapies and their integration with existing treatment modalities.

Conclusions

NAFLD patients exhibited substantial alterations in gut microbiota composition, including an elevated *Firmicutes/Bacteroidetes* index, increased levels of *Actinobacteria*, and reduced *Bacteroidetes*, which were linked to systemic endotoxemia and liver inflammation.

Elevated levels of TLR4 in NAFLD patients indicate its involvement in linking gut-derived endotoxins to hepatic inflammation and metabolic disturbances. Modulating TLR4 pathways holds potential for reducing disease progression.

Combined therapy incorporating rifaximin, probiotics, and essential phospholipids significantly reduced the prevalence of SIBO, improved gut microbiota composition, and led to notable decreases in ALT, AST, HOMA-IR, hsCRP, and TLR4 levels, reflecting enhanced metabolic control and reduced liver inflammation.

Positive correlations between the *Firmicutes/Bacteroidetes* index and triglycerides, ALT, and AST, as well as between *Firmicutes* and TLR4, highlight the potential for microbiota-focused interventions to influence key metabolic and inflammatory pathways in NAFLD.

References

- Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci.* 2022 Dec 7;23(24):15489. doi: 10.3390/ijms232415489.
- Rong L, Zou J, Ran W, Qi X, Chen Y, Cui H, Guo J. Advances in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 16;13:1087260. doi: 10.3389/fendo.2022.1087260.
- Cobbina E, Akhlaghi F. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) — pathogenesis, classification, and effect on drug metabolizing enzymes and transporters. *Drug Metab Rev.* 2017 May;49(2):197-211. doi: 10.1080/03602532.2017.1293683.
- Zeigerer A. NAFLD — A rising metabolic disease. *Mol Metab.* 2021 Aug;50:101274. doi: 10.1016/j.molmet.2021.101274.
- Di Mauro S, Scamporrino A, Filippello A, Di Pino A, Scicali R, et al. Clinical and Molecular Biomarkers for Diagnosis and Staging of NAFLD. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 2;22(21):11905. doi: 10.3390/ijms222111905.
- Pouwels S, Sakran N, Graham Y, Leal A, Pintar T, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a review of pathophysiology, clinical management and effects of weight loss. *BMC Endocr Disord.* 2022 Mar 14;22(1):63. doi: 10.1186/s12902-022-00980-1.
- Yu J, Zhu C, Wang X, Kim K, Bartolome A, et al. Hepatocyte TLR4 triggers inter-hepatocyte Jagged1/Notch signaling to determine NASH-induced fibrosis. *Sci Transl Med.* 2021 Jun 23;13(599):eabe1692. doi: 10.1126/scitranslmed.abe1692.
- Ferreira DF, Fiamoncini J, Prist IH, Ariga SK, de Souza HP, de Lima TM. Novel role of TLR4 in NAFLD development: Modulation of metabolic enzymes expression. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Oct;1851(10):1353-9. doi: 10.1016/j.bbali.2015.07.002.
- Tang YL, Zhu L, Tao Y, Lu W, Cheng H. Role of targeting TLR4 signaling axis in liver-related diseases. *Pathol Res Pract.* 2023 Apr;244:154410. doi: 10.1016/j.prp.2023.154410.
- Kim HJ, Kim H, Lee JH, Hwangbo C. Toll-like receptor 4 (TLR4): new insight immune and aging. *Immun Ageing.* 2023 Nov 24;20(1):67. doi: 10.1186/s12979-023-00383-3.
- Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2019 Apr;156(5):1264-1281.e4. doi: 10.1053/j.gastro.2018.12.036.
- Selvaraj EA, Mózes FE, Jayaswal ANA, Zafarmand MH, Vali Y, et al.; LITMUS Investigators. Diagnostic accuracy of elastography and magnetic resonance imaging in patients with NAFLD: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2021 Oct;75(4):770-785. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.044.
- Younossi ZM, Corey KE, Lim JK. AGA Clinical Practice Update on Lifestyle Modification Using Diet and Exercise to Achieve Weight Loss in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. *Gastroenterology.* 2021 Feb;160(3):912-918. doi: 10.1053/j.gastro.2020.11.051.
- Kobyliak N, Dynnyk O, Savytska M, Solodovnyk O, Zakomornyi O, et al. Accuracy of attenuation coefficient measurement (ACM) for real-time ultrasound hepatic steatometry: Comparison of simulator/phantom data with magnetic resonance imaging proton density fat fraction (MRI-PDFF). *Heliyon.* 2023 Oct 4;9(10):e20642. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e20642.
- Chen J, Vitetta L. Gut Microbiota Metabolites in NAFLD Pathogenesis and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 23;21(15):5214. doi: 10.3390/ijms21155214.
- Aron-Wisniewsky J, Vigliotti C, Witjes J, Le P, Holleboom AG, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;17(5):279-297. doi: 10.1038/s41575-020-0269-9.
- Rodríguez-Díaz C, Taminiau B, García-García A, Cueto A, Robles-Díaz M, et al. Microbiota diversity in nonalcoholic fatty liver disease and in drug-induced liver injury. *Pharmacol Res.* 2022 Aug;182:106348. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106348.
- Bentsa T. Nonalcoholic fatty liver disease associated with obesity and type 2 diabetes and gut dysbiosis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(2):120-125. doi: 10.22141/2224-0721.20.2.2024.1373.
- 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. doi: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1271
- Suk KT, Kim DJ. Gut microbiota: novel therapeutic target for nonalcoholic fatty liver disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019 Mar;13(3):193-204. doi: 10.1080/17474124.2019.1569513.

Received 10.09.2024

Revised 24.11.2024

Accepted 28.11.2024 ■

Information about author

Khrystyna Kvit, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Therapy 1, Medical Diagnostics, Hematology and Transfusiology, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: akskris88@gmail.com; phone: +380 (67) 478-88-81; <https://orcid.org/0000-0003-1394-9429>

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

Information about funding. The work was carried out within the framework of the research project "Features of pathogenesis, diagnostics and treatment of diseases of the cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory systems in the clinic and experiment" (state registration number 0120U002142).

Квіт Х.Б.

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

Регуляція Toll-подібного рецептора 4 та мікробіоти: нові можливості в лікуванні неалкогольної жирової хвороби печінки

Резюме. Актуальність. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — поширене хронічне захворювання печінки, яке вражає майже чверть населення світу. Воно охоплює великий спектр порушень, від простого стеатозу до неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу, цирозу й навіть гепатоцелюлярної карциноми, і часто асоціюється з метаболічним синдромом та інсулінорезистентністю. Останні дослідження підкреслюють ключову роль дисбіозу мікробіоти кишечника й активації Toll-подібного рецептора 4 (TLR4) у патогенезі та прогресуванні НАЖХП. Ліпополісахариди, які утворюються грамнегативною мікрофлорою кишечника, активують TLR4, ініціюючи запальні каскади, що погіршують ушкодження печінки. **Мета дослідження:** оцінити взаємозв'язок між складом мікробіоти кишечника, рівнями TLR4 і біохімічними маркерами при НАЖХП, а також ефективність терапії, спрямованої на корекцію мікробіоти. **Матеріали та методи.** У дослідження було включено 152 пацієнти з НАЖХП та 47 осіб контрольної групи без стеатозу печінки. Діагноз НАЖХП підтверджували за допомогою ультразвукового дослідження, стеатометрії та при наявності кардіометаболічних факторів ризику. Склад мікробіоти аналізували методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції, також визначали рівні TLR4 в сироватці крові. Пацієнтам із НАЖХП призначали терапію, спрямовану на корекцію мікробіому, яка включала рифаксимін, пробіотики та есенціальні фосфоліпіди, протягом 12 тижнів. Біохімічні, мікробіологічні й запальні маркери оцінювали до

і після лікування. Статистичний аналіз включав t-тести та кореляційний аналіз для вивчення зв'язків між мікробіотою, TLR4 і біохімічними показниками. **Результати.** Пацієнти з НАЖХП мали зміни мікробіому кишечника, які характеризувалися підвищеним співвідношенням *Firmicutes/Bacteroidetes* та збільшеною часткою *Actinobacteria* порівняно з контрольною групою. Рівні TLR4 у групі НАЖХП були значно вищі, що позитивно корелювало з показниками функції печінки й маркерами системного запалення. Після терапії, спрямованої на корекцію мікробіому, у пацієнтів спостерігалися суттєві зниження рівнів TLR4, покращення печінкових ферментів (аланінамінотрансфераза, аспартатамінотрансфераза), зменшення індексу НОМА-IR та нормалізація складу мікробіоти кишечника. Примітно, що поширеність синдрому надмірного бактеріального росту знизилася з 51 до 20 %. **Висновки.** У дослідженні підкреслюється значуща роль дисбіозу мікробіоти кишечника й активації TLR4 у прогресуванні НАЖХП. Терапія, спрямована на корекцію мікробіому, ефективно зменшувала TLR4-опосередковане запалення, покращувала метаболічні та печінкові параметри й порушення мікробіоти. Отримані дані підтверджують доцільність інтеграції мікробіом-орієнтованих підходів у комплексне лікування НАЖХП.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки; дисбіоз мікробіоти кишечника; Toll-подібний рецептор 4; синдром надмірного бактеріального росту; метаболічний синдром; стеатоз

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1465>

Maysam Riyadh Mohammed Hussein Alaasam¹,
Karrar Mohammed Abbas Al-buthabhak¹,
Ahmed Mech¹, Shamim Riadh Mohammed Hussein²

¹ Faculty of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq

² Faculty of Medicine, Jaber ibn Hayan Medical University, Najaf, Iraq

Studying red cell distribution width in Iraqi persons with type 2 diabetes mellitus in Najaf City: a case-control study

Abstract. Background. Red cell distribution width (RDW) is a parameter measured routinely in standard blood cell counts, reflecting the variability in red cell size and volume. Numerous studies have identified a significant correlation between RDW and various health disorders, including cardiovascular diseases, malignancies, obesity, and chronic kidney diseases. Purpose: to study red cell distribution width in Iraqi persons with type 2 diabetes and assess its role in providing clinical information about glycemic control. **Materials and methods.** This case-control study included 300 participants, 150 Iraqi persons with type 2 diabetes (77 female and 73 male) in Najaf City, and 150 healthy controls (79 female and 71 male). Age, weight, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, complete blood count, glycated hemoglobin (HbA1c), and C-reactive protein levels were assessed. In patients with diabetes, disease duration, medications, and complications were recorded. People with a history of anemia, renal failure, heart disease, hypertension, thyroid disorder, pregnancy, and conditions leading to chronic inflammation, such as rheumatoid arthritis, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, and diabetic nephropathy, were excluded from the study. **Results.** RDW was significantly higher in people with diabetes (14.77 ± 3.56) than in healthy controls (12.19 ± 1.10), $p < 0.0001$. In the diabetes group, no statistically significant correlation was noted between RDW and disease duration ($p = 0.143$). RDW was strongly and directly associated with HbA1c and C-reactive protein levels ($p < 0.0001$ and $p = 0.002$, respectively). **Conclusions.** RDW was higher in people with type 2 diabetes than in healthy controls. RDW levels are affected by glycemic control because a higher HbA1c level is associated with a higher RDW. Thus, RDW can be considered a marker of glycemic control in clinical practice.

Keywords: type 2 diabetes; red cell distribution width; inflammation; C-reactive protein

Introduction

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common metabolic disorder characterized by impaired glucose tolerance and hyperglycemia due to insulin resistance [1].

Chronic hyperglycemia in patients with diabetes leads to long-term effects and dysfunction of different organs, including the retina, renal system, nervous system, heart, and blood vessels, resulting in several complications. These complications not only increase the risk of morbidity and mortality but also affect the patient's quality of life [2].

Chronic hyperglycemia effects include erythrocytes, the most glucose-consuming cells. Owing to long-lasting hyperglycemia, erythrocytes are subjected to changes that affect their metabolism, morphology, and function [3].

The normal morphology of the red blood cells (RBC) is important for their survival and oxygen-carrying capacity. Babu showed that with hyperglycemia, the perimeter of RBC increases, and the area of erythrocytes decreases with increasing erythrocyte membrane irregularity [4]. Additionally, in another study, people with diabetes had more acanthocytes, "cup forms" (i.e., stomatocytes), and distorted forms

than controls, and their morphology was restored to normal after effective treatment [5].

Uncontrolled hyperglycemia leads to increased levels of glycated hemoglobin (HbA1c), which is associated with functional and structural changes in the hemoglobin molecules. These changes not only affect blood viscosity but also lead to osmotic disturbances within each RBC [6].

All these hyperglycemic changes have an impact on RBC indices, and one of the most important ones is red blood cell distribution width (RDW), which is the measurement of variation in mean corpuscular volume (MCV). High RDW was associated with heterogeneity in MCV. Red cell distribution width is a parameter measured routinely in the standard blood cell count (complete blood count), reflecting the variability in red cell size and volume [7]. High RDW is an indicator of nutritional deficiencies, such as iron, folate, and vitamin B₁₂ [8]. In addition to its level as a test to evaluate the cause of anemia, high RDW can indicate the presence of an underlying inflammatory process [9]. This dual value makes it an essential measure for clinical evaluations.

There is a strong association between RDW and cardiovascular disorders, including heart failure and acute coronary syndrome [10]. Although the exact mechanism is not completely understood, oxidative stress and inflammation may play a role [11]. There is also an association between RDW and many other conditions, such as malignancies, obesity, and chronic kidney diseases [12].

About 1.4 million Iraqi people have type 2 diabetes mellitus [13]; most of them are followed by glycated hemoglobin to assess diabetic control, which is a relatively expensive for some patients and is tested over two-three months. Therefore, finding alternative parameters of glycemic control is an interesting idea; in particular, this indicator is part of a routine, inexpensive blood test.

In this study, we aimed to study RDW in Iraqi persons with type 2 diabetes and assess its role in providing clinical information about glycemic control.

Materials and methods

Study design

This case-control study involving 300 participants, 150 with type 2 diabetes (77 female and 73 male), and 150 healthy controls (79 female and 71 male), was conducted at the Diabetes and Endocrinology Center in Najaf City, Iraq, from November 22, 2022, to May 25, 2023.

Ethical approval

The objective of the study was explained to all participants, and informed consent was obtained. The study adhered to the Declaration of Helsinki (revised in 2013). In addition, the ethics committee of the medical college/Kufa University approved this study (registration number MEC-2/07/1/2024).

Inclusion criteria

All subjects with the following criteria are included in the study: presence of T2DM, age > 18 years and less than 70 years, disease duration > 5 years and less than 10 years, HbA1c > 7 %, and normal initial screening test for microvascular complications (retinopathy and microalbuminuria).

Exclusion criteria

Patients with a history of anemia, renal failure, heart diseases, hypertension, thyroid disorders, pregnancy, and conditions leading to chronic inflammation, such as rheumatoid arthritis, diabetic neuropathy, diabetic retinopathy, and diabetic nephropathy, were excluded from the study.

Participants and procedure

All the patients attended the endocrine and diabetes center for regular follow-up. After a medical history collection and physical examination, including an ophthalmic examination to exclude diabetic retinopathy, all patients were investigated for albumin to creatinine ratio to exclude albuminuria and diabetic nephropathy. Diabetic neuropathy was excluded by neurological examination and nerve conduction study. The participants were questioned about their age, and duration of diabetes in years, which was calculated from the time of T2DM diagnosis. Weight and height were measured early in the morning on an empty stomach. Body mass index (BMI) was calculated as follows: weight (kg)/height (m²). Systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) of all participants were measured after resting for 30 min, each participant had two measurements 5 min apart, and the blood pressure was recorded by taking the average value.

Data collection

A sample of whole blood was collected in an ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) tube containing the EDTA potassium salt for complete blood count using an automatic blood counter within 2 h of sample collection. Complete blood count instrument from SPINREACT manufacturer function as three differentials and module Spincell 3.

HbA1c levels were measured by high-performance liquid chromatography with the instrument from Boditech manufacturer. Sample for the C-reactive protein (CRP) was collected in serum separator tube and quantified by the instrument from Boditech manufacturer.

Blood urea and serum creatinine levels were measured on an automatic dry chemistry analyzer Fujifilm DRI-CHEM NX600.

Serum levels were evaluated in all participants to exclude B₁₂ deficiency as a potential cause of macrocytosis in patients with diabetes due to metformin therapy.

An instrument working in an automatic chemiluminescence immunoassay analyzer (Nipigon Health) measured B₁₂ levels. The operational module was an NP-CL 8.

Statistical analysis

The collected data were tested before recording computerized data. The Statistical Package for the Social Sciences was used for the statistical analysis of the data. Descriptive statistics (means and standard deviations) were also calculated. Pearson's correlation coefficient and tests of significance (e.g., unpaired t-test) were applied. Statistical significance was set at $p \leq 0.05$.

Results

Demographic data

Baseline characteristics of patients and healthy control are listed in Table 1; the mean age of the control

Table 1. Criteria of patients with diabetes and healthy controls

Variable	Controls (n = 150)	Patients with T2DM (n = 150)	P-value
Duration of T2DM, years	–	6.98 ± 6.92	–
Age, years	54.35 ± 13.26	55.70 ± 12.95	0.526
BMI, kg/m ²	30.76 ± 6.51	31.23 ± 3.14	0.497
SBP, mmHg	123.18 ± 6.37	131.10 ± 15.33	0.0005
DBP, mmHg	75.10 ± 8.30	82.38 ± 8.24	< 0.0001

group was 54.35 ± 13.26 years, of patients with diabetes — 55.70 ± 12.95 years. The BMI of the control group was 30.76 ± 6.51 kg/m², and the BMI of the patients' group was 31.23 ± 3.14 kg/m². There was no significant difference in both systolic and diastolic blood pressures between the groups.

Outcome data

There was no significant difference in blood urea in the patient group (12.64 ± 8.26) compared to the control group (12.34 ± 6.33), $p = 0.724$. No significant difference was noticed in serum creatinine levels between the T2DM patients (0.91 ± 1.62) and the controls (0.84 ± 3.36), $p = 0.829$. Comparing serum B₁₂ in people with T2DM and the control group resulted in no significant difference, the mean of serum B₁₂ was 340.40 ± 1.21 and 340.6 ± 1.4, respectively ($p = 0.186$). HbA1c was significantly higher in study pa-

tients (9.32 ± 8.31) than in the control group (4.23 ± 3.26), $p < 0.0001$, as shown in Table 2.

The main outcome

MCV was significantly higher in patients with T2DM (87.11 ± 5.46) than in the control group (80.29 ± 4.33), $p < 0.0001$. CRP level was significantly higher in the group of T2DM (4.23 ± 2.32) than in the controls (2.37 ± 5.36), $p < 0.0001$. Hemoglobin levels were not significantly different between the two groups ($p = 0.580$). RDW was significantly higher in study patients (14.77 ± 3.56) than in healthy controls (12.19 ± 1.10), $p < 0.0001$ (Table 3).

In the patient group, no statistically significant correlation was noted between RDW and T2DM duration ($p = 0.143$). RDW was strongly and directly associated with HbA1c and CRP levels ($p < 0.0001$ and $p = 0.002$, respectively) (Table 4).

Table 2. Biochemical tests of both groups

Variable	Reference values	Controls (n = 150)	Patients with T2DM (n = 150)	P-value
Blood urea, mg/dL	10–20	12.34 ± 6.33	12.64 ± 8.26	0.724
Serum creatinine, mg/dL	0.7–1.3 (men) 0.6–1.1 (women)	0.84 ± 3.36	0.91 ± 1.62	0.829
Serum B ₁₂ , pg/mL	160–950	340.6 ± 1.4	340.40 ± 1.21	0.186
HbA1c, %	4–5.6	4.23 ± 3.26	9.32 ± 8.31	< 0.0001

Table 3. RBC parameters in both groups

Variable	Reference values	Controls (n = 150)	Patients with T2DM (n = 150)	P-value
MCV, fL	80–95	80.29 ± 4.33	87.11 ± 5.46	< 0.0001
CRP, mg/L	< 10	2.37 ± 5.36	4.23 ± 2.32	< 0.0001
Hemoglobin, g/dL	12–15	13.54 ± 4.36	13.27 ± 1.55	0.580
RDW, %	11.6–14.6	12.19 ± 1.10	14.77 ± 3.56	< 0.0001

Table 4. Correlation of RDW with different variables

Variable	RDW	
	R	P
Duration of T2DM, years	0.12	0.143
HbA1c, %	0.43	< 0.0001
CRP, mg/L	0.25	0.002

Discussion

MCV is the average volume of red blood cells and was calculated indirectly. RDW is the coefficient of variation of MCV; a higher RDW indicates greater heterogeneity in MCV, which generally results from disturbances in erythrocyte maturation or degradation [14]. High MCV and RDW indicate variations in erythrocyte size [14]. In this study, there was a significant difference in the MCV value, which was higher in T2DM patients than in healthy controls. This finding is consistent with those of other studies, which showed that hyperglycemia increases MCV in people with T2DM [6, 15].

RDW was significantly higher in patients with T2DM than in the control group in this study, A.M. Nada and D. Zhang et al. have the same findings in their research [16, 17]. In contrast to the results of this study of higher RDW in patients with T2DM, L. Cakir et al. did not find such a difference [18].

Erythrocytes are unique cells that lose all their organelles during maturation. They preserve only a few metabolic pathways to gain energy and reduce energy requirements, making erythrocytes highly sensitive to any disorder. Hyperglycemia causes decreased erythrocyte deformability, altered RBC mechanical properties, increased osmotic fragility, and increased adhesion, leading to morphological and physiological changes in the erythrocytes [19]. Hyperglycemia decreases the erythrocyte life span, causing high variability in the volume of RBC [20].

HbA1c is the average blood glucose level over the last three months, is free of short-term variations, and can be monitored for long-term glycemic control [21].

In this study, RDW was strongly and directly associated with HbA1c, which is consistent with the findings of C.M. Peterson et al., who showed a moderate but consistent increase in RBC half-life after establishing tight glycemic control compared to the same patients with poor control [22]. Several other studies support our result [23–25]. Conversely, a few studies found no significant association between RDW and HbA1c [16, 26, 27]. Due to controversial research results, concluding the relationship between RDW and HbA1c may not be easy.

In this study, there was no statistically significant correlation between RDW and the duration of T2DM ($p = 0.143$). In agreement with our results, A.M. Nada and H. Sherif et al. did not detect significant correlations between RDW and the duration of T2DM [16, 27].

CRP is an acute-phase protein produced by hepatic cells in response to pro-inflammatory cytokines during inflammatory processes [28].

In this study, there was a significant difference in CRP levels between the patients with T2DM and the control group. This finding was consistent with the results of J.C. Pickup et al., who revealed a high serum C-reactive protein in patients with diabetes compared to healthy subjects [29], reflecting the inflammatory nature of the disease, because glycation products stimulate macrophages to release cytokines, which play an important role in insulin resistance and acute-phase response [30].

In addition, the patient group showed a positive correlation between CRP level and RDW. This finding is similar to that obtained by L. Gu and S. Xue, who detect a positive

correlation between CRP and RDW [31]. This may support the role of RDW as an inflammatory marker, as RBC with high RDW usually have reduced deformability and antioxidant levels, thereby affecting blood flow in microcirculation and increasing the level of inflammatory response.

Strength and limitations

One of the limitations of this study is its cross-sectional design, which restricts our ability to follow changes in RDW over time. Therefore, other long-term research and clinical trials are needed to evaluate the level of RDW when patients develop complications and when treatment is applied.

Additionally, this single-center study focused exclusively on Iraqi Arab patients in Najaf, limiting the generalizability of our findings. Further studies are needed to evaluate the RDW across different Iraqi cities and among different ethnic groups.

The strength of this study is its evaluation of different RBC parameters, in addition to the inflammatory status of patients with diabetes. This approach provides valuable insights into improving patient care and treatment strategies.

Conclusions

A study of RDW in patients with T2DM revealed its higher level than that of healthy controls. RDW is affected by glycemic control because a higher HbA1c level is associated with a higher RDW. Thus, RDW can be considered a marker of glycemic control in clinical practice.

This study can be considered an initial one to define the relationship between RDW and T2DM in Iraqi patients. Further research is required to evaluate RDW values in different diabetic complications and their prognostic value.

What this study adds

1. RDW is higher in type 2 diabetic patients.
2. RDW is affected by glycemic control.
3. RDW can be used in clinical practice to evaluate glycemic status.

References

1. 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.
2. Saeedi P, Salpea P, Karuranga S, Petersohn I, Malanda B, et al. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th ed. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020 Apr;162:108086. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108086.
3. Zhou Z, Mahdi A, Tratsiakovich Y, Zahorán S, Kövamees O, et al. Erythrocytes From Patients With Type 2 Diabetes Induce Endothelial Dysfunction Via Arginase I. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Aug 14;72(7):769–780. doi: 10.1016/j.jacc.2018.05.052.
4. Wang Y, Yang P, Yan Z, Liu Z, Ma Q, et al. The Relationship between Erythrocytes and Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res*. 2021 Feb 25;2021:6656062. doi: 10.1155/2021/6656062.
5. Lazari D, Freitas Leal JK, Brock R, Bosman G. The Relationship Between Aggregation and Deformability of Red Blood Cells in Health and Disease. *Front Physiol*. 2020 Apr 15;11:288. doi: 10.3389/fphys.2020.00288.

6. Alamri BN, Bahabri A, Alderehim AA, Alabduljabbar M, Al-subaie MM, et al. Hyperglycemia effect on red blood cells indices. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019 Mar;23(5):2139-2150. doi: 10.26355/eurrev_201903_17259.
7. Berezin AA, Obradovic Z, Kopp K, Berezina TA, Lichtenauer M, Wernly B, Berezin AE. The Association of Glucose Control with Circulating Levels of Red Blood Cell-Derived Vesicles in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Atrial Fibrillation. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 31;24(1):729. doi: 10.3390/ijms24010729.
8. Sultana GS, Haque SA, Sultana T, Ahmed AN. Value of red cell distribution width (RDW) and RBC indices in the detection of iron deficiency anemia. *Mymensingh Med J*. 2013 Apr;22(2):370-6.
9. Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zoppini G, Guidi GC. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Apr;133(4):628-32. doi: 10.5858/133.4.628.
10. Van Kimmenade RR, Mohammed AA, Uthamalingam S, van der Meer P, Felker GM, Januzzi JL Jr. Red blood cell distribution width and 1-year mortality in acute heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010 Feb;12(2):129-36. doi: 10.1093/eurjhf/hfp179.
11. Fava C, Cattazzo F, Hu ZD, Lippi G, Montagnana M. The role of red blood cell distribution width (RDW) in cardiovascular risk assessment: useful or hype? *Ann Transl Med*. 2019 Oct;7(20):581. doi: 10.21037/atm.2019.09.58.
12. Yoo KD, Oh HJ, Park S, Kang MW, Kim YC, et al.; Korean Association for the study of Renal Anemia and artificial Intelligence (KARAI). Red blood cell distribution width as a predictor of mortality among patients regularly visiting the nephrology outpatient clinic. *Sci Rep*. 2021 Dec 21;11(1):24310. doi: 10.1038/s41598-021-03530-2.
13. World Health Organization. Diabetes. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
14. Nah EH, Kim S, Cho S, Cho HI. Complete Blood Count Reference Intervals and Patterns of Changes Across Pediatric, Adult, and Geriatric Ages in Korea. *Ann Lab Med*. 2018 Nov;38(6):503-511. doi: 10.3343/alm.2018.38.6.503.
15. Muntoni S, Songini M. Increased mean red cell volume in diabetes mellitus. *Acta Diabetol Lat*. 1986 Jul-Sep;23(3):249-52. doi: 10.1007/BF02624712.
16. Nada AM. Red cell distribution width in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015 Oct 30;8:525-33. doi: 10.2147/DMSO.S85318.
17. Zhang D, Zhang S, Wang L, Pan T, Zhong X. The relationship between red blood cell distribution and islet β -cell function indexes in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2021 Jan 7;21(1):7. doi: 10.1186/s12902-020-00668-4.
18. Cakir L, Aktas G, Enginyurt O, Cakir SA. Mean platelet volume increases in type 2 diabetes mellitus independent of HbA1c level. *Acta Med Mediterr*. 2014;30:425-428.
19. Symeonidis A, Athanassiou G, Psiroyannis A, Kyriazopoulou V, Kapatais-Zoumbos K, Missirlis Y, Zoumbos N. Impairment of erythrocyte viscoelasticity is correlated with levels of glycosylated haemoglobin in diabetic patients. *Clin Lab Haematol*. 2001 Apr;23(2):103-9. doi: 10.1046/j.1365-2257.2001.00366.x.
20. Beltran Del Rio M, Tiwari M, Amodu LI, Cagliani J, Rodriguez Rilo HL. Glycated Hemoglobin, Plasma Glucose, and Erythrocyte Aging. *J Diabetes Sci Technol*. 2016 Nov 1;10(6):1303-1307. doi: 10.1177/1932296816659885.
21. Zeqiraj A, Zeqiraj D, MullaGoga T, Krasniqi F, Shabani A, et al. Glycated hemoglobin and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(7):499-503. doi: 10.22141/2224-0721.20.7.2024.1448.
22. Peterson CM, Jones RL, Koenig RJ, Melvin ET, Lehrman ML. Reversible hematologic sequelae of diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 1977 Apr;86(4):425-9. doi: 10.7326/0003-4819-86-4-425.
23. Engström G, Smith JG, Persson M, Nilsson PM, Melander O, Hedblad B. Red cell distribution width, haemoglobin A1c and incidence of diabetes mellitus. *J Intern Med*. 2014 Aug;276(2):174-83. doi: 10.1111/joim.12188.
24. Arif MA, Syed F, Niazi R, Arif SA, Javed MU, Bashir A, Mansoor S. Assessment of red cell distribution width, glycaemic control and diabetes related complications — the ARDENT Study. *J Pak Med Assoc*. 2019 Apr;69(4):483-488.
25. Veeranna V, Zalawadiya SK, Panaich SS, Ramesh K, Afonso L. The association of red cell distribution width with glycated hemoglobin among healthy adults without diabetes mellitus. *Cardiology*. 2012;122(2):129-32. doi: 10.1159/000339225.
26. Yin Y, Ye S, Wang H, Li B, Wang A, et al. Red blood cell distribution width and the risk of being in poor glycemic control among patients with established type 2 diabetes. *Ther Clin Risk Manag*. 2018 Feb 14;14:265-273. doi: 10.2147/TCRM.S155753.
27. Sherif H, Ramadan N, Radwan M, Hamdy E, Reda R. Red cell distribution width as a marker of inflammation in type 2 diabetes mellitus. *Life Sci J*. 2013;10(4):32-39.
28. Yang X, Tao S, Peng J, Zhao J, Li S, et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of type 2 diabetes: A nationwide cohort study and updated meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021 Nov;37(8):e3446. doi: 10.1002/dmrr.3446.
29. Pickup JC, Mattock MB, Chusney GD, Burt D. NIDDM as a disease of the innate immune system: association of acute-phase reactants and interleukin-6 with metabolic syndrome X. *Diabetologia*. 1997 Nov;40(11):1286-92. doi: 10.1007/s001250050822.
30. Tsalamandris S, Antonopoulos AS, Oikonomou E, Papa-mikroulis GA, Vogiatzi G, et al. The Role of Inflammation in Diabetes: Current Concepts and Future Perspectives. *Eur Cardiol*. 2019 Apr;14(1):50-59. doi: 10.15420/ecr.2018.33.1.
31. Gu L, Xue S. The Association Between Red Blood Cell Distribution Width and the Severity of Diabetic Chronic Kidney Disease. *Int J Gen Med*. 2021 Nov 16;14:8355-8363. doi: 10.2147/IJGM.S332848.

Received 11.09.2024

Revised 26.11.2024

Accepted 03.12.2024 ■

Information about authorsMaysam Riyadh Mohammed Hussein Alaasam, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq; <https://orcid.org/0000-0002-8888-8782>Karrar Mohammed Abbas Al-buthabhak, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq; <https://orcid.org/0000-0001-9145-2413>Ahmed Mech, Department of Medicine, Faculty of Medicine, University of Kufa, Najaf, Iraq; <https://orcid.org/0000-0003-4682-1392>Shamim Riadh Mohammed Hussein, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Jaber ibn Hayan Medical University, Najaf, Iraq; <https://orcid.org/0000-0001-6478-1633>**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.** No funding was secured for this study.

Maysam Riyadh Mohammed Hussein Alaasam¹, Karrar Mohammed Abbas Al-buthabhak¹,
Ahmed Mech¹, Shamim Riadh Mohammed Hussein²

¹ University of Kufa, Faculty of Medicine, Najaf, Iraq

² Faculty of Medicine, Jaber ibn Hayan Medical University, Najaf, Iraq

Дослідження ширини розподілу еритроцитів в осіб із цукровим діабетом 2-го типу в місті Наджаф (Ірак): дослідження типу «випадок — контроль»

Резюме. Актуальність. Ширина розподілу еритроцитів (RDW) — параметр, який регулярно визначається під час стандартного аналізу крові й відображає варіабельність розмірів і об'єму еритроцитів. У численних дослідженнях виявлено вірогідну кореляцію між RDW та різними порушеннями здоров'я, включаючи серцево-судинні хвороби, злоякісні пухлини, ожиріння й хронічні захворювання нирок. **Мета дослідження:** вивчити ширину розподілу еритроцитів в осіб із цукровим діабетом 2-го типу в Іраку та оцінити її роль у наданні клінічної інформації стосовно глікемічного контролю. **Матеріали та методи.** Це дослідження типу «випадок — контроль» включало 300 учасників: 150 мешканців міста Наджаф із цукровим діабетом 2-го типу (77 жінок і 73 чоловіки) та 150 здорових осіб контрольної групи (79 жінок і 71 чоловік). Було оцінено вік, масу тіла, систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, загальний аналіз крові, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) і С-реактивного білка (СРБ). У пацієнтів із цукровим діабетом фіксували тривалість захворювання, вид та схему лікування, наявність ускладнень.

Особи з анемією, нирковою недостатністю, хворобами серця, артеріальною гіпертензією, захворюваннями щитоподібної залози, вагітністю й станами, що призводять до хронічного запалення, як-от ревматоїдний артрит, діабетична нейропатія, діабетична ретинопатія та діабетична нефропатія, були виключені з дослідження. **Результати.** RDW була вірогідно більшою в пацієнтів із цукровим діабетом ($14,77 \pm 3,56$), ніж у здорових осіб ($12,19 \pm 1,10$), $p < 0,0001$. У групі цукрового діабету не виявлено статистично значущої кореляції між RDW і тривалістю захворювання ($p = 0,143$). Водночас ширина розподілу еритроцитів була сильно і прямо пов'язана з рівнями HbA1c і СРБ ($p < 0,0001$ і $p = 0,002$ відповідно). **Висновки.** RDW була більшою в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, ніж у здорових осіб контрольної групи. Вона залежить від глікемічного контролю, оскільки вищий рівень HbA1c пов'язаний із більшою RDW. Таким чином, ширину розподілу еритроцитів можна вважати маркером глікемічного контролю в клінічній практиці.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; ширина розподілу еритроцитів; запалення; С-реактивний білок

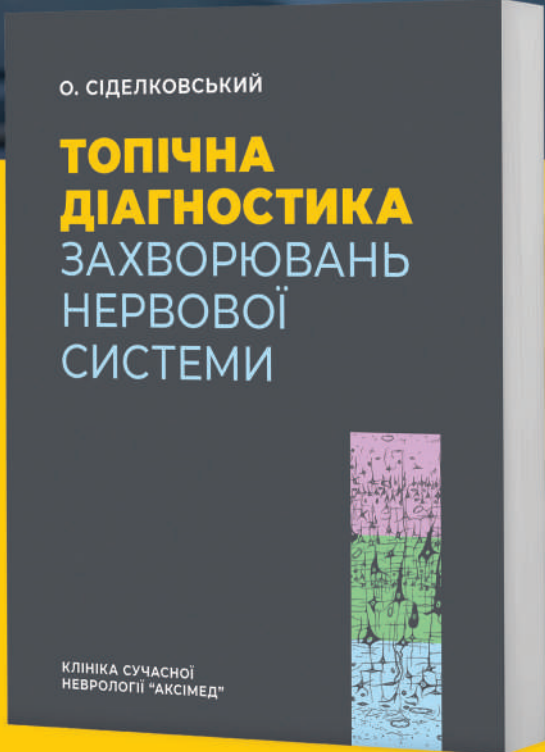


**ТИРАЖ
ОБМЕЖЕНИЙ**

СКОРО У ПРОДАЖУ!
Більше 200 унікальних
ілюстрацій.



AKSIMED.UA
(044) 390-0055



О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

**ТОПІЧНА
ДІАГНОСТИКА**
ЗАХВОРЮВАНЬ
НЕРВОВОЇ
СИСТЕМИ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"



HEALTH ELEMENT
ЕЛЕМЕНТ ТВОГО ЖИТТЯ

БЕРБЕРІНОН

Природним чином за рахунок підтримки здорового рівня холестерину та нормального артеріального тиску допомагає при серцево-судинних захворюваннях та сприяє зниженню цукру у крові.



**Зберігай здоров'я
протягом всього
життя!**

1 капсула вагою нетто 400 мг (mg) містить:

Берберин гідрохлорид (з екстракту кореня індійського барбарису [Berberis aristata]) (основний)	250 мг (mg)
Екстракт плодів бергамоту повного спектра Bergamonte® (Citrus bergamia Risso) (комплекс із поліфенольним екстрактом бергамоту) (не менше 25 % флаванонів, зокрема мелітидину й брутерідину)	130 мг (mg)
Полікозанол (стандартизовано до 99% аліфатичного спирту)	5 мг (mg)
Без ГМО	

Рекомендовано вживати: по 1-2 капсули 2 рази на день під час їжі.
Тривалість споживання 6-8 тижнів. В подальшому термін споживання та можливість повторного курсу узгоджувати з лікарем.

НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ

Дозволено Міністерством охорони здоров'я України, ТУ У 10.8-38405950-007:2017. Рекламна інформація. Перед вживанням обов'язкова консультація лікаря та ознайомлення з інструкцією. Виробник: Фармацевтична компанія «Елемент Здоров'я».

УДК 616-008.9-07(048.8):001.8

Михальчишин Г.¹, Комісаренко Ю.¹, Косінов А.²¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна² ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ, Україна

Стратегія немедикаментозного менеджменту метаболічного синдрому, який супроводжується станом предіабету та артеріальною гіпертензією

Резюме. Актуальність. Стан предіабету передбачає можливість досягти в людини стійких нормальних показників глікемії, запобігти подальшому розвитку цукрового діабету без застосування медикаментозної терапії. Ефективність і безпека застосування рослинних кардіопротекторів при метаболічному синдромі, який супроводжується предіабетом, всебічно вивчається в усьому світі. **Мета роботи.** Визначити та вивчити можливості впливу на показники вуглеводного та ліпідного обміну, а також на артеріальний тиск натурального кардіопротектора Берберінон у пацієнтів з метаболічним синдромом. **Матеріали та методи.** Пацієнти були розподілені на 3 групи: у першій (група контролю) була призначена дієтотерапія та фізична активність, у другій і третій — дієтотерапія, фізична активність і Берберінон у різних дозуваннях. Проводилося вимірювання показників глюкози і глікованого гемоглобіну (HbA1c) натще, виконували ліпідограму і моніторинг артеріального тиску, а також оцінювали індекс якості життя до лікування, через 4 і 8 тижнів. Індекс якості життя оцінювали за сумою балів, які пацієнти самостійно проставляли в опитувальнику EQ-5D-5L. **Результати.** Проведені клінічні спостереження в трьох обраних групах показали здатність препарату Берберінон гармонізувати показники ліпідограми з тенденцією до досягнення норми та знижувати глюкозу крові та HbA1c натще. У групі дослідження 2, у якій пацієнти приймали фітопрепарат по 2 капсули 2 рази на день, намітився більш виражений зсув у бік норми показників ліпопротеїнів низької і високої щільності, загального холестеролу і тригліцеридів. Також у цій групі порівняно з групою дослідження 1 і групою контролю була зафіксована більш виражена тенденція до нормалізації артеріального тиску і більш значний гіпоглікемічний ефект: зниження глюкози натще з $6,22 \pm 0,13$ ммоль/л до $5,22 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$), що дозволяє обґрунтовано припустити існування певної дозозалежної ефективності Берберінону. **Висновки.** Кардіопротектор Берберінон показав ефективність у немедикаментозній корекції проявів метаболічного синдрому, і передусім предіабету. Завдяки високому профілю безпеки натуральних активних інгредієнтів Берберінону практикуючі лікарі можуть повною мірою використовувати потенціал немедикаментозної корекції проявів предіабету. **Ключові слова:** метаболічний синдром; предіабет; артеріальна гіпертензія; кардіопротекція, фітотерапія; якість життя

Вступ

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є хронічним захворюванням глобального масштабу. За оцінками, у 2030 році 578 мільйонів людей матимуть цукровий діабет, і це число зростає на 51 %, а до 2045 року захворювання вразить понад 700 мільйонів людей [1]. ЦД2, який характеризується гіперглікемією внаслідок прогресуючого порушення секреції інсуліну на тлі інсуліно-

резистентності, Всесвітня організація охорони здоров'я визначила як серйозну загрозу здоров'ю. Міжнародна діабетична федерація підрахувала, що поширеність діабету, яка становила 10,5 % у 2021 році, зростає до 11,3 % до 2030 року і до 12,2 % до 2040 року [2].

Пацієнти з ЦД2 мають високий ризик розвитку коморбідної патології, що може призвести до розвитку хронічної хвороби нирок, сліпоті, ампутації кінцівок

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

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

Для кореспонденції: Комісаренко Юлія Ігорівна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри ендокринології, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ, 01601, Україна; e-mail: julia.komissarenko@gmail.com

For correspondence: Yulia Komissarenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Taras Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine; e-mail: julia.komissarenko@gmail.com

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

і ранньої інвалідації, збільшення витрат на медичне обслуговування і зниження якості життя. Крім того, було виявлено, що пацієнти із ЦД2 мають на 15 % підвищений ризик передчасної смерті та приблизно на 20 років коротшу очікувану тривалість життя [3, 4].

Очевидним є те, що особи з надлишковою вагою, нездоровими харчовими звичками, малорухомим способом життя і сімейним анамнезом цукрового діабету мають підвищений ризик розвитку захворювання [4, 5]. Оскільки нездоровий спосіб життя може прискорити появу цукрового діабету, раннє втручання в харчові звички стає одним із стовпів профілактики [6, 7].

За останні кілька років кількість людей, які вживають рослинну їжу, зростає. Рандомізовані дослідження показали, що функція бета-клітин і чутливість до інсуліну значно покращилися в пацієнтів з надмірною вагою, які перейшли на рослинну дієту з низьким вмістом жирів [8, 9]. Хронічне запалення разом з резистентністю до інсуліну відіграють ключову роль у патогенезі ожиріння, і обидва вони пов'язані з розвитком ЦД2 [10, 11]. Рослинна дієта, як правило, багата клітковиною, хлорогеновими кислотами, певними амінокислотами, ненасиченими жирними кислотами й антиоксидантами, які можуть знизити рівень маркерів запалення [11, 12].

Показники якості життя хворих на цукровий діабет є нижчими порівняно із загальною популяцією через поганий контроль діабету, його ускладнень, страх перед чимось невідомим, страх сімейних і соціальних наслідків, а також страх проходити етапи діагностики і пробувати нові методи лікування [13]. Основними завданнями лікування ЦД2 є запобігання гострим і хронічним ускладненням, поліпшення якості життя і збільшення його тривалості [14].

Останніми роками лікарями всіх спеціальностей широко використовується термін «предіабет». Предіабет характеризується підвищеним рівнем глюкози крові вище від норми, але не на постійній основі [15]. При предіабеті має місце порушення толерантності до глюкози та порушення глікемії натще, при цьому рівень глікованого гемоглобіну перебуває в межах 5,7–6,4 % [16].

Стан предіабету передбачає можливість досягти в людини стійких нормальних показників глікемії, запобігти подальшому розвитку цукрового діабету без застосування медикаментозної терапії. Це можливо лише завдяки корекції способу життя: упорядкуванню дієти та фізичних навантажень з метою зниження ваги та врегулюванню ліпідного обміну, запобігання стресовим впливам, нормалізації сну, відмові від шкідливих звичок.

Також для гармонійного налаштування метаболізму вуглеводів і жирів, нормалізації артеріального тиску (АТ) і, як наслідок, зниження серцево-судинних ризиків у повсякденній клінічній практиці застосовуються фітопрепарати, зокрема на основі берберину, отриманого з екстракту барбарису (*Berberis aristata*), і фітокомплекси, що містять екстракт плодів бергамоту (*Citrus bergamia Risso*) [17, 18].

Мета роботи — визначити та вивчити можливості впливу на показники вуглеводного й ліпідного обміну, а також на артеріальний тиск натурального кардіопротектора Берберінон у пацієнтів з метаболічним синдромом.

Матеріали та методи

На базі клінік кафедри ендокринології НМУ ім. О.О. Богомольця (м. Київ) і ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» (м. Київ) була набрана когорта пацієнтів з метаболічним синдромом і артеріальною гіпертензією (ст. 0–I) для клінічного моніторингу. Пацієнти були розподілені на 3 групи:

— група контролю (n = 30), у якій пацієнтам було призначено дієтотерапію з обмеженням тваринних жирів, повною відмовою від солодкої їжі та хлібних виробів, збільшеною часткою рослинної клітковини; помірні фізичні навантаження у формі двох прогулянок у спокійному темпі ходьби вранці та ввечері тривалістю до однієї години;

— група дослідження 1 (n = 30), у якій пацієнтам було призначено аналогічну дієту і фізичні навантаження, а також фітокомплекс із поліконазолом Берберінон по 1 капсулі 2 рази на день упродовж двох місяців;

— група дослідження 2 (n = 30), у якій пацієнтам було призначено аналогічну дієту і фізичні навантаження, а також фітокомплекс із поліконазолом Берберінон по 2 капсули 2 рази на день упродовж двох місяців.

Склад однієї капсули дієтичної добавки Берберінон масою нетто 400 мг: берберин гідрохлорид (з екстракту кореня індійського барбарису [*Berberis aristata*]) (основний) — 250 мг, екстракт плодів бергамоту (*Citrus bergamia Risso*) (комплекс з поліфенольним екстрактом бергамоту) (не менше за 25 % флаванонів) — 130 мг, поліконазол (стандартизований до 99% аліфатичного спирту) — 5 мг.

Пацієнтам визначали показники глюкози і глікованого гемоглобіну (HbA1c) натще, виконували ліпідограму і моніторинг артеріального тиску (АТ), а також оцінювали індекс якості життя до лікування, через 4 і 8 тижнів (рис. 1).

Індекс якості життя оцінювали за сумою балів, які пацієнти самостійно проставляли в опитувальнику за п'ятьма обраними категоріями (домен EQ-5D-5L, 2023): рухливість, здатність до самообслуговування, щоденна активність, наявність дискомфорту чи болю, наявність тривожності або депресії [19].



Рисунок 1. Загальний дизайн дослідження

Для первинної обробки даних використано пакет прикладних програм MS Excel 2010. Первинна обробка даних включала: відбір даних для проведення аналізу, стандартизацію даних, аналіз однорідності вибірок, визначення типу розподілу. Для статистичного аналізу цифрових даних використано пакет прикладних програм Statistica 6.0 for Windows, Stat Soft Inc., USA. Статистично вірогідними вважали дані при $p < 0,05$.

Результати

Вихідні дані в трьох досліджуваних групах продемонстрували, що рівень глікемії натще був підвищений і перебував у діапазоні від $6,22 \pm 0,13$ ммоль/л до $6,63 \pm 0,11$ ммоль/л, HbA1c у середньому становив $6,46 \pm 0,06$ %.

Це підтверджувало наявність предіабету в пацієнтів досліджуваних груп. Також визначався підвищений рівень загального холестеролу, тригліцеридів і холестеролу ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на тлі знижених показників холестеролу ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (табл. 1).

Через 4 тижні ми зафіксували тенденцію до нормалізації показників у всіх трьох групах спостереження. У групі контролю рівень ХС ЛПНЩ становив $3,91 \pm 0,06$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ — $0,89 \pm 0,12$ ммоль/л, тригліцеридів — $3,14 \pm 0,09$ ммоль/л, глюкози натще — $6,01 \pm 0,13$ ммоль/л, а HbA1c — $6,06 \pm 0,06$ %. Рівень загального холестеролу при цьому залишився без змін.

У той же час у групі дослідження 1 рівень загального холестеролу зменшився в середньому з $6,13 \pm 0,08$ ммоль/л до $4,94 \pm 0,11$ ммоль/л; рівень ХС ЛПНЩ становив $3,98 \pm 0,17$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ — $1,03 \pm 0,19$ ммоль/л, тригліцеридів — $4,94 \pm 0,19$ ммоль/л, глюкози натще — $5,97 \pm 0,11$ ммоль/л, а HbA1c — $5,88 \pm 0,08$ %.

Натомість у групі дослідження 2, у якій пацієнти приймали фітопрепарат по дві капсули 2 рази на день, намітився більш виражений зсув у бік норми показників ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ, загального холестеролу і тригліцеридів. Також у цій групі порівняно з групою дослідження 1 і групою контролю був зафіксований більш значний гіпоглікемічний ефект: зниження глюкози натще з $6,22 \pm 0,13$ ммоль/л до $5,22 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$), що дозволяє обґрунтовано припустити існування певної дозозалежної ефективності Берберінону.

Означена тенденція до нормалізації показників ліпідограми та рівнів глюкози і HbA1c збереглася і через 8 тижнів лікування. Так, у групі контролю вміст загального холестеролу був зафіксований на рівні $4,88 \pm 0,11$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ — $2,91 \pm 0,09$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ — $0,94 \pm 0,11$ ммоль/л, тригліцеридів — $2,94 \pm 0,19$ ммоль/л, глюкози натще — $5,96 \pm 0,13$ ммоль/л, а HbA1c — $6,02 \pm 0,08$ %.

Однак слід зазначити, що найбільш виражене зниження рівня загального холестеролу, ХС ЛПНЩ (з $4,81 \pm 0,16$ ммоль/л до $2,49 \pm 0,11$ ммоль/л), тригліцеридів при одночасному зростанні вмісту ХС ЛПВЩ (з $0,88 \pm 0,11$ ммоль/л до $1,22 \pm 0,09$ ммоль/л) продемонстрували показники саме в групі дослідження 2 ($p < 0,05$).

Зміна способу життя і прийом кардіопротекторного фітопрепарату прогнозовано привели до зниження АТ у пацієнтів усієї когорти. Проте варто зауважити, що в групі контролю через 8 тижнів дієтоterapiї і фізичних навантажень показники АТ пацієнтів були в середньому на рівні 138/84 мм рт.ст., у той час як у групах дослідження 1 і 2 — на рівні 122/79 і 124/78 мм рт.ст. відповідно (рис. 2–4).

Отримані результати можуть свідчити про кращу антигіпертензивну ефективність схеми менеджменту пацієнтів з предіабетом, у яку інтегрований Берберінон,

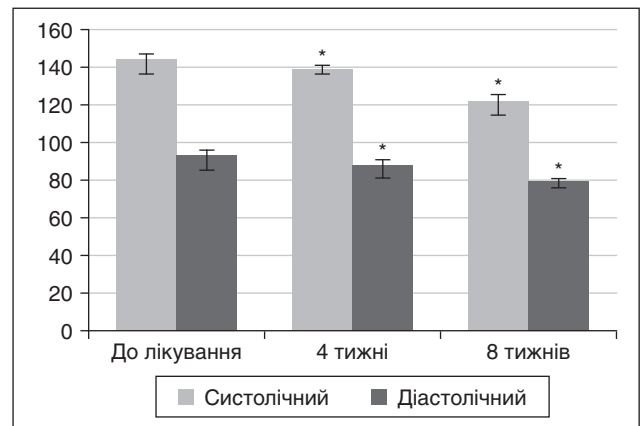


Рисунок 2. Показники артеріального тиску пацієнтів (мм рт.ст.) групи контролю в динаміці
Примітка: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками до лікування, $p < 0,05$.

Таблиця 1

Показники	Контрольна група			Група дослідження 1			Група дослідження 2		
	До лікування	4 тижні*	8 тижнів*	До лікування	4 тижні**	8 тижнів**	До лікування	4 тижні**	8 тижнів**
ХС загальний, ммоль/л	$5,03 \pm 0,08$	$5,08 \pm 0,11$	$4,88 \pm 0,11$	$6,13 \pm 0,08$	$4,94 \pm 0,11$	$4,66 \pm 0,14$	$6,06 \pm 0,18$	$4,62 \pm 0,13$	$4,41 \pm 0,15$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	$4,91 \pm 0,11$	$3,91 \pm 0,06$	$2,91 \pm 0,09$	$4,77 \pm 0,11$	$3,98 \pm 0,17$	$2,98 \pm 0,07$	$4,81 \pm 0,16$	$2,71 \pm 0,09$	$2,49 \pm 0,11$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	$0,84 \pm 0,12$	$0,89 \pm 0,12$	$0,94 \pm 0,11$	$0,88 \pm 0,19$	$1,03 \pm 0,19$	$1,19 \pm 0,16$	$0,88 \pm 0,11$	$0,91 \pm 0,13$	$1,22 \pm 0,09$
Тригліцериди, ммоль/л	$4,04 \pm 0,15$	$3,14 \pm 0,09$	$2,94 \pm 0,19$	$4,34 \pm 0,15$	$4,94 \pm 0,19$	$2,94 \pm 0,09$	$4,14 \pm 0,05$	$2,44 \pm 0,15$	$1,46 \pm 0,08$
Глюкоза, ммоль/л	$6,42 \pm 0,06$	$6,01 \pm 0,13$	$5,96 \pm 0,13$	$6,63 \pm 0,11$	$5,97 \pm 0,11$	$5,77 \pm 0,16$	$6,22 \pm 0,13$	$5,61 \pm 0,08$	$5,22 \pm 0,08$
HbA1c, %	$6,51 \pm 0,09$	$6,06 \pm 0,06$	$6,02 \pm 0,08$	$6,71 \pm 0,09$	$5,88 \pm 0,08$	$5,66 \pm 0,08$	$6,46 \pm 0,06$	$5,96 \pm 0,09$	$5,13 \pm 0,14$

Примітка: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками до лікування, $p < 0,05$; ** — відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

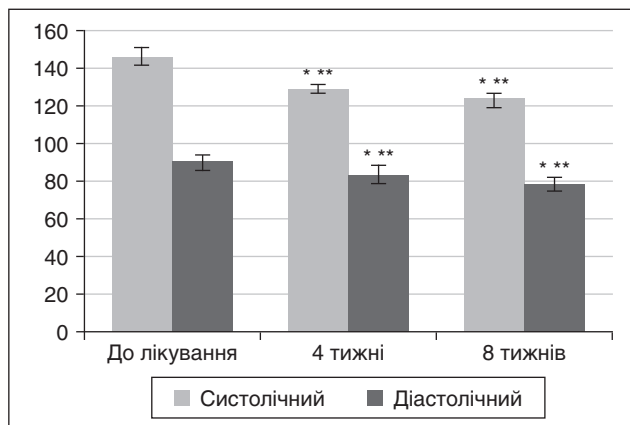


Рисунок 3. Показники артеріального тиску пацієнтів (мм рт.ст.) досліджуваної групи 1 у динаміці

Примітки: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками до лікування, $p < 0,05$; ** — відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

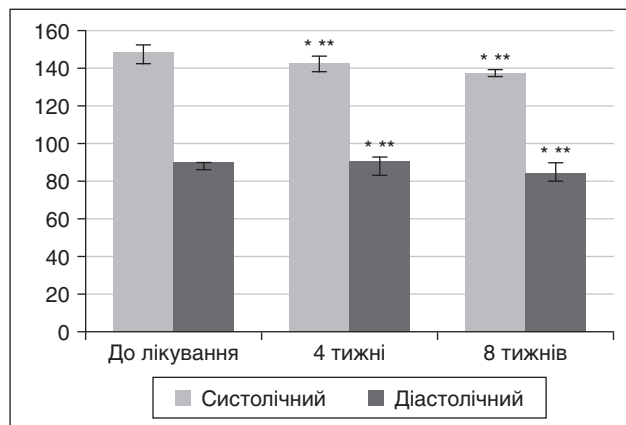


Рисунок 4. Показники артеріального тиску пацієнтів (мм рт.ст.) досліджуваної групи 2 у динаміці

Примітки: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками до лікування, $p < 0,05$; ** — відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

адже показники систолічного АТ у групах дослідження були на 14–16 мм рт.ст. нижчими за такі в групі контролю.

Заповнення опитувальника EQ-5D-5L продемонструвало, що як у групах дослідження, так і в групі контролю показник якості життя (в балах) покращувався в динаміці (рис. 5).

Суб'єктивна оцінка пацієнтами свого стану прогнозовано ставала більш позитивною у відповідь на початок ведення здорового способу життя в групі контролю і на застосування кардіопротекторного фітопрепарату — в досліджуваних групах.

Не зайвим буде зауважити, що найвищі сумарні значення EQ-5D-5L були зафіксовані в групі дослідження 2 ($13,6 \pm 1,9$ бала), у якій пацієнти вживали вдвічі більшу кількість фітопрепарату на день. У цьому контексті натуральні складові Берберінону завдяки високому профілю безпеки надають клініцистам можливість використовувати в рутинній практиці потенціал дозозалежного ефекту.

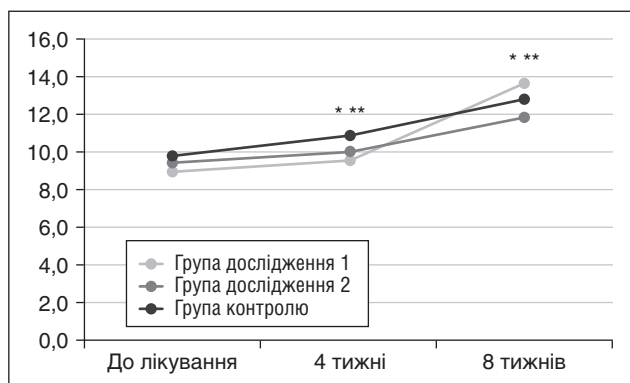


Рисунок 5. Показники якості життя пацієнтів (бали) в динаміці

Примітки: * — відмінності вірогідні порівняно з показниками до лікування, $p < 0,05$; ** — відмінності вірогідні порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$.

Обговорення

Зміна способу життя, яка включає дієтотерапію та фізичну активність, визнана ефективною в немедикаментозному менеджменті метаболічного синдрому і предіабету як його частини [20, 21]. Ефективність і безпека застосування рослинних кардіопротекторів всебічно вивчаються в усьому світі [20, 22].

Численні дослідження підтверджують, що застосування екстрактів барбарису і бергамоту дає позитивні ефекти в пацієнтів з дисліпідемією, метаболічним синдромом, предіабетом, цукровим діабетом і артеріальною гіпертензією [17, 18, 20, 22].

Берберин сприяє підвищенню чутливості клітин до інсуліну, зменшенню вироблення глюкози в печінці та збільшенню використання глюкози в м'язах. Берберин підтримує здоров'я серця: сприяє зниженню ризику серцевих подій, зменшуючи рівень ХС ЛПНЩ, а також знижує інтенсивність судинного запалення та АТ [17, 21]. Бергамот має ангіопротекторні властивості та знижує рівень загального холестерину в крові, а також здатний нормалізувати показники АТ [23]. Поліконазол підтвердив свою ефективність у зниженні рівня холестеролу та нормалізації метаболізму глюкози [24, 25].

Враховуючи вищенаведене, можна зробити обґрунтований висновок, що поєднання в одному препараті берберину, бергамоту і поліконазолу робить можливим комплексний вплив на компоненти метаболічного синдрому: предіабет та артеріальну гіпертензію.

Проведені нами клінічні спостереження в трьох обраних групах показали здатність препарату Берберіон гармонізувати показники ліпідограми з тенденцією до досягнення норми і знижувати глюкозу крові та HbA1c натще. Також Берберіон більш ефективно нормалізував АТ порівняно з групою контролю, а в більшому дозуванні — порівняно з групою дослідження 1. Завдяки високому профілю безпеки натуральних активних інгредієнтів Берберінону практикуючі лікарі можуть повною мірою використовувати потенціал немедикаментозної корекції проявів предіабету.

Висновки

Кардіопротектор Берберинон показав ефективність у немедикаментозній корекції проявів метаболічного синдрому, і передусім предіабету.

Порівняно з контролем препарат вірогідно знижував показники ліпідограми і нормалізував рівень глюкози й глікованого гемоглобіну в групах дослідження. Берберинон поступово знижував у динаміці систолічні й діастолічні значення артеріального тиску, а пацієнти відзначили поліпшення показників якості життя.

Застосування натуральних фітокомплексів з поліконазолом можна розглядати як обґрунтовану стратегію немедикаментозного менеджменту метаболічного синдрому, який супроводжується станом предіабету й артеріальною гіпертензією.

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

Список літератури

1. Silva JCDE, Anghinoni ICAB, Gomes MB. Plant-Based Food for the Prevention of Type 2 Diabetes: Scoping Review. *Nutrients*. 2024;16:1671.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S145-S157.
3. Pappachan JM, Fernandez CJ, Ashraf AP. Rising tide: The global surge of type 2 diabetes in children and adolescents demands action now. *World J Diabetes*. 2024 May 15;15(5):797-809.
4. Ferreira PL, Morais C, Pimenta R, Ribeiro I, Amorim I, Alves SM, Santiago L. Knowledge about type 2 diabetes: its impact for future management. *Front Public Health*. 2024 Mar 8;12:1328001.
5. Lee SJ, Kim HJ, Kim J et al. Effect of physical activity on risk reduction of infective endocarditis among patients with diabetes: a nationwide cohort study. *Sci Rep*. 2024;14:22254.
6. Wu J, Li T, Guo M et al. Treating a type 2 diabetic patient with impaired pancreatic islet function by personalized endoderm stem cell-derived islet tissue. *Cell Discov*. 2024;10:45.
7. Guzman-Vilca WC, Carrillo-Larco RM. Number of People with Type 2 Diabetes Mellitus in 2035 and 2050: A Modelling Study in 188 Countries. *Curr Diabetes Rev*. 2024 Jan 12.
8. Sulaieva O, Yerokhovych V, Zemskov S, Komisarenko I, Gurianov V, Pankiv V et al. The impact of war on people with type 2 diabetes in Ukraine: a survey study. *eClinicalMedicine* 2025;79: 103008 Published Online xxx <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.103008>.
9. 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.
10. Ye J, Wu Y, Yang S, Zhu D, Chen F, Chen J, Ji X, Hou K. The global, regional and national burden of type 2 diabetes mellitus in the past, present and future: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 14;14:1192629.
11. Chatzianagnostou K, Gaggini M, Suman Florentin A, Simonini L, Vassalle C. New Molecules in Type 2 Diabetes: Advancements, Challenges and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2024;25:6218.
12. Dominguez LJ, Veronese N, Marrone E, Di Palermo C, Iommi C, Ruggirello R et al. Vitamin D and Risk of Incident Type 2 Diabetes in Older Adults: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2024;16:1561.
13. Alfieri CM, Molinari P, Cinque F, Vettoretti S, Cespiati A, Bignamini D et al. What Not to Overlook in the Management of Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: The Nephrological and Hepatological Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024;25:7728.
14. Albai O, Braha A, Timar B, Timar R. Predictive Factors for Altered Quality of Life in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Med*. 2024;13:4389.
15. Kim SH. Reframing prediabetes: A call for better risk stratification and intervention. *J Intern Med*. 2024 Jun;295(6):735-747.
16. Amelia R, Harahap J, Zulham, Fujiati II, Wijaya H. Educational Model and Prevention on Prediabetes: A Systematic Review. *Curr Diabetes Rev*. 2024;20(6):e101023221945.
17. Belwal T, Bisht A, Devkota HP, Ullah H, Khan H, Pandey A, Bhatt ID, Echeverría J. Phytopharmacology and Clinical Updates of Berberis Species Against Diabetes and Other Metabolic Diseases. *Front Pharmacol*. 2020 Feb 18;11:41.
18. Nauman MC, Johnson JJ. Clinical application of bergamot (*Citrus bergamia*) for reducing high cholesterol and cardiovascular disease markers. *Integr Food Nutr Metab*. 2019 Mar;6(2):10.15761/IFNM.1000249
19. Sendekie AK, Dagnev EM, Tefera BB, Belachew EA. Health-related quality of life and its determinants among patients with diabetes mellitus: a multicentre cross-sectional study in Northwest Ethiopia. *BMJ Open*. 2023 Jan 25;13(1):e068518.
20. Zhang H, Guo Y, Hua G, Guo C, Gong S, Li M, Yang Y. Exercise training modalities in prediabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Feb 19;15:1308959.
21. Gallardo-Gómez D et al. Optimal Dose and Type of Physical Activity to Improve Glycemic Control in People Diagnosed With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2024 Feb 1;47(2):295-303.
22. McBenedict B et al. The Role of Alternative Medicine in Managing Type 2 Diabetes: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2024 Jun 8;16(6):e61965.
23. Abushouk AI, Salem AMA, Abdel-Daim MM. Berberis vulgaris for cardiovascular disorders: a scoping literature review. *Iran J Basic Med Sci*. 2017 May;20(5):503-510. doi: 10.22038/IJBMS.2017.8674. PMID: 28656085; PMCID: PMC5478778.
24. Governa P, Bains G, Borgonetti V, Cettolin G, Giachetti D, Magnano AR, Miraldi E, Biagi M. Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. *Molecules*. 2018 Jan 4;23(1):105.
25. Toth PP et al. Bergamot Reduces Plasma Lipids, Atherogenic Small Dense LDL, and Subclinical Atherosclerosis in Subjects with Moderate Hypercholesterolemia: A 6 Months Prospective Study. *Front Pharmacol*. 2016 Jan 6;6:299. doi: 10.3389/fphar.2015.00299. PMID: 26779019; PMCID: PMC4702027.
26. Cho KH, Nam HS, Baek SH, Kang DJ, Na H, Komatsu T, Uehara Y. Beneficial Effect of Cuban Policosanol on Blood Pressure and Serum Lipoproteins Accompanied with Lowered Glycated Hemoglobin and Enhanced High-Density Lipoprotein Functionalities in a Randomized, Placebo-Controlled, and Double-Blinded Trial with Healthy Japanese. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar 8;24(6):5185.
27. Uehara Y, Komatsu T, Sasaki K, Abe S, Nakashima S, Yamamoto T, Kim JE, Cho KH. Cuban policosanol improves high-density lipoprotein cholesterol efflux capacity in healthy Japanese subjects. *Front Nutr*. 2024 Jan 8;10:1297008.

Отримано/Received 03.11.2024

Рецензовано/Revised 05.12.2024

Прийнято до друку/Accepted 16.12.2024 ■

Information about authors

Galyna Myhalchyshyn, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
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>
Andrii Kosinov, Gromashevskyy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

G. Myhalchyshyn¹, J. Komisarenko¹, A. Kosinov²

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Gromashevskyy Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Strategy of non-drug management of metabolic syndrome, which is accompanied by prediabetes and hypertension

Abstract. Background. The condition of pre-diabetes implies the possibility to achieve stable normal glycemic indicators in order to prevent the further development of diabetes without using drug therapy. The effectiveness and safety of herbal cardioprotectors in metabolic syndrome accompanied by prediabetes is being comprehensively studied all over the world. The purpose was to determine and study the possibilities of influence of Berberinon, the natural cardioprotector, on indicators of carbohydrate and lipid metabolism, as well as on blood pressure in patients with metabolic syndrome. **Materials and methods.** Patients were divided into 3 groups: in the first one (control group), diet therapy and physical activity were prescribed, in the second and third — diet therapy, physical activity and Berberinon in different dosages. Fasting glucose and glycated hemoglobin (HbA1c), lipidogram and blood pressure were monitored, the quality of life index was assessed before treatment, after 4 and 8 weeks. The quality of life index was estimated by the sum of points self-reported by patients on the EQ-5D-5L questionnaire. **Results.** Conducted clinical observations in three selected groups showed the ability of Berberinon to harmonize the indicators of lipidogram with a tendency to reach the norm and to reduce fasting blood glucose and HbA1c.

In study group 2, in which patients took 2 capsules of herbal medicine twice daily, there was a more pronounced shift towards normalization of low- and high-density lipoproteins, total cholesterol and triglycerides. Also, in this group compared to study group 1 and control group, a more pronounced tendency to blood pressure normalization and a more significant hypoglycemic effect were recorded: a decrease in fasting glucose from 6.22 ± 0.13 to 5.22 ± 0.08 mmol/l ($p < 0.05$), which allows us to reasonably assume the existence of a certain dose-dependent effectiveness of Berberinon. **Conclusions.** Berberinon cardioprotector has shown effectiveness in the non-medicinal correction of metabolic syndrome manifestations and, first of all, pre-diabetes. Due to the high safety profile of the natural active ingredients of Berberinon, practitioners can fully use the potential of non-pharmacological correction of prediabetes.

Keywords: metabolic syndrome; prediabetes; hypertension; cardioprotection; phytotherapy; quality of life

Бойко В.В.^{1,2}, Кріцак В.В.^{2,3}, Сочнева А.А.³, Ткаченко В.В.^{2,3}

¹ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

² ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна

³ Навчально-науковий медичний інститут, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна

Методи оцінки проявів дихальної недостатності у пацієнтів із компресійним синдромом гортані та трахеї, зумовленим захворюваннями щитоподібної залози та рубцевими стенозами трахеї

Резюме. Актуальність. Компресійний синдром трахеї є одним з найбільш тяжких ускладнень захворювань щитоподібної залози та рубцевих стенозів трахеї (РСТ), що супроводжується розвитком дихальної недостатності. Для оцінки стану функції зовнішнього дихання використовуються такі стандартні методи дослідження: спірографія, пневмотахометрія, а також бодіплетизмографія. Об'єктивними критеріями дихальної недостатності є показники змін газового та кислотно-лужного складу крові. Однак ці методи можуть розглядатися лише як допоміжні у діагностиці стенозування трахеї. Методи оцінювання ступеня дихальної недостатності за цієї тяжкої патології вивчено недостатньо. **Метою** дослідження є вивчення методів оцінювання проявів дихальної недостатності у пацієнтів із компресійним синдромом гортані та трахеї, зумовленим захворюваннями щитоподібної залози та РСТ. **Матеріали та методи.** До дослідження включено 272 пацієнти із компресійними стенозами гортані та трахеї, зумовленими рубцевими стенозами трахеї, — 105 пацієнтів з РСТ та 167 пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози. Усі пацієнти надійшли до клініки екстрено та були прооперовані за невідкладними та терміновими показаннями з приводу компресійного синдрому трахеї у ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України». Дослідження було проведене за період 2018–2024 рр. **Результати.** Стеноз гортані та трахеї викликає зміни газового та кислотно-лужного складу крові різної інтенсивності. Зниження насиченості крові O_2 , особливо протягом тривалого часу, не може не позначитися на роботі органів з підвищеним споживанням енергії. Це робить очевидним комплексний підхід до лікування цих хворих. Лікування має бути спрямоване не тільки на відновлення прохідності дихальних шляхів, а й на підтримку всього організму. **Висновки.** Для підвищення ефективності хірургічної та медикаментозної реабілітації хворих зі стенозом гортані та шийного відділу трахеї необхідний викладений комплекс досліджень, який дозволить обґрунтувати патогенетичне лікування таких хворих.

Ключові слова: дихальна недостатність; компресійний синдром гортані та трахеї; рубцеві стенози трахеї; захворювання щитоподібної залози.

Вступ

Компресійний синдром гортані та трахеї діагностують на підставі анамнезу, скарг пацієнта, характерної клінічної картини, даних променевих та ендоскопічних методів обстеження. Патогномонічним симптомом, що дозволяє судити про звуження дихальних шляхів, є шумне, утруднене дихання [1].

Стридор при рубцевому стенозі трахеї (РСТ) необхідно диференціювати з нападом бронхіальної астми, інспіраторним стридором при паралітичному та рубцево-паралітичному стенозі гортані.

Для оцінки стану функції зовнішнього дихання використовуються такі стандартні методи дослідження: спірографія, пневмотахометрія, а також бодіплетизмогра-

фія. Об'єктивними критеріями дихальної недостатності є показники змін газового та кислотно-лужного складу крові. Однак ці методи можуть розглядатися лише як допоміжні у діагностиці стенозування трахеї [2, 3].

Метою дослідження є вивчення методів оцінювання проявів дихальної недостатності у пацієнтів із компресійним синдромом гортані та трахеї, зумовленим захворюваннями щитоподібної залози та рубцевими стенозами трахеї.

Матеріали та методи

До дослідження включено 272 пацієнти із компресійними стенозами гортані та трахеї, зумовленими рубцевими стенозами трахеї, — 105 пацієнтів з РСТ та 167 пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози, серед них було 88 хворих на полінодозний еутиреоїдний шийно-загрудинний зоб (ПЕШЗ3) та 79 пацієнтів з диференційованими формами раку щитоподібної залози (РЩЗ). Усі пацієнти надійшли до клініки екстрено та були прооперовані за невідкладними та терміновими показаннями з приводу компресійного синдрому трахеї у ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України». Дослідження було проведене за період 2018–2024 рр.

Дослідження відповідало міжнародним вимогам CONSORT і мало відповідний дизайн — ретроспективне й проспективне рандомізоване клінічне дослідження, в якому проводилося порівняння результатів лікування компресійного синдрому трахеї.

Етичні принципи дослідження дотримані. Дозвіл на дослідження дано етичною комісією ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» (протокол засідання № 3 від 22.01.2024 р.). В усіх пацієнтів було отримано письмову інформовану згоду на використання результатів лікування для дослідження.

Серед хворих на РСТ було 69 чоловіків (66 %) та 36 жінок (34 %) віком від 14 до 67 років, середній вік становив 34,3 року. Найбільш численною була група хворих віком від 20 до 29 років (25 %). Залежно від етіологічного чинника розрізняли 5 видів РСТ — постінтубаційний, посттрахеостомічний, посттравматичний, післяопіковий та ідіопатичний. Найчастішими були постінтубаційні (48,6 %) та посттрахеостомічні (29,5 %) РСТ, визнані ятрогенними. Відповідно до класифікації у всіх хворих був III–IV ст. РСТ. До виконання ендоскопічного та хірургічного лікування РСТ проводилося комплексне клініко-рентгенологічне та бронхологічне дослідження.

Причиною компресійного синдрому трахеї серед пацієнтів із захворюваннями щитоподібної залози був у 88 (52,7 %) пацієнтів ПЕШЗ3, у 79 (47,3 %) пацієнтів — диференційовані форми РЩЗ.

Вік оперованих хворих був від 24 до 86 років, у середньому — $68,20 \pm 1,32$ року. Причому 151 (90,4 %) хворий був віком від 50 до 86 років. Найчастіше хворіли жінки — 154 (90,2 %) спостереження. Серед хворих було лише 13 (9,8 %) чоловіків. Співвідношення жінок та чоловіків виражалося як 13 : 1. Більшість пацієнтів мала супутні захворювання. Тривалість хвороби становила від 5 до 40 років, у середньому $20,30 \pm 1,24$ року.

Усім хворим з компресійним синдромом трахеї під час надходження до стаціонару проводився обов'язковий клінічний мінімальний комплекс досліджень, що включав клінічний та біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, визначення рівня кальцію в крові, електрокардіографію. Під час обстеження пацієнтів оцінювалися скарги, анамнез захворювання, його тривалість, прийом препаратів, наявність супутньої патології.

Крім стандартних інструментальних методів обстеження у пацієнтів з компресією трахеї, нами визначався ступінь звуження трахеї за допомогою спірографії. Вивчався обсяг форсованого видиху за секунду (ОФВ) на спірографі МАС-1. Даний метод використаний у 135 (80,84 %) спостереженнях.

Об'єктивними критеріями дихальної недостатності були показники змін газового та кислотно-лужного складу крові. Також в даній роботі представлено зміни, виявлені з боку серцево-судинної та нервової системи.

Для порівняння середніх абсолютних значень використовувався t-критерій Стьюдента. При порівняльному аналізі відносних показників застосовувався критерій співвідношення χ^2 . Довірчі інтервали були розраховані за допомогою методу Фішера. Критерієм статистичної вірогідності одержаних результатів вважалася величина $p < 0,05$. Статистична обробка матеріалу була проведена на комп'ютері IBMPC за допомогою програмної системи Statistica V 10.0. Розрахунки виживання хворих виконувались за таблицями доживання за Каплан — Мейером.

Результати

Основною скаргою обстежених нами хворих з хронічним стенозом гортані та трахеї була задишка. Інтенсивність і характер задишки визначався локалізацією та характером стенозу, ступенем звуження дихального шляху, тривалістю захворювання.

У хворих з хронічним рубцевим постінтубаційним стенозом гортані та трахеї вже при стенозі II ступеня задишка була вираженою та турбувала хворого за незначного фізичного навантаження, іноді у спокої відзначався інспіраторний та змішаний стридор. При декомпенсації процесу дихальна недостатність клінічно виявлялася дуже різко. Хворі виявляли занепокоєння, іноді відзначалося психомоторне збудження, наростала вегетативна симптоматика, з'являвся виражений ціаноз шкірних покривів, включалася допоміжна дихальна мускулатура.

При тривалому захворюванні, коли задишка турбує хворого протягом багатьох років, посилення дихальної недостатності виявляється за значним погіршенням показників газів у крові. Наростаючі гіпоксемія та гіперкапія можуть затушовувати сприйняття задишки та створювати ейфорійний стан.

Клінічний прояв гіпоксемії — дифузний ціаноз — виникає при зниженні насичення крові киснем до 85–80 %, однак паралелізму між ступенем недостатності та проявами ціанозу немає.

Об'єктивним критерієм дихальної недостатності є показники газового складу крові. Забір артеріальної та венозної крові у хворого проводили до початку лікування, у ранньому післяопераційному періоді та у віддаленому періоді.

Аналіз результатів дозволив нам інтерпретувати отримані показники у хворих на стеноз гортані та трахеї таким чином: компенсована (або вентиляційна) дихальна недостатність — нормальні показники оксигемоглобіну, напруга кисню та вуглекислоти в крові нормальна (80–100 мм рт.ст., 35–45 мм рт.ст.); субкомпенсована — легке порушення газового складу крові. PaO_2 близько 70 мм рт.ст., $PaCO_2$ 35–45 мм рт.ст. чи нижче, тобто нормо- або гіпокапнія, рівень оксигемоглобіну нормальний або трохи знижується; декомпенсована — рівень оксигемоглобіну нижче за 93 %.

Ступінь гіпоксемії ми оцінювали за показником насиченості крові киснем: помірний ступінь — рівень оксигемоглобіну становить 92–86 %; виражений ступінь — 85–75 %; різкий — менше 75 %.

Також ми оцінювали рівень насичення крові CO_2 . Виділяли такі стани: нормокапнія ($PaCO_2$ 35–45 мм рт.ст.), гіпокапнія (менше 35 мм рт.ст.) або гіперкапнія (більше 45 мм рт.ст.). Останній випадок розцінювали як тотальну дихальну недостатність (ДН). Критерії оцінки ступеня дихальної недостатності представлені в табл. 1.

Таблиця 1. Критерії оцінки ступеня дихальної недостатності (мм рт.ст.)

Стан	pCO_2	pO_2
Норма	35–45	80–100
Компенсована ДН	46–55	79–65
Субкомпенсована	56–65	64–55
Декомпенсована	70–80	54–45
Гіперкапнічна кома	90–130	44–35

Ступінь гіперкапнії ми розцінювали як помірний ($PaCO_2$ менше 50 мм рт.ст.), виражений ($PaCO_2$ 50–70 мм рт.ст.) та різкий ($PaCO_2$ більше 70 мм рт.ст.).

Як дихальні, так і метаболічні порушення крові оцінювали щодо змін рН, парціального тиску вуглекислого газу та концентрації надлишку основ (ВЕ).

Отримані результати оцінювалися таким чином. Метаболічні порушення: компенсований метаболічний ацидоз — величини рН у нормі, зменшення показника ВЕ; декомпенсований метаболічний ацидоз — зменшення рН і показника ВЕ; компенсований метаболічний алкалоз — величина рН у нормі, збільшення показника ВЕ; декомпенсований метаболічний алкалоз — збільшення величини рН та показника ВЕ.

Дихальні порушення: компенсований дихальний ацидоз — pCO_2 більше за норму, величина рН у нормі; декомпенсований дихальний ацидоз — рН знижений, pCO_2 вище за норму; компенсований дихальний алкалоз — величина рН у нормі, pCO_2 нижче норми; декомпенсований дихальний алкалоз — величина рН вище за норму, pCO_2 нижче за норму.

Кількісні показники, які ми використовуємо для трактування отриманих результатів кислотно-лужного складу крові, представлені у табл. 2.

Зміни газового складу та КЛР крові у хворих зі стенозом гортані та трахеї. Результати обстеження хворих з хронічним рубцевим стенозом трахеї. Стеноз I ступеня був виявлений у 5 хворих, II ступеня — у 26, III ступеня — у 15 хворих, у асфіксії перебувало 2 хворих. Хворі основної групи дослідження за ступенем проявів ДН залежно від показників газового складу крові розподілялися таким чином: компенсована ДН була присутня у 5 хворих, субкомпенсована — у 18, декомпенсована — у 12 хворих. ДН була відсутня у 13 хворих. Кислотно-лужна рівновага (КЛР) у хворих з постінтубаційним стенозом гортані та трахеї змінювалася таким чином: декомпенсований дихальний ацидоз був у 7 пацієнтів, декомпенсований дихальний алкалоз — у 6, компенсований метаболічний ацидоз — у 7, компенсований метаболічний алкалоз — у 14, декомпенсований метаболічний алкалоз — у 1 пацієнта. Зміни КЛР були відсутні у 13 пацієнтів.

У 12 хворих кров на дослідження газового складу та кислотно-лужної рівноваги було взято на операційному столі. Ці хворі надходили у стадії декомпенсації хронічного рубцевого стенозу гортані та трахеї. Хворим проводилася термінова трахеостомія чи ретрахеостомія. Особливістю клінічного перебігу у цій групі хворих було те, що декомпенсація наставала різко. За клінічними даними було відзначено виражений ступінь ДН. Клінічні прояви були такими: задишка змішаного характеру, ЧДР доходила до 28 за хвилину, синюшність шкірних покривів (акроціаноз, тотальний ціаноз), вегетативні прояви — серцебиття, різниця між ЧСС та ЧДР становила більш ніж 1 : 4, підвищена вологість шкірних покривів, вимушене положення хворого (іноді трахеостомію хворому доводилося проводити у сидячому положенні), виражене психомоторне збудження. У крові відзначалося підвищення парціального тиску O_2 (іноді значне), у частини хворих відзначалася гіперкапнія, у частини була гіпокапнія через альвеолярну гіповентиляцію. Така дисоціація між клінічними проявами та показниками газового та кислотно-лужного складу крові характерна для декомпенсації стенотичного процесу.

Динаміка показників газового та кислотно-лужного стану артеріальної та венозної крові у хворих з хронічним рубцевим постінтубаційним стенозом гортані та трахеї у стадії декомпенсації до операції (аналіз брали на операційному столі), на першу добу після операції (відновлення прохідності дихальних шляхів), у віддаленому періоді представлена у табл. 3.

Як видно з таблиці, до операції у хворих було виявлено гіпероксію та гіперкапнію. Напруга вуглекислоти у артеріальній та венозній крові була практично однаковою, відзначалися також кислотно-лужні зрушення, частіше у бік

Таблиця 2. Кількісні зміни кислотно-основного стану крові

Показник	Норма	Респіраторний ацидоз	Метаболічний ацидоз	Респіраторний алкалоз	Метаболічний алкалоз
рН	7,35–7,45	< 7,35	< 7,35	> 7,450	> 7,450
ВЕ, моль	0,0 ± 2,3	0,0 ± 2,3	< -2,3	± 2,3	> 2,3
$paCO_2$, мм рт.ст.	35–45	> 45	35–45	< 35	35–45

Таблиця 3. Усереднені показники газового та кислотно-лужного складу крові у хворих з постінтубаційним стенозом гортані та трахеї (M ± t)

Досліджувані показники		До операції	У ранньому післяопер. періоді	Віддалений період
pH	а	7,405 ± 0,03	7,447 ± 0,03	7,454 ± 0,03
	в	7,381 ± 0,03	7,333 ± 0,03	7,365 ± 0,03
pCO ₂ , ммоль/л	а	52,0 ± 5,2	35,6 ± 2,0	31,8 ± 4,0
	в	54,4 ± 4,8	53,3 ± 4,7	45,5 ± 4,8
pO ₂ , ммоль/л	а	159,9 ± 12,0	71,5 ± 7,5	84,3 ± 7,1
	в	47,5 ± 5,2	16,2 ± 5,0	26,2 ± 5,0
BE, ммоль/л	а	+ 6,9 ± 1,3	+ 1,6 ± 0,8	0,1 ± 2,1
	в	+ 6,6 ± 4,1	+ 2,4 ± 3,0	0,9 ± 5,0
Sat, %	а	99,4 ± 8,5	94,9 ± 7,2	97,0 ± 7,1
	в	81,2 ± 4,7	19Д ± 4,6	45,6 ± 2,1

метаболического ацидозу. У післяопераційному періоді була тенденція до зменшення показників нижче нормальних. У віддаленому періоді показники наближалися до норми.

У хворих з постінтубаційним стенозом гортані та трахеї показники насичення крові киснем були знижені, особливо страждала оксигенація венозної крові. Це пояснюється роботою компенсаторного механізму шунта для підтримки нормальних цифр оксигенації артеріальної крові.

Функцію зовнішнього дихання (ФЗД) досліджували у 22 хворих із хронічним компенсованим стенозом гортані та трахеї (звуження дихального шляху відповідало I–III ступеню) у доопераційному періоді та після проведеного лікування.

У хворих з декомпенсованим стенозом гортані та трахеї досліджувати ФЗД до операції було неможливо внаслідок наростання дихальної недостатності. Таким хворим проводилась термінова чи екстрена трахеостомія. Під час дослідження показників функції зовнішнього дихання виявлено обструкцію дихальних шляхів.

При стенозі I ступеня, коли було звуження просвіту трахеї до 1/3 діаметра або розмір голосової щілини становив не менше 6–7 мм, показники ФЗД, як правило, відповідали нормі.

У хворих до початку проведеного лікування виявили порушення вентиляції легень за типом стабільної обструкції дихальних шляхів помірної або значної тяжкості. Отримані дані обробляли за допомогою таблиць градацій норми та градацій відхилення показників зовнішнього дихання від норми.

Аналізуючи комплекс показників ФЗД у обстежуваних хворих, ми виявили зниження як абсолютних, так і відносних величин. Найчастіше це свідчить про погану

кооперацію хворого та систем апарата вентиляції, коли відбувається витік повітря під час форсованого видиху. Це пояснюється наявністю трахеостомії у наших хворих та неможливістю її повного герметичного закриття під час обстеження. Повторне дослідження ФЗД проводили через 6 місяців після ушивання трахеального дефекту у хворих, які перенесли етапне хірургічне лікування, та через 3 місяці після декануляції пацієнтів, яким було проведено комплексну симптоматичну терапію. При цьому у всіх хворих відмічено покращення показників ФЗД. Усереднені показники ФЗД у хворих із компенсованим стенозом гортані та трахеї до та після проведеного лікування (після відновлення просвіту дихального шляху) представлені у табл. 4.

Як видно із табл. 4, у хворих було зниження практично всіх досліджуваних показників. Найбільш значно були знижені об'ємно-швидкісні показники FEV1 та PEF. Індекс Тіфно залишався або нормальним, або виявлялося його помірне зниження.

При стенозі дихальних шляхів на зміну зовнішнього дихання негайно реагує серцево-судинна система, цьому сприяє зміна pCO₂ крові. Стабілізація обміну O₂ та CO₂ здійснюється двома механізмами: підвищується середній артеріальний тиск (це відображає перфузійний тиск) та збільшується частота серцевих скорочень. Ці два фактори зумовлюють підвищену роботу серця та, як наслідок, збільшення серцевого індексу, що призводить до розвитку гіпертрофії міокарда.

При аналізі електрокардіограм обстежених нами хворих виявлено такі зміни. Практично у всіх хворих відзначалося порушення ритму — тахікардія або брадикардія. У групі з хронічним рубцевим постінтубаційним стенозом гортані та трахеї на ЕКГ були виявлені такі зміни: синусо-

Таблиця 4. Показники ФЗД у хворих із хронічним компенсованим стенозом гортані та трахеї до та після лікування (M ± t)

Показники	Нормальні значення	Середні значення до лікування, %	Середні значення після лікування, %
VC (життєва ємність легень)	> 90	72,0 ± 13,0	90,0 ± 7,0
FEV1 (об'єм форсованого видиху)	> 85	65,3 ± 11,2	98,5 ± 8,4
FEV1/VC (індекс Тіфно)	> 70	88,2 ± 11,0	99,3 ± 8,0
MEF50/MIF50 (співвідношення об'ємних швидкостей вдиху та видиху)	0,9 ± 0,3	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,3
PEF (пікова об'ємна швидкість)	> 70	38,8 ± 10,2	77,9 ± 5,0

ва тахікардія, синусова брадикардія, порушення провідності, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, зміна положення електричної осі серця, зміна та перевантаження міокарда лівого шлуночка. У 7 хворих молодого віку (від 17 до 26 років), які перенесли тривалу ШВЛ з подальшим розвитком постінтубаційного стенозу, при декомпенсації стану (ЕКГ знімали під час надходження) зазначалися порушення ритму (блокади), констатувався синдром ранньої реполяризації шлуночків. Під час контрольного дослідження порушення провідності не зазначалося.

Порушення ритму відзначалося у 24 хворих цієї групи (брадикардія, тахікардія), порушення провідності — у 10 хворих (блокада ніжок пучка Гіса, порушення ранньої реполяризації), гіпертрофія та ознаки перевантаження серцевого м'яза — у 12 хворих.

Гіпертрофія лівих відділів серця при стенозі гортані та трахеї зумовлена звуженням просвіту дихального шляху, що призводить до збільшення частоти дихальних рухів (задишки), в результаті чого збільшується швидкість легеневого кровотоку та зменшується час контакту крові із альвеолярною мембраною. Ці зміни призводять до того, що збільшується обсяг вигнаної крові з легеневого кровотоку у системний і, отже, збільшується об'єм крові у системній циркуляції. При цьому збільшується навантаження на ліві відділи серця з наступною їх гіпертрофією. Порушення провідності пояснюються також підвищенням навантаження на серцевий м'яз та розвитком локальної ішемії.

Відмічено зміни на електроенцефалограмі у хворих на стеноз гортані та трахеї. Як уже говорилося вище, ЕЕГ не є специфічним методом діагностики. Ми проводили дослідження хворим усіх досліджених груп за загальноприйнятою методикою. Усього обстежено 58 хворих. Отримані результати були ідентичними. Були виявлені такі зміни: загально мозкові зміни — від виражених до помірних, залученість мезенцефальних структур на тлі функціональних проб, залученість стовбурових структур на тлі гіпервентиляції.

Також виявлялося зниження порога судомної активності кори головного мозку. Ці зміни були відзначені у 4 хворих з субкомпенсованим стенозом гортані та трахеї. Під час контрольного дослідження через 3–6 місяців зниження порога судомної активності вже не було.

Ми порівнювали показники ЕЕГ у наших хворих та у хворих без стенозу дихальних шляхів, які перебувають на самостійному диханні. Результати досліджень були схожими. Зниження порога судомної активності кори головного мозку виявлялися у хворих з гострою черепно-мозковою травмою та епілепсією. Більш детально зміни показників представлені у табл. 5.

Таким чином, показники ЕЕГ не можна віднести до специфічних ознак стенозу гортані та трахеї. Виявлення зниження порога судомної готовності можна розцінити як вплив гострої гіпоксії, коли ще не увімкнулися компенсаторні механізми.

Обговорення

Хворі пред'являли скарги на появу задишки різного ступеня вираженості, захриплість, мокротиння, що важко евакуюється. Стридор при рубцевому стенозі трахеї,

Таблиця 5. Показники ЕЕГ у хворих зі стенозом гортані та трахеї (n = 60)

Показники	Кількість спостережень, n (%)
Загально мозкові зміни різного ступеня	58 (96,7)
Залученість мезенцефальних структур на тлі функціональних проб	40 (66,7)
Залученість стовбурових структур на фоні гіпервентиляції	20 (33,4)
Зниження порога судомної активності кори головного мозку	5 (8,3)

як правило, був змішаним. Вираженість клінічної картини залежала від ступеня звуження трахеї. Так, за I–II ступеня звуження утруднення дихання виникали тільки при фізичному навантаженні, а за III–IV пацієнти мали стридорозне дихання навіть у спокої.

У разі локалізації патологічного процесу у шийному відділі трахеї переважає інспіраторний компонент, тоді як при стенозі грудного відділу трахеї або за наявності трахеомалії — експіраторний [4, 5].

При об'єктивному огляді стан хворого навіть за компенсації стенозу трахеї був нестабільний, оскільки асфіксія може наставати при obturaції збереженого просвіту бронхіальним секретом. Дихання здійснювалося за участю допоміжних м'язів, положення хворого зазвичай було вимушеним. Також зазначалося втягування податливих м'язів шиї та грудної клітки та привертав увагу кашель з металевим відтінком і утруднене відкашлювання мокротиння. Ми спостерігали інспіраторну задишку, стридорозне поверхнєве дихання, ціаноз і порушення серцевої діяльності.

Найчастішим симптомом трахеомалії був експіраторний стридор, що супроводжувався респіраторними нападами та ціанозом, які посилюються під час навантажень. Такі симптоми найчастіше виникали протягом 1–6 тижнів після екстубації, оскільки за цей час відбувається формування рубцевої тканини у стінці трахеї з подальшим звуженням її просвіту.

Зменшення ЖЄЛ та швидкісних показників форсованого дихання дозволяє діагностувати звуження трахеї I ступеня, а також орієнтовно визначити рівень стенозу трахеї [6, 7].

Однак через суттєву зміну бронхіального опору вірогідний зв'язок між цими показниками та ступенем звуження трахеї виявити неможливо [8–10].

Вкрай незручним видається дослідження у пацієнтів із функціонуючою трахеостомою, тому показники функції зовнішнього дихання краще досліджувати у хворих, які перебувають на реабілітації після відновлення просвіту трахеї [11, 12].

Отримані результати проведеного дослідження констатують наявність постстенозних змін практично у всіх обстежених нами хворих. Найбільш вираженими були зміни в газовому та кислотно-лужному складі крові. Гіпероксія та гіперкапнія в артеріальній крові поєднувалася з вираженими клінічними проявами [13–15]. Для цієї групи характерна клініко-лабораторна дисоціація. У ранньому післяопераційному періоді гіпероксія

змінювалася гіпоксемією, іноді досить вираженою [16]. Під час контролю у віддаленому періоді виявлено, що показники нормалізувалися, хоча іноді вони залишалися дещо зниженими.

Функціональна діагностика зовнішнього дихання (ФЗД) включає набір тестів, що дозволяють виявити й оцінити стан механічних властивостей системи зовнішнього дихання, ступінь порушень основних механізмів газообміну — вентиляції, дифузії, перфузії, узгодженості вентиляції з кровотоком, а також газообмін загалом [17, 18].

Ці тести застосовували у діагностиці захворювань, дихальної недостатності, при контролі за проведенням лікуванням, для оцінки ризику можливих легеневих ускладнень при хірургічних утручаннях [19]. Дослідження функції зовнішнього дихання необхідне у пацієнтів із стенозами трахеї та гортані, зокрема і мембранозними чи пухлинними. У частини пацієнтів із цією патологією дихальна недостатність може мати прихований характер, а її виявлення визначає тактику лікування [20].

За допомогою ФЗД було відзначено зниження практично всіх досліджуваних показників за обструктивним типом. На фоні лікування відзначалася позитивна динаміка, хоча до цих показників слід ставитися критично, обов'язково порівнюючи їх із клінічною картиною.

Аналізуючи отримані результати, важливо зазначити, що в оцінці ступеня тяжкості порушення дихальної функції у хворих на стеноз гортані та трахеї до лікування результати дослідження ФЗД є досить-таки сумнівними. По-перше, одержувана крива «потік — обсяг» передбачувана, оскільки її форма надто характерна для даної патології. По-друге, у хворих з трахеостомою неможливо досягти повної герметичності в системі «хворий — апарат вентиляції», а отже, уникнути витoku повітря, тому ступінь тяжкості дихальної недостатності виходить завищеним. По-третє, для подібного роду хворих дослідження ФЗД є фізично важким випробуванням, що також впливає на результати дослідження. Водночас дослідження ФЗД у динаміці дуже цінне під час оцінки ефективності проведеного лікування.

Також було виявлено зміни показників ЕКГ та ЕЕГ. Електрокардіографічно більш виражені зміни були у хворих без особливої тенденції до нормалізації. У хворих з постінтубаційним стенозом гортані та трахеї при декомпенсації відзначалися тимчасові порушення провідності. Аритмія була відзначена практично в усіх хворих. На ЕЕГ виявлялися загальнономозкові зміни, залученість різних мозкових структур, зміна порогу судомної готовності.

Висновки

Стеноз гортані та трахеї спричиняє зміни газового та кислотно-лужного складу крові різної інтенсивності. Зниження насиченості крові O_2 , особливо протягом тривалого часу, не може не позначитися на роботі органів з підвищеним споживанням енергії. Це робить очевидним комплексний підхід до лікування цих хворих. Лікування має бути спрямоване не тільки на відновлення прохідності дихальних шляхів, а й на підтримку всього організму.

Для підвищення ефективності хірургічної та медикаментозної реабілітації хворих зі стенозом гортані та шийного відділу трахеї необхідний викладений комплекс досліджень, який дозволить обґрунтувати патогенетичне лікування таких хворих.

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

Внесок авторів. Бойко В.В. — розробка дизайну дослідження, остаточне резюмування статті; Кришак В.В. — розробка дизайну дослідження, збір та обробка даних пацієнтів, написання статті; Сочнева А.Л., Ткаченко В.В. — збір та обробка даних пацієнтів, написання статті.

Список літератури

1. Aydogmus U, Kis A, Ugurlu E. Superior Strategy in Benign Tracheal Stenosis Treatment: Surgery or Endoscopy? *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2021;69(8):756-763. PMID: 32886930. DOI: 10.1055/s-0040-1715435.
2. Sun K, Zhang H, Zhang W, Cheng Y, Wang G. Long-term prognostic factors of clinical success after interventional bronchoscopy in patients with scarring central airway stenosis. *BMC Pulm Med.* 2021 Mar 1;21(1):73. doi: 10.1186/s12890-021-01434-5. PMID: 33648488; PMCID: PMC7923499.
3. Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, Doblare G, Ortiz-Comino R, Hogarth DK. Central Airway Obstruction: Benign Strictures, Tracheobronchomalacia, and Malignancy-related Obstruction. *Chest.* 2016 Aug;150(2):426-41. doi: 10.1016/j.chest.2016.02.001. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26874192.
4. Zuo T, Gao Zh, Chen Zn, et al. Surgical Management of 48 Patients with Retrosternal Goiter and Tracheal Stenosis: A Retrospective Clinical Study from a Single Surgical Center *Med Sci Monit.* 2022;28:e936637. doi: 10.12659/MSM.936637.
5. Crowley C, Birchall M, Seifalian AM. Trachea transplantation: from laboratory to patient. *J Tissue Eng Regen Med.* 2015 Apr;9(4):357-67. doi: 10.1002/term.1847. PMID: 26052583.
6. Kim SS, Khalpey Z, Hsu C, Little AG. Changes in Tracheostomy- and Intubation-Related Tracheal Stenosis: Implications for Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2017 Sep;104(3):964-970. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.03.063. Epub 2017 Jun 13. PMID: 28619544.
7. Özgül MA, Gül Ş, Çetinkaya E, Turan D, Kırkıl G, Uğur Chousein EG, Tanrıverdi E, Özgül G. Our eight years experience in postintubation/posttracheostomy tracheal stenosis. *Tuberk Toraks* 2019;67(1):55-62. PMID: 31130136. DOI: 10.5578/tt.68188.
8. Dixit R, Shah NS, Goyal M, et al. Diagnostic evaluation of mediastinal lesions: analysis of 144 cases. *Lung India.* 2017;34(4):341-348. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_311_16. PMCID: PMC5504891. PMID: 28671165.
9. Ma H, Brooks JA, Iwata AJ, Li P, Zhong Q, Fang J, Randolph GW. Benign Intratracheal Thyroid: A Systematic Review of 43 Cases with Five New Case Reports. *Laryngoscope.* 2021 Sep;131(9):E2609-E2617. doi: 10.1002/lary.29678. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34184770; PMCID: PMC8457119.
10. Misaki M, Kawakita N, Hara T, Yamagami H, Takeuchi T, Miyamoto N, Sakamoto S, et al. Silicone stent placement for tracheal stenosis induced by a giant goiter due to Graves' disease: a case report. *Gland Surg.* 2024 Apr 29;13(4):578-583. doi: 10.21037/gs-23-499. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38720672; PMCID: PMC11074657.

11. Schuster-Bruce J, Sargent P, Madden B, Ofo E, Allin D. A systematic review of endotracheal stenting in patients with locally advanced thyroid cancer. *Clin Otolaryngol.* 2022 May;47(3):414-423. doi: 10.1111/coa.13923. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35218682.
12. Tsutsui H, Kubota M, Yamada M, Suzuki A, Usuda J, Shibuya H, Miyajima K, et al. Airway stenting for the treatment of laryngotracheal stenosis secondary to thyroid cancer. *Respiology.* 2008 Sep;13(5):632-8. doi: 10.1111/j.1440-1843.2008.01309.x. Epub 2008 May 29. PMID: 18513246.
13. Ling Y, Zhao J, Zhao Y, Li K, Wang Y, Kang H. Role of intra-operative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve in thyroid and parathyroid surgery. *J Int Med Res.* 2020 Sep;48(9):300060520952646. doi: 10.1177/0300060520952646. PMID: 32961083; PMCID: PMC7513400.
14. Palamarchuk V, Smolyar V, Tovkay O, Kuts V. Analysis of some prognostic factors significance for medullary thyroid cancer metastasis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022;18(1):4-11. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.1.2022.1139>.
15. Sochnieva AL. Optimum duration of percutaneous transhepatic cholangiodrainage in common bile duct diseases complicated by obstructive jaundice. *Wiad Lek.* 2020;73(9 cz. 2):1915-1925. PMID: 33148834.
16. Feng YG, Tao SL, Mei LY, Dai FQ, Tan QY, Wang RW, Zhou JH, Deng B. Surgical treatment of severe benign tracheal stenosis. *J Cardiothorac Surg.* 2023 Oct 14;18(1):293. doi: 10.1186/s13019-023-02369-0. PMID: 37833733; PMCID: PMC10576339.
17. Kusunoki T, Homma H, Kidokoro Y, Yoshikawa A, Tanaka K, Kubo S, Wada R, Ikeda K. Tracheal stenosis and recurrent nerve paralysis due to thyroid malignant lymphoma with huge chronic thyroiditis. *Clin Pract.* 2020 Oct 16;10(4):1276. doi: 10.4081/cp.2020.1276. PMID: 33117516; PMCID: PMC7579741.
18. Scherl S, Alon EE, Karle WE, Clain JB, Khorsandi A, Urken ML. Rare tracheal tumors and lesions initially diagnosed as isolated differentiated thyroid cancers. *Thyroid.* 2013 Jan;23(1):79-83. doi: 10.1089/thy.2012.0192. PMID: 23072609.
19. Kather D, Steinack C, Franzen DP. Endoscopic treatment of benign tracheal stenosis: a single-centre study. *Swiss Med Wkly.* 2024 Jun 17;154:3363. doi: 10.57187/s.3363. PMID: 38885613.
20. Siciliani A, Rendina EA, Ibrahim M. State of the art in tracheal surgery: a brief literature review. *Multidiscip Respir Med.* 2018;13:34. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0147-2>.

Отримано/Received 23.09.2024

Рецензовано/Revised 25.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 29.11.2024 ■

Information about authors

Valeriy Boyko, Academician of NAMSU, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: igusurg@ukr.net, vv.boiko@knmu.edu.ua; Director of the V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9274-2153>, <https://orcid.org/0000-0002-3455-9705>

Vasyl Kritsak, PhD in Medicine, Head of the Department of Surgery, Normal and Topographic Anatomy, Medical Institute, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: kritsakvv@gmail.com; Surgeon, Department of Thoraco-Abdominal Surgery, V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-3712-6235>

Anastasiya Sochnieva, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery, Normal and Topographic Anatomy, Medical Institute, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: sochnivanastya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0106-5247>

Volodymyr Tkachenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery, Normal and Topographic Anatomy, Medical Institute, Medical Director of the University Clinic, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: volodya55@yahoo.com; Surgeon, Department of Thoraco-Abdominal Surgery, V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0004-5194-4340>

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. V.V. Boyko — development of research design, final summary of the article; V.V. Kritsak — development of research design, collection and processing of patient data, writing of the article; A.L. Sochnieva — collecting and processing patient data, writing an article; V.V. Tkachenko — collecting and processing patient data, writing an article.

V.V. Boyko^{1,2}, V.V. Kritsak^{2,3}, A.L. Sochnieva³, V.V. Tkachenko^{2,3}

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of the NAMSU, Kharkiv, Ukraine

³ Medical Institute, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine

Methods for assessing manifestations of respiratory failure in patients with laryngeal and tracheal compression syndrome caused by thyroid diseases and cicatricial tracheal stenosis

Abstract. Background. Tracheal compression syndrome is one of the most severe complications of thyroid diseases and cicatricial tracheal stenosis, which is accompanied by respiratory failure. To assess the state of external respiratory function, standard research methods are used such as spirometry, pneumotachometry, and body plethysmography. Objective criteria for respiratory failure are indicators of changes in blood gas composition and acid-base balance. However, these methods can only be considered as auxiliary in the diagnosis of tracheal stenosis. Methods for assessing the degree of respiratory failure in this severe pathology have not been studied sufficiently. The purpose is to study methods for assessing the manifestations of respiratory failure in patients with laryngeal and tracheal compression syndrome caused by thyroid diseases and cicatricial tracheal stenosis. **Materials and methods.** The study included 272 patients with laryngeal and tracheal compression stenosis caused by cicatricial tracheal stenosis: 105 with cicatricial tracheal stenosis and 167 with thyroid diseases. All participants

were admitted to the clinic as emergencies and operated for urgent indications for tracheal compression syndrome at the V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of the NAMSU. The study was conducted in 2018–2024. **Results.** Laryngeal and tracheal stenosis primarily causes changes in the blood gas composition and acid-base balance of varying intensity. A decrease in blood O₂ saturation, especially over an extended period, inevitably affects the functioning of organs with high energy consumption. This makes a comprehensive approach to the treatment of such patients obvious. Therapy should be aimed not only at restoring airway patency, but also at supporting the entire body. **Conclusions.** To increase the effectiveness of surgical and medical rehabilitation of patients with laryngeal and cervical tracheal stenosis, the outlined set of studies is necessary, which will allow substantiating the pathogenetic treatment of such patients.

Keywords: respiratory failure; laryngeal and tracheal compression syndrome; cicatricial tracheal stenosis; thyroid disease

Yu. Ye. Rohovyi¹, O. V. Bilookyi¹, O. H. Ushenko², V. V. Bilookyi¹¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine² Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine

Pathophysiology of tumor progression and possibilities of using polarization biomedical optics methods in the diagnosis of papillary thyroid cancer

Abstract. Background. Clinical diagnosis of papillary thyroid cancer usually occurs at the stage of tumor progression accompanied by intensive processes of growth, invasion, formation of blood vessels to provide blood supply to the tumor, the structure and quantitative changes of which can be more informatively accurately assessed by polarization biomedical optics. The purpose of the study was to substantiate the possibility of using polarization biomedical optics methods in the diagnosis of papillary thyroid cancer based on the principles of comprehensiveness and integrated pathophysiology. **Materials and methods.** Two groups of patients were studied: the control group — healthy donors ($n = 51$), the experimental group — patients with papillary thyroid cancer ($n = 51$) who underwent a puncture biopsy of the thyroid gland for diagnostic purposes using the fundamental idea of polarization biomedical optics with two analytical approaches — statistical and topographic (multifractal). Instrumental laser methods were used: polarization, interference, digital holographic. The statistical parameters of polarization azimuth maps, polarization azimuth of phase and multifractal spectra of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy from patients with papillary cancer were quantitatively evaluated with the determination of average, dispersion, asymmetry and excess. The significance of differences compared to the control, taken as 100 % was assessed using the Student's parametric test ($p < 0.05$). **Results.** A significant increase in the asymmetry and excess of the polarization azimuth, a significant inhibition of the average polarization azimuth of phase digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy from patients with papillary cancer, a significant increase in the asymmetry and excess of phase digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy from patients with papillary cancer were revealed. A significant increase in dispersion and a probable decrease in the asymmetry and excess of multifractal spectra of polarization azimuth maps of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy in patients with papillary cancer were shown. **Conclusions.** A significant increase in the biophysical optical parameters of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy of patients with papillary cancer was found due to increased growth of connective tissue around transformed T thyrocytes and blood vessels to provide their nutrition. A probable inhibition of the average azimuth of polarization of phase digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy of patients with papillary cancer and a probable decrease in the asymmetry and excess of multifractal spectra of polarization azimuth maps of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy of patients with papillary cancer are caused by papillary proliferation of transformed T thyrocytes as an amorphous component in patients with papillary cancer as a result of activation of tumor progression with intensive processes of growth, invasion, and formation of blood vessels to provide blood supply to the tumor.

Keywords: tumor progression; papillary cancer; thyroid gland; polarization optics; integrative comprehensive pathophysiological analysis

Introduction

It is known that a tumor, as a typical pathological process, is characterized by unlimited, unregulated tissue growth, unrelated to the overall structure of the affected organ and its functions, avoiding apoptosis, independence from growth factors, insensitivity to anti-growth signals, tissue invasion and metastases, lack of a Hayflick division limit, and enhanced angiogenesis [1].

There are three stages in carcinogenesis: initiation (cell transformation), promotion (the transformed cell receives a stimulus to multiply, the tumor begins to grow) and tumor progression. Tumor progression is a qualitative change in the properties of a tumor, which becomes more and more malignant. There are two periods of tumor development. The first is the period from the appearance of a single tumor cell to the formation of a tumor containing 10^9 cells. This requires 30 doublings, i.e. 90 days. The weight of such a tumor is approximately 1 g. This is the smallest tumor that can be detected in the body using modern research methods [2]. The second period is the period during which the number of cells in the tumor increases from 10^9 to 10^{12} . This requires only 10 doublings, i.e. 30 days. The tumor weight at the end of the second period can be about 1 kg — this is the largest possible malignant tumor that is still compatible with life. The maximum distance of tumor cells from the lumen of blood vessels cannot be more than 1–2 mm, if the distance exceeds this value, the tumor cells die [3, 4]. Therefore, as a rule, blood vessels intensively grow into a malignant tumor. This is due to the fact that tumor cells release the so-called angiogenetic factor (angiogenin), which stimulates the growth of capillaries and the proliferation of endothelial cells [5].

Tumor progression is actually a transition from the first to the second period, which is manifested clinically and allows to assess the diagnostic value of biophysical methods. The biophysical model analysis of the optical properties of native histological sections of the thyroid gland is based on the results of laser polarimetric studies of the morphological structure of thyroid tissue, which is a two-component amorphous-anisotropic matrix [6, 7].

The amorphous component (parenchyma formed by epithelial tissue — thyrocytes) is polarization inactive and does

not change the polarization state of the laser irradiating beam [8]. The anisotropic or crystalline component (optically active globulin protein complexes — follicles filled with a colloid of thyroglobulin proteins) forms coordinately distributed rotations of the polarization plane or polarization azimuth map [9]. The polycrystalline component of connective tissue in the parenchyma — fibrillar protein networks of connective tissue — has structural optical anisotropy or birefringence, which is determined by the concentration and spatial-angular organization of supramolecular protein fibrillar networks and depends on their coordinate distribution in the volume of the thyroid tissue sample.

The aim of this study is to substantiate the possibility of using polarization biomedical optics methods in the diagnosis of papillary thyroid cancer based on the use of an integrative complex pathophysiological analysis of the period of intensive growth — tumor progression.

Materials and methods

Two groups of patients were studied: the control group — healthy donors (51 patients), the experimental group — patients with papillary thyroid cancer (51 patients) who underwent thyroid fine needle aspiration biopsy for diagnostic purposes.

To implement the fundamental idea of polarization biomedical optics, two analytical approaches were used: statistical and topographic (fractal). The statistical approach made it possible to objectively evaluate the distribution of random values of the polarization azimuth of digital microscopic images of thyroid tissue preparations without taking into account their coordinate (topographic) structure. The multifractal approach made it possible to objectively evaluate the coordinate (topographic) structure of the distribution of random values of the polarization azimuth of digital microscopic images of thyroid tissue preparations.

Instrumental laser methods were used: polarization, interference, and digital holographic. To summarize polarization interferometry, we used the scheme of stacked polarimetric mapping based on the Mach-Zehnder interferometer [10, 11], which is shown in Fig. 1.

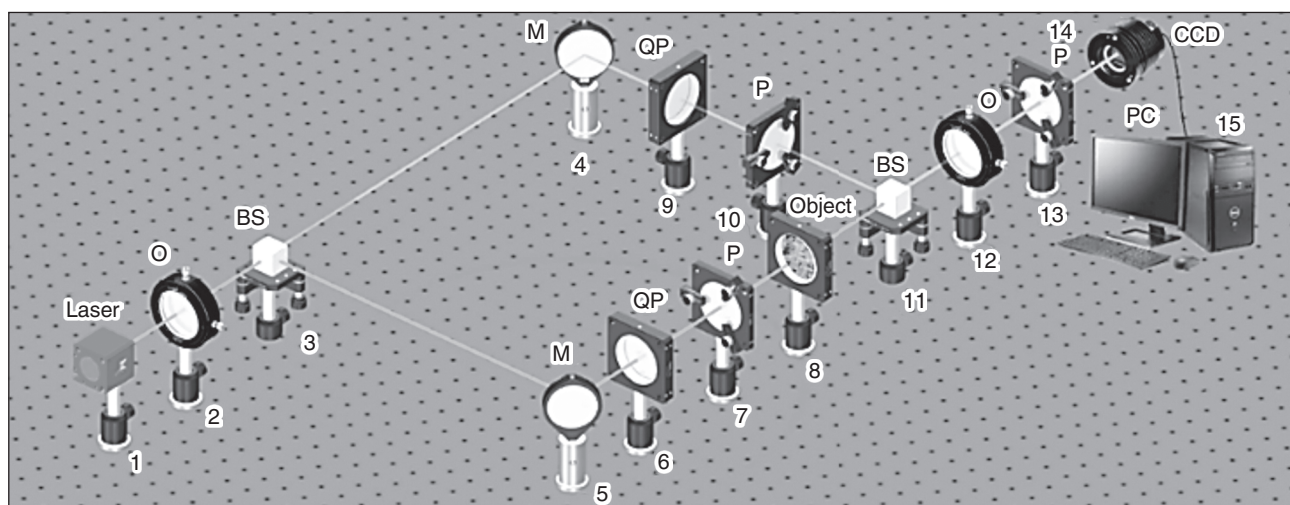


Figure 1. Optical scheme of polarization-interference mapping of Stokes vector parameters: 1 — He-Ne laser; 2 — collimator (O); 3, 11 — beam splitters (BS); 4, 5 — mirrors (M); 6, 9 — quarter wave plates (QP); 7, 10, 13 — polarizers (P); 8 — object of study; 12 — polarizing lens (O); 14 — digital camera (CCD); 15 — personal computer (PC) [10]

The purpose of the polarization method was to experimentally detect the coordinate (m, n) distributions (maps) of the azimuth $\alpha(m, n)$ of polarization from the classical light digital microscopic image $I(m, n)$ of a native histological section of thyroid tissue biopsy. The methodology of the polarization method consisted in irradiating samples of native histological sections of thyroid biopsy with laser radiation. Due to the different absorption in the plane of thyroid gland preparations, a coordinate (m, n) distribution of the intensity value $I(m, n)$ of the transmitted radiation or a classical light image was formed. This image was magnified with a microscopic lens and projected into the plane of the photosensitive pixels of a digital CCD camera, which recorded it as a set of coordinate digital intensity distribution values.

In order to extract polarization maps of the azimuth $\alpha(m, n)$ polarization from the obtained digital microscopic image, a linear polarizer-analyzer was placed in front of the CCD camera. The transmission axis of the polarizer-analyzer was rotated by an angle θ in the range from 0 to π . Within each individual pixel of the digital CCD camera, zero intensity values and the corresponding angles of rotation of the transmission axis of the polarizer-analyzer were recorded by computer. The resulting coordinate distribution $I(\theta, m, n) = 0$ was fed into the computer interface and algorithmically processed to determine the maps of polarization azimuths $\alpha(m, n)$ [12, 13].

The purpose of the interference method was to experimentally obtain the coordinate phase distribution $\delta(m, n)$ from the classical light digital microscopic image $I(m, n)$ of a native histological section of thyroid tissue biopsy. The methodology of the interference method was to use an optical laser interferometer platform. With the help of a 50% light splitter, the laser beam was divided into two beams — irradiating and reference. A rotating mirror was used to direct the irradiating beam to the thyroid specimen under study. The image of the preparation was projected by a micro-lens into the plane of the photosensitive pixels of the digital camera. The second rotating mirror directed the reference coherent wave into the plane of the microscopic image of the test sample. Thus, an interference pattern of the microscopic image was formed, which was recorded by a set of pixels of a digital CCD camera. The resulting digital interference distribution was algorithmically processed and on this basis the coordinate distribution of phase shifts $\delta(m, n)$ of laser oscillations at the points of the microscopic image of the thyroid preparation was reproduced [14, 15].

To objectively evaluate the coordinate distributions of random values of the polarization azimuth, we synthesize the scale-selective wavelet and scale-self-similar fractal analysis. The wavelet analysis is an analog of a “mathematical microscope” that allowed us to estimate the coordinate distributions of different scale domains of polarization maps. This goal was achieved by computer scanning with a certain specialized wavelet function with a variable scale along the lines of coordinate distributions of azimuth $\alpha(m, n)$, $\alpha(\vartheta_k, m, n)$ of the polarization of a digital microscopic image. As a result, the distributions of wavelet coefficients were determined, the amplitude of which characterized the degree of correlation between the half-width of

the wavelet function and the size of the polarization domain [16, 17]. The statistical parameters of polarization azimuth maps, polarization azimuth of phase and multifractal spectra of polarization azimuth maps of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy of patients with papillary cancer were quantitatively determined and evaluated: average, dispersion, asymmetry and excess [10, 11]. The significance of differences compared to the control, taken as 100 %, was determined using the Student’s parametric test ($p < 0.05$).

Results

Papillary thyroid cancer was diagnosed during a routine medical examination and manifested as an asymptomatic thyroid nodule. In some cases, this nodular mass caused localized symptoms, such as some discomfort in the neck and swallowing, and a foreign body sensation in the throat. The patients underwent an ultrasound examination of the neck, which identified nodules ranging in size from 3–5 mm, which is an early manifestation of papillary cancer.

The characteristic of papillary cancer was the presence of nucleated inclusions (the cell nucleus, when stained with hematoxylin-eosin, contained empty areas) and psammoid bodies under light microscopy, and cells (transformed thyrocytes) formed characteristic papillary structures that provided the tumor with an effective blood supply. The papillae had a central vascular core that supplied the tumor cells with oxygen and nutrients necessary for their rapid growth and proliferation.

Papillary thyroid cancer was sometimes characterized by high invasive activity, which was manifested by metastasis mainly by lymphatic route. At the same time, an increase in the volume of the amorphous component — papillary structures of transformed thyrocytes with a decrease in optically active globulin protein complexes — follicles filled with a colloid of thyroglobulin proteins and an increase in the polycrystalline component of connective tissue in the parenchyma — fibrillar protein strands of connective tissue in the middle of transformed papillary structures was likely [18, 19].

In particular, Fig. 2 shows a polarization map (fragment 1) and a histogram (fragment 2) of the distribution of the polarization azimuth value of a digital microscopic image of a native histological section of a thyroid biopsy of a patient from the control group (healthy donors). Fig. 3 demonstrates the polarization map (fragment 1) and histogram (fragment 2) of the distribution of the polarization azimuth value of a digital microscopic image of a native histological section of a thyroid biopsy of a patient from the experimental group (patients with papillary cancer).

Fig. 4 shows the phase polarization map (fragment 1) and histogram (fragment 2) of the distribution of the polarization azimuth value of a digital microscopic image of a native histological section of a thyroid biopsy of a patient from the control group (healthy donors). Fig. 5 demonstrates the phase polarization map (fragment 1) and histogram (fragment 2) of the distribution of the polarization azimuth value of a digital microscopic image of a native histological section of a thyroid biopsy of a patient from the experimental group (patients with papillary cancer).

Fig. 6 shows a skeleton of wavelet coefficients amplitudes (fragment 1) and a multifractal spectrum of the distribution of the polarization azimuth value of a digital microscopic image of a native histological section of a thyroid biopsy of a patient from the control group (healthy donors). Fig. 7 shows a skeleton of wavelet coefficients amplitudes (fragment 1) and a multifractal spectrum of the distribution of the polarization azimuth value of a digital microscopic image of a native histological section of a thyroid biopsy of a patient from the experimental group (with papillary cancer).

Fig. 8 shows the statistical parameters of polarization azimuth maps (2–5), phase polarization azimuth maps (6–9) and multifractal spectra of polarization azimuth maps (10–13) of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy of patients with papillary cancer compared to control 1 — healthy donors (100%). A significant increase in the asymmetry and excess of the polarization azimuth, a significant inhibition of the average polarization azimuth of phase digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy of patients with papillary cancer, a significant increase in the asymmetry and excess of phase digital microscopic images of native histological sec-

tions of thyroid biopsy of patients with papillary cancer were revealed. A significant increase in dispersion and a probable decrease in the asymmetry and kurtosis of multifractal spectra of polarization azimuth maps of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy of patients with papillary cancer were shown.

Discussion

The optical model of the morphological structure of thyroid tissue is a two-component amorphous anisotropic matrix [20]. The amorphous component (parenchyma formed by epithelial tissue — thyrocytes) is polarization inactive and does not change the polarization state of the laser irradiating beam. The anisotropic component (optically active globulin protein complexes — follicles filled with a colloid of thyroglobulin proteins) forms coordinately distributed ($m \times n$ — a set of pixels of a digital camera) rotations of the polarization plane α or the polarization azimuth map $\alpha(m, n)$.

The statistical structure of the polarization azimuth maps $\alpha(m, n)$ is determined by the concentration of optically active thyroglobulin protein chiral molecules of the follicle colloid and does not depend on their coordinate distribution in the

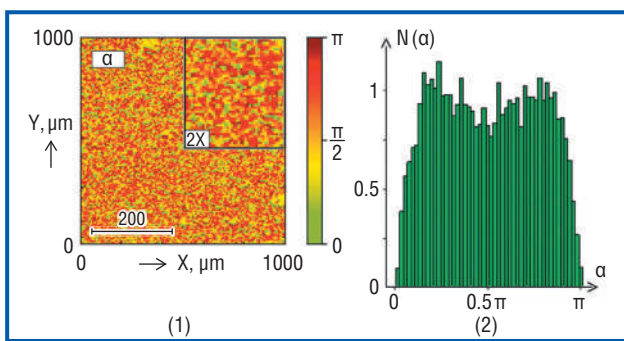


Figure 2. Polarization map (fragment 1) and histogram (fragment 2) of the distribution of the polarization azimuth value — α (angle from 0 to π between the plane of oscillation of the electric voltage vector and the plane of reference of laser radiation incidence on the object of study) of a digital microscopic image of a native histological section of a thyroid biopsy of a patient from the control group (healthy donors)

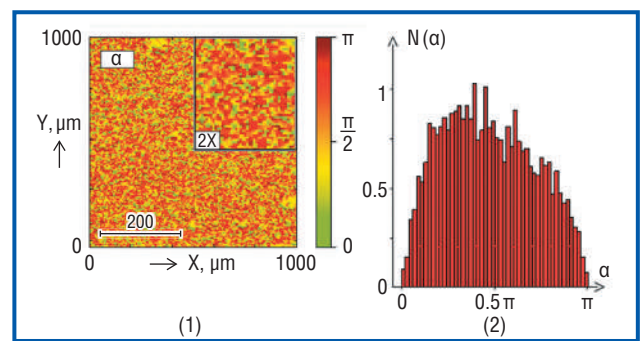


Figure 3. Polarization map (fragment 1) and histogram (fragment 2) of the distribution of the polarization azimuth value α (angle from 0 to π between the plane of oscillation of the electric voltage vector and the reference plane of laser radiation incidence on the object of study) of a digital microscopic image of a native histological section of a thyroid biopsy of a patient from the experimental group (with papillary cancer)

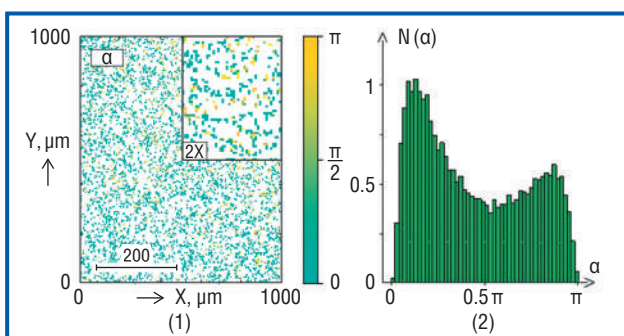


Figure 4. Phase polarization map (fragment 1) and histogram (fragment 2) of the distribution of the polarization azimuth α (angle from 0 to π between the plane of oscillation of the electric voltage vector and the plane of reference of laser radiation incidence on the object of study) of a digital microscopic image of a native histological section of a thyroid biopsy of a patient from the control group (healthy donors)

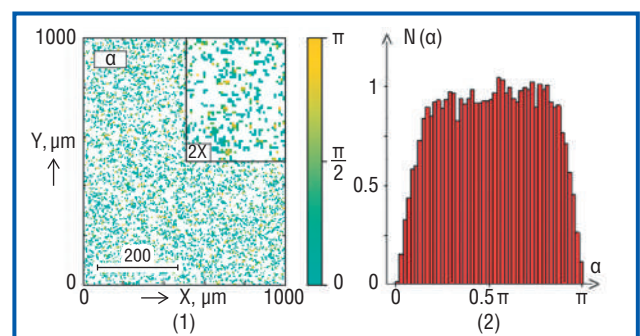


Figure 5. Phase polarization map (fragment 1) and histogram (fragment 2) of the distribution of the polarization azimuth α (angle from 0 to π between the plane of oscillation of the electric voltage vector and the plane of reference of laser radiation incidence on the object of study) of a digital microscopic image of a native histological section of a thyroid biopsy of a patient from the experimental group (with papillary cancer)

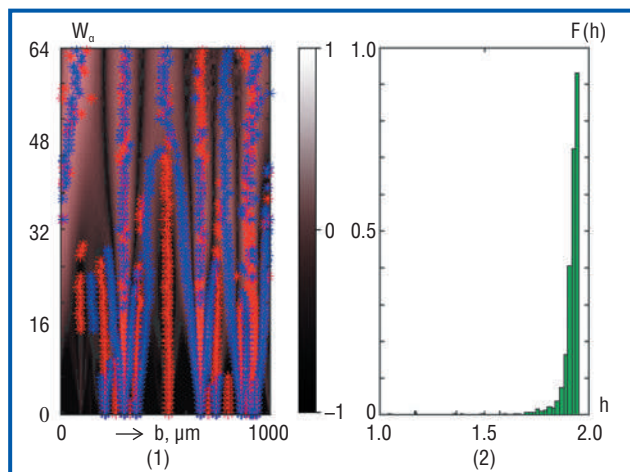


Figure 6. Skeleton of wavelet coefficients amplitudes (fragment 1) and multifractal spectrum of polarization azimuth distribution of digital microscopic image of native histological section of thyroid biopsy of a patient from the control group (healthy donors)

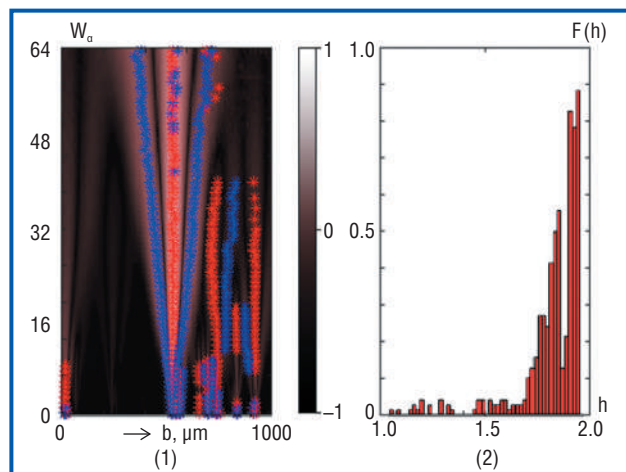


Figure 7. Skeleton of wavelet coefficients amplitudes (fragment 1) and multifractal spectrum of polarization azimuth distribution of digital microscopic image of native histological section of thyroid biopsy of a patient from the experimental group (patients with papillary cancer)

Notes: b is the coordinate displacement of the wavelet function that longitudinally scans the map of wavelet coefficients; h is the size of the “window” (half-width) or scale of the wavelet function; W — the amplitude values of the wavelet coefficients for each scale h and the offset coordinate b .

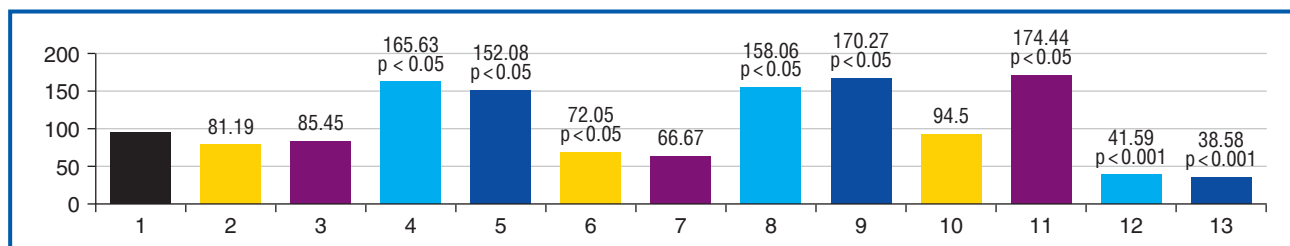


Figure 8. Statistical parameters of polarization azimuth maps (2–5), phase polarization azimuth maps (6–9) and multifractal spectra of polarization azimuth maps (10–13) of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy of patients with papillary cancer: 1 — control — healthy donors (100 %); 2, 6, 10 — average; 3, 7, 11 — dispersion; 4, 8, 12 — asymmetry; 5, 9, 13 — excess; p — significance of differences compared to controls (Student’s parametric test)

volume of the parenchyma of the thyroid tissue sample. The polycrystalline component (layers of the connective tissue network in the parenchyma — supramolecular fibrillar protein networks of connective tissue) has structural optical anisotropy or birefringence. The topographic structure of the polycrystalline network of the healthy thyroid tissue layer is scale-self-similar and close to fractal. The coordinate distributions of random values of the polarization azimuth are fractal. Pathological changes in the thyroid gland lead to the transformation of the fractal structure of the parenchyma due to: follicle shrinkage with a decrease in polycrystalline structural birefringence due to papillary proliferation of transformed thyrocytes, which leads to papillary thyroid cancer.

The methodology of statistical analysis is not sufficient for an objective assessment of the complex topographic, coordinate heterogeneous structure of polarization maps of digital microscopic images of thyroid biological specimens due to its coordinate insensitivity. The synthesis of scale-selective wavelet and scale-self-similar fractal analysis is a complement to statistical analysis for estimating the coordinate distributions of random values of the polarization azimuth. The wavelet analysis makes it possible to estimate the coordinate distributions of different scale domains of polarization maps. This goal is achieved by

computer scanning with a certain specialized wavelet function with a variable scale along the lines of coordinate distributions of azimuth $\alpha(m, n)$, $\alpha(\vartheta_k, m, n)$ of polarization of a digital microscopic image. As a result, the distributions of wavelet coefficients are determined, the amplitude of which characterizes the degree of correlation between the half-width of the wavelet function and the size of the polarization domain [21, 22].

Conclusions

A significant increase in the asymmetry and excess of the polarization azimuth was detected, a significant increase in the asymmetry and kurtosis of phase digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy of patients with papillary cancer and a significant increase in the dispersion of multifractal spectra of azimuth maps polarizations of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy of patients with papillary cancer are caused by the growth of connective tissue around papillary structures and angiogenesis to provide tumor nutrition. A probable inhibition of the average azimuth of polarization of phase digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy of patients with papillary cancer and a probable decrease in asymmetry and kurtosis of multifractal spectra of polarization

azimuth maps of digital microscopic images of native histological sections of thyroid biopsy of patients with papillary cancer are caused by papillary proliferation of transformed thyrocytes, as an amorphous component, and a decrease in the volume of colloidal follicles as a crystalline component in patients with papillary cancer as a result of increased tumor progression.

References

1. Funkhouser WK. *Pathology: the clinical description of human disease. Essential Concepts in Molecular Pathology*. 2020:177-90. doi: 10.1016/B978-0-12-813257-9.00011-5.
2. Hatta MNA, Mohamad Hanif EA, Chin SF, Neoh HM. *Pathogens and Carcinogenesis: A Review. Biology (Basel)*. 2021 Jun 15;10(6):533. doi: 10.3390/biology10060533.
3. Sinjab A, Han G, Wang L, Kadara H. *Field Carcinogenesis in Cancer Evolution: What the Cell Is Going On? Cancer Res*. 2020 Nov 15;80(22):4888-4891. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-20-1956.
4. Huang LY, Hsieh YP, Wang YY, Hwang DY, Jiang SS, et al. *Single-Cell Analysis of Different Stages of Oral Cancer Carcinogenesis in a Mouse Model. Int J Mol Sci*. 2020 Oct 31;21(21):8171. doi: 10.3390/ijms21218171.
5. Ushijima T, Clark SJ, Tan P. *Mapping genomic and epigenomic evolution in cancer ecosystems. Science*. 2021 Sep 24;373(6562):1474-1479. doi: 10.1126/science.abh1645.
6. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. *Thyroid Cancer: A Review. JAMA*. 2024 Feb 6;331(5):425-435. doi: 10.1001/jama.2023.26348.
7. Nabhan F, Dedhia PH, Ringel MD. *Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy. Int J Cancer*. 2021 Sep 1;149(5):984-992. doi: 10.1002/ijc.33690.
8. Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, Newbold K, Haymart MR. *Thyroid cancer. Lancet*. 2023 May 6;401(10387):1531-1544. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00020-X.
9. Filetti S, Durante C, Harli D, Lebouilleux S, Locati LD, et al.; *ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
10. Ushenko A, Dubolazov A, Zheng J, Litvinenko A, Gorsky M, et al. *3D polarization-interference holographic histology for wavelet-based differentiation of the polycrystalline component of biological tissues with different necrotic states. Forensic applications. J Biomed Opt*. 2024 May;29(5):052920. doi: 10.1117/1.JBO.29.5.052920.
11. Rohovyi Y, Bilookyi O, Ushenko O, Bilookyi V. *The principle of direct and negative feedback regulation of endocrine functions and the possibility of using polarization biomedical optic methods in the diagnosis of nodular goiter. International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(4):316-322. doi: 10.22141/2224-0721.20.4.2024.1411.
12. Angelsky OV, Polyanskii PV. *Some current trends of correlation optics metrology of coherence and polarization. Appl Opt*. 2012 Apr 1;51(10):C100-10. doi: 10.1364/AO.51.00C100.
13. Ushenko VA, Sdobnov AY, Mishalov WD, et al. *Biomedical applications of Jones-matrix tomography to polycrystalline films of biological fluids. Journal of Innovative Optical Health Sciences*. 2019;12(6):1950017. doi: 10.1142/S1793545819500172.
14. Peyvasteh M, Dubolazov A, Popov A, et al. *Two-point Stokes vector diagnostic approach for characterization of optically anisotropic biological tissues. Journal of Physics D: Applied Physics*. 2020;53(39):395401. doi: 10.1088/1361-6463/ab9571.
15. Tymchik G, Skytsyuk VI, Klotchko TR, Lawicki T, Demsova N. *Distortion of geometric elements in the transition from the imaginary to the real coordinate system of technological equipment. Proc. SPIE 10808, Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High-Energy Physics Experiments*. 2018. 108085C. doi: 10.1117/12.2501624.
16. Denault WRP, Gjessing HK, Juodakis J, Jacobsson B, Jugesur A. *Wavelet Screening: a novel approach to analyzing GWAS data. BMC Bioinformatics*. 2021 Oct 7;22(1):484. doi: 10.1186/s12859-021-04356-5.
17. Allili MS. *Wavelet modeling using finite mixtures of generalized gaussian distributions: application to texture discrimination and retrieval. IEEE Trans Image Process*. 2012 Apr;21(4):1452-64. doi: 10.1109/TIP.2011.2170701.
18. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. *Papillary Thyroid Cancer: Genetic Alterations and Molecular Biomarker Investigations. Int J Med Sci*. 2019 Feb 28;16(3):450-460. doi: 10.7150/ijms.29935.
19. Lam AK. *Papillary Thyroid Carcinoma: Current Position in Epidemiology, Genomics, and Classification. Methods Mol Biol*. 2022;2534:1-15. doi: 10.1007/978-1-0716-2505-7_1.
20. Mahajan S, Chatteraj J, Ciamarra MP. *Emergence of linear isotropic elasticity in amorphous and polycrystalline materials. Phys Rev E*. 2021 May;103(5-1):052606. doi: 10.1103/PhysRevE.103.052606.
21. Grigorev AM, Cherkesova EV. *Rapid optical imaging of polycrystalline material structures. Appl Opt*. 2018 May 20;57(15):4158-4163. doi: 10.1364/AO.57.004158.
22. Wu W, Wang L, Yang Y, Du W, Ji W, et al. *Optical flexible biosensors: From detection principles to biomedical applications. Biosens Bioelectron*. 2022 Aug 15;210:114328. doi: 10.1016/j.bios.2022.114328.

Received 16.09.2024

Revised 02.12.2024

Accepted 06.12.2024 ■

Information about authors

Yurii Rohovyi, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: rohovyi.yurii@bsmu.edu.ua, pathophysiology@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-7119-9190>

Olexander Bilookyi, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: bilookyis@gmail.com, bilookyi.olexandr@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4190-313X>

Olexander Ushenko, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Optics, Publishing and Printing, Institute of Physical, Technical and Computer Sciences, Yuriy Fedkovych Chernivtsi National University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: office@chnu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0002-5088-592X>

Vyacheslav Bilookyi, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of Surgery 1, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: slava.bilookyi@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-9921-7178>

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

Acknowledgements. Authors acknowledge the support from the National Research Foundation of Ukraine, Project 2022.01/0034.

Authors' contribution. Yu. Rohovyi, O. Ushenko — conceptualization, research design, information analysis, manuscript preparation for publication; O. Bilookyi — collection and analysis of information, examination of patients, search, and processing of specialized literature on the topic, writing the text of the article; V. Bilookyi — collection and analysis of information, examination of patients, writing the text of the article.

Роговий Ю.Є.¹, Білоокий О.В.¹, Ушенко О.Г.², Білоокий В.В.¹

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці, Україна

Патофізіологія пухлинного прогресування та можливості використання методів поляризаційної біомедичної оптики в діагностиці папілярного раку щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. Клінічна діагностика папілярного раку щитоподібної залози здійснюється переважно на стадії пухлинного прогресування. Цей процес супроводжується інтенсивними ростом, інвазією, утворенням судин для забезпечення кровопостачання пухлини, структуру та кількісні зміни якої можна більш інформативно точно оцінити за допомогою методів поляризаційної біомедичної оптики. **Мета дослідження:** обґрунтувати можливості застосування методів поляризаційної біомедичної оптики в діагностиці папілярного раку щитоподібної залози на основі принципів інтегративності та комплексного патофізіологічного підходу. **Матеріали та методи.** Вивчали дві групи хворих: контрольну (здорові донори; n = 51) та дослідну (пацієнти з папілярним раком щитоподібної залози, яким з діагностичною метою проводили пункційну біопсію; n = 51). Використовували фундаментальну ідею поляризаційної біомедичної оптики з двома аналітичними підходами — статистичним і топографічним (мультифрактальним). У дослідженні застосовували інструментальні лазерні методи: поляризаційний, інтерференційний, цифровий голографічний. Кількісно оцінювали статистичні параметри мап азимута поляризації, азимута поляризації фазових і мультифрактальних спектрів цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії щитоподібної залози у хворих на папілярний рак із визначенням середньої, дисперсії, асиметрії та ексцесу. Вірогідність відмінностей порівняно з контролем, прийнятим за 100 %, оцінювали за допомогою параметричного критерію Стьюдента ($p < 0,05$). **Результати.** Виявлено вірогідне збільшення асиметрії та ексцесу азимута поляризації, вірогідне гальмування середньої азимута поляризації фазових

цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії щитоподібної залози у хворих на папілярний рак, вірогідне збільшення асиметрії та ексцесу фазових цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії щитоподібної залози в осіб із папілярним раком. Показано вірогідне зростання дисперсії та вірогідне зниження асиметрії і ексцесу мультифрактальних спектрів мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії щитоподібної залози в пацієнтів із папілярним раком. **Висновки.** Встановлене вірогідне зростання біофізичних оптичних показників цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії щитоподібної залози хворих на папілярний рак зумовлено підвищенням розростанням сполучної тканини навколо трансформованих тиреоцитів та судин для забезпечення їхнього живлення. Виявлені вірогідне гальмування середньої азимута поляризації фазових цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів щитоподібної залози й вірогідне зниження асиметрії та ексцесу мультифрактальних спектрів мап азимута поляризації цифрових мікроскопічних зображень нативних гістологічних зрізів біопсії щитоподібної залози у хворих на папілярний рак зумовлені папілярним розростанням трансформованих тиреоцитів як аморфного компонента в таких пацієнтів у результаті активації пухлинного прогресування з інтенсивними процесами росту, інвазії, утворенням судин для забезпечення кровопостачання пухлини.

Ключові слова: пухлинне прогресування; папілярний рак; щитоподібна залоза; поляризаційна оптика; інтегративний комплексний патофізіологічний аналіз

O.I. Dronov¹, I.O. Kovalska¹, T.Yu. Ivanets¹, Ye.S. Kozachuk², L.V. Levchenko¹, U.V. Stasiuk¹
¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

² Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Kyiv, Ukraine

The role of endogenous insulin in patients with acute pancreatitis

Abstract. Background. Acute pancreatitis is an inflammatory disease of the exocrine part of the pancreas, accompanied by various complications and further development of necrosis of the gland and parapancreatic tissue with possible secondary infection. The study of experimental models shows that the acinar cells surrounding the islets of Langerhans remain relatively intact, indicating that endogenous insulin is a protective factor for the pancreatic parenchyma. The purpose of the study was to determine the dependence of endogenous insulin levels on the extent of pancreatic parenchymal damage. **Materials and methods.** Prospective analysis of endogenous insulin levels in 51 patients with acute pancreatitis. **Results.** Comparison of the mean values of endogenous insulin revealed that in patients with necrotizing pancreatitis, the median value was statistically significantly lower than in patients without pancreatic necrosis ($p < 0.001$). Moreover, in pancreatic necrosis, the determined level of endogenous insulin did not exceed 9 mIU/ml and in 7 (13.7 %) patients, insulin was below the reference values. ROC analysis showed that low endogenous insulin is a risk factor for pancreatic necrosis. The threshold value of endogenous insulin, at which pancreatic necrosis was most often diagnosed, was determined, cut-off value of 5.3 mIU/ml, AUC of 0.96 (95% CI 0.92–1.00) (sensitivity 91.89 % (95% CI 78.09–98.3 %), specificity 71.43 % (95% CI 41.9–91.61 %), PPV 89.47 % (95% CI 78.69–95.14 %), NPV 76.92 % (95% CI 51.74–91.2 %)). **Conclusions.** There was a statistically significant difference between the mean insulin values depending on the volume and location of pancreatic parenchymal damage ($p < 0.001$). In patients without pancreatic necrosis, endogenous insulin was statistically significantly higher than in those with pancreatic necrosis ($p < 0.001$). Binomial logistic regression analysis showed that the development of pancreatic necrosis in patients with acute pancreatitis significantly depended on the values of endogenous insulin at hospitalization. The level of endogenous insulin may be an additional indicator of the acute pancreatitis severity and the formation of necrotic changes in the pancreatic tissue, which will allow for correct initiation of treatment.

Keywords: acute pancreatitis; necrosis; endogenous insulin; severity

Introduction

Acute pancreatitis is an acute aseptic inflammation of the pancreas of a demarcation nature, which is based on the processes of cytotoxic Ca^{2+} overload, pancreatic necrosis and fermental autoaggression with further development of necrosis of the gland and parapancreatic tissue, degeneration of the gland and parapancreatic space and possible addition of secondary infection.

According to the review of global epidemiology, the cumulative incidence of acute pancreatitis is 34 cases per 100,000 people in the general population per year with 1.16

deaths [1]. Mortality among patients with persistent organ failure and pancreatic necrosis can reach 30–40 % [2].

A substantial number of biochemical markers that can be predictors of complications of acute severe necrotizing pancreatitis are still being studied. More specifically, they are IL-6, IL-8, polymorphonuclear elastase, TNF-alpha, trypsin-alpha-1 protease complex, hepsidin, coceptin, ISAM-1, resistin, presipisin, and others. However, most of them are expensive and their indicators are elevated only in the first 24–48 hours after the onset of the disease, so they are not used in daily clinical practice.

One of the most promising biochemical markers of necrosis development and its volume is endogenous insulin. The study of experimental models shows that the acinar cells surrounding the islets of Langerhans remain relatively intact [3], which indicates that endogenous insulin is a protective factor for the pancreatic parenchyma.

The purpose of the study was to determine the dependence of endogenous insulin levels on the extent of pancreatic parenchymal damage.

Materials and methods

Prospective analysis of endogenous insulin levels in 51 patients with acute pancreatitis in comparison with the volume of pancreatic parenchymal damage.

The given study was conducted within the research work “Development and improvement of diagnostic methods, prognosis and surgical treatment of complications of hepatopancreatoduodenal region diseases”, 2023–2025 (state registration number 0123U100953). Permission to conduct the study was approved by the expert decision of the bioethical commission dated June 20, 2022, protocol No. 159. All study procedures were carried out following the current legislation of Ukraine on ethics, the principles of Good Clinical Practice (ICH 6CP), and the recommendations of the Declaration of Helsinki (2013).

The prospective sample included 51 patients, 30 (58.8 %) men and 21 (41.2 %) women. The mean age of the patients was 45.0 (34.0; 56.0) years. The average body mass index (BMI) was 28.340 ± 4.256 (Table 1).

Acute mild pancreatitis was diagnosed in 14 (27.4 %) patients, and 37 (72.6 %) patients were diagnosed with moderate and severe acute pancreatitis. The Revised Atlanta Classification for Acute Pancreatitis 2012 was used to determine the severity of pancreatitis [4]. The presence of pancreatic tissue necrosis was assessed by computed tomography with intravenous contrast (CTSI Baltazar), intraoperatively, and by autopsy. The clinical and morphologic classification of acute severe pancreatitis was used to evaluate intraoperative and autopsy materials [5, 6]. Pancreatic tissue necrosis of varying extent was diagnosed in 37 (72.5 %) patients. Among them were 2 (3.9 %) patients with total transmural necrosis and 34 (66.6 %) with superficial subtotal and focal forms of necrosis.

Blood sampling was performed 24–72 hours after hospitalization on an empty stomach with the evaluation of the obtained serum for the presence of lipemia.

Inclusion criteria: patients with acute pancreatitis with or without pancreatic necrosis, no general, medical or social contraindications, patients over 18 years, patient’s consent to participate in the study and subsequent outpatient monitoring.

Non-inclusion criteria: patients with COVID-19 (severe course), chronic fibrotic degenerative pancreatitis in the acute stage (presence of pancreatic pseudocysts, virsungoectasia and virsungolithiasis), pancreatic surgery; presence of oncological pathology; long-term use of high doses of anticoagulants and antiplatelet agents before the onset of the disease.

Exclusion criteria: patient refusal of diagnosis and treatment at any stage of the study, patient death not related to the underlying disease, and patients with hypertriglyceridemic acute pancreatitis.

Table 1. Characteristics of the patients (n = 51)

Characteristic	Value
Age, years	45.0 (34.0; 56.0)
Men, n (%)	30 (58.8)
Women, n (%)	21 (41.2)
BMI, kg/m ²	28.340 ± 4.256

Endpoint of the study: to determine the presence or absence of a relationship between endogenous insulin levels and the volume of pancreatic parenchymal damage.

Statistical software used in this study included IBM SPSS Statistics. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of continuous variables. Categorical data were presented as numbers (percentages). All continuous variables were presented as median (interquartile range (Q1; Q3)) and standard deviation. Pearson’s Chi-square and Fisher’s exact test were used to compare frequencies. To compare continuous variables in the two groups, the Mann-Whitney U test and the Kruskal-Wallis test were performed. For *a posteriori* comparisons, the Dunn’s test with Bonferroni correction was chosen, and the z-test was used to compare proportions. Binomial and multinomial logistic regression analyses were used to determine the factor attributes that significantly influenced the risk of the case. $P < 0.05$ were considered statistically significant. The ROC curve was constructed and the optimal cut-off values of endogenous insulin were selected, and the corresponding sensitivity and specificity values were obtained. $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results

The age of the patients included in the study ranged from 19 to 80 years (mean 45.0 (34.0; 56.0)). The minimum hospital stay was 3 days, the maximum was 131 days.

In this cohort patients with acute necrotizing pancreatitis prevailed ($p = 0.002$). Moreover, there was no statistically significant difference in the volume of necrotic lesions of the pancreatic parenchyma ($p = 0.97$).

Among patients with acute pancreatitis, severe course was more often diagnosed ($p = 0.001$).

At the time of hospitalization, all patients had their endogenous insulin levels measured, which averaged 4.3 mcIU/ml (2.0; 8.0). The minimum value was 1.07 mcIU/ml, the maximum value was 15 mcIU/ml.

A summary of the characteristics of the patients included in the study and the features of the underlying disease is given in Table 2.

There was no statistically significant difference between patients with and without pancreatic necrosis by age ($p = 0.295$).

It was found that patients with pancreatic necrosis had a statistically significantly longer hospital stay compared to patients without necrotic changes in the pancreas ($p < 0.001$).

When comparing the mean values of endogenous insulin, it was found that in patients with necrotic changes of the pancreas, the median of this laboratory indicator was statistically significantly lower than in patients without necrosis

Table 2. Generalized characteristics of patients (n = 51) and underlying disease

Characteristic	Value
Age, years*	45.0 (34.0; 56.0)
Days of hospitalisation*	38.0 (20.0; 65.0)
Insulin level, mIU/ml*	4.3 (2.0; 8.0)
Pancreatic tissue necrosis, n (%): — present; — absent	37 (72.5) 14 (27.5)
Parenchymal damage, n (%)**: — less than 30 %; — 30–50 %; — more than 50 %	12 (23.5) 12 (23.5) 13 (25.4)
Severity, n (%)***: — mild; — moderate and severe	14 (27.5) 37 (72.5)

Notes: * — mean values in the form of Me (Q1; Q3); ** — according to the CTSI classification in patients with pancreatic necrosis (n = 37); *** — according to the Revised Atlanta Classification (2012).

(p < 0.001). Moreover, in pancreatic necrosis, the determined level of endogenous insulin did not exceed 9 mIU/ml and in 7 (13.7 %) patients, insulin was below the reference values.

In the group of patients with mild acute pancreatitis, the level of endogenous insulin was not lower than 5 μIU/mL, which corresponds to the reference values.

The data are presented in Table 3.

Further statistical analysis revealed a statistically significant difference between the mean insulin values depending on the volume of pancreatic parenchymal damage (p < 0.001,

Kruskal-Wallis test). *A posteriori* comparisons (Dunn’s test with Bonferroni correction) showed that the mean values of endogenous insulin in pancreatic necrosis of more than 50 % were statistically significantly lower compared with 30–50 % necrosis of the pancreatic tissue (p = 0.012) and did not differ from insulin levels in patients with necrosis of less than 30 % of the pancreatic parenchyma (p = 0.06). In patients without pancreatic necrosis, endogenous insulin values were statistically significantly higher than in patients with pancreatic necrosis: 0 vs. less than 30 % (p = 0.006); 0 vs. 30–50 % (p = 0.035); 0 vs. over 50 % (p < 0.001) (Table 4).

Moreover, in case of pancreatic necrosis of more than 50 %, the frequency of endogenous insulin levels up to 2 mIU/ml was statistically significantly higher compared to the group of patients with less than 30 % of necrosis, and the frequency of levels from 2 to 5 mIU/ml, on the contrary, was statistically significantly lower than in the pancreatic tissue necrosis of less than 30 and 30–50 % (p < 0.05, z-criteria for comparison of proportions with Bonferroni correction). The latter levels of endogenous insulin were mainly diagnosed in necrosis of up to 30 and 30–50 % of pancreatic parenchyma. Endogenous insulin levels more than 9 mIU/ml were noted only in patients without pancreatic tissue necrosis — with mild acute pancreatitis (Table 4).

Analyzing the levels of endogenous insulin within the normal range and below the normal range, it was found that in patients without and with pancreatic necrosis less than 50 % of the pancreas, the frequency of endogenous insulin levels within the normal range was statistically significantly higher compared to more than 50 % necrosis (p < 0.05, z-criteria for comparison of proportions with Bonferroni correction).

Table 3. Comparison of patients with acute pancreatitis depending on the presence of pancreatic necrosis

Indicator	Moderate and severe acute pancreatitis (with necrosis of the pancreas), n = 37	Mild acute pancreatitis (without necrosis of the pancreas), n = 14	P-value
Characteristic of patients and underlying disease			
Age, years	48.0 (36.5; 60.0)	41.5 (34.0; 49.8)	0.295
Hospital stay, days	56.0 (28.5; 7)	13.0 (7.3; 26.3)	< 0.001
Severity, n (%): — mild; — moderate and severe	0 (0) 37 (100)	14 (100) 0 (0)	< 0.001
Extent of necrosis, n (%): — 0 %; — less than 30 %; — 30–50 %; — more than 50 %	0 (0) 12 (32.4) 12 (32.4) 13 (35.1)	14 (100) 0 (0) 0 (0) 0 (0)	—
Characteristic of endogenous insulin levels			
Insulin, mIU/ml	2.8 (1.61; 5.0)	9.7 (7.2; 12.3)	< 0.001
Level of insulin, n (%): — below 2 mIU/ml; — 2–5 mIU/ml; — 5–9 mIU/ml; — over 9 mIU/ml	10 (27.0) 18 (48.6) 9 (24.3) 0 (0)	0 (0) 0 (0) 6 (42.9) 8 (57.1)	< 0.001
Below the normal range, n (%) Within the normal range, n (%)	7 (18.9) 30 (81.1)	0 (0) 14 (100)	0.169

Notes: Mann-Whitney U test was used to compare mean values. Pearson’s Chi-square and Fisher’s exact test were used to compare frequencies. Statistically significant difference at p < 0.05.

Table 4. Comparison of insulin values in the groups

Indicator	Pancreatic tissue necrosis			Without pancreatic tissue necrosis	P-value
	Less than 30 %	30–50 %	Over 50 %		
Insulin, mIU/ml*	2.9 (2.2; 7.0)	4.7 (3.3; 5.9)	1.4 (1.2; 2.0)	9.7 (7.2; 12.3)	< 0.001
Insulin level, n (%):					< 0.001
— up to 2 mIU/ml;	1 (8.3)	0 (0)	9 (69.2)	0 (0)	
— 2–5 mIU/ml;	7 (58.3)	7 (58.3)	4 (30.8)	0 (0)	
— 5–9 mIU/ml;	4 (33.3)	5 (41.7)	0 (0)	6 (42.9)	
— over 9 mIU/ml	0 (0)	0 (0)	0 (0)	8 (57.1)	
Insulin compared to the normal range, n (%):					0.001
— below the normal range;	1 (8.3)	0 (0)	6 (46.2)	0 (0)	
— within the normal range	11 (91.7)	12 (100)	7 (53.8)	14 (100)	

Notes: * — average values are presented as Me (Q1; Q3). The comparison was performed using the Kruskal-Wallis test. Statistically significant difference at $p < 0.05$. The Cramér's V correlation coefficient was used to compare frequencies. Statistically significant difference at $p < 0.05$.

During hospitalization, the mean endogenous insulin values were statistically significantly higher in patients with acute mild pancreatitis compared to patients with acute severe and moderate pancreatitis ($p < 0.001$, Mann-Whitney test) (Fig. 1).

Binomial logistic regression analysis showed that the development of necrosis in the pancreatic tissue in patients with acute pancreatitis significantly depended on the values of endogenous insulin at hospitalization and did not depend on the patient's age (Nagelkerke's $R^2 = 0.75$, $p = 0.002$). Multinomial logistic regression analysis did not show a statistically significant relationship between the percentage of pancreatic tissue damage, endogenous insulin levels, and the severity of acute pancreatitis at hospitalization (McFadden Pseudo $R^2 = 0.953$, $p > 0.05$).

Binary logistic regression analysis showed a causal relationship between the occurrence of pancreatic necrosis and endogenous insulin levels at the time of hospitalization (Nagelkerke's $R^2 = 0.752$, $p = 0.002$). Low levels of endogenous insulin may be a prognostic factor for the development of pancreatic necrosis.

ROC analysis showed that low endogenous insulin level is a risk factor for pancreatic necrosis. The threshold value of endogenous insulin, at which pancreatic necrosis was most often diagnosed, was determined, cut-off value = 5.3 mIU/ml, AUC = 0.96 (95% CI 0.92–1.00) (sensitivity 91.89 % (95% CI 78.09–98.3 %), specificity 71.43 % (95% CI 41.9–91.61 %), PPV 89.47 % (95% CI 78.69–95.14 %), NPV 76.92 % (95% CI 51.74–91.2 %)) (Fig. 2).

Discussion

The pathophysiologic mechanism of acute pancreatitis is complex and not yet fully understood. For many years, an important role has been played by primary factors of aggression — trypsin, chymotrypsin, which cause coagulation necrosis, proteolysis, vasodilation, shock, coagulopathy, hemorrhage, anemia, kinin release, increase vascular permeability; phospholipase A2, which destroys cell membranes, causes the formation of lysophosphates, increases vascular permeability, and causes shock lungs; lipase, which hydrolyzes intracellular triglycerides to fatty acids and, when combined with calcium, leads to lipolytic necrosis of the pancreas, retroperitoneal tissue, mesentery of the small and large

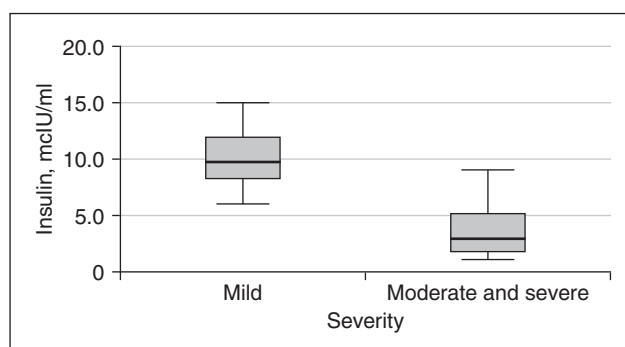
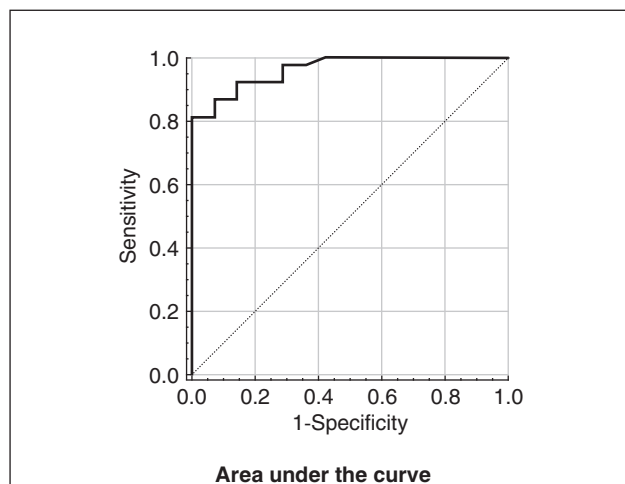


Figure 1. Endogenous insulin levels depending on the severity of acute pancreatitis



Test result variable(s)		Predicted probability		
Area	Std error ^a	Asymptotic sig. ^b	Asymptotic 95% CI	
			Lower bound	Upper bound
0.962	0.023	0.000	0.917	1.000

The test result variable(s): predicted probability has at least one tie between the positive actual state group and the negative actual state group. Statistics may be biased

Figure 2. ROC curve of the test for predicting the risk of necrosis depending on the level of endogenous insulin

Notes: ^a — under the nonparametric assumption; ^b — null hypothesis: true area = 0.5.

intestine, causes local acidosis, hypocalcemia; and elastase, which destroys the vascular wall and interstitial connective tissue, leading to hemorrhagic necrosis [7]. In recent years, the role of a universal trigger has been played by an increase in the cytoplasm of acinar cells in the content of free Ca^{2+} ions due to the cessation of the ATP-dependent calcium pump (PMCA), as a result of well-known etiologic factors. Further activation of the kallikrein-kinin system, cytokines, and the sympatho-adrenal system leads to dysfunction of target organs and the development of multiple organ failure [8, 9].

Current researches are aimed at studying the possibilities of influencing a particular molecular component in the development of acute pancreatitis in order to alleviate the course of acute pancreatitis, because currently, acute pancreatitis treatment protocols are mainly aimed at sufficient resuscitation and treatment of multiple organ failure [10, 11].

The theory of insulin usage to restore the function of the acinar cell PMCA and release cytotoxic calcium ions into the extracellular space may be quite promising in understanding the management of acute pancreatitis [3, 12].

According to the results of an experimental study by J.I.E. Bruce et al. [13], which aimed to determine whether insulin has a protective effect on the pancreatic parenchyma, it was determined that endogenous insulin directly protects pancreatic acinar cells from damage in two mechanistically distinct experimental models of acute pancreatitis (ceruloplasmin and POA/ethanol-induced). Impaired insulin secretion (which occurs in mice with type 1 diabetes) and deletion of insulin receptors in pancreatic acinar cells (which occurs in PACIRKO mice) leads to worsening of pancreatitis. In addition, this study also provides the first evidence that exogenous insulin administration reduces ceruloplasmin-induced elevation of plasma amylase and thus acute pancreatic injury. These findings suggest that exogenous insulin infusion with tight euglycemic control may reduce early pancreatic injury associated with acute pancreatitis.

At present, there are handful of scientific studies confirming the protective effect of endogenous insulin on pancreatic acinar cells and, especially, the study of the pathophysiological mechanisms of the latter, but the idea of using insulin as a treatment for acute pancreatitis is, in our opinion, quite promising [14, 15].

According to the results of the study, it was found that in 19.6 % of patients the level of endogenous insulin was low, but in 4 (7.8 %) patients with pancreatic lesions of more than 50 %, the activity of endogenous insulin remained quite high, within the reference values of the normal range — 2–23 mcIU/ml, which can be explained by the anatomical features of the location of the Langerhans islets mainly in the pancreatic tail. Accordingly, in the localization of pancreatic necrosis with predominant damage to the head and body of the pancreas, the islets of Langerhans in the projection of the preserved parenchyma of the tail remain intact.

From another point of view, using the example of *a posteriori* comparisons, it can be seen that the level of endogenous insulin in patients with parenchymal necrosis of more than 50 % did not differ statistically from the group of patients with necrosis of less than 30 %, since this group of patients included those who were diagnosed with a predominant lesion of the pancreatic tail according to computed tomography.

Based on the study, it was found that in most patients with acute pancreatitis, although the level of endogenous insulin was within the reference values, it was quite low, which, in our opinion, may be due to the idea of the protective function of endogenous insulin on acinar cells of the pancreas and depends on the localization of the site of necrosis of the pancreatic tissue (head, body, tail).

Conclusions

There was a statistically significant difference between the mean insulin values depending on the volume and location of pancreatic parenchymal damage ($p < 0.001$). In patients without pancreatic necrosis, endogenous insulin values were statistically significantly higher than in patients with pancreatic necrosis ($p < 0.001$). Binomial logistic regression analysis revealed that the development of pancreatic necrosis in patients with acute pancreatitis significantly depended on the values of endogenous insulin at hospitalization. The level of endogenous insulin may be an additional indicator of the acute pancreatitis severity and formation of necrotic changes in the pancreatic tissue, which will allow well-timed initiation of treatment.

References

1. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175-184. doi: 10.1038/s41575-018-0087-5.
2. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, Quan J, Windsor JW, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022 Jan;162(1):122-134. doi: 10.1053/j.gastro.2021.09.043.
3. Wen L, Husain SZ. Endogenous insulin directly protects pancreatic acinar cells in pancreatitis. *Cell Calcium*. 2021 Dec;100:102485. doi: 10.1016/j.ceca.2021.102485.
4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, et al.; Acute Pancreatitis Classification Working Group. Classification of acute pancreatitis — 2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 Jan;62(1):102-111. doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779.
5. Dronov OI, Kovalska IO, Horlach AI, Shchyhel IA, Ivanets TY. Abdominal perfusion pressure in prediction of the terms of acute necrotizing pancreatitis infection. *Wiad Lek*. 2023;76(3):554-559. doi: 10.36740/WLek202303114.
6. Kovalska I, Dronov O, Zemskov S, Deneka E, Zemskova M. Patterns of pathomorphological changes in acute necrotizing pancreatitis. *Int J Inflam*. 2012;2012:508915. doi: 10.1155/2012/508915.
7. Zerem E, Kurtcehajic A, Kunosić S, Zerem Malkočević D, Zerem O. Current trends in acute pancreatitis: Diagnostic and therapeutic challenges. *World J Gastroenterol*. 2023 May 14;29(18):2747-2763. doi: 10.3748/wjg.v29.i18.2747.
8. Singh RG, Nguyen NN, DeSouza SV, Pendharkar SA, Petrov MS. Comprehensive analysis of body composition and insulin traits associated with intra-pancreatic fat deposition in healthy individuals and people with new-onset prediabetes/diabetes after acute pancreatitis. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Feb;21(2):417-423. doi: 10.1111/dom.13523.
9. Dhindsa S, Sharma A, Al-Khazaali A, Sitaula S, Nadella S, et al. Intravenous Insulin Versus Conservative Management in Hypertriglyceridemia-Associated Acute Pancreatitis. *J Endocr Soc*. 2019 Nov 18;4(1):bvz019. doi: 10.1210/jendso/bvz019.

10. Chaudhary A, Iqbal U, Anwar H, Siddiqui HU, Alvi M. Acute Pancreatitis Secondary to Severe Hypertriglyceridemia: Management of Severe Hypertriglyceridemia in Emergency Setting. *Gastroenterology Res.* 2017 Jun;10(3):190-192. doi: 10.14740/gr762e.

11. Tang L, Jia Q, Liu N, Liu Q, Pan K, Lei L, Huang X. Lipid metabolism for predicting the recurrence of hypertriglyceridemic acute pancreatitis. *Heliyon.* 2023 Jun 18;9(6):e17443. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e17443.

12. Tysoe O. A protective role for insulin in acute pancreatitis. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Oct;17(10):577. doi: 10.1038/s41574-021-00547-5.

13. Bruce JIE, Sánchez-Alvarez R, Sans MD, Sugden SA, Qi N, James AD, Williams JA. Insulin protects acinar cells during pancreatitis

by preserving glycolytic ATP supply to calcium pumps. *Nat Commun.* 2021 Jul 19;12(1):4386. doi: 10.1038/s41467-021-24506-w.

14. Kovalska I, Dronov O, Ivanets T, Roshchyna L. Risk factors for pancreatic necrosis in acute pancreatitis in obese patients. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2023;19(7):471-477. doi: 10.22141/2224-0721.19.7.2023.1322.

15. Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 Feb;22(2):142-158. doi: 10.1038/s41580-020-00317-7.

Received 11.09.2024

Revised 27.11.2024

Accepted 06.12.2024 ■

Information about authors

Oleksii I. Dronov, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kafedra1nmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-4033-3195>

Inna O. Kovalska, MD, DSc, PhD, Professor, Department of General Surgery 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: kovinna007@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6264-2928>
Tetiana Yu. Ivanets, PhD Student, Assistant, Senior Laboratory Assistant, Department of General Surgery 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: tanivanets@gmail.com; phone: +380 (63) 746-53-03; <https://orcid.org/0000-0003-1564-7168>

Yelyzaveta S. Kozachuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Scientific Secretary, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Kyiv, Ukraine; e-mail: kozachukyelyzaveta@gmail.com, lizakozachuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2453-2496>

Liudmyla V. Levchenko, PhD in Medicine, Assistant, Department of General Surgery 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: lev4enkov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1356-6647>

Uliana V. Stasiuk, Student, Department of General Surgery 1, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: ulianastasiuk186@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0004-9752-208X>

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. Dronov O.I. — concept and design of study; Kovalska I.O. — concept and design of study, text editing; Ivanets T.Yu. — collection and processing of the material, analysis of the data, text writing, statistical analysis; Kozachuk Ye.S., Levchenko L.V. — statistical analysis; Stasiuk U.V. — data collection.

Дронов О.І.¹, Ковальська І.О.¹, Іванець Т.Ю.¹, Козачук Є.С.², Левченко Л.В.¹, Стасюк У.В.¹

¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

² Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

Роль ендогенного інсуліну у хворих на гострий панкреатит

Резюме. Актуальність. Гострий панкреатит — запальне захворювання екзокринної частини підшлункової залози, що супроводжується різними ускладненнями й подальшим розвитком некрозу залози та парапанкреатичної клітковини з можливим приєднанням вторинної інфекції. Вивчення експериментальних моделей показує, що ацинарні клітини, які оточують острівці Лангерганса, залишаються відносно інтактними. Це свідчить про те, що ендогенний інсулін є захисним фактором для паренхіми підшлункової залози. **Мета:** визначити залежність рівня ендогенного інсуліну від ступеня ураження паренхіми підшлункової залози. **Матеріали та методи.** Проспективний аналіз рівня ендогенного інсуліну проведений у 51 хворого на гострий панкреатит. **Результати.** Порівняння середніх значень ендогенного інсуліну виявило, що в пацієнтів із некротичним панкреатитом медіана була статистично вірогідно нижчою, ніж в осіб без панкреонекрозу ($p < 0,001$). Крім того, при панкреонекрозі визначений рівень ендогенного інсуліну не перевищував 9 мкОД/мл, а в 7 (13,7 %) хворих був нижче референтних значень. ROC-аналіз показав, що низький рівень ендогенного інсуліну є факто-

ром ризику панкреонекрозу. Визначено порогове значення ендогенного інсуліну, при якому найчастіше діагностували панкреонекроз, — 5,3 мкОД/мл, АUC 0,96 (95% ДІ 0,92–1,00) (чутливість 91,89 % (95% ДІ 78,09–98,3 %), специфічність 71,43 % (95% ДІ 41,9–91,61 %), PPV 89,47 % (95% ДІ 78,69–95,14 %), NPV 76,92 % (95% ДІ 51,74–91,2 %)). **Висновки.** Виявлено статистично значущу різницю середніх значень інсуліну залежно від об'єму та локалізації ушкоджень паренхіми підшлункової залози ($p < 0,001$). В осіб без панкреонекрозу рівень ендогенного інсуліну був статистично вірогідно вищим, ніж у пацієнтів із панкреонекрозом ($p < 0,001$). Біномний логістичний регресійний аналіз показав, що розвиток панкреонекрозу у хворих на гострий панкреатит значною мірою залежить від вмісту ендогенного інсуліну при госпіталізації. Рівень ендогенного інсуліну може бути додатковим показником тяжкості гострого панкреатиту й формування некротичних змін у тканині підшлункової залози, що дозволить правильно розпочати лікування.

Ключові слова: гострий панкреатит; некроз; ендогенний інсулін; ступінь тяжкості

Сук С.А.¹, Могілевський С.Ю.²¹ Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока», м. Київ, Україна² Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Діагностичні маркери тяжкого діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу

Резюме. Актуальність. Діабетичний макулярний набряк (ДМН) є поширеною причиною захворювання очей, що загрожує зору, у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. В патогенезі ДМН головну роль відіграє руйнування гематоретинального бар'єра в результаті підвищення фактора росту ендотелію судин (VEGF) та експресії прозапальних цитокінів. Це руйнування призводить до гіперпроникності судин із подальшим формуванням ДМН. З появою методів оптичної когерентної томографії (ОКТ) розширюються можливості дослідження маркерів раннього виявлення та прогнозування ДМН, що є актуальним завданням сучасної офтальмології. **Мета:** дослідити діагностичні маркери тяжкого діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД 2-го типу. **Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилося 680 пацієнтів (1296 очей) української популяції з непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР) та ЦД 2-го типу. У цих пацієнтів досліджували характер і частоту розвитку ДМН. 203 пацієнтам (360 очей) з ДМН лікування не проводилося через їх відмову, із цієї групи було виділено очі з тяжким діабетичним макулярним набряком (ДМН 3), саме ця група пацієнтів була метою нашого дослідження. Методи офтальмологічних досліджень включали збір анамнезу, візометрію, рефрактометрію, біомікроскопію заднього відрізка ока, пневмотонометрію, фотографування очного дна, ОКТ, ОКТ-ангіографію, мікропериметрію. Проводилась статистична обробка даних. Термін спостереження — 3 місяці. **Результати.** При зверненні ДМН 3 було зафіксовано на 50 очах (13,89 %). Некоригована гострота зору (НКГЗ) в середньому становила $0,15 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору (МКГЗ) в середньому становила $0,32 \pm 0,01$. За даними оптичної когерентної томографії (ОКТ), Area thickness становила $355,68 \pm 1,80$ мкм, Min in fovea — $358,54 \pm 2,40$ мкм, Central sector — $401,06 \pm 2,09$ мкм, Volume — $10,42 \pm 0,10$ мм³, NFL + GCL + IPL average — $138,3 \pm 0,7$ мкм, NFL + GCL + IPL min — $122,78 \pm 0,60$ мкм, GCL — $97,2 \pm 1,0$ мкм, NFL — $42,12 \pm 0,20$ мкм. За даними ОКТ-ангіографії (ОКТА), площа поверхні поверхневої фовеальної аваскулярної зони (superficial FAZ) в середньому становила $0,780 \pm 0,002$ мм², площа поверхні глибокої фовеальної аваскулярної зони (deep FAZ) — $0,720 \pm 0,002$ мм². Середня щільність судинного рисунка поверхневого сплетення — $45,68 \pm 0,2$ %, в глибокому — $46,46 \pm 0,2$ %. Через 3 місяці ДМН 3 було зафіксовано на 50 очах (13,89 %) у пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу. Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,14 \pm 0,01$. Максимально коригована гострота зору в середньому становила $0,32 \pm 0,01$. За даними ОКТ, Area thickness становила $357,62 \pm 1,80$ мкм, Min in fovea — $360,04 \pm 2,40$ мкм, Central sector — $403,52 \pm 2,10$ мкм, Volume — $10,67 \pm 0,10$ мм³, NFL + GCL + IPL average — $139,26 \pm 0,40$ мкм, NFL + GCL + IPL min — $124,38 \pm 0,30$ мкм, GCL — $98,94 \pm 0,30$ мкм, NFL — $42,42 \pm 0,20$ мкм. За даними ОКТА, superficial FAZ — $0,780 \pm 0,002$ мм², deep FAZ — $0,720 \pm 0,002$ мм², середня щільність судинного рисунка поверхневого сплетення — $45,17 \pm 0,2$ %, середня щільність судинного рисунка глибокого сплетення — $46,22 \pm 0,2$ %. **Висновки.** У пацієнтів української популяції з ЦД 2-го типу частота ДМН 3 в середньому становила 13,89 %. Встановлено вірогідний зв'язок НКГЗ та МКГЗ при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу з показниками ОКТ, а саме: Area thickness, Min in fovea, Central sector, NFL + GCL + IPL average, NFL + GCL + IPL min, GCL та NFL ($p < 0,01$). Встановлено вірогідну залежність НКГЗ та МКГЗ при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу від стану мікроциркуляції макулярної ділянки за даними показників ОКТА, а саме: від superficial FAZ, deep FAZ, середньої щільності судинного рисунка поверхневого та глибокого сплетення ($p < 0,01$).

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; діабетичний макулярний набряк; оптична когерентна томографія; ангіографія

Вступ

Діабетичний макулярний набряк (ДМН) є основною причиною втрати зору у працездатній категорії хворих на ЦД 2-го типу та виникає частіше, ніж проліферативна діабетична ретинопатія (ДР) [1, 2]. За прогнозами, поширеність у світі ДМН зростає на 51,9 % до 2045 року [2]. Макулярний набряк є очним ускладненням ЦД, яке виникає внаслідок дисбалансу між накопиченням та виведенням рідини в сітківку та з неї, що є наслідком багатofакторного процесу, який передбачає окиснювальний стрес, запалення та порушення бар'єрної функції у кровообігу сітківки [3].

Макулярний набряк може розвинути на будь-якій стадії діабетичної ретинопатії (ДР), незалежно від тяжкості ДР [4]. Одним із тригерів, що, як вважається, відповідає за накопичення рідини в макулярній зоні, є ішемія як одне з частих та тяжких ускладнень ДР [5]. Накопичення рідини в умовах ішемії, як вважають, пов'язане з пошкодженням ендотеліальних клітин, порушенням щільних з'єднань, які формують гемато-ретинальний бар'єр, наслідком чого стає підвищення фактора росту ендотелію судин (VEGF), гіперпроницність судин та експресія прозапальних цитокінів [5, 6].

Завдяки прогресу в технологіях ОКТ сітківки, як-от поперечна морфологічна оцінка та об'єктивне кількісне вимірювання товщини, було запропоновано декілька різних класифікацій ДМН. Вони залежать від класифікацій, заснованих на кількісних вимірюваннях, як-от товщина або об'єм макули, товщина центрального субполя або фовеальна товщина, заснованих на якісних ознаках (як-от вітреомакулярний інтерфейс, морфологія сітківки, дезорганізація внутрішнього та зовнішнього шарів сітківки, наявність гіперрефлексивних вогнищ), виявлених в анатомії патологічної сітківки [7].

З появою оптичної когерентної томографії-ангіографії (ОКТА) як неінвазивного методу дослідження ретинальної та хоріоїдальної циркуляції виникає можливість кількісної оцінки мікросудинних параметрів для визначення ступеня макулярної ішемії при ДМН у хворих на ЦД 2-го типу, що може відігравати ключову роль щодо терапевтичних рішень та прогнозів лікування [8].

Хоча було показано, що деякі маркери та вимірювання мають клінічне значення, бракує консенсусу та вказівок щодо того, які параметри можна використовувати для надійного прогнозування результатів лікування макулярного набряку при ЦД 2-го типу. В літературі наявні дані, що, незважаючи на прогрес технології ОКТ та анти-VEGF терапії, принаймні 40 % пацієнтів з ДМН виявили недостатню реакцію на лікування [7]. Зважаючи на фінансовий тягар для пацієнтів в Україні, пов'язаний із повномасштабним військовим вторгненням, проблема лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу та раннього виявлення ДМН в країні має дуже велику актуальність внаслідок того, що пацієнти стикаються з дефіцитом медикаментів, часто не мають можливості вчасно отримати доступ до кваліфікованої офтальмологічної допомоги та лікування внаслідок бойових дій. При такому складному становищі при лікуванні, пов'язаному із анти-VEGF-терапією, важливо ідентифікувати ОКТ- та ОКТА-маркери, які мають прогностичні

властивості, що може допомогти скерувати відбір пацієнтів для покращення лікування ДМН. Дослідження біомаркерів ОКТ та ОКТА з прогностичною значущістю є надзвичайно важливим для прогнозування клінічного перебігу та подальшого лікування ДМН [9, 10].

Ми раніше наводили дані щодо змін стану мікроциркуляції центральної ділянки сітківки на основі ОКТА при різних стадіях ДМН при ЦД 2-го типу на меншій групі пацієнтів лише при зверненні, не враховуючи даних з взаємозв'язком гостроти зору та даними ОКТ [11].

Мета: дослідити діагностичні маркери тяжкого діабетичного макулярного набряку у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 680 пацієнтів (1296 очей) української популяції з непроліферативною діабетичною ретинопатією (НПДР) та ЦД 2-го типу. У цих пацієнтів дослідили характер і частоту розвитку ДМН. ДМН 0 було діагностовано на 720 очах (55,56 %), ДМН 1 — на 194 очах (14,97 %), ДМН 2 — на 196 очах (15,12 %), ДМН 3 — на 186 очах (14,35 %). Із цієї групи пацієнтів 477 пацієнтам (936 очей) проводилося різноманітне лікування ДМН згідно з протоколами для окремої стадії набряку. 203 пацієнтам (360 очей) з ДМН лікування не проводилося через їх відмову, із цієї групи було виділено очі з тяжким діабетичним макулярним набряком (ДМН 3). Саме обстеження хворих цієї групи було метою нашого дослідження.

Клінічні дослідження виконували відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації та Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідних положень Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), законів України та наказу вітчизняного Міністерства охорони здоров'я від 23.09.2009 р. № 690 та з дозволу комісії з біоетики Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика.

Всі пацієнти, які були залучені у дослідження, давали інформовану згоду.

Обстеження та лікування хворих з ЦД 2-го типу і ДМН проводилися відповідно до Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (Сеул, 2008 р.), наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000 р., № 355 від 25.09.2002 р., № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р., № 1118 від 21.12.2012 р.).

Критерії включення пацієнтів: з ЦД 2-го типу; з непроліферативною діабетичною ретинопатією; чоловічої та жіночої статі; віком старше від 35 років; з української популяції, які народились та постійно проживали в Україні.

Критерії виключення пацієнтів: хворі на ЦД 1-го типу; з препроліферативною та проліферативною діабетичною ретинопатією; молодші 35 років; зі зрілою катарактою; з первинною глаукомою; з вторинною глаукомою; які в анамнезі мали перенесену раніше травму ока; які мали в анамнезі вітреоретинальні оперативні втручання на оці; які раніше перенесли судинні захво-

рювання сітківки; які раніше перенесли гострі чи хронічні запальні захворювання ока; з патологією вітреомакулярного інтерфейсу; з іншими захворюваннями сітківки, окрім ДМН та НПДРП; з афакією; з гострими та хронічними інфекційними хворобами; з перенесеним коронавірусом; з ВІЛ та СНІДом; з онкологічними захворюваннями; із супутньою запальною та інфекційною ЛОР-патологією; з захворюваннями крові; з важкими соматичними захворюваннями; із системними захворюваннями; із запальними захворюваннями зубо-щелепної ділянки; які приймають системні стероїдні препарати; із синдромом Кушинга; з диспітуїтаризмом; із синдромом полікістозних яєчників; із спадковими ендокринопатіями; з декомпенсацією коморбідної патології; з психічними розладами; які приймають нейрореплетики; які приймають антидепресанти; з наявністю нейродегенеративних захворювань ЦНС (хвороба Альцгеймера, розсіяний склероз тощо); з протеїнуриєю.

Усім пацієнтам вимірювали в крові рівень глюкози (глюкозооксидантний метод) натще та глікованого гемоглобіну (HbA1c). Також виконували загальний аналіз крові, коагулограму, біохімічний аналіз крові, ПЦР до коронавірусу, загальний аналіз сечі, електрокардіографію, флюорографію, рентгенографію придаткових пазух носа. Пацієнти оглядалися і при необхідності санувалися стоматологом і оториноларингологом.

Цукрознижувальна терапія була прописана за місцем проживання лікарем-ендокринологом з урахуванням сучасних існуючих протоколів лікування ЦД 2-го типу та складалася з дієти, прийому метформіну та пероральних цукрознижуючих препаратів або призначення інсулінотерапії.

Методи офтальмологічних досліджень включали наступне: збір анамнезу, візометрію, рефрактометрію, біомікроскопію заднього відрізка ока, пневмотонометрію, фотографування очного дна, оптичну когерентну томографію, ОКТА, мікропериметрію. Дослідження та визначення гостроти зору (візометрія) проводилися за допомогою проектора знаків та фороптера.

Визначення клінічної рефракції. Об'єктивну рефракцію у пацієнтів визначали за допомогою авторефрактометра RK600 Reichert Inc.

Біомікроскопію проводили за допомогою щільної лампи та асферичної лінзи 90 ДПТ (OCULAR MaxField®) в умовах медикаментозного мідріазу за загальноприйнятою методикою. Оцінювали стан диска зорового нерва (ДЗН), макулярної ділянки, судин та периферії сітківки.

Вимірювання внутрішньоочного тиску проводилось безконтактним оптичним методом за допомогою автоматичного тонометра AT555 Reichert Inc. (США) за стандартною методикою. Якщо середній результат вимірювання внутрішньоочного тиску перевищував 23 мм рт.ст., пацієнти вилучалися із дослідження.

Фотографування очного дна проводилось за стандартною методикою на ретинальній камері TRC-NW7SF (Торсон, Японія) в умовах медикаментозного мідріазу після інстиляції в досліджуване око 1% тропікамідю після попереднього вимірювання внутрішньоочного тиску.

Оптична когерентна томографія (ОКТ, optical coherence tomography, OCT) сітківки. ОКТ сітківки — це су-

часний неінвазивний безконтактний та інформативний метод для діагностики патології сітківки, переважно її центральної ділянки (макули). ОКТ дозволяє за допомогою скануючого лазерного променя отримувати зображення оптичних зрізів сітківки, виявляти ранні зміни анатомо-функціонального стану сітківки та оцінювати ступінь цих порушень. Дослідження макулярної ділянки сітківки проводилось за міжнародними стандартними протоколами на спектральному оптичному когерентному томографі SOCT REVO NX (Optopol Technology S.A., Польща). Даний неінвазивний метод дозволяє отримати *in vivo* зображення поперечних зрізів біологічних тканин. Макулярні карти являють собою прямі похідні даних як тривимірних, так і радіальних сканів.

Досліджувалися такі параметри: Area thickness — середня товщина центральної ділянки сітківки в квадранті 6 × 6 (у мкм); Min in fovea — мінімальна товщина сітківки в центрі макули (фовеа) (у мкм); Central sector — середня товщина сітківки у центрі макули (у мкм); Volume — середній об'єм сітківки в квадранті 6 × 6 (у мм³); NFL — середня товщина шару нервових волокон (у мкм); GCL — середня товщина шару гангліонарних клітин (у мкм); NFC + GCL + IPL average — сума середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (у мкм); NFC + GCL + IPL min — сума мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (у мкм).

Використання ОКТ дозволяло у кожного пацієнта проводити визначення наявності або відсутності потовщення сітківки внаслідок діабетичного макулярного набряку, потовщення/стоншення окремих шарів сітківки, шару гангліонарних клітин та шару нервових волокон.

ОКТА (Optical coherence tomography angiography, OCTA) — це новий сучасний неінвазивний метод дослідження стану судинних структур сітківки та хоріоїдеї без використання контрастних і флуоресцентних речовин. За рахунок алгоритму декореляційної амплітудної ангіографії з розподіленням спектру (SSADA) ми отримали пошарову візуалізацію поверхневого капілярного сплетення сітківки, глибокого капілярного сплетення сітківки, зовнішньої сітківки та хоріокапілярів.

В роботі ми виконували також ОКТА на приладі SOCT REVO NX (Optopol Technology S.A., Польща) за допомогою програми Retina Angio wide 6 × 6. Дослідження проводили до досягнення сили сигналу signal strength (SS) 9–10, при недосягненні даного рівня якості сигналу дослідження повторювали. Для обчислення капілярної щільності та площі фовеолярної аваскулярної зони (FAZ) застосовувався метод бінаризації — процес, який перетворює вихідне зображення у градаціях сіро-го на чорно-біле на основі порогового значення. Під капілярною щільністю малась на увазі загальна площа перфузованих кровеносних судин на одиницю площі ділянки вимірювання. Після бінаризації зображення та підрахунку кількості білих і чорних пікселів була вирахована капілярна щільність (у %) у поверхневому та глибокому капілярному сплетенні макулярної ділянки. Далі до бінаризованого знімку був застосований алгоритм виділення суміжних за кольором пікселів та після

підрахунку сірих пікселей встановлено фовеолярну аваскулярну зону з площею в поверхневому та глибокому капілярному сплетенні макулярної ділянки.

У дослідженні була використана класифікація ДМН Американської академії офтальмології 2014 року [6]. Термін спостереження — 3 місяці.

Для подання кількісних показників розраховувалося середнє значення змінної (M), стандартне відхилення ($\pm m$).

При проведенні аналізу для перевірки закону розподілу кількісних ознак на нормальність використано критерій Шапіро — Уїлка. Статистичні характеристики кількісних ознак представлені у вигляді медіанного значення (Me), значення першого (Q1) та третього квартилю (Q3), мінімального та максимального значення. При порівнянні 3 і більше груп для виявлення відмінності у випадку кількісних ознак використовували однофакторний дисперсійний аналіз (критерій Крускала — Уолліса, якщо були відмінності закону розподілу від нормального). Нульову гіпотезу про відсутність ефекту відкидали і відмінності між показниками вважали статистично значущими при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати

При зверненні ДМН 3 було зафіксовано на 50 очах (13,89 %). Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,15 \pm 0,01$, максимально коригована — $0,32 \pm 0,01$.

За даними оптичної когерентної томографії середня товщина центральної ділянки сітківки в квадранті 6×6 (Area thickness) становила $355,68 \pm 1,80$ мкм, мінімальна товщина сітківки в фовеа (Min in fovea) — $358,54 \pm 2,40$ мкм, середня товщина сітківки у центрі макули (Central sector) — $401,06 \pm 2,09$ мкм, середній об'єм сітківки в квадранті 6×6 (Volume) — $10,42 \pm 0,10$ мм³, сума середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (NFL + GCL + IPL average) — $138,3 \pm 0,7$ мкм, сума мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару (NFL + GCL + IPL min) — $122,78 \pm 0,60$ мкм, середня товщина шару гангліонарних клітин (GCL) — $97,2 \pm 1,0$ мкм, середня товщина шару нервових волокон (NFL) — $42,12 \pm 0,20$ мкм.

При проведенні ОКТА площа поверхні поверхневої фовеальної аваскулярної зони (superficial FAZ) в середньому становила $0,780 \pm 0,002$ мм², площа поверхні глибокої фовеальної аваскулярної зони (deep FAZ) —

$0,720 \pm 0,002$ мм², середня щільність судинного рисунка поверхневого сплетення — $45,68 \pm 0,2$ %, середня щільність судинного рисунка глибокого сплетення — $46,46 \pm 0,2$ %.

Через 3 місяці ДМН 3 було зафіксовано на 50 очах (13,89 %) у пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу. Некоригована гострота зору у цих пацієнтів в середньому становила $0,14 \pm 0,01$, максимально коригована — $0,32 \pm 0,01$.

За даними ОКТ, Area thickness становила $357,62 \pm 1,80$ мкм, Min in fovea — $360,04 \pm 2,40$ мкм, Central sector — $403,52 \pm 2,10$ мкм, Volume — $10,67 \pm 0,10$ мм³, NFL + GCL + IPL average — $139,26 \pm 0,40$ мкм, NFL + GCL + IPL min — $124,38 \pm 0,30$ мкм, GCL — $98,94 \pm 0,30$ мкм, NFL — $42,42 \pm 0,20$ мкм.

При проведенні ОКТА superficial FAZ в середньому становила $0,780 \pm 0,002$ мм², deep FAZ — $0,720 \pm 0,002$ мм², середня щільність судинного рисунка поверхневого сплетення — $45,17 \pm 0,2$ %, середня щільність судинного рисунка глибокого сплетення — $46,22 \pm 0,4$ %.

У табл. 1 наведено залежність гостроти зору від середньої товщини центральної ділянки сітківки в квадранті 6×6 при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Як видно з табл. 1, встановлено вірогідний зв'язок гостроти зору із середньою товщиною центральної ділянки сітківки в квадранті 6×6 при ДМН 3 ($p < 0,01$) у пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу при всіх термінах спостереження.

У табл. 2 наведено залежність гостроти зору від мінімальної товщини сітківки в фовеа при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Як видно з табл. 2, виявлено статистично значущу залежність гостроти зору від мінімальної товщини сітківки в фовеа при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу протягом 3 місяців спостережень ($p < 0,01$).

У табл. 3 наведено залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі макули при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Як видно з табл. 3, виявлено статистично значущу залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі макули при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу ($p < 0,01$).

У табл. 4 наведено залежність гостроти зору від середнього об'єму сітківки в квадранті 6×6 при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Як видно з табл. 4, не виявлено статистично значущих коливань гостроти зору в залежності від середнього об'єму сітківки в квадранті 6×6 при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу ($p = 1,0$).

Таблиця 1. Залежність гостроти зору від середньої товщини центральної ділянки сітківки в квадранті 6×6 при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу

Area thickness, мкм	НКГЗ	Н-критерій; p	МКГЗ	Н-критерій; p
При зверненні (n = 50)				
354,0 [346,0; 368,0]	0,1 [0,1; 0,2]	45,37; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	38,93; < 0,01
Через 3 місяці (n = 50)				
356,5 [346,0; 368,0]	0,1 [0,1; 0,2]	45,94; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	38,6; < 0,01

Примітки: формат відображення даних: Me [Q1–Q3]; Н — міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Групуєча змінна — показник Area thickness; p — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 2. Залежність гостроти зору від мінімальної товщини сітківки в фовеа при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу

Min in fovea, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій; р
При зверненні (n = 50)				
362,0 [344,0; 377,0]	0,1 [0,1; 0,2]	48,33; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	49,0; < 0,01
Через 3 місяці (n = 50)				
365,0 [344,0; 377,0]	0,1 [0,1; 0,2]	46,28; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	42,71; < 0,01

Примітки: формат відображення даних: Me [Q1–Q3]; Н — міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Групуюча змінна — показник Min in fovea; р — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 3. Залежність гостроти зору від середньої товщини сітківки у центрі макули при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу

Central sector, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій; р
При зверненні (n = 50)				
399,0 [388,0; 413,0]	0,1 [0,1; 0,2]	48,33; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	49,0; < 0,01
Через 3 місяці (n = 50)				
402,0 [388,0; 415,0]	0,1 [0,1; 0,2]	46,28; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	43,41; < 0,01

Примітки: формат відображення даних: Me [Q1–Q3]; Н — міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Групуюча змінна — показник Central sector, мкм; р — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 4. Залежність гостроти зору від середнього об'єму сітківки в квадранті 6 × 6 при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу

Volume, мм ³	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій; р
При зверненні (n = 50)				
9,9 [9,8; 11,4]	0,1 [0,1; 0,2]	0; 1,0	0,3 [0,3; 0,3]	0; 1,0
Через 3 місяці (n = 50)				
10,2 [9,8; 11,4]	0,1 [0,1; 0,2]	0; 1,0	0,3 [0,3; 0,3]	0; 1,0

Примітки: формат відображення даних: Me [Q1–Q3]; Н — міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Групуюча змінна — показник Volume, мм³; р — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 5. Залежність гостроти зору від суми середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу

NFL + GCL + IPL average, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій; р
При зверненні (n = 50)				
139,0 [138,0; 141,0]	0,1 [0,1; 0,2]	39,6; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	44,22; < 0,01
Через 3 місяці (n = 50)				
140,0 [139,0; 141,0]	0,1 [0,1; 0,2]	39,81; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	46,21; < 0,01

Примітки: формат відображення даних: Me [Q1–Q3]; Н — міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Групуюча змінна — показник NFL + GCL + IPL average; р — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 6. Залежність гостроти зору від суми мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу

NFL + GCL + IPL min, мкм	НКГЗ	Н-критерій; р	МКГЗ	Н-критерій; р
При зверненні (n = 50)				
123,0 [123,0; 125,0]	0,1 [0,1; 0,2]	31,98; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	27,98; < 0,01
Через 3 місяці (n = 50)				
124,0 [123,0; 126,0]	0,1 [0,1; 0,2]	45,17; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	26,84; < 0,01

Примітки: формат відображення даних: Me [Q1–Q3]; Н — міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Групуюча змінна — показник NFL + GCL + IPL min; р — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

У табл. 5 наведено залежність гостроти зору від суми середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Як видно з табл. 5, зафіксовано статистично значущу залежність гостроти зору від суми середньої товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу ($p < 0,01$).

У табл. 6 наведено залежність гостроти зору від суми мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Як видно з табл. 6, існує статистично значуща залежність гостроти зору від мінімальної товщини шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару при ДМН 3 у пацієнтів з НПДР та ЦД 2-го типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$).

У табл. 7 наведено залежність гостроти зору від середньої товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Як видно з табл. 7, встановлено статистично значущі коливання гостроти зору в залежності від середньої товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$).

У табл. 8 наведено залежність гостроти зору від середньої товщини шару нервових волокон при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Як видно з табл. 8, встановлено статистично значущі коливання гостроти зору в залежності від середньої товщини шару нервових волокон при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$).

У табл. 9 наведено залежність гостроти зору від стану мікроциркуляції макулярної ділянки за даними показників ОКТА при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Як видно з табл. 9, встановлено статистично значущу залежність гостроти зору від площі поверхні поверхневої і глибокої фовеальної аваскулярної зони та щільності судинного рисунка поверхневого і глибокого сплетення при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$).

Таблиця 7. Залежність гостроти зору від середньої товщини шару гангліонарних клітин при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу

GCL, мкм	НКГЗ	H-критерій; p	МКГЗ	H-критерій; p
При зверненні (n = 50)				
99,0 [97,0; 100,0]	0,1 [0,1; 0,2]	41,0; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	38,25; < 0,01
Через 3 місяці (n = 50)				
99,0 [97,0; 100,0]	0,1 [0,1; 0,2]	45,6; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	32,61; < 0,01

Примітки: формат відображення даних: Me [Q1–Q3]; H — міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Групуюча змінна — показник GCL; p — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 8. Залежність гостроти зору від середньої товщини нервових волокон при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу

NFL, мкм	НКГЗ	H-критерій; p	МКГЗ	H-критерій; p
При зверненні (n = 50)				
42,0 [41,0; 43,0]	0,1 [0,1; 0,2]	42,39; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	19,69; < 0,01
Через 3 місяці (n = 50)				
42,0 [41,0; 44,0]	0,1 [0,1; 0,2]	42,88; < 0,01	0,3 [0,3; 0,3]	24,02; < 0,01

Примітки: формат відображення даних: Me [Q1–Q3]; H — міжгрупові відмінності за критерієм Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння). Групуюча змінна — показник NFL; p — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$).

Таблиця 9. Залежність гостроти зору від стану мікроциркуляції макулярної ділянки за даними показників ОКТА при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу

Терміни спостереження (кількість очей)	НКГЗ	МКГЗ	Superficial FAZ, мм ²	Deep FAZ, мм ²	Середня щільність судинного рисунка поверхневого сплетення	Середня щільність судинного рисунка глибокого сплетення
	1	2	3	4	5	6
При зверненні (n = 50)	0,1 [0,1; 0,2]	0,3 [0,3; 0,3]	0,78 [0,77; 0,79]	0,72 [0,71; 0,73]	45,4 [44,5; 47,0]	46,0 [45,23; 48,0]
	$p_{1-3} = 0,02; p_{1-4} < 0,01; p_{1-5} < 0,01; p_{1-6} < 0,01; p_{2-3} = 0,02; p_{2-4} < 0,01; p_{2-5} < 0,01; p_{2-6} < 0,01$					
Через 3 місяці (n = 50)	0,1 [0,1; 0,2]	0,3 [0,3; 0,3]	0,79 [0,77; 0,8]	0,72 [0,71; 0,73]	45,0 [44,0; 46,0]	46,0 [45,0; 48,0]
	$p_{1-3} = 0,02; p_{1-4} < 0,01; p_{1-5} < 0,01; p_{1-6} < 0,01; p_{2-3} = 0,02; p_{2-4} < 0,01; p_{2-5} < 0,01; p_{2-6} < 0,01$					

Примітки: формат відображення даних: Me [Q1–Q3]; p — вірогідність відмінностей (приймається при $p < 0,05$) розрахована за допомогою H-критерію Kruskal-Wallis (множинні міжгрупові порівняння).

Обговорення

За допомогою ангиографії можна вивчати мікросудинні патофізіологічні зміни, що відбуваються до клінічних проявів діабетичної ретинопатії. ОКТА — це нова неінвазивна технологія, яка дозволяє отримати інформацію щодо кровообігу і структури ретинальних та хоріоїдальних судин. За даними літератури, оцінка параметрів ОКТА у глибокому та поверхневому капілярному сплетеннях показує обнадійливі результати у виявленні розвитку ДМН [12, 13]. За даними деяких дослідників, існує кореляція між поганою гостротою зору та нерегулярною великою аваскулярною зоною у пацієнтів із ДМН [14].

Отримані нами дані зі збільшенням площі ФАЗ у поверхневому та глибокому капілярному сплетенні при ДМН 3 та зниженням гостроти зору підтверджуються рядом іноземних досліджень. Так, дослідження показали значно більшу площу ФАЗ на рівні поверхневого капілярного сплетення в очах з ДМН порівняно з очима без ДМН та у здорових осіб. Нижча гострота зору у пацієнтів з ДМН була пов'язана з більшою ФАЗ як в поверхневому, так і в глибокому капілярному сплетенні [15]. В іншому дослідженні було показано, що очі з ДМН, які погано реагують на анти-VEGF-терапію, мали більшу площу ФАЗ у глибокому капілярному сплетенні, тоді як не було суттєвих відмінностей між двома групами в поверхневому капілярному сплетенні [16]. Таким чином, вимірювання ФАЗ як індикатора ішемії макули при ДМН може надавати важливу інформацію, особливо у підгрупі пацієнтів, у яких недостатня анатомічна або функціональна відповідь на лікування.

За даними Balaratnasingam et al. [17], збільшений розмір ФАЗ можна використовувати як індикатор тяжкості ДМН, який позитивно корелює із загальною тяжкістю та прогресуванням ДРП [18].

Капілярна щільність, як показник відношення загальної площі перфузованих кровоносних судин на одиницю площі ділянки вимірювання, за даними літератури, також відома як щільність перфузії або щільність площі судин, використовується для кількісної оцінки ДМН за допомогою ОКТА та враховує обидва показники — довжину та діаметр судин для аналізу [19]. При порівнянні кількісних параметрів між очима з однаковою тяжкістю НПДР в очах з ДМН була показана значно нижча щільність судин у поверхневих і глибоких шарах сітківки порівняно з тими, які не мали ДМН [20].

Що стосується кореляції між гостротою зору та кількісними параметрами мікросудинних показників ОКТА при ДМН, низька щільність перфузії в ГКС корелювала з гіршою МКГЗ, що свідчить про те, що макулярна ішемія відіграє важливу роль у зниженні гостроти зору, пов'язаному з ДМН.

Більшість досліджень погоджуються з тим фактом, що, незважаючи на виявлення аномалій у поверхневому капілярному сплетенні, ДМН здебільшого пов'язаний зі зниженням або відсутністю кровотоку в глибоких судинних сплетеннях, а також багато досліджень дійшли висновку, що на рівні глибокого капі-

лярного сплетення у хворих на ДМН спостерігалось значне зниження параметрів, що використовуються для оцінки макулярної ішемії, як-от щільність судин та перфузії, а також збільшення ФАЗ. Існує кілька теорій, які пояснюють цю запропоновану. Було зазначено, що за нормальних обставин рідина виробляється на рівні поверхневого шару судин і поглинається за допомогою клітин Мюллера в глибокому капілярному сплетенні. Макулярний набряк починає розвиватися, коли виникає дисбаланс між накопиченням рідини в сітківці та її виходом з неї. Низький або відсутній кровообіг у глибокому капілярному сплетенні може спричинити його нездатність видаляти рідину з сітківки, що призводить до переважного розвитку та рецидиву кістозних просторів у ділянках з порушенням судинного кровотоку [20]. Більш того, порівняно з поверхневим капілярним шаром у глибокому є дуже багато дрібних судин, що підвищує його сприйнятливості до лейкостазу [21, 22] та вразливості до ефектів VEGF [22].

Отже, при вивченні показників ОКТА при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу ми встановили вірогідний зв'язок цих показників з некоригованою та максимально коригованою гостротою зору, а саме з площею поверхні поверхневої і глибокої фовеальної аваскулярної зони та щільності судинного рисунка поверхневого і глибокого сплетення на всіх етапах спостереження ($p < 0,01$).

При вивченні показників ОКТА при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу ми встановили вірогідний зв'язок цих показників з некоригованою та максимально коригованою гостротою зору, а саме із середньою товщиною центральної ділянки сітківки в квадранті 6×6 , мінімальною товщиною сітківки у фовеа, середньою товщиною сітківки у центрі макули, сумою середньої товщини шару нервових волокон, шаром гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару, мінімальною товщиною шару нервових волокон, шару гангліонарних клітин і внутрішнього пограничного шару, середньою товщиною шару гангліонарних клітин, середньою товщиною шару нервових волокон при всіх термінах спостереження ($p < 0,01$).

Висновки

У пацієнтів з української популяції з ЦД 2-го типу частота ДМН 3 в середньому становила 13,89 %.

Показники ОКТ та ОКТА можна розглядати як діагностичні маркери прогнозування ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Встановлено статистично значимий зв'язок НКГЗ та МКГЗ при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу з показниками Area thickness, Min in fovea, Central sector, NFL + GCL + IPL average, NFL + GCL + IPL min, GCL та NFL за даними ОКТ ($p < 0,01$).

Встановлено статистично значимий зв'язок НКГЗ та МКГЗ при ДМН 3 у пацієнтів з ЦД 2-го типу зі станом мікроциркуляції за даними ОКТА, а саме з площею ФАЗ у поверхневому та глибокому капілярному сплетенні, середньою щільністю судинного рисунка поверхневого та глибокого сплетення ($p < 0,01$).

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

Інформація про фінансування. Зовнішні джерела фінансування відсутні.

Внесок авторів. Сук С.А. — збирання та обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту; Могілевський С.Ю. — концепція і дизайн дослідження, написання висновків.

Список літератури

- Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. *World J Diabetes*. 2011 Jun 15;2(6):98-104. doi: 10.4239/wjd.v2.i6.98. PMID: 21860693; PMCID: PMC3158878.
- Teo ZL, Tham YC, Yu M, Chee ML, Rim TH, Cheung N, Bikbov MM, et al. Global Prevalence of Diabetic Retinopathy and Projection of Burden through 2045: Systematic Review and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2021 Nov;128(11):1580-1591. doi: 10.1016/j.ophtha.2021.04.027. Epub 2021 May 1. PMID: 33940045.
- Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, Rothschild PR, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Mar;63:20-68. doi: 10.1016/j.preteyeres.2017.10.006. Epub 2017 Nov 7. PMID: 29126927.
- Gundogan FC, Yolcu U, Akay F, Ilhan A, Ozge G, Uzun S. Diabetic Macular Edema. *Pak J Med Sci*. 2016 Mar-Apr;32(2):505-10. doi: 10.12669/pjms.322.8496. PMID: 27182271; PMCID: PMC4859054.
- Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Navarro-Gil R, Verges R. Diabetic Macular Edema Pathophysiology: Vasogenic versus Inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016:2156273. doi: 10.1155/2016/2156273. Epub 2016 Sep 28. PMID: 27761468; PMCID: PMC5059543.
- Tan GS, Cheung N, Simó R, Cheung GC, Wong TY. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Feb;5(2):143-155. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30052-3. Epub 2016 Aug 3. PMID: 27496796.
- Ruia S, Saxena S, Cheung CMG, Gilhotra JS, Lai TY. Spectral domain optical coherence tomography features and classification systems for diabetic macular edema: a review. *The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2016;5(5):360-367. DOI: 10.1097/APO.0000000000000218.
- Spaide RF, Klancknik JM Jr, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmology*. 2015;(133):45-50. DOI: 10.1001/jamaophthol.2014.3616.
- Chatziralli I. Editorial-Suboptimal response to intravitreal anti-VEGF treatment for patients with diabetic macular edema: is there any point in switching treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(15):5047-5050. DOI: 10.26355/eurrev_201808_15648.
- Sun JK, Aiello LP, Abràmoff MD, Antonetti DA, Dutta S, Pragnell M, Levine SR, Gardner TW. Updating the Staging System for Diabetic Retinal Disease. *Ophthalmology*. 2021 Apr;128(4):490-493. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.10.008. Epub 2020 Nov 17. PMID: 33218709; PMCID: PMC8378594.
- Suk SA. Evaluation of the state of microcirculation of the central retinal zone at different degrees of severity of diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes. *Archives of Ophthalmology of Ukraine*. 2023;11(2):32-35. DOI: <https://doi.org/10.22141/2309-8147.11.2.2023.325>.
- Sun Z, Tang F, Wong R, Lok J, Szeto SK, Chan JC, Cheung CY. OCT angiography metrics predict progression of diabetic retinopathy and development of diabetic macular edema: a prospective study. *Ophthalmology*. 2019;126(12):1675-1684. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.06.016.
- Lee J, Moon BG, Cho AR, Yoon YH. Optical Coherence Tomography Angiography of DME and Its Association with Anti-VEGF Treatment Response. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2368-2375. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.010. Epub 2016 Sep 6. PMID: 27613201.
- Moein HR, Eduardo A, Carl B, Emily D, Ricardo N, André J, et al. Optical coherence tomography angiography to detect macular capillary ischemia in patients with inner retinal changes after resolved diabetic macular edema. *Retina*. 2018;38:2277-84. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001902.
- AttaAllah HR, Mohamed AAM, Ali MA. Macular vessels density in diabetic retinopathy: Quantitative assessment using optical coherence tomography angiography. *Int. Ophthalmology*. 2019;39:1845-1859. DOI: 10.1007/s10792-018-1013-0.
- Pankiv V, Yuzvenko T, Pashkovska N, Pankiv I. The relationship between serum vitamin D concentrations and development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(8):432-435. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.8.2022.1221>.
- Balaratnasingam C, Inoue M, Ahn S, McCann J, Dhrami-Gavazi E, Yannuzzi LA, Freund KB. Visual Acuity Is Correlated with the Area of the Foveal Avascular Zone in Diabetic Retinopathy and Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2016 Nov;123(11):2352-2367. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.07.008. Epub 2016 Aug 11. PMID: 27523615.
- Lazăr AS, Stanca HT, Tăbăcaru B, Danielescu C, Munteanu M, Stanca S. Quantitative Parameters Relevant for Diabetic Macular Edema Evaluation by Optical Coherence Tomography Angiography. *Medicina (Kaunas)*. 2023 Jun 10;59(6):1120. doi: 10.3390/medicina59061120. PMID: 37374324; PMCID: PMC10300947.
- Chu Z, Lin J, Gao C, Xin C, Zhang Q, Chen CL, Roisman L, et al. Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography. *J Biomed Opt*. 2016 Jun 1;21(6):66008. doi: 10.1117/1.JBO.21.6.066008. PMID: 27286188; PMCID: PMC4901200.
- Kim AY, Chu Z, Shahidzadeh A, Wang RK, Puliafito CA, Kashani AH. Quantifying Microvascular Density and Morphology in Diabetic Retinopathy Using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography. *Investig. Ophthalmology Vis. Sci*. 2016;57:362-370. PMCID: PMC4968771. DOI: 10.1167/iops.15-18904.
- Spaide RF. Retinal vascular cystoid macular edema: Review and new theory. *Retina*. 2016;36:1823-1842. DOI: 10.1097/IAE.0000000000001158.
- Ting DSW, Tan GSW, Agrawal R, Yanagi Y, Sie NM, Wong CW, San Yeo IY, et al. Optical Coherence Tomographic Angiography in Type 2 Diabetes and Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmology*. 2017 Apr 1;135(4):306-312. doi: 10.1001/jamaophthol.2016.5877. PMID: 28208170.

Отримано/Received 26.09.2024
Рецензовано/Revised 25.11.2024
Прийнято до друку/Accepted 29.11.2024 ■

Information about authors

Sviatoslav Suk, PhD in Medicine, Head of Outpatient Polyclinic Department "Center for Laser Eye Treatment Methods", Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv, Ukraine; e-mail: sasuk1972@gmail.com; phone: +380 (67) 501-98-89; <https://orcid.org/0000-0002-3472-2859>

Sergiy 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>

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. No financial exposure.

Authors' contribution. S.A. Suk — collection and processing of materials, analysis of received data, writing of the text; S.Yu. Mogilevskyy — research concept and design, writing conclusions.

S.A. Suk¹, S.Yu. Mogilevskyy²

¹ Kyiv City Clinical Ophthalmological Hospital "Center of Eye Microsurgery", Kyiv Ukraine

² Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Diagnostic markers of severe diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes

Abstract. Background. Diabetic macular edema (DME) is one of the common causes of vision loss in patients with type 2 diabetes mellitus (DM). In the pathogenesis of DME, the main role is played by the breakdown of the blood-retinal barrier as a result of an increase in vascular endothelial growth factor and the expression of pro-inflammatory cytokines. This breakdown leads to hyperpermeability of the vessels with subsequent formation of DME. With the emergence of the optical coherence tomography (OCT), the possibilities of studying markers for early detection and prediction of DME are expanding, which is an urgent task of modern ophthalmology. The purpose of the study was to investigate diagnostic markers of severe diabetic macular edema in patients with type 2 diabetes. **Materials and methods.** Six hundred and eighty patients (1296 eyes) of the Ukrainian population with nonproliferative diabetic retinopathy and type 2 DM were under observation. The nature and frequency of DME development were studied in them. Two hundred and three patients (360 eyes) with DME were not treated due to refusal. Eyes with severe diabetic macular edema (DMN3) were selected from this group, and these patients were the target of our study. Ophthalmic examination methods included: history taking, visometry, refractometry, posterior ocular biomicroscopy, pneumotonometer, fundus photography, OCT, OCT angiography, micropertometry. Statistical data processing was carried out. The observation period was 3 months. **Results.** During referral of the patients, DME3 was detected in 50 eyes (13.89 %). The average uncorrected visual acuity (UCVA) was 0.15 ± 0.01 . Maximum corrected visual acuity (MCVA) averaged 0.32 ± 0.01 . According to OCT, area thickness was $355.68 \pm 1.80 \mu\text{m}$, min in fovea — $358.54 \pm 2.40 \mu\text{m}$, central sector — $401.06 \pm 2.09 \mu\text{m}$, volume — $10.42 \pm 0.10 \text{ mm}^3$, nerve fiber layer (NFL) + ganglion cell layer (GCL) + inner plexiform layer (IPL) average — $138.3 \pm 0.7 \mu\text{m}$, NFL + GCL + IPL min —

$122.78 \pm 0.60 \mu\text{m}$, GCL — $97.2 \pm 1.0 \mu\text{m}$, NFL — $42.12 \pm 0.20 \mu\text{m}$. According to OCT angiography, the surface area of the superficial foveal avascular zone (FAZ) was on average $0.780 \pm 0.002 \text{ mm}^2$, the surface area of the deep FAZ was $0.720 \pm 0.002 \text{ mm}^2$. The average density of the vascular pattern of the superficial plexus was $45.68 \pm 0.20 \%$, deep plexus — $46.46 \pm 0.20 \%$. After 3 months, DME3 was recorded in 50 eyes (13.89 %) in patients with nonproliferative diabetic retinopathy and type 2 DM. UCVA in them averaged 0.14 ± 0.01 , MCVA averaged 0.32 ± 0.01 . According to OCT data, area thickness was $357.62 \pm 1.80 \mu\text{m}$, min in fovea — $360.04 \pm 2.40 \mu\text{m}$, central sector — $403.52 \pm 2.10 \mu\text{m}$, volume — $10.67 \pm 0.10 \text{ mm}^3$, NFL + GCL + IPL average — $139.26 \pm 0.40 \mu\text{m}$, NFL + GCL + IPL min — $124.38 \pm 0.30 \mu\text{m}$, GCL — $98.94 \pm 0.30 \mu\text{m}$, NFL — $42.42 \pm 0.20 \mu\text{m}$. According to the OCT angiography, superficial FAZ was $0.780 \pm 0.002 \text{ mm}^2$, deep FAZ was $0.720 \pm 0.002 \text{ mm}^2$, the average density of the vascular pattern of the superficial plexus was $45.17 \pm 0.20 \%$, the average density of the vascular pattern of the deep plexus was $46.22 \pm 0.20 \%$. **Conclusions.** In patients of the Ukrainian population with type 2 DM, the average frequency of DME 3 was 13.89 %. There was a reliable relationship between UCVA and MCVA in DME 3 in patients with type 2 diabetes and OCT indicators, namely area thickness, min in fovea, central sector, NFL + GCL + IPL average, NFL + GCL + IPL min, GCL and NFL ($p < 0.01$). A significant relationship was found between UCVA and MCVA in DME 3 in patients with type 2 diabetes and the state of microcirculation of macular zone according to the OCT angiography indicators such as superficial FAZ, deep FAZ, average density of the vascular pattern of the superficial and deep plexus ($p < 0.01$).

Keywords: type 2 diabetes mellitus; diabetic macular edema; optical coherence tomography; angiography

УДК 616.12-008.46+612.122+612.015.3

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1470>Петровська Л.Р.^{1,2}, Костіцька І.О.¹, Петровський Т.Р.³, Петровський Р.В.³¹ Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна² ТОВ «Фірма «Асклепій», м. Івано-Франківськ, Україна³ Клінічний лікувально-діагностичний центр «Сімедгруп», м. Івано-Франківськ, Україна

Персоналізований підхід у веденні жінок з серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду та порушенням вуглеводного обміну

Резюме. Актуальність. Одним із багатьох фатальних ускладнень серед коморбідних станів слід вважати прогресування серцевої недостатності (СН) в осіб із порушенням вуглеводного обміну. Встановлено, що ризик розвитку СН у жінок із цукровим діабетом (ЦД) у п'ять разів вищий, ніж без нього. Внаслідок гетерогенності та синтропії етіопатогенетичних механізмів виникнення у світовій популяції зростає поширеність захворюваності на ЦД та СН, а відсутність вчасної терапії потенціює несприятливий прогноз. Безсумнівно, основним завданням медичної спільноти є рання діагностика СН зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) та призначення патогенетично обґрунтованої медикаментозної терапії, особливо особам із предіабетом/ЦД 2-го типу. Отже, головною стратегією лікування коморбідної патології є використання пацієнт-орієнтованих підходів із врахуванням гендерних особливостей та пошук альтернативних шляхів безпечного досягнення глікемічних цілей в осіб із СНзбФВ та з порушенням вуглеводного обміну. **Мета:** оцінити результати 12-тижневого курсу лікування метформіном у вигляді монотерапії або комбінації метформіну з дапагліфлозином із акцентом на корекцію функціонального дефіциту заліза у жінок із СНзбФВ та предіабетом/ЦД 2-го типу. **Матеріали та методи.** Обстежено 60 жінок, які відповідали критеріям дослідження та були розподілені на дві групи: I група (n = 30) — пацієнтки із СНзбФВ та предіабетом; II група (n = 30) — пацієнтки із СНзбФВ та ЦД 2-го типу. Залежно від патогенетичної терапії пацієнток обох груп дослідження рандомізовано до підгрупи А (IA: n = 15; IIA: n = 15), у якій пацієнтки отримували монотерапію метформіном (у добовій дозі 500–2000 мг), та підгрупи В (IB: n = 15; IIB: n = 15), у якій лікування проводилося метформіном (500–2000 мг/добу) у комбінації із дапагліфлозином (10 мг/добу). Згідно з дизайном наукового дослідження усім пацієнткам на початку та через 12 тижнів терапії проведено оцінку основних антропометричних даних, комплекс лабораторних обстежень та клініко-інструментальну діагностику. **Результати.** У пацієнток IB групи підтверджено високу ефективність 12-тижневого курсу патогенетичної терапії відповідно до показників вуглеводного обміну (глікований гемоглобін (HbA1c): $\Delta -10,67\%$, $p < 0,001$) із вірогідним зростанням фракції викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) ($\Delta +7,73\%$, $p < 0,001$) порівняно із групою жінок, які отримували монотерапію метформіном ($\Delta -1,53\%$, $p > 0,5$). Під час використання досліджуваних комплексів лікування в осіб із СНзбФВ та предіабетом підтверджено вірогідну нормалізацію глікемічного контролю та високий шанс (OR 0,12, 95% ДІ [0,011–1,339]) запобігання розвитку ЦД 2-го типу. Ефективність додаткового призначення дапагліфлозину разом із метформіном у пацієнток із СНзбФВ та порушенням вуглеводного обміну підтверджує безпечну корекцію функціонального дефіциту заліза з істотним зростанням показника насичення трансферину залізом (IB/IIB групи: $\Delta +38,51\%$, $p < 0,001/\Delta +29,59\%$, $p < 0,001$), вмісту сироваткового заліза (IB/IIB групи: $\Delta +14,93\%$, $p < 0,001/\Delta +10,07\%$, $p < 0,5$), а також тенденцію до компенсаторної гіпоферитинемії. У жінок IIB групи на фоні 12-тижневого курсу комбінованої терапії (добова доза метформіну становила 2000 мг, дапагліфлозину — 10 мг) діагностовано зіставне

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

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

Для кореспонденції: Петровська Лілея Романівна, аспірант, кафедра ендокринології, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: petrovska_li@ifmmu.edu.ua; тел.: +380 (96) 988-39-91, +380 (342) 52-80-74; лікар-ендокринолог, ТОВ «Фірма «Асклепій», м. Івано-Франківськ, Україна

For correspondence: Lileia Petrovska, PhD-student, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halatska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: petrovska_li@ifmmu.edu.ua; phone: +380 (96) 988-39-91, +380 (342) 52-80-74; Endocrinologist, Ltd. "Firm "Asklepiy", Ivano-Frankivsk, Ukraine

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

зниження показників вуглеводного обміну (IIA/IIВ групи: HbA1c після лікування: $\Delta -1,75 \%$ / $\Delta -10,67 \%$, $p < 0,001$ відповідно) й поліпшення лабораторно-інструментальних параметрів СНзбФВ (IIA/IIВ групи після лікування: вміст NT-pro-BNP: $\Delta -5,96 \%$, $p < 0,05$ / $\Delta -13,65 \%$, $p < 0,001$; ФВ ЛШ: $\Delta +1,38 \%$ / $\Delta +9,00 \%$, $p < 0,001$ відповідно). **Висновки.** Запропоновані персоналізовані підходи у веденні жінок із СНзбФВ та предіабетом мають прогнозомодифікуючий ефект на прояви СН та ефективний контроль глікемії. Вчасне призначення дапагліфлозину разом із метформіном жінкам із СНзбФВ та порушенням вуглеводного обміну сприяє безпечній корекції функціонального дефіциту заліза. Внаслідок прийому комбінованої патогенетичної терапії у пацієнок із СНзбФВ та ЦД 2-го типу діагностовано зіставну компенсацію показників вуглеводного обміну й покращення лабораторно-інструментальних ознак СН. Ці висновки сприяють кращому розумінню терапевтичного потенціалу дапагліфлозину та запобігання поліпрагмазії при коморбідності.

Ключові слова: серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду; предіабет; цукровий діабет 2-го типу; дефіцит заліза; інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу; дапагліфлозин

Вступ

У щоденній клінічній практиці все частіше трапляються пацієнти з мультиморбідними захворюваннями. Синтропія патологічних станів значно обтяжує перебіг кожної хвороби й потребує удосконалення алгоритмів лікування з акцентом на персоналізований підхід у веденні цих груп хворих із залученням мультидисциплінарної команди спеціалістів [1]. Одним із багатьох фатальних ускладнень серед коморбідних станів слід вважати прогресування СН в осіб із порушенням вуглеводного обміну [2, 3]. Встановлено, що ризик розвитку СН у жінок із ЦД у п'ять разів вищий, ніж без нього. У світовій популяції зростає поширеність захворюваності на ЦД та СН, а відсутність вчасної діагностики та комплексної терапії потенціє несприятливий прогноз [4, 5].

Встановлено негативний вплив порушень вуглеводного обміну, надлишкової маси тіла/ожиріння, дефіциту заліза, артеріальної гіпертензії (АГ) та інших супутніх захворювань на прогресування СНзбФВ, тому під час пошуку альтернативних підходів до терапії слід враховувати гендерні особливості, безпеку досягнення глікемічних цілей із позитивними кардіоренометаболічними властивостями та водночас уникати поліпрагмазії [6]. Саме тому слід надавати перевагу медикаментозним засобам із високим рівнем доказової бази щодо безпеки, ефективності, кардіо-, нефро-, гепато-, нейропротекції та інших позитивних метаболічних властивостей. Зокрема, такі ефекти має інноваційний клас цукрознижувальних препаратів — інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iНЗКТГ2) [7, 8].

У процесі масштабних досліджень отримано великий масив інформації щодо альтернативних властивостей дапагліфлозину, які продовжують аналізувати науковці, експерти удосконалюють клінічні настанови, а медична спільнота має змогу активно впроваджувати їх у щоденну клінічну практику. Важливо відзначити, що у низці наукових праць також вивчено вплив дапагліфлозину на обмін заліза у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ, тоді як наявні лише поодинокі дослідження в осіб із СНзбФВ. За результатами posthoc-аналізу DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse-Outcomes in Heart Failure) з'ясовано, що в 43,7 % учасників діагностовано дефіцит заліза, отримані дані узгоджуються із висновками інших наукових робіт. Зокрема, у нещодавньому шведському дослідженні виявлено дефіцит заліза

у 46,3 % амбулаторних пацієнтів з хронічною СН, тоді як у великому австралійському дослідженні ця поширеність становить 39,7 % осіб із СН [10].

Актуальність роботи зумовлена зростанням потреби у персоналізованому підході до ведення пацієнок з СНзбФВ та предіабетом/ЦД 2-го типу з вчасною корекцією вуглеводного обміну, функціонального дефіциту заліза та прогнозомодифікуючими ефектами на структурно-функціональні параметри серця, а також зі встановленням індивідуального ризику та запобіганням макроваскулярним катастрофам.

Мета: оцінити результати 12-тижневого курсу лікування метформіном у вигляді монотерапії або комбінацією метформіну з дапагліфлозином із акцентом на корекцію функціонального дефіциту заліза у жінок із СНзбФВ та предіабетом/ЦД 2-го типу.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на клінічних базах Івано-Франківського національного медичного університету за участю 60 жінок із СНзбФВ та порушеннями вуглеводного обміну, зокрема пацієнок із предіабетом (I група, n = 30) та ЦД 2-го типу (II група, n = 30). Учасниці підписували інформовану згоду із дотриманням морально-етичних норм біоетики відповідно до основних принципів Гельсінської декларації та чинного законодавства України, що підтверджено висновком комісії з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 139/23 від 16.11.2023 р.), і проходили комплекс клініко-лабораторних та інструментальних обстежень.

Критерії включення у дослідження: особи жіночої статі віком від 18 до 80 років із СНзбФВ з порушенням вуглеводного обміну — предіабетом та верифікованим діагнозом ЦД 2-го типу й рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) до 10 %, які протягом попередніх трьох місяців перебували на монотерапії метформіном у стабільній дозі 2000 мг/добу.

Критерії виключення із дослідження:

- особи чоловічої статі;
- жінки віком понад 80 років;
- пацієнтки з ЦД 1-го типу;
- вагітність чи лактація;
- фібриляція/тріпотіння передсердь (через варіабельність доплерівських параметрів навантаження, що ускладнює оцінку динаміки діастолічної функції);

- невідкладні стани при серцево-судинних захворюваннях;
- гостре порушення мозкового кровообігу;
- констриктивний перикардит або значний перикардальний випіт;
- ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації ≤ 30 мл/хв/1,73 м² за формулою СКД-ЕРІ);
- печінкова недостатність;
- тяжка анемія (гемоглобін < 90 г/л і гематокрит < 33 %);
- тяжкі метаболічні та гормональні порушення;
- паранеопластичний синдром;
- тяжкі інфекції (пневмонія, сепсис);
- наявність в анамнезі проведення баріатричної хірургії;
- відомі наявні обмеження чи протипоказання до вживання досліджуваних препаратів.

Згідно з дизайном дослідження на початку та через 12 тижнів спостереження учасникам проведено оцінку параметрів фізикального огляду (вимірювання антропометричних показників — ваги, зросту, індексу маси тіла (ІМТ), окружності талії (ОТ), моніторування артеріального тиску); визначено 10-річний ризик серцево-судинних подій із використанням офіційних додатків Європейської асоціації кардіологів, зокрема онлайн-калькуляторів SCORE2 для жінок із предіабетом та у хворих на ЦД 2-го типу — шкали SCORE2-Diabetes [11]; вивчено лабораторні маркери СН (N-термінальний мозковий натрійуретичний пропептид (NT-pro-BNP)), показники вуглеводного та ліпідного (ліпідограма) обмінів, прояви дефіциту заліза (гемоглобін, гематокрит, сироваткове залізо, феритин, насичення трансферину залізом (НТЗ)); виконано інструментальні методи обстеження (ЕКГ в 12 відведеннях, трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ)).

Досліджувані групи були порівняні за більшістю проаналізованих параметрів ($p > 0,05$). Підтверджено вірогідну різницю деяких лабораторно-інструментальних показників (HbA1c; КДР ЛШ; ФВ ЛШ тощо), що є очікуваним, оскільки згідно з дизайном дослідження до груп порівняння включено жінок із СНзбФВ та предіабетом/ЦД 2-го типу (табл. 1).

Пацієнок обох груп дослідження залежно від патогенетичної терапії рандомізовано до підгрупи А (ІА: $n = 15$; ІА: $n = 15$), у якій жінки отримували монотерапію метформіном (у добовій дозі 500–2000 мг), та підгрупи В (ІВ: $n = 15$; ІВ: $n = 15$), у якій призначалося лікування метформіном (500–2000 мг/добу) у комбінації із дапагліфлозином (10 мг/добу), оскільки одним з ключових моментів дослідження було встановлення здатності представника групи ІНЗКТГ2 в комбінації з метформіном впливати на обмін заліза порівняно з монотерапією метформіном.

Усім залученим у дослідження пацієнткам після первинного скринінгу за потребою проведено медикаментозну корекцію антигіпертензивної та гіполіпідемічної терапії.

Діагноз СНзбФВ було підтверджено згідно з рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної СН (2024): на першому етапі проведено оцінку

ймовірності СНзбФВ (> 50 %) за сумою балів шкали (≥ 5 балів — ключова діагностика); тоді як на другому етапі за сумою балів попередньої шкали ≤ 4 за наявності щонайменше двох об'єктивних доказів структурних, функціональних та лабораторних відхилень (індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММ ЛШ) у жінок ≥ 95 г/м²; при синусовому ритмі індекс об'єму лівого передсердя (ІЛП) > 34 мл/м²; при синусовому ритмі NT-proBNP > 125 пг/мл; у стані спокою швидкість трикуспідальної регургіації (ШТР) $> 2,8$ м/с) [12].

Діагностичними характеристиками порушення вуглеводного обміну вважали [13]:

- предіабет, якщо рівень HbA1c перебував у межах 5,7–6,4 %, у тому числі порушення глікемії натще (ПГН) при вмісті глюкози плазми натще 5,6–6,9 ммоль/л та порушення толерантності до вуглеводів (ПТВ) при рівні глюкози плазми через 2 години після глюкозо-толерантного тесту 7,8–11,0 ммоль/л;

- ЦД 2-го типу підтверджували при вмісті HbA1c $\geq 6,5$ % та згідно із записами у медичній документації з інтервалом принаймні понад пів року, де два значення глюкози крові натще (ГКН) були $\geq 7,0$ ммоль/л або фіксувався регулярний прийом цукрознижувальних засобів чи був встановлений діагноз ЦД 2-го типу.

Лабораторними критеріями залізодефіцитної анемії у жінок вважали концентрацію гемоглобіну < 120 г/л, вміст сироваткового заліза ≤ 13 мкмоль/л та феритину < 100 нг/мл, тоді як у осіб із СНзбФВ функціональний дефіцит заліза діагностували при концентрації феритину < 100 нг/мл або при рівні феритину від 100 до 299 нг/мл та насиченні трансферину залізом < 20 % [14].

Для визначення NT-proBNP використовували флуоресцентний аналізатор для імуноаналізу Novatrend, модель тесту FL-NBNP-402. Нижня межа виявлення NT-proBNP становила 5 пг/мл.

Розрахунок статеві-специфічного показника індексу вісцерального ожиріння (ІВО) виконано із врахуванням емпіричних коефіцієнтів, антропометричних критеріїв (ІМТ, ОТ), метаболічних параметрів (тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ)). ІВО у жінок обчислювали за формулою:

$$IVO = \left(\frac{OT}{36,58 + (1,89 \times IMT)} \right) \times \left(\frac{TG}{0,81} \right) \times \left(\frac{1,52}{XC\text{ ЛПВЩ}} \right),$$

де ОТ — окружність талії (см); ІМТ — індекс маси тіла (кг/м²); ТГ — тригліцериди (ммоль/л); ХС ЛПВЩ — холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ммоль/л). Залежно від віку референтні норми ІВО становлять: у жінок віком до 30 років показник $< 2,52$; у віці 31–42 роки — $< 2,23$; у віковій групі 43–52 роки — $< 1,90$; у віці 53–66 років — $< 1,93$; в осіб старших за 67 років відповідно ІВО $< 2,00$ [16].

ЕхоКГ здійснювали на апараті Siemens NX3 Elite (Німеччина) відповідно до практичних рекомендацій Асоціації серцево-судинних хірургів України та Українського товариства кардіологів (2020). Проведено оцінку структурно-функціональних параметрів серця з точністю вимірювань середніх значень трьох послідовних кардіоциклів, визначено доплерівські параметри діастолічної функції ЛШ. Гіпертрофію ЛШ діагнос-

тували, якщо ІММ ЛШ перевищував 95 г/м². Оцінку діастолічної функції ЛШ виконано за допомогою аналізу тканинного доплерівського діастолічного підйому вихідної лінії ЛШ та імпульсного доплерівського аналізу трансмітрального кровотоку. Вимірювали максимальні швидкості раннього діастолічного наповнення (Е), наповнення під час систоли передсердь (А) та їхнє співвідношення (Е/А), а також максимальну швидкість діастолічного підйому вихідної лінії ЛШ у ранній діастолі (e') і співвідношення Е/e'. Для жінок верхньою межею референтних норм вважають 61 мл/м² (кінцевий діастолічний об'єм ЛШ) та 24 мл/м² (кінцевий систолічний об'єм ЛШ) [15–17].

Статистичний аналіз даних дослідження проводився за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics версії 26.0. Результати дослідження були

розділені на дві групи — якісні та кількісні показники. Де було доречно, якісні показники були наведені у вигляді частот, відсотків і порівнювалися між групами за допомогою χ^2 -критерію та точного критерію Фішера. Кількісні показники були виражені як медіана з 25–75% інтерквартильним розмахом (IQR 25–75%). Для оцінки різниці показників між групами застосовували критерій Манна — Уїтні, статистичну значущість до та після лікування у кожній групі визначали за допомогою рангового тесту Вілкоксона. Залежно від значення показників за допомогою логістичного регресійного аналізу виконано оцінки ймовірності шансів. Кореляційні взаємозв'язки між належністю до групи та значенням показників визначали за допомогою непараметричного критерію Пірсона. Відмінності вважали статистично значущими при значеннях $p < 0,05$.

Таблиця 1. Основні клінічні характеристики обстежених жінок із СНЗбФВ та порушенням вуглеводного обміну

Параметри	I група (n = 30)	II група (n = 30)	Значення p
Вік, років	58,45 [56,30; 59,80]	58,55 [56,92; 60,20]	0,647
Тривалість предіабету/ЦД 2-го типу, років	1,05 [0,70; 1,50]	5,60 [4,03; 7,22]	< 0,001
Бал SCORE2/SCORE2-Diabetes	18,85 [14,62; 22,15]	60,45 [55,37; 69,84]	< 0,001
ІМТ, кг/м ²	36,58 [35,25; 38,26]	36,63 [34,26; 37,50]	0,706
ОТ, см	104,00 [91,62; 113,38]	99,25 [95,25; 105,00]	0,304
ІВО	3,86 [2,77; 4,89]	5,17 [4,36; 5,50]	0,004
САТ, мм рт.ст.	135,00 [128,00; 142,00]	138,00 [130,50; 143,50]	0,481
ДАТ, мм рт.ст.	82,00 [78,00; 89,00]	83,00 [80,00; 89,00]	0,472
Основні лабораторні показники			
ГКН, ммоль/л	6,53 [6,11; 6,86]	7,36 [7,10; 7,54]	< 0,001
ППГ, ммоль/л	9,68 [9,41; 10,32]	10,22 [9,93; 10,48]	0,005
HbA1c, %	6,23 [5,96; 6,40]	7,83 [7,51; 7,91]	< 0,001
NT-pro-BNP, пг/мл	171,25 [149,57; 188,45]	199,15 [187,75; 216,62]	< 0,001
Гемоглобін, г/л	122,00 [120,53; 123,30]	121,00 [120,00; 123,00]	0,422
Гематокрит	37,90 [36,32; 42,67]	38,50 [36,48; 42,98]	0,701
Сироваткове залізо, мкмоль/л	23,20 [20,97; 27,43]	22,65 [20,05; 27,35]	0,636
Феритин, нг/мл	150,94 [114,70; 158,93]	111,58 [106,58; 117,43]	< 0,001
НТЗ, %	16,11 [14,14; 18,50]	14,52 [12,74; 17,07]	0,137
Основні ехокардіографічні параметри СНЗбФВ			
ІЛП, мл/м ²	39,74 [38,51; 41,99]	41,13 [39,11; 43,16]	0,261
ІММ ЛШ, г/м ²	100,60 [94,86; 105,52]	105,25 [99,18; 109,59]	0,052
КДР ЛШ, мм	48,10 [46,70; 50,12]	121,00 [114,25; 124,00]	< 0,001
У стані спокою ШТР, м/с	3,01 [2,86; 3,17]	3,84 [3,65; 4,09]	< 0,001
DT, мс	193,82 [183,41; 205,04]	206,72 [194,71; 223,64]	0,005
Е/e', см/с	11,25 [10,48; 11,87]	13,12 [12,17; 13,38]	< 0,001
ФВ ЛШ, %	57,57 [55,90; 58,51]	52,91 [51,30; 53,92]	< 0,001

Примітки: ГКН — глюкоза крові натще; ДАТ — діастолічний артеріальний тиск; ІМТ — індекс маси тіла; ІВО — індекс вісцерального ожиріння; ІЛП — індекс об'єму лівого передсердя; ІММ ЛШ — індекс маси міокарда лівого шлуночка; КДР ЛШ — кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка; НТЗ — насичення трансферину залізом; ППГ — постпрандіальна глікемія; САТ — систолічний артеріальний тиск; ФВ ЛШ — фракція викиду лівого шлуночка; ШТР — швидкість трикуспідальної регургітації; DT — час децелерації; Е/e' — тиск наповнення ЛШ; HbA1c — глікований гемоглобін; NT-proBNP — N-термінальний мозковий натрійуретичний пропептид.

Результати

За шкалою SCORE2-Diabetes прогнозовано дуже високий десятирічний індивідуально-специфічний ризик серцево-судинних подій у жінок із СНзбФВ та ЦД 2-го типу, який є вірогідно вищим, ніж у пацієток із предіабетом (SCORE2) (табл. 1).

Висновки 6-річного дослідження щодо прогнозування усіх причин смертності у пацієнтів із СНзбФВ свідчать, що в 50,9 % осіб підтверджено дефіцит заліза, тоді як у 38,2 % досліджуваних виявлено анемію. Встановлено, що дефіцит заліза в осіб із ЦД 2-го типу значно обтяжує перебіг клініко-функціональних ознак СН, потенціює зниження ФВ ЛШ та суттєво збільшує ризик серцево-судинної смертності й від усіх причин [18, 19].

Серед обстежених нами жінок із СНзбФВ функціональний дефіцит заліза підтверджено у 79,99 % пацієн-

ток I групи та в 73,32 % досліджуваних II групи, тоді як залізодефіцитну анемію діагностовано тільки у 20,01 % хворих із предіабетом і у 26,68 % досліджуваних жінок з ЦД 2-го типу. На момент залучення пацієток до дослідження у жінок із СНзбФВ та ЦД 2-го типу були більш виражені лабораторні ознаки гіпоферитинемії порівняно з досліджуваними з предіабетом ($p < 0,001$). Зв'язок дефіциту заліза із прогресуванням СН і погіршенням стану компенсації вуглеводного обміну підтверджено у низці наукових робіт [20, 21], оскільки низький рівень феритину зменшує накопичення та перенесення кисню, спричиняє мітохондріальну дисфункцію серцевого та скелетних м'язів.

У табл. 2 наведено результати позитивної динаміки більшості обстежуваних параметрів при використанні запропонованих алгоритмів лікування пацієток із

Таблиця 2. Динаміка окремих лабораторних показників у пацієток із СНзбФВ та предіабетом

Показники, одиниці виміру		Група IA (n = 15)	Група IB (n = 15)	p
HbA1c, %	До	6,20 [5,85; 6,43]	6,26 [6,04; 6,40]	0,724
	Через 12 тижнів	6,06 [5,73; 6,27]	5,60 [5,48; 5,62]	< 0,001
	Δ (%), p	-1,75 %, p < 0,001	-10,67 %, p < 0,001	
ГКН, ммоль/л	До	6,60 [6,03; 6,83]	6,48 [6,18; 6,88]	0,407
	Через 12 тижнів	6,11 [5,75; 6,21]	5,23 [5,19; 5,29]	< 0,001
	Δ (%), p	-7,00 %, p < 0,001	-19,34 %, p < 0,001	
ППГ, ммоль/л	До	10,01 [9,41; 10,19]	9,52 [9,18; 10,38]	0,548
	Через 12 тижнів	8,90 [8,65; 9,35]	8,10 [7,91; 8,35]	< 0,001
	Δ (%), p	-8,44 %, p < 0,001	-15,72 %, p < 0,001	
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	До	84,00 [81,00; 85,00]	84,00 [82,00; 85,00]	0,688
	Через 12 тижнів	83,00 [80,00; 84,00]	89,00 [88,50; 89,50]	< 0,001
	Δ (%), p	-1,86 %, p = 0,003	+10,58 %, p < 0,001	
NP-proBNP, пг/мл	До	155,50 [137,15; 179,80]	173,70 [163,15; 192,40]	0,115
	Через 12 тижнів	155,00 [135,75; 179,10]	143,90 [128,15; 165,20]	0,158
	Δ (%), p	-0,63 %, p < 0,001	-17,00 %, p < 0,001	
Гемоглобін, г/л	До	122,00 [120,55; 123,30]	122,00 [120,75; 123,15]	0,917
	Через 12 тижнів	122,00 [121,00; 123,45]	124,80 [124,15; 125,70]	< 0,001
	Δ (%), p	+0,42 %, p = 0,128	+2,68 %, p < 0,001	
Гематокрит	До	37,00 [35,90; 41,95]	38,60 [36,55; 42,50]	0,548
	Через 12 тижнів	37,80 [36,15; 41,80]	40,80 [39,00; 44,00]	0,056
	Δ (%), p	+0,09 %, p = 0,880	+4,47 %, p < 0,001	
Феритин, нг/мл	До	155,10 [144,69; 161,75]	146,73 [144,97; 155,86]	0,158
	Через 12 тижнів	165,45 [146,94; 169,28]	144,26 [133,22; 150,38]	0,001
	Δ (%), p	+3,06 %, p = 0,242	-4,81 %, p = 0,065	
Сироваткове залізо, мкмоль/л	До	21,80 [19,85; 26,55]	23,50 [21,40; 27,45]	0,418
	Через 12 тижнів	22,90 [20,70; 28,25]	28,60 [27,30; 29,50]	0,024
	Δ (%), p	+4,41 %, p < 0,001	+14,93 %, p < 0,001	
НТЗ, %	До	16,99 [14,48; 19,00]	14,73 [14,06; 17,25]	0,340
	Через 12 тижнів	14,75 [13,51; 15,86]	21,24 [20,26; 23,38]	< 0,001
	Δ (%), p	-8,12 %, p = 0,231	+38,51 %, p < 0,001	

СНЗбФВ та предіабетом. Порівнявши групи ІА та ІВ, ми встановили, що у пацієток, які отримували монотерапію метформіном, спостерігалася тільки позитивна тенденція до зниження ІМТ ($-3,74\%$), ОТ ($+1,84\%$) без досягнення статистичної значущості, але підтверджено вірогідне зменшення ІВО ($-1,34\%$); у групі комбінованого прийому метформіну та дапагліфлозину досягнуто значущого позитивного результату цих показників (ІМТ: $\Delta -8,65\%$; ОТ: $\Delta -7,31\%$; ІВО: $\Delta -12,53\%$).

Простежимо ступінь глікозилювання гемоглобіну на фоні запропонованих алгоритмів лікування. У пацієток групи ІА підтверджено зменшення рівня відносного вмісту HbA1c тільки на $1,75\%$. Водночас у жінок групи ІВ виявлено вірогідне зниження ($\Delta -10,67\%$, $p < 0,001$), що вказує на вищу ефективність лікувального комплексу метформіну ($500-2000$ мг/добу) з додаванням

дапагліфлозину (10 мг/добу) порівняно із монотерапією метформіном. Аналогічні дані отримано за показниками ГКН та ППГ. Отже, у пацієток з СНЗбФВ та предіабетом через 12 тижнів комбінованої терапії метформіном та дапагліфлозином нормалізовано усі показники глікемічного контролю, що свідчить про переваги прогнозмодифікуючої терапії у запобіганні розвитку ЦД 2-го типу. При цьому у жінок, які приймали монотерапію метформіном, було досягнуто тільки вірогідного позитивного результату.

Наприкінці 12 -го тижня терапії більшість пацієток групи ІВ, які отримували одночасно метформін та дапагліфлозин, досягли кращої корекції функціонального дефіциту заліза порівняно з жінками групи ІА. У жінок групи ІВ із СНЗбФВ та предіабетом підтверджено вірогідне підвищення вмісту гемоглобіну

Таблиця 3. Динаміка окремих лабораторних параметрів у пацієток із СНЗбФВ та ЦД 2-го типу

Показники, одиниці виміру		Група ІА (n = 15)	Група ІВ (n = 15)	p
HbA1c, %	До	7,75 [7,45; 7,85]	7,88 [7,72; 8,02]	0,089
	Через 12 тижнів	7,30 [7,12; 7,52]	7,00 [6,90; 7,30]	0,038
	Δ (%), p	$-3,77\%$, $p < 0,001$	$-8,70\%$, $p < 0,001$	
ГКН, ммоль/л	До	7,30 [7,04; 7,47]	7,50 [7,13; 7,56]	0,262
	Через 12 тижнів	6,90 [6,60; 7,10]	6,00 [5,85; 6,12]	$< 0,001$
	Δ (%), p	$-6,39\%$, $p < 0,001$	$-18,30\%$, $p < 0,001$	
ППГ, ммоль/л	До	10,33 [9,93; 10,52]	10,22 [9,91; 10,46]	0,724
	Через 12 тижнів	9,48 [9,07; 9,92]	8,88 [8,45; 9,15]	0,002
	Δ (%), p	$-7,73\%$, $p < 0,001$	$-13,65\%$, $p < 0,001$	
рШКФ, мл/хв/1,73 м ²	До	85,00 [79,50; 88,50]	85,00 [82,00; 90,50]	0,662
	Через 12 тижнів	88,00 [83,50; 92,50]	96,00 [94,50; 101,50]	$< 0,001$
	Δ (%), p	$+4,01\%$, $p < 0,001$	$+12,46\%$, $p < 0,001$	
NP-proBNP, пг/мл	До	195,20 [187,45; 217,75]	200,04 [187,93; 212,25]	0,836
	Через 12 тижнів	189,68 [181,40; 201,08]	158,18 [133,20; 183,04]	0,004
	Δ (%), p	$-5,96\%$, $p = 0,002$	$-24,43\%$, $p < 0,001$	
Гемоглобін, г/л	До	121,00 [120,25; 123,00]	121,00 [120,00; 122,50]	0,557
	Через 12 тижнів	122,00 [121,90; 122,65]	124,40 [123,40; 124,95]	0,002
	Δ (%), p	$+0,21\%$, $p = 0,556$	$+2,38\%$, $p < 0,001$	
Гематокрит	До	37,70 [36,35; 42,15]	38,80 [36,90; 42,95]	0,384
	Через 12 тижнів	36,90 [35,90; 40,85]	41,60 [39,10; 45,15]	0,008
	Δ (%), p	$-1,23\%$, $p = 0,034$	$+5,49\%$, $p < 0,001$	
Феритин, нг/мл	До	110,06 [108,45; 115,97]	112,21 [103,58; 118,06]	1,000
	Через 12 тижнів	120,41 [115,44; 130,11]	100,97 [100,44; 105,57]	0,002
	Δ (%), p	$+9,03\%$, $p = 0,076$	$-6,16\%$, $p = 0,074$	
Сироваткове залізо, мкмоль/л	До	21,40 [19,20; 24,00]	25,50 [21,25; 27,85]	0,130
	Через 12 тижнів	22,00 [19,80; 24,85]	26,96 [24,01; 30,14]	0,051
	Δ (%), p	$+3,69\%$, $p < 0,001$	$+10,07\%$, $p = 0,010$	
НТЗ, %	До	13,76 [12,29; 15,86]	15,33 [14,16; 17,75]	0,130
	Через 12 тижнів	13,16 [12,17; 14,32]	20,15 [19,15; 21,99]	$< 0,001$
	Δ (%), p	$-3,59\%$, $p = 0,597$	$+29,59\%$, $p < 0,001$	

(+2,68 %), гематокриту (+4,47 %), сироваткового заліза (+14,93 %), НТЗ (+38,51 %) на тлі негативної тенденції до посилення гіпоферитинемії ($\Delta -4,81$ %, $p > 0,05$). У пацієток групи ІА на фоні монотерапії метформіном зростає рівень феритину ($\Delta +3,06$ %, $p > 0,05$), сироваткового заліза ($\Delta +4,41$ %, $p < 0,001$), без вірогідних змін залишаються показники гемоглобіну, гематокриту із характерною тенденцією до зниження НТЗ ($\Delta -8,12$ %, $p > 0,05$). Отримані дані узгоджуються з результатами раніше опублікованих наукових досліджень щодо впливу метформіну на метаболізм заліза [22, 23] та ефекту дапагліфлозину на посилення процесів еритропоезу, компенсаторне зниження феритину та підвищення концентрації трансферину в плазмі крові [24, 25].

У динаміці через 3 місяці лікування спостерігали значуще зниження вмісту NP-proBNP ($\Delta -17,00$ %, $p < 0,001$) та зростання ехокардіографічного параметра ФВ ЛШ ($\Delta +7,73$ %, $p < 0,001$) у жінок з СНзбФВ та предіабетом групи ІВ порівняно з пацієтками групи ІА (відповідно рівень NP-proBNP: $\Delta -0,63$ %, $p < 0,001$; ФВ ЛШ: $\Delta -1,53$ %, $p > 0,05$).

Порівнявши після лікування за різницею абсолютних значень діагностичні параметри груп ІА та ІВ, зафіксували позитивні вірогідні відмінності деяких параметрів у пацієток, які отримували одночасно метформін та дапагліфлозин. Ідеться про такі відмінності: зменшення ОТ; нормалізація показників артеріального тиску (САТ, ДАТ) та вуглеводного обміну (HbA1c, ГКН, ППГ); підвищення рШКФ і рівня гемоглобіну, сироваткового заліза та НТЗ, зниження вмісту феритину; збільшення ФВ ЛШ.

У табл. 3 узагальнено динаміку деяких показників на тлі застосування комплексної терапії у жінок із СНзбФВ та ЦД 2-го типу.

Через 12 тижнів терапії у ІВ групи пацієток з СНзбФВ та ЦД 2-го типу порівняно з особами ІА групи виявлено позитивні вірогідні відмінності у показниках ІМТ (ІВ/ІА групи: $\Delta -12,39$ %, $p < 0,05/\Delta +1,51$ %, $p > 0,05$); ОТ (ІВ/ІА групи: $\Delta -10,47$ %, $p < 0,05/\Delta -1,96$ %, $p > 0,05$), тоді як в обох групах дослідження відсутній ефект на ІВО, а у пацієток з СНзбФВ та предіабетом підтверджено високу ефективність запропонованих лікувальних комплексів. Це свідчить про потребу ранньої діагностики предіабету та СНзбФВ у жінок з метою раннього призначення патогенетичної комбінованої терапії метформіном у поєднанні з дапагліфлозином, яку можна вважати комплексом превентивних заходів розвитку ЦД 2-го типу та його мікро- та макроваскулярних ускладнень.

Очікувано у пацієток ІВ групи дослідження порівняно з ІА групою досягнуто удвічі кращої динаміки показників вуглеводного обміну (відповідно ІА/ІВ групи: HbA1c: $\Delta -3,77$ %/ $\Delta -8,70$ %, $p < 0,001$; ГКН: $\Delta -6,39$ %/ $\Delta -18,30$ %, $p < 0,001$; ППГ: $\Delta -7,73$ %/ $\Delta -13,65$ %, $p < 0,001$).

На фоні 12-тижневого курсу лікування виявлено більш виражене, значуще зростання показника НТЗ (+29,59 %), вмісту сироваткового заліза (+10,07 %) у жінок групи ІВ, які отримували одночасно метформін та дапагліфлозин і досягли кращої корекції функціонального дефіциту заліза порівняно з пацієтками групи ІА (НТЗ: $\Delta +3,59$ %, $p > 0,5$; сироваткове залізо: $\Delta +3,69$ %, $p < 0,001$). З огляду на механізм дії дапагліфлозину на обмін заліза й посилення процесів еритропоезу у жінок групи ІВ підтверджено вірогідне підвищення вмісту гемоглобіну (+2,38 %), гематокриту (+5,49 %) і прогресування гіпоферитинемії (-6,16 %).

У пацієток з СНзбФВ та ЦД 2-го типу, що отримували монотерапію метформіном, підтверджено вірогідне підвищення вмісту сироваткового заліза ($\Delta +3,69$ %, $p < 0,001$) із тенденцією до зростання вмісту феритину ($\Delta +9,03$ %, $p > 0,05$) без вірогідних змін рівня гемоглобіну та зменшення НТЗ ($\Delta -3,59$ %, $p > 0,05$).

Позитивним прогностичним маркером щодо проявів СН є вірогідне зниження рівня NT-proBNP у жінок обох груп дослідження (ІА/ІВ групи: $\Delta -5,96$ %, $p < 0,05/\Delta -13,65$ %, $p < 0,001$), проте кращого ефекту досягнуто у групі пацієток, які приймали одночасно метформін із дапагліфлозином. Підтверджено вірогідну відмінність цього показника ($p < 0,05$) при порівнянні груп ІВ та ІА після лікування.

Також виявлено вірогідно значуще зростання ехокардіографічного параметра ФВ ЛШ (ІА/ІВ групи: $\Delta +1,38$ %/ $\Delta +9,00$ %) у двох групах дослідження. Під час порівняння абсолютних значень показників груп ІА та ІВ за різницею до та після лікування вірогідні відмінності зафіксовано тільки для ФВ ЛШ. У пацієток

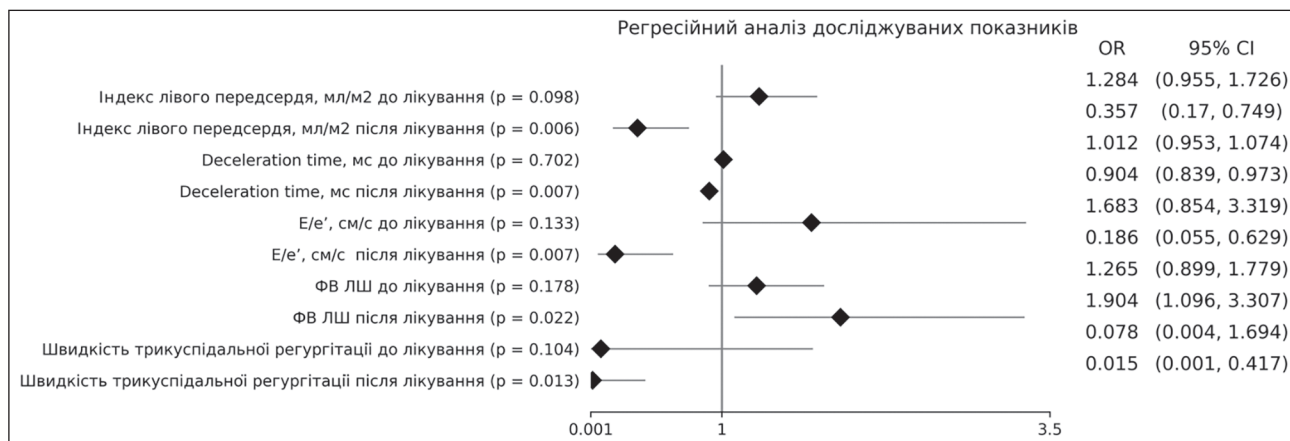


Рисунок 1. Діаграма регресійного аналізу динаміки основних ехокардіографічних параметрів у жінок із СНзбФВ та предіабетом

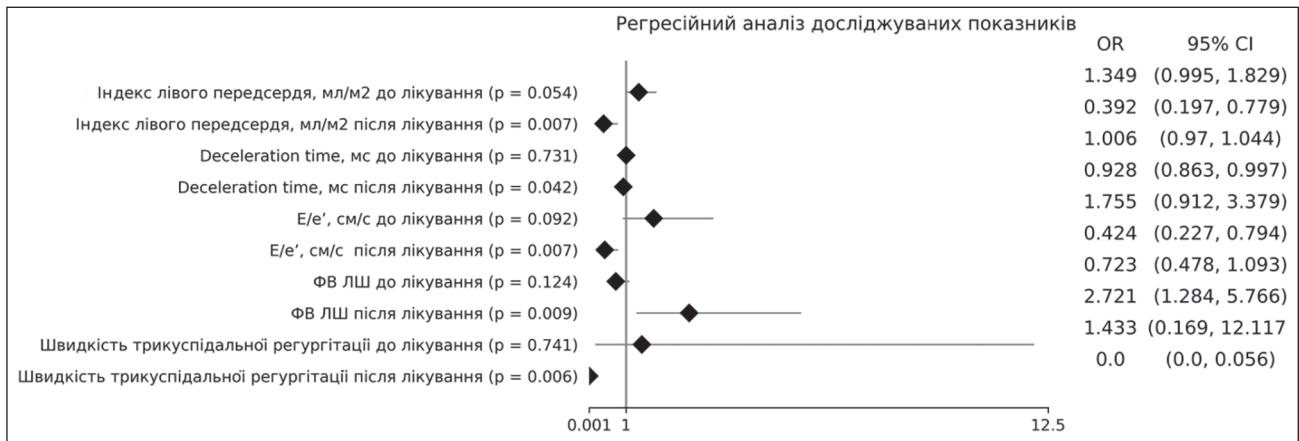


Рисунок 2. Діаграма регресійного аналізу динаміки основних ехокардіографічних параметрів у жінок з СНзбФВ та ЦД 2-го типу

із СНзбФВ та порушенням вуглеводного обміну, які отримували комбіновану терапію метформіном із дапагліфлозином, досягнуто кращого ефекту. Зокрема, на 9,00 % зросла ФВ ЛШ у жінок ІВ групи та на 7,73 % — у пацієток ІВ групи, тоді як на монотерапії метформіном відповідно у жінок ІА групи цей показник зріс на 1,38 %, а в пацієток ІА групи спостерігалася тенденція до зниження ФВ ЛШ (Δ –1,53 %, $p > 0,5$).

На рис. 1 та 2 наведено результати регресійного аналізу та відображено динаміку основних ехокардіографічних параметрів через 12 тижнів використання персоналізованих алгоритмів терапії жінок з СНзбФВ та порушеннями вуглеводного обміну.

Згідно з теорією ступеня відношення шансів запропоновано такі алгоритми антидіабетичної терапії пацієткам з СНзбФВ та предіабетом за фактом позитивної динаміки ехокардіографічних показників: ЛПП (OR 0,357, 95% ДІ [0,170–0,749]); DT (OR 0,904, 95% ДІ [0,839–0,973]); E/e' (OR 0,186, 95% ДІ [0,055–0,629]); ШТР (OR 0,015, 95% ДІ [0,001–0,417]) та ФВ ЛШ (OR 1,904, 95% ДІ [1,096–3,307]), які вказують на вірогідні відмінності.

На тлі пацієнт-орієнтованих алгоритмів лікування подібні вірогідні зміни ($p < 0,05$) із позитивною динамікою ехокардіографічних показників підтверджено у жінок із СНзбФВ та ЦД 2-го типу, зокрема: ЛПП (OR 0,392, 95% ДІ [0,197–0,779]); DT (OR 0,928, 95% ДІ [0,863–0,997]); E/e' (OR 0,424, 95% ДІ [0,227–0,794]); ШТР (OR 0,0, 95% ДІ [0,00–0,056]) та ФВ ЛШ (OR 2,721, 95% ДІ [1,284–5,766]).

Отримані результати дослідження дозволяють стверджувати, що додавання 10 мг/добу дапагліфлозину до 2000 мг/добу метформіну сприяє ефективному поліпшенню вуглеводного обміну та лабораторно-інструментальних ознак СНзбФВ з одночасною корекцією функціонального дефіциту заліза, а препарати класу іНЗКТГ2 (дапагліфлозин/емпагліфлозин) на сьогодні є єдиним затвердженим алгоритмом ведення пацієнтів із СНзбФВ (клас І, рівень доказовості А) з метою зниження ризику госпіталізації з приводу СН та серцево-судинної смертності. Отже, комбіновану терапію метформіном з дапагліфлозином слід вважати препаратом вибору для пацієнтів з мультиморбідною патологією.

Обговорення

Попри наявність великої кількості клінічних досліджень [7, 10, 26], триває розробка експериментальних моделей щодо вивчення морфологічних характеристик і патогенетичних механізмів розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань при коморбідній патології внаслідок дисфункції ендокринної системи [27]. Привабливі альтернативні молекулярні механізми має дапагліфлозин, який вибірково знижує інтерстиціальний об'єм, сповільнює потік крові до нирок і прогресування медулярної гіпоксії, яка сприяє збільшенню продукції еритропоетину та маси еритроцитів, що може поліпшити доставку кисню до серця за рахунок підвищення рівня гемоглобіну. Завдяки стимуляції еритропоезу активуються компенсаторні механізми з прогресуванням гіпоферитинемії та підвищенням залізов'язуючої здатності крові. З'ясовано, що іНЗКТГ2 мають кардіопротекторні властивості навіть незалежно від зростання рівнів гемоглобіну/гематокриту, оскільки внаслідок інгібування НЗКТГ2 в міокарді збільшується концентрація цитозольного заліза і посилюється продукція аденозинтрифосфорної кислоти, що свідчить про безпосередню позитивну дію гліфлозинів на серцеву функцію [28, 29]. Вражають результати метааналізу 14 плацебо-контрольованих досліджень за участю 5325 пацієнтів, де було підтверджено, що дапагліфлозин ефективно впливає на корекцію та профілактику анемії в осіб з ЦД 2-го типу [30, 31].

Слід зазначити, що науковці за результатами 6-річного спостереження за особами із СНзбФВ та анемією/дефіцитом заліза отримали цінну інформацію щодо прогнозування ризику серйозних несприятливих подій: протягом середнього періоду спостереження 5,5 року у групі СНзбФВ летальність становила 28,3 %, тоді як був у п'ять разів вищий відносний ризик смертності в пацієнтів з СНзбФВ та анемією і близько 3,5 раза при дефіциті заліза, ніж в осіб без анемії [20].

Отримані результати нашого дослідження узгоджуються з висновками більшості наукових робіт. Зокрема, у жінок із СНзбФВ та порушенням вуглеводного обміну, які одночасно приймали метформін з дапагліфлозином, підтверджено ефективну корекцію функціонального дефіциту заліза, показників вуглеводного,

ліпідного обміну і покращення лабораторно-інструментальних ознак СН. Персоналізований підхід у веденні пацієнок із СНзбФВ та предіабетом сприяв відновленню серцевої функції: медіана ФВ ЛШ — 59,73 [58,41; 60,83] %, тоді як у пацієнок з ЦД 2-го типу вона становила 55,13 [53,84; 56,48] %, міжгрупове значення — $p < 0,001$, що вкотре засвідчує високу ефективність іНЗКТГ2 при СНзбФВ.

Отже, ранню діагностику з комплексною корекцією дефіциту заліза за допомогою іНЗКТГ2 в осіб із СН та порушенням вуглеводного обміну слід вважати дієвим шляхом профілактики фатальних ускладнень при коморбідній патології. Для розробки й удосконалення терапевтичних стратегій потрібні подальші дослідження щодо з'ясування багатогранних механізмів впливу дапагліфлозину на метаболізм заліза в осіб із його функціональним дефіцитом та СНзбФВ залежно від гендерних особливостей, тривалості прийому іНЗКТГ2 та глікемічного контролю.

Висновки

Такі запропоновані персоналізовані підходи у веденні жінок із СНзбФВ та предіабетом, як монотерапія метформіном (добова доза становила 500–2000 мг) і комбінація метформіну із дапагліфлозином (добова доза становила 10 мг), мають прогнозомодифікуючі властивості щодо проявів СН та сприяють ефективній нормалізації показників вуглеводного обміну. Зокрема, шанс запобігання розвитку ЦД 2-го типу становить: OR 0,12, 95% ДІ [0,011–1,339].

12-тижневий курс комбінованого призначення метформіну та дапагліфлозину пацієнткам із СНзбФВ та предіабетом сприяє істотній корекції вуглеводного обміну (в 6,1 раза ефективніша комбінована терапія, вміст HbA1c після лікування становив для ІА/ІВ груп: $\Delta -1,75\% / \Delta -10,67\%$, $p < 0,001$ відповідно) із вірогідним зростанням ФВ ЛШ (ІВ група: $\Delta +7,73\%$, $p < 0,001$) порівняно із групою жінок, які отримували монотерапію метформіном ($\Delta -1,53\%$, $p > 0,5$).

Вчасне додавання дапагліфлозину до терапії метформіном пацієнткам із СНзбФВ та порушенням вуглеводного обміну сприяє ефективній корекції функціонального дефіциту заліза. Підтверджено істотне зростання показника НТЗ (ІВ/ІІВ групи: $\Delta +38,51\%$, $p < 0,001 / \Delta +29,59\%$, $p < 0,001$) та вмісту сироваткового заліза (ІВ/ІІВ групи: $\Delta +14,93\%$, $p < 0,001 / \Delta +10,07\%$, $p = 0,010$) із тенденцією до компенсаторної гіпоферитинемії порівняно із досліджуваними групами жінок, які отримували монотерапію метформіном.

У жінок із СНзбФВ та ЦД 2-го типу у динаміці через 12 тижнів прийому комбінованої терапії (добова доза метформіну становила 2000 мг; дапагліфлозину — 10 мг) діагностовано зіставне зниження показників вуглеводного обміну (рівень HbA1c після лікування ІА/ІІВ групах становив: $\Delta -1,75\% / \Delta -10,67\%$, $p < 0,001$ відповідно) й покращення лабораторно-інструментальних ознак СНзбФВ (вміст NT-proBNP для ІА/ІІВ груп після лікування становив: $\Delta -5,96\%$, $p < 0,05 / \Delta -13,65\%$, $p < 0,001$; ФВ ЛШ: $\Delta +1,38\% / \Delta +9,00\%$, $p < 0,001$ відповідно).

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

Інформація про фінансування. Робота є складовою частиною НДР Івано-Франківського національного медичного університету; номер держреєстрації 0120U105103.

Внесок авторів. Петровська Л.Р. — концепція і дизайн дослідження, збір та аналіз даних, статистичний аналіз, написання статті; Костіцька І.О. — редагування, критичний огляд, остаточне затвердження статті; Петровський Т.Р. — аналіз даних, статистичний аналіз; Петровський Р.В. — підготовка літературних джерел, корекція тексту.

Список літератури

- Nair N. *Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction*. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(4):531-540. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.154.
- Jackson AM, Rørth R, Liu J, Kristensen SL, Anand IS, Claggett BL, Cleland JGF, et al.; PARAGON-HF Committees and Investigators. *Diabetes and pre-diabetes in patients with heart failure and preserved ejection fraction*. *Eur J Heart Fail*. 2022 Mar;24(3):497-509. doi: 10.1002/ejhf.2403. Epub 2022 Jan 4. PMID: 34918855; PMCID: PMC9542636.
- Son TK, Toan NH, Thang N, Le Trong Tuong H, Tien HA, Thuy NH, et al. *Prediabetes and insulin resistance in a population of patients with heart failure and reduced or preserved ejection fraction but without diabetes, overweight or hypertension*. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 May 14;21(1):75. doi: 10.1186/s12933-022-01509-5. PMID: 35568879; PMCID: PMC9107647.
- Serhiyenko V, Sehin V, Pankiv V, Serhiyenko A. *Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome*. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(1):58-67. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359>.
- Sokolova AM, Pushkarev VV, Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. *Heart failure with preserved ejection fraction and the metabolic syndrome. The main factors of development, the role of epicardial fat*. *Endokrynologia*. 2024;29(1):42-57. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.42.
- Herashchenko AS, Fedorov SV. *Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors as new strategy of chronic heart failure management*. *Emergency Medical Service*. 2020;7(3):209-214. <https://doi.org/10.36740/EmeMS202003109>.
- Zelniker TA, Braunwald E. *Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review*. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(4):422-434. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.031.
- Kostitska I, Protas N, Petrovska L. *Prospects of using sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors in patients with metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD)*. *Diabetes Obesity Metabolic Syndrome*. 2023 Oct 27;(5):8-37. doi: 10.57105/2415-7252-2023-5-01.
- Pawlos A, Broncel M, Woźniak E, Gorzelak-Pabiś P. *Neuroprotective Effect of SGLT2 Inhibitors*. *Molecules*. 2021;26(23):7213. doi: 10.3390/molecules26237213.
- Docherty KF, Welsh P, Verma S, De Boer RA, O'Meara E, Bengtsson O, Køber L, et al.; DAPA-HF Investigators and Committees. *Iron Deficiency in Heart Failure and Effect of Dapagliflozin: Findings From DAPA-HF*. *Circulation*. 2022 Sep 27;146(13):980-994.

doi: 10.1161/Circulationaha.122.060511. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35971840; PMCID: PMC9508991.

11. SCORE2-Diabetes Working Group and the ESC Cardiovascular Risk Collaboration. SCORE2-Diabetes: 10-year cardiovascular risk estimation in type 2 diabetes in Europe. *Eur Heart J*. 2023 Jul 21;44(28):2544-2556. doi: 10.1093/eurheartj/ehad260. PMID: 37247330; PMCID: PMC10361012.

12. Recommendations of the Ukrainian Association of Cardiologists on the diagnosis, treatment and prevention of chronic heart failure. Kyiv, 2024:72 p. <https://cardiohub.org.ua/wp-content/uploads/2024/09/Rekomendatsii-KHSN-A6-1.pdf>.

13. 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. PMID: 38078589; PMCID: PMC10725812.

14. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48):4901.

15. Luo Y, Zhan X, Liu Y, Chen L, Zhu L, Cai W. Predicted visceral adiposity index in relation to risk of coronary heart disease and all-cause mortality: insights from NHANES. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 8;14:1296398. doi: 10.3389/fendo.2023.1296398. PMID: 38260165; PMCID: PMC10801171.

16. Lazoryshynets VV, Kovalenko VM, Potashev SV, et al. Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: Recommendations from the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine and Ukrainian Society of Cardiology. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2020;4(41):96-117. doi:10.30702/ujcvs/20.4112/096-117.16.12.2020.

17. Wu T, Gong L, Zhang C, Zhang D, Li X. Three-dimensional echocardiography and strain cardiac imaging in patients with prediabetes and type 2 diabetes mellitus. *Quant Imaging Med Surg*. 2023 Dec 1;13(12):7753-7764. doi: 10.21037/qims-23-560. Epub 2023 Sep 28. PMID: 38106271; PMCID: PMC10722058.

18. Andrews M, Soto N, Arredondo-Olguín M. Association between ferritin and hepcidin levels and inflammatory status in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nutrition*. 2015;31(1):51-57. doi: 10.1016/j.nut.2014.04.019.

19. Köseoğlu FD, Özlek B. Anemia and Iron Deficiency Predict All-Cause Mortality in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: 6-Year Follow-Up Study. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(2):209. doi: 10.3390/diagnostics14020209.

20. Valensi P. Evidence of a bi-directional relationship between heart failure and diabetes: a strategy for the detection of glucose abnormalities and diabetes prevention in patients with heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):354. doi: 10.1186/s12933-024-02436-3.

21. Nielsen R, Jorsal A, Iversen P, et al. Heart failure patients with prediabetes and newly diagnosed diabetes display abnormalities in myocardial metabolism. *J Nucl Cardiol*. 2018;25(1):169-176. doi: 10.1007/s12350-016-0622-0.

22. Kulaiets N, Kulaiets V, Tkachuk-Hryhorchuk O, Nyshchuk-Oliinyk N. Impact of type 2 diabetes mellitus on heart failure with preserved ejection fraction depending on the presence of atrial fibrillation. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2024;19(8):559-565. doi: 10.22141/2224-0721.19.8.2023.1338.

23. Wu J, Yang R, Yu H, et al. Association of Metformin Use with Iron Deficiency Anemia in Urban Chinese Patients with Type 2 Diabetes. *Nutrients*. 2023;15(14):3081. doi: 10.3390/nu15143081.

24. Genc FT, Nalbant A, Genc AC, Kaya T. Effect of a combination of gliptin and metformin on serum vitamin B12, folic acid, and ferritin levels. *Rev Assoc Med Bras*. 2023;69(11):e20230641. doi: 10.1590/1806-9282.20230641.

25. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, Chaudhuri A, Dandona P. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Apr 1;105(4):dgaa057. doi: 10.1210/clinem/dgaa057. PMID: 32044999.

26. Vasyliuk VM, Zhurakivska OY, Kondrat AV, Khabchuk VS. Morphological characteristics of the endocrine function of the heart in comorbid pathology. *Pol Merkuri Lekarski*. 2023;51(3):194-200. doi: 10.36740/Merkur202303102.

27. Koshino A, Neuen BL, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin and dapagliflozin-saxagliptin on erythropoiesis, iron and inflammation markers in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: data from the Delight trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):330. doi: 10.1186/s12933-023-02027-8.

28. Osonoi T, Shirabe S, Saito M, et al. Dapagliflozin Improves Erythropoiesis and Iron Metabolism in Type 2 Diabetic Patients with Renal Anemia. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2023;16:1799-1808. doi: 10.2147/DMSO.S411504.

29. von Haehling S, Doehner W, Evertz R, Garfias-Veilt T, Derad C, Diek M, Karakas M, et al. Ferric carboxymaltose and exercise capacity in heart failure with preserved ejection fraction and iron deficiency: the Fair-HFpEF trial. *Eur Heart J*. 2024 Oct 5;45(37):3789-3800. doi: 10.1093/eurheartj/ehae479. PMID: 39185895; PMCID: PMC11452748.

30. Cain V, Correa-Rotter R. Data from a pooled post hoc analysis of 14 placebo-controlled, dapagliflozin treatment studies in patients with type 2 diabetes with and without anemia at baseline. *Data Brief*. 2021;37:107237. doi: 10.1016/j.dib.2021.107237.

31. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2022;18(1):57-69. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146.

Отримано/Received 23.09.2024

Рецензовано/Revised 19.11.2024

Прийнято до друку/Accepted 27.11.2024 ■

Information about authors

Lileia Petrovska, PhD-student, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: petrovska_li@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (96) 988-39-91, +380 (342) 52-80-74; Endocrinologist, Ltd. "Firm "Asklepiy", Ivano-Frankivsk, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0007-1580-1053>

Iryna Kostitska, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ikosticka@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-4319-0986>

Taras Petrovskyy, Cardiologist, Clinical Diagnostic and Treatment Center "Simedgroup", Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: taras.petrovskyy@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0009-5854-475X>

Roman Petrovskyy, Cardiologist, Clinical Diagnostic and Treatment Center "Simedgroup", Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: romanpetrovskyy@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0008-2845-8706>

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

Information about funding. This work was carried out as part of the research project Ivano-Frankivsk National Medical University; State registration number 0120U105103.

Authors' contribution. L.R. Petrovska — research concept and design, data collection and analysis, editing, responsibility for statistical analysis, writing the article; I. Kostitska — editing, critical review, final approval of the article; T.R. Petrovskyy — data analysis, statistical analysis; R.V. Petrovskyy — preparation of literary sources, text correction.

L.R. Petrovska^{1,2}, I.O. Kostitska¹, T.R. Petrovskyy³, R.V. Petrovskyy³

¹ Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

² Asklepiy Medical Center, Ivano-Frankivsk, Ukraine

³ Clinical Diagnostic and Treatment Center "Simedgroup", Ivano-Frankivsk, Ukraine

Personalized approach in the management of women with heart failure with preserved ejection fraction and carbohydrate metabolism disorders

Abstract. Background. The progression of heart failure (HF) in individuals with carbohydrate metabolism disorders is one of the many fatal complications among comorbid conditions. It is found that the risk of developing HF in women with diabetes mellitus (DM) is five times higher than in those without it. Due to both heterogeneity and syntropy of etiopathogenetic mechanisms of occurrence, the prevalence of DM and HF is increasing in the world population, and delayed treatment potentiates a poor prognosis. The main task of the medical community is undoubtedly the early diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) and the prescription of justified pathogenetic treatment, especially for individuals with prediabetes/type 2 diabetes mellitus (T2DM). Therefore, the main strategy for the treatment of comorbid pathology is the use of patient-oriented approaches taking into account gender characteristics and the search for alternative ways to achieve glycemic goals safely in individuals with HFpEF and carbohydrate metabolism disorders. The purpose of the study was to examine the results of a 12-week course of treatment with metformin alone or a combination of metformin and dapagliflozin with an emphasis on the correction of functional iron deficiency in women with HFpEF and prediabetes/T2DM. **Materials and methods.** Sixty female individuals who met the study criteria were examined and divided into two groups: group I (n = 30) — HFpEF and prediabetes; group II (n = 30) — HFpEF and T2DM. Depending on the pathogenetic therapy, patients in both study groups were randomized to subgroup A (IA: n = 15; IIA: n = 15), who received metformin alone (at a daily dose of 500–2000 mg) and subgroup B (IB: n = 15; IIB: n = 15) — metformin (500–2000 mg/day) in combination with dapagliflozin (10 mg/day). According to the design of the scientific study, all patients at the beginning and after 12 weeks of therapy underwent assessment of basic anthropometric data, a set of laboratory examinations, clinical and instrumental diagnosis. **Results.** In the IB group, the high effectiveness of a 12-week course of pathogenetic therapy was confirmed according to the carbohydrate metabolism indicators (glycated hemoglobin (HbA_{1c}): Δ –10.67 %, $p < 0.001$) with a significant increase in left ventricular

ejection fraction (Δ +7.73 %, $p < 0.001$) compared to the women receiving metformin alone (Δ –1.53 %, $p > 0.5$). When using the studied treatments in individuals with HFpEF and prediabetes, it was confirmed a reliable normalization of glycemic control and a high chance (odds ratio 0.12, 95% confidence interval 0.011–1.339) of preventing the risk of T2DM. The effectiveness of additional prescription of dapagliflozin together with metformin in patients with HFpEF and carbohydrate metabolism disorders confirms the safe correction of functional iron deficiency with a significant increase of transferrin saturation (IB/IIB groups: Δ +38.51 %, $p < 0.001$ / Δ + 29.59 %, $p < 0.001$); content of serum iron (IB/IIB groups: Δ +14.93 %, $p < 0.001$ / Δ + 10.07 %, $p < 0.5$) and a tendency towards compensatory hypoferritinemia. On the background of a 12-week course of combination therapy (daily dose of metformin is 2000 mg, dapagliflozin is 10 mg), there was a comparable decrease in carbohydrate metabolism indicators in the IIB group (IIA/IIB groups: HbA_{1c} after treatment: Δ –1.75 %/ Δ –10.67 %, $p < 0.001$, respectively) and an improvement of laboratory and instrumental parameters of HFpEF (IIA/IIB groups after treatment: NT-pro-BNP content: Δ –5.96 %, $p < 0.05$ / Δ –13.65 %, $p < 0.001$; left ventricular ejection fraction: Δ +1.38 %/ Δ +9.00 %, $p < 0.001$, respectively). **Conclusions.** The proposed personalized approaches to the treatment of women with HFpEF and prediabetes have prognosis-modifying effect on HF manifestations and effective glycemic control. Timely prescription of dapagliflozin together with metformin to women with HFpEF and carbohydrate metabolism disorders contributes to the safe correction of functional iron deficiency. As a result of receiving combined pathogenetic therapy, there was a comparable compensation of carbohydrate metabolism indicators and improvement of laboratory and instrumental signs of HF in patients with HFpEF and T2DM. These conclusions contribute to a better understanding of the therapeutic potential of dapagliflozin and the prevention of polypharmacy in comorbidity.

Keywords: heart failure with preserved ejection fraction; prediabetes; type 2 diabetes mellitus; iron deficiency; sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; dapagliflozin

UDC 616.12-008.46-036.12

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1471>

T.A. Voroshylova, V.I. Shepitko, Ye.V. Stetsuk, N.V. Boruta, O.V. Vilkhova, M.V. Rud,
G.S. Puzyryov, O.V. Sych, A.A. Miahkokhlib
Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

The impact of prolonged blockade of the releasing hormone on alterations in cardiac macrophage polarisation subsequent to quercetin administration in rats

Abstract. Background. Cardiomyocytes represent the contractile units of the myocardium, while the maintenance and renewal of the extracellular matrix is a function of fibroblasts. The extracellular matrix provides structural support and mechanical signals for resident cells, and stores biologically active signaling molecules. All cells are subject to changes under the influence of various factors, some of which are induced by macrophages containing CD68 and CD163. The heart is unique in its structure and function, yet it is subject to changes under the influence of various factors. Testosterone plays an important role in the intracellular homeostasis of the heart. Quercetin is an organic substance belonging to the flavonoid family with a wide range of medicinal properties. The purpose of our study was to ascertain the impact of testosterone suppression on immunocompetent heart 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 60 sexually mature male rats. The animals were divided into two groups: control (n = 10) and experimental (n = 50). Animals in the experimental group were injected with a solution of triptorelin at a dose of 0.3 mg of active substance per 1 kg of animal weight to modulate central deprivation of luteinising hormone synthesis. We used primary antibodies against CD163 and CD68. **Results.** The analysis of the count of monocyte-macrophage cells with CD68 receptors after triptorelin administration showed a sharp increase in their number at 1 month of observation. At 3 months, a significant decrease in this indicator was noted in comparison with the previous study period and with the control group. At month 6, a sharp increase in the number of cells with CD68 receptors was detected. At the 9th month of observation, a decrease in the number of monocyte-macrophage cells was noted compared to the control group. At 12 months, the index was significantly lower than in the previous period. **Conclusions.** The administration of triptorelin causes quantitative and qualitative changes in the population of macrophages in the interstitial space of the heart. The addition of quercetin changes the ratio in macrophage subpopulations, which may serve to develop effective treatments.

Keywords: heart; macrophages; triptorelin; CD68; CD163; luteinising hormone; testosterone; quercetin

Introduction

The heart is the primary organ of the circulatory system, exhibiting a complex structure, the capability of automatism, and the ability to function outside the human body for a limited duration. Although cardiomyocytes serve as the electrical and contractile units of the myocardium, fibroblasts are primarily responsible for maintaining and renewing the extracellular matrix of the heart. The extracellular matrix provides structural support and mechanical signals for resident cells, and also serves as a depository for biologically active signaling

molecules [1]. These cells are subject to alteration as a consequence of various stimuli; in some cases, this is initiated by specific types of macrophages, specifically those with CD68 and CD163 receptors [2, 3]. CD68 is a transmembrane glycoprotein that is highly expressed by human monocytes and tissue macrophages. The protein is predominantly localized within lysosomes and endosomes, with a smaller proportion present on the cell surface. This protein belongs to the scavenger receptor family, which is responsible for the clearance of cellular debris, promotion of phagocytosis, and recruit-

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

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

Для кореспонденції: Ворошилова Тетяна А., аспірант, кафедра гістології, цитології та ембріології, Полтавський державний медичний університет, вул. Шевченка, 23, м. Полтава, 36011, Україна; e-mail: stetsuk78@gmail.com, voroshylova.83@gmail.com; тел.: +380 (67) 757-67-93

For correspondence: Tetiana Voroshylova, PhD Student, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Shevchenko st., 23, Poltava, 36011, Ukraine; e-mail: stetsuk78@gmail.com, voroshylova.83@gmail.com; phone: +380 (67) 757-67-93

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

ment and activation of macrophages [4]. CD163 is a protein that belongs to the scavenger receptor cysteine-rich (SRCR) superfamily and is expressed exclusively in monocytes and macrophages. It functions as an acute-phase receptor involved in the clearance and endocytosis of hemoglobin/haptoglobin complexes by macrophages, and thus can protect tissues from oxidative damage mediated by free hemoglobin [5]. The activation of both types of macrophages can lead to the formation of a long-term fibrotic process by stimulating fibroblast proliferation and accumulation of intercellular matrix [3, 6].

Although the human heart is distinctive in both structure and function, it is subject to alteration under the influence of a variety of factors, including hormonal influences. Testosterone is one such hormone. It is the primary male sex hormone, secreted predominantly by the testes. Cardiomyocytes express receptors for all major sex steroid hormones, including testosterone, and thus are subject to the modulating effects of these hormones on myocardial cell physiology. Through the androgen receptor, testosterone activates L-type calcium channels, which increase intracellular calcium levels and thus regulate myocardial contractility [7, 8]. Via genomic and non-genomic mechanisms, testosterone regulates apoptosis and migration of leukocytes. Testosterone can also affect macrophages, which is an important factor in the development of fibrosis in various tissues through the activation of CD163 markers. Triptorelin, a synthetic analogue of gonadotropin-releasing hormone, is widely used as an androgen deprivation therapy. Studies in humans and animals have shown that after initial stimulation, prolonged use of triptorelin prevents gonadotropin secretion with subsequent suppression of testicular function [9, 10], i.e., leads to a decrease in testosterone secretion.

Quercetin is an organic substance belonging to the flavonoid family with a wide range of medicinal properties. These include anti-allergic, anti-inflammatory [11] and antiviral properties, as well as protection of the cardiovascular system with an effect on the haemomicrocirculatory system [1]. *In vitro* experiments have demonstrated that quercetin exerts anti-tumour effects against a range of cancers, including prostate, liver, breast, pancreatic and melanoma. Additionally, quercetin exerts regulatory effects on macrophages, influencing their activation and polarization. This phenomenon may contribute to an antifibrotic effect in the body. In particular, animal studies have demonstrated that quercetin can reduce inflammation and fibrosis by affecting macrophages through signaling pathways such as TLR4. In experimental models of liver damage, it has been demonstrated that quercetin can reduce the inflammatory infiltration of macrophages and the subsequent fibrosis by regulating the activation of macrophages through the CD68 and CD163 pathways [12, 13].

Despite extensive research on the effects of triptorelin and quercetin in the context of increasing and decreasing testosterone secretion and macrophage activation, there still remains a lack of clarity surrounding the long-term effects of these drugs on humans, particularly in relation to their impact on the cardiovascular system. Additionally, the topic of cardiac connective tissue reactivity remains understudied, particularly in regard to the mechanisms of activation of specific macrophage types and the subsequent effects on healthy heart tissue during the use of aforementioned drugs. This was a focal point of our investigation.

The aim of our study was to ascertain the impact of testosterone suppression on immunocompetent heart 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 60 sexually mature male rats. The animals were randomly allocated to two groups: the control group ($n = 10$) and the experimental group ($n = 50$). The animals in the experimental group were administered a solution of triptorelin at a dosage of 0.3 mg of active ingredient per 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 [14, 15]. The control group was administered a saline injection. On days 30, 90, 180, 270, and 365, animals from the experimental group were euthanised via an overdose of ether anaesthesia.

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 (IHC). Dehydrated sections were subjected to thermal antigen unmasking in 0.1 M citrate buffer (pH 6.0) at 95–98 °C (Thermo Scientific, USA). We used UltraVision Quanto Detection System HRP and the DAB Quanto Detection System (Thermo Scientific, USA) for immunostaining and visualization. We used active (tissues with previously estimated positive and negative reactions) and passive (internal) control of IHC. 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) [6]. At least six different fields of view (FOV) with a diameter of 1 mm were analysed for each sample. The IHC results were presented as a mean number of positive cells per FOV. The material was embedded in paraffin blocks, sectioned at a thickness of 4 μ m, and stained with haematoxylin 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).

A statistical analysis of the data set was conducted using Microsoft Office Excel and the Real Statistics 2019 add-in software. 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

When we studied semi-thin sections of heart tissue from both experimental groups, we found that cells of the monocyte-macrophage lineage and fibroblasts of the ventricular myocardial interstitium react differently to the administration of triptorelin and triptorelin with quercetin. This fact

is confirmed by histochemical examination using CD68+ and CD163+ markers. We counted the cells that bind to the corresponding markers. The results of the statistical analysis are shown in Fig. 1.

Following the administration of triptorelin, the analysis of the monocyte-macrophage counts with CD68 receptor expression demonstrated a zigzag process, characterized by a notable peak in cell numbers at the 1-month observational period, which was found to be statistically significant ($p < 0.05$). At the three-month mark, a notable decline was observed in this indicator, not only when compared to the preceding study period but also in comparison to the control group ($p < 0.05$). At the midpoint of the observation period (6 months), a sharp, significant increase in the number of cells expressing CD68+ receptors was detected. This increase was significant when compared with the control group at $p < 0.05$. At 9 months of observation, a decrease in the number of monocyte-macrophage cells was also noted when compared with the control group at $p < 0.05$. And at the last term of follow-up (12 months), this indicator was significantly lower than the previous term, as well as when compared with the control group ($p < 0.05$).

Upon administration of triptorelin, monocyte-macrophage cells expressing the CD163 receptor showed a general tendency to increase their number, but this growth was different when compared with CD68+ cells. As can be seen in Fig. 1, the dynamics of a significant ($p < 0.05$) increase was detected during the 1st and 3rd months of observation. At 6 months of monitoring, the quantitative index significantly decreased compared with the previous period ($p < 0.05$). At 9 months, the number of cells expressing the CD163 receptor increased compared to the previous period ($p < 0.05$). At 12 months of observation, a significant decrease in the number of cells was detected compared to the previous period, but comparison with the control indicator showed that it was still quite high ($p < 0.05$).

The study of the number of cells, CD68+ and CD163+ after the administration of triptorelin and quercetin showed that the general tendency was maintained. The results of statistical analysis are shown in Fig. 2.

As can be seen in Fig. 2, a significant increase in the quantitative index was observed at 1–3 months of observation, and for CD163+ an increase was also noted at 6 months ($p < 0.05$). And from the middle of the experiment, a de-

crease in these indicators was detected. The difference was not significant at $p < 0.05$.

Discussion

In this article, we examine the impact of long-term (12 months) blockade of the synthesis of releasing hormone with the substance triptorelin [16] through the hypothalamus-pituitary-testis-heart system on the expression of CD68+ and CD163+ macrophage cells in male rats. This system involves the interaction of testosterone, cardiomyocytes and macrophages. Testosterone deficiency in men is increasingly being recognised in clinical settings, and its pathological comorbidities are attracting growing research interest worldwide. Both basic and clinical studies have provided evidence that testosterone acts on various organs both in a healthy state and in pathology that may cause fibrosis.

Cardiac fibrosis is a broadly defined pathological process involving persistent cardiac damage of various etiologies and subsequent inflammatory reactions that occur in chronic heart disease. Although the pathophysiology of cardiac fibrosis is multifactorial and involves the activation of cardiac connective tissue cells, which are known to drive fibrogenesis, cardiac macrophages have been shown to be central players in the development of fibrosis and its regression. While experimental and epidemiological studies have pointed to sex differences in cardiac physiology and pathology, fundamental differences in cell diversity and number in the hearts of women and men have not been previously described. A number of studies have demonstrated that the cellular diversity of the myocardium of female and male mice is distinct. Furthermore, it was demonstrated that gonadal hormones serve as pivotal regulators, influencing the discrepancies in the cellular composition of the heart. A number of sex-dependent cardiac characteristics have been previously described in both human subjects and in experimental models [17, 18]. The role of sex hormones, such as estrogens and testosterone, in the regulation of cell proliferation, differentiation and behaviour has been previously investigated: both ovariectomy and castration uniquely alter the relative number of cardiac non-myocytes [19]. Hormone-dependent patterns have been observed for various cell populations, such as granulocytes, MHCII macrophages, and T cells. These data demonstrate that sex hormones are critical determinants of cardiac cellular composition, acting in a cell type-specific manner.

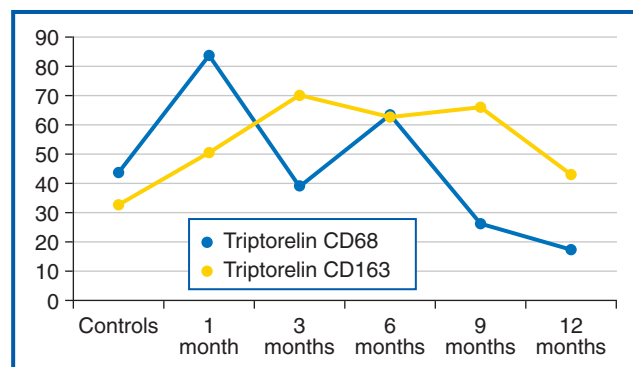


Figure 1. Dynamics of the quantitative index of monocyte-macrophage cells binding to CD68+ and CD163+ receptors after triptorelin administration

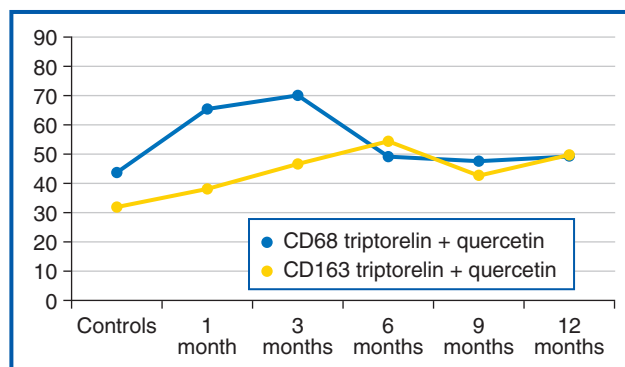


Figure 2. Dynamics of the quantitative index of monocyte-macrophage lineage CD68+ and CD163+ cells upon administration of triptorelin and quercetin

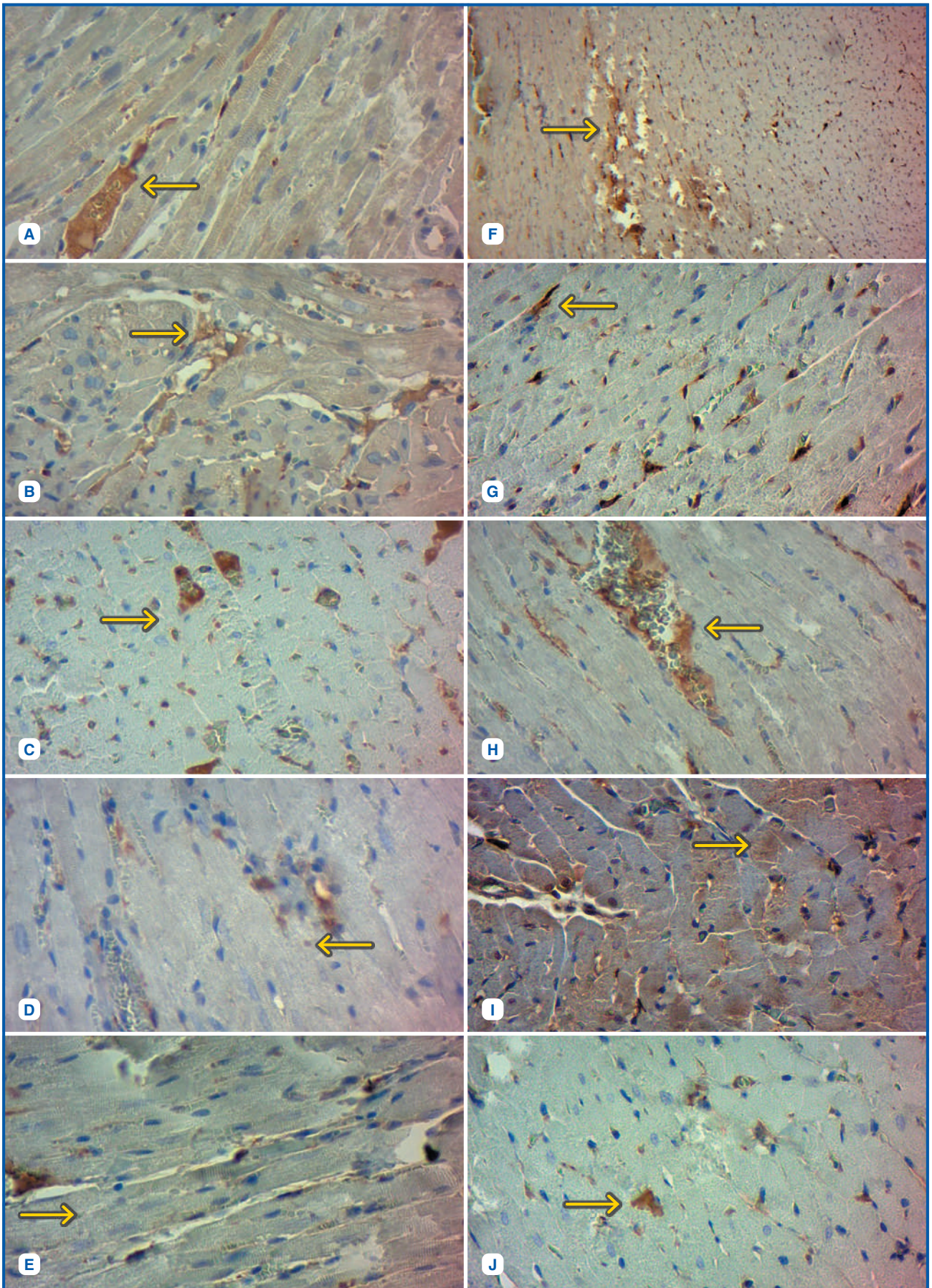


Figure 3. CD68 and CD163 expression in the experimental group (T + Q) of animals: A, F — on 30th day; B, G — 90th day; C, H — 180th day; D, I — 270th day; E, J — 365th day of experiment, respectively; magnification $\times 400$

In both women and men, gonadectomy shifts the proportions of macrophages to the MHCII+ phenotype, although the number of macrophages does not change significantly [20, 21]. This observation indicates that circulating sex hormones are necessary for the maintenance of phenotypic heterogeneity in macrophages within the heart. Given the evidence that macrophages are involved in tissue remodelling in a number of contexts [13, 18], it seems reasonable to suggest that hormonal transformation of cardiac cellular heterogeneity depends on macrophage activity [8]. However, the impact of these differences on cardiac biology and stress responses remains unclear. In addition, the exact mechanisms by which sex hormones and possibly other endocrine mediators alter the diversity and proportions of cardiac cells remain to be investigated. Different cell types, such as macrophages [20], fibroblasts [2] and cardiomyocytes [8, 19], express estrogen and androgen receptors. Thus, gonadal hormones can affect cardiac cells both directly and indirectly through their effects on non-cardiac tissues, including the bone marrow [14] and stomach [22]. These tissues may then influence the cellular environment of the heart by releasing secondary endocrine molecules or directly [8].

The results of our experimental studies, which examined the effects of hormonal status on cellular composition in the heart, indicate that the cellular signature of the heart can be modified to achieve therapeutic outcomes. Our findings align with those of other experimental and clinical studies that have demonstrated the influence of experimental timing on the expression of macrophage receptors, which is a key factor in M1/M2 polarization [24, 25]. Endocrine signals are not only powerful regulators of the cardiac cellular ecosystem, but significantly, they can be manipulated in the future to therapeutically alter the cardiac cellular environment [26, 27].

Our results provide a theoretical basis for the development of methods for correcting cardiac tissue disorders in the pathological effects of central dys hormonal conditions on the body: hypothalamus-pituitary-testicle-diaphysis-heart. The data on the functional morphology of cardiac macrophages at the stages of adaptation to changes in the endocrine system broaden the existing concepts of the causes of cardiac homeostasis disorders.

Conclusions

The administration of triptorelin causes quantitative and qualitative changes in the macrophage population of the interstitial space of the heart. The addition of quercetin changes the ratio of antigen-presenting cells, in particular, the subpopulations of M1 and M2 macrophages. This is important not only for understanding the functioning of these cells, but also for the development of effective treatments based on modelling their polarisation status.

References

1. Chekalina NI, Kazakov YM, Mamontova TV, Vesnina LE, Kaidashev IP. Resveratrol more effectively than quercetin reduces endothelium degeneration and level of necrosis factor α in patients with coronary artery disease. *Wiad Lek.* 2016;69(3 pt 2):475-479. Available from: <https://www.researchgate.net/publication/316509040>.

2. Skytthe MK, Graversen JH, Moestrup SK. Targeting of CD163+ Macrophages in Inflammatory and Malignant Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020;21:5497. doi: 10.3390/ijms21155497.

3. Stetsuk YV, Shepytko VI, Akimov OYe, Boruta NV, Rud MV, et al. Dynamics of CD68 receptor expression in macrophages of the interstitial space of the rat testis under triptorelin prolonged administration. *Ukrainian Biochemical Journal.* 2023;95(2):75-82. doi: 10.15407/ubj95.02.075.

4. Ayaz O, Banga S, Heinze-Milne S, Rose RA, Glen Pyle W, Howlett SE. Long-term testosterone deficiency modifies myofibrillar and calcium-handling proteins and promotes diastolic dysfunction in the aging mouse heart. *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology.* 2019 Apr 1;316(4):H768-80. doi: 10.1152/ajpheart.00471.2018.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Squiers GT, McLellan MA, Ilinykh A, Branca J, Rosenthal NA, Pinto AR. Cardiac cellularity is dependent upon biological sex and is regulated by gonadal hormones. *Cardiovasc Res.* 2021 Aug 29;117(10):2252-2262. doi: 10.1093/cvr/cvaa265.

9. Montagnani Marelli M, Moretti RM, Januszkievicz-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.

10. 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.

11. 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.

12. Gordon S. Alternative activation of macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2003 Jan;3(1):23-35. doi: 10.1038/nri978.

13. Yang H, Wang H, Andersson U. Targeting Inflammation Driven by HMGB1. *Front Immunol.* 2020 Mar 20;11:484.

14. 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.

15. Stetsuk Y, Shepitko V. Influence of quercetin on morphological changes in rats testes after 180 days during central deprivation of luteinizing hormone. *Rep of Morph.* 2021;27(4):65-70. doi: 10.31393/morphology-journal-2021-27(4)-10.

16. 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.

17. 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.
18. 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.
19. Tao J, Liu X, Bai W. Testosterone Supplementation in Patients With Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Mar 13;11:110.
20. 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.
21. Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.* 2008 Dec;8(12):958-69. doi: 10.1038/nri2448.
22. 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.
23. Lee S, Lee Y, Song H, Lee CK. Quercetin suppresses inflammation and fibrosis through modulation of macrophage polarization in liver fibrosis models. *Front Pharmacol.* 2018;9:72. doi: 10.3389/fphar.2018.00072.
24. Kloner RA, Carson C 3rd, Dobs A, Kopecky S, Mohler ER 3rd. Testosterone and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016 Feb 9;67(5):545-57. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.005.
25. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012 Mar;122(3):787-95. doi: 10.1172/JCI59643.
26. Gao W, Zhang Y, Xie X, et al. Role of macrophages in fibrosis: Implications of CD68 and CD163. *Front Cell Dev Biol.* 2024;12:1279932. doi: 10.3389/fcell.2024.1279932.
27. 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.

Received 17.09.2024

Revised 27.11.2024

Accepted 02.12.2024 ■

Information about authors

Tetiana Voroshylova, PhD Student, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: stetsuk78@gmail.com, voroshylova.83@gmail.com; phone: +380 (67) 757-67-93; <https://orcid.org/0009-0005-3515-2017>

Volodymyr Shepitko, MD, DSc, PhD, Professor, 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>

Yevhen Stetsuk, PhD in Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: ye.stetsuk@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-4239-2618>

Natalia Boruta, PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: n.boruta@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9262-8967>

Olena Vilkhova, PhD in Medicine, Associate Professor, 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>

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

G.S. Puzyryov, PhD in Medicine, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: puzyryov@pdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0002-2158-3714>

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

Anatolii Miahkoxhlib, Department of Histology, Cytology and Embryology, Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine; e-mail: kiberchelovek@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-2261-2764>

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. Voroshylova T.A. — data collection and analysis; writing the article; Shepitko V.I. — final approval of the article; Stetsuk Y.V., Vilkhova O.V. — work concept and design; Boruta N.V. — analysis of the data, text writing; Rud M.V. — critical review; Puzyryov G.S., Miahkoxhlib A.A. — responsibility for statistical analysis; Sych O.V. — text writing.

Ворошилова Т.А., Шепітько В.І., Стецук Є.В., Бору́та Н.В., Вільхова О.В., Рудь М.В., Пузырьов Г.С., Сич О.В., Мякохліб А.А.
Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Вплив довготривалого блокування рилізінг-гормону на зміни в поляризації макрофагів серця на тлі введення кверцетину в щурів

Резюме. Актуальність. Кардіоміоцити — скоротливі одиниці міокарда, а підтримка та оновлення позаклітинного матриксу є функцією фібробластів. Позаклітинний матрикс забезпечує структурну підтримку і механічні сигнали для резидентних клітин, а також зберігає біологічно активні сигнальні молекули. Усі клітини схильні до змін під впливом різноманітних чинників. При цьому деякі з них індукуються макрофагами, що мають в своєму складі CD68 та CD163. Унікальне за своєю структурою і функціями серце також схильне до змін під впливом різних факторів. Тестостерон відіграє важливу роль у внутрішньоклітинному гомеостазі серця. Кверцетин є органічною речовиною, що належить до сімейства флавоноїдів, має широкий спектр лікувальних властивостей. **Мета:** з'ясувати вплив пригнічення тестостерону на імункомпетентні клітини серця в самців щурів. У дослідженні застосовували серію експериментальних періодів із введенням триптореліну та кверцетину на різних стадіях. **Матеріал та методи.** Дослідження проведено на 60 статевозрілих щурах-самцях, яких розподілили на дві групи: контрольну (n = 10) та експериментальну (n = 50). 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 гормону. Використано первинні антитіла проти CD163 та CD68. **Результати.** Аналіз кількості моноцитарно-макрофагальних клітин із рецепторами CD68 після введення триптореліну показав її різке збільшення через 1 місяць спостереження. На третій місяць відзначалося суттєве зниження цього показника порівняно з попереднім терміном дослідження та контрольною групою. Через 6 місяців виявлено різке збільшення кількості клітин із рецепторами CD68. На дев'ятий місяць спостереження відмічалося зменшення кількості моноцитарно-макрофагальних клітин порівняно з групою контролю. Через рік показник був суттєво меншим від попереднього терміну. **Висновки.** Введення триптореліну викликає кількісні та якісні зміни в популяції макрофагів інтерстиційного простору серця. Додавання кверцетину змінює співвідношення субпопуляцій макрофагів, що може слугувати для розробки ефективних методів лікування.

Ключові слова: серце; макрофаги; трипторелін; CD68; CD163; лютеїнізуючий гормон; тестостерон; кверцетин

V.I. Pankiv¹, T.Yu. Yuzvenko¹, G.P. Mykhalchyshyn²¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Relationships between diabetes distress and biomarkers in people with type 1 diabetes mellitus

Abstract. Background. Patients with a diagnosis of type 1 diabetes mellitus (T1DM) experience high levels of stress (stressful events and perceived stress) and psychological distress (symptoms of depression and anxiety) compared to people without diabetes. High levels of chronic and perceived stress in people with T1DM are associated with poor glycemic control. The relationship between perceived stress and glycemic control appears to be most pronounced in adults who are likely to experience disproportionate amounts of stress. The purpose of this study was to consider factors that may negatively impact glycemic levels in people with a diagnosis of type 1 diabetes mellitus. **Materials and methods.** Perceived stress, diabetes distress, morning salivary cortisol, inflammatory biomarkers, and hemoglobin A1c (HbA1c) were measured in this quantitative, cross-sectional phase of a larger, mixed methods research. People with T1DM completed self-report surveys, provided blood and salivary samples to examine effect sizes of relationships among variables of interest. **Results.** Most people with T1DM did not adhere to recommendations for HbA1c. Reports of diabetes distress were strongly associated with reports of perceived stress and demonstrated a large and potentially clinically meaningful relationship ($r = 0.78$, $p < 0.001$). Medium-to-large effects were noted between perceived stress and HbA1c. Cortisol and IL-8 may mediate the relationship between perceived stress and HbA1c in people with T1DM. Patients who provided salivary samples had lower average HbA1c levels ($M = 8.55$, $SD = 1.54$) than those who did not ($M = 10.96$, $SD = 2.53$). Of the inflammatory biomarkers, only IL-8 was associated with HbA1c levels with a moderate effect size ($r = 0.351$). Exploratory analysis also revealed that IL-8 may mediate the relationship between perceived stress and HbA1c. **Conclusions.** Understanding the causes of elevated glycemic levels in T1DM patients may help tailor diabetes management interventions to improve health outcomes.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; biomarkers, glycemic control; diabetes distress

Introduction

People with a diagnosis of type 1 diabetes mellitus (T1DM) experience high levels of stress (stressful events and perceived stress) and psychological distress (symptoms of depression and anxiety) compared to people without diabetes [1].

Evidence suggests that psychological and physical stress are relevant triggering factors for the onset of T1DM. The underlying mechanisms involve a complex neuroendocrine structure, involving the central nervous system and the periphery. Psychological stress leads to an increase of serum

glucocorticoid concentrations and catecholamines release increasing the insulin need and the insulin resistance. According to the β -cell stress hypothesis, also causes of increased insulin demand, such as rapid growth, overweight, puberty, low physical activity, trauma, infections, and glucose overload, are potentially relevant factors in development of T1DM [2].

High levels of chronic and perceived stress in persons experiencing T1DM are associated with poor glycemic control [3, 4]. The relationship between perceived stress and glycemic control appears to be most pronounced in adults

who are likely to experience disproportionate amounts of stress [5]. Similarly, stressful events and perceived stress in T1DM individuals have been linked to inflammatory responses [6].

To comprehensively examine the variables of interest, a mixed methods research design was chosen to gain a comprehensive understanding and generate data on factors that may negatively impact glycemic levels in persons with T1DM.

The use of this mixed methods design allowed the investigators to gain a more complete understanding of unique stressors in persons with T1DM, with the goal of improving glycemic levels and disease management.

The purpose of this study was to determine the relative strength of associations among perceived stress, diabetes distress, biomarkers of stress and inflammation, and glycemic levels in persons with T1DM, to explore if cortisol or inflammatory biomarkers were potential mediators between perceived stress and glycemic levels. The quantitative findings will be used to identify persons with high and low perceived stress scores among individuals with a diagnosis of T1DM and further explore unique sources of stress through structured interviews.

Materials and methods

We used a cross-sectional design with quantitative methods to determine the relative strength of associations among perceived stress, diabetes distress, cortisol, inflammation (IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α , CRP), and glycemic level as measured by hemoglobin A1c (HbA1c). To be eligible for the study, people had to be 19–55 years old, diagnosed with T1DM for at least 6 months, and treated with insulin. People were excluded if they had comorbidities that could affect cortisol levels such as thyroid autoimmune diseases or chronic use of corticosteroids.

The focus of data analysis in the present study was to describe the sample and determine the strength of relationships among variables of interest to inform future hypothesis testing. As such, analyses included descriptive analyses and correlational analyses, and tests of group differences to determine effect sizes. We also sought to evaluate magnitude of effect sizes among variables of interest using Cohen's definitions of small ($r = 0.10$), medium ($r = 0.30$), and large ($r = 0.50$) effects for association statistics, and very small ($d = 0-0.19$), small ($d = 0.2-0.49$), medium ($r = 0.5-0.79$), and large ($r = 0.8+$) effects for group differences to interpret effect sizes.

Further, given the relatively small sample size, exploratory models were used to examine relationships between perceived stress and glycemic levels with cortisol and inflammatory biomarkers as mediators.

Results

Sixty-five people were enrolled in the study. Kruskal-Wallis tests were conducted to test for differences in glycemic levels, perceived stress scores, or diabetes distress scores between these groups.

HbA1c levels ranged from 6.9 to 14 % and 49 people (75.4 %) did not meet recommendations for HbA1c of 7.5 % or less. Higher HbA1c levels were associated with child re-

Table 1. Biomarker data and estimated effect sizes with HbA1c

Biomarker	Range (X)	Pearson's r
HbA1c (%)	6.9–14 (9.20 \pm 1.83)	–
Blood glucose (mM/l)	3.09–31.7 (12.3 \pm 5.7)	0.658
Cortisol (μ g/dl)	0.053–0.971 (0.358 \pm 0.240)	–0.234
IL-2	0.007–2.621 (0.543 \pm 0.710)	0.267
IL-6	0.025–4.917 (0.306 \pm 0.840)	0.134
IL-8	4.288–47.573 (16.729 \pm 10.030)	0.351
TNF- α	0.148–0.562 (0.311 \pm 0.102)	–0.187

ports of greater perceived stress and revealed a potentially meaningful relationship with a medium to large effect size ($r = 0.403$, $p = 0.02$). People's reports of diabetes distress were strongly associated with reports of perceived stress and demonstrated a large and potentially clinically meaningful relationship ($r = 0.78$, $p < 0.001$). Magnitudes of effects between these variables of interest with HbA1c are included in Table 1.

People who provided salivary samples had lower average HbA1c levels ($M = 8.55$, $SD = 1.54$) than those who did not ($M = 10.96$, $SD = 2.53$).

Of the inflammatory biomarkers, only IL-8 was associated with HbA1c levels with a moderate effect size ($r = 0.351$) (Table 1).

Exploratory analysis also revealed that IL-8 may mediate the relationship between perceived stress and HbA1c.

Discussion

Prevalence of T1DM continues to grow globally [7, 8]. Global numbers of incident and prevalent cases of type 1 diabetes were estimated to be 234,710 and 9,004,610, respectively, in 2017. High-income countries, with 17 % of the global population, accounted for 49 % of global incident cases and 52 % of prevalent cases. Asia, which has the largest proportion of the world's population (60 %), had the largest number of incident (32 %) and prevalent (31 %) cases of T1DM. Globally, 6, 35, 43 and 16 % of prevalent cases were in the age groups 0–14, 15–39, 40–64 and 65+ years, respectively. Based on sensitivity analyses, the estimates could deviate by ± 15 % [9, 10].

These trends in increased prevalence of T1DM have similarly been seen in children in the U.S. [11] with some researchers predicting a 65% increase in children younger than 20 having T1DM in 2060 [12].

In addition to perceived stress and diabetes distress, it is also important to consider the implications that physiological stress and inflammation may have on glycemic levels. The relationship between cortisol and glycemic levels is important to acknowledge considering the small-to-medium and medium effect sizes noted in the current study and by others

[13]. Similarly, the relationship between IL-8 and HbA1c should be further explored.

The biomarker IL-8 is a proinflammatory chemokine and angiogenic factor with increased levels found in individuals with T1DM [14]. Further exploration of these relationships is especially important considering that effect sizes and exploratory analysis indicated cortisol and IL-8 as mediators between a person's perceived stress and HbA1c levels [15].

Sleep interventions may be used to normalize the diurnal pattern of cortisol and thus may indirectly help lower glycemic levels [16]. Similarly, other researchers found that administering probiotics to people with T1DM lowered circulating levels of inflammatory cytokines and HbA1c levels [17].

Conclusions

These findings may help health professionals identify and mitigate stressors in people with a diagnosis of T1DM to help maintain optimal glycemic levels.

Understanding perceived stressors that are unique to this population may help explain and highlight disparities in care.

References

1. 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.
2. Berg CA, Tracy EL, Boggess SB, Butner JE, Loyola MDR, Wiebe DJ. Global stress and daily general and type 1 diabetes stressors and links to daily affect and diabetes outcomes during emerging adulthood. *J Behav Med.* 2024 Feb;47(1):82-93. doi: 10.1007/s10865-023-00425-7.
3. Hanna KM, Kupzyk KA, Hansen JR, Jones-Ryan ML, Drincic AT. Association of habits, triggers, glycaemic control, routines, stress and impulse control among emerging adults with type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2021 Mar;38(3):e14370. doi: 10.1111/dme.14370.
4. Mahler FL, Konrad D, Landolt MA. Perceived Family Stress Predicts Poor Metabolic Control in Pediatric Patients with Type 1 Diabetes: A Novel Triadic Approach. *J Diabetes Res.* 2022 May 12;2022:3809775. doi: 10.1155/2022/3809775.
5. Hilliard ME, Yi-Frazier JP, Hessler D, Butler AM, Anderson BJ, Jaser S. Stress and A1c Among People with Diabetes Across the Lifespan. *Curr Diab Rep.* 2016 Aug;16(8):67. doi: 10.1007/s11892-016-0761-3.
6. Berg CA, Helgeson VS, Kelly CS, Tracy EL, Litchman ML, Butner JE. Age differences in reactivity to daily general and type 1 diabetes stressors. *Psychol Aging.* 2020 Dec;35(8):1115-1126. doi: 10.1037/pag0000519.
7. Fang M, Wang D, Selvin E. Prevalence of Type 1 Diabetes Among US Children and Adults by Age, Sex, Race, and Ethni-

city. *JAMA.* 2024 Apr 23;331(16):1411-1413. doi: 10.1001/jama.2024.2103.

8. Gregory GA, Robinson TIG, Linklater SE, Wang F, Colagiuri S, de Beaufort C, Donaghue KC; International Diabetes Federation Diabetes Atlas Type 1 Diabetes in Adults Special Interest Group; Magliano DJ, Maniam J, Orchard TJ, Rai P, Ogle GD. Global incidence, prevalence, and mortality of type 1 diabetes in 2021 with projection to 2040: a modelling study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022 Oct;10(10):741-760. doi: 10.1016/S2213-8587(22)00218-2.

9. Mobasseri M, Shirmohammadi M, Amiri T, Vahed N, Hosseini Fard H, Ghojatzadeh M. Prevalence and incidence of type 1 diabetes in the world: a systematic review and meta-analysis. *Health Promot Perspect.* 2020 Mar 30;10(2):98-115. doi: 10.34172/hpp.2020.18.

10. Green A, Hede SM, Patterson CC, Wild SH, Imperatore G, Roglic G, Beran D. Type 1 diabetes in 2017: global estimates of incident and prevalent cases in children and adults. *Diabetologia.* 2021 Dec;64(12):2741-2750. doi: 10.1007/s00125-021-05571-8.

11. Lawrence JM, Reynolds K, Saydah SH, Mottl A, Pihoker C, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Demographic Correlates of Short-Term Mortality Among Youth and Young Adults With Relative-of-Onset Diabetes Diagnosed From 2002 to 2015: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2021 Dec;44(12):2691-2698. doi: 10.2337/dc21-0728.

12. Tönnies T, Brinks R, Isom S, Dabelea D, Divers J, et al. Projections of Type 1 and Type 2 Diabetes Burden in the U.S. Population Aged < 20 Years Through 2060: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care.* 2023 Feb 1;46(2):313-320. doi: 10.2337/dc22-0945.

13. El Mili N, Ahabrach H, Bahri H, Kerkeb A, Mafla-España MA, Cauli O. Psychological Alterations in Youths with Type 1 Diabetes: Associations with Salivary Cortisol Concentration. *Medicina (Kaunas).* 2023 Dec 21;60(1):19. doi: 10.3390/medicina60010019.

14. Li L, Li J, Gao M, Fan H, Wang Y, et al. Interleukin-8 as a Biomarker for Disease Prognosis of Coronavirus Disease-2019 Patients. *Front Immunol.* 2021 Jan 8;11:602395. doi: 10.3389/fimmu.2020.602395.

15. Hackett RA, Dal Z, Steptoe A. The relationship between sleep problems and cortisol in people with type 2 diabetes. *Psychoneuroendocrinology.* 2020 Jul;117:104688. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104688.

16. Bawa H, Poole L, Cooke D, Panagi L, Steptoe A, Hackett RA. Diabetes-related distress and daily cortisol output in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Nov;169:108472. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108472.

17. He Q, Dong M, Pan Q, Wang X, Guo L. Correlation between changes in inflammatory cytokines and the combination with hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus. *Minerva Endocrinol.* 2019 Sep;44(3):252-258. doi: 10.23736/S0391-1977.18.02822-5.

Received 27.09.2024

Revised 02.12.2024

Accepted 09.12.2024 ■

Information about authors

Volodymyr Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

Tetyana Yuzvenko, MD, DSc, PhD, Professor, Deputy Director for Scientific Affairs, Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-4229-2075>

Mykhailchynshyn Galyna, MD, DSc, PhD, Assistant Professor, Department of Endocrinology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-4482-0938>

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

Information about funding. This work was supported by the Ministry of Health of Ukraine ("Management of diabetes under conditions of chronic stress"; state registration number 0123U100395).

Паньків В.І.¹, Юзвенко Т.Ю.¹, Михайльчишин Г.П.²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

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

Взаємозв'язки між діабетичним дистресом і біомаркерами в осіб із цукровим діабетом 1-го типу

Резюме. *Актуальність.* Пацієнти з діагнозом цукрового діабету 1-го типу (ЦД1) зазнають високого рівня стресу (стресові події та уявний стрес) і психологічного дистресу (симптоми депресії та тривоги) порівняно з людьми без цукрового діабету. Високий рівень хронічного і уявного стресу в осіб, які страждають на ЦД1, пов'язаний із незадовільним контролем глікемії. Взаємозв'язок між отриманим стресом та глікемічним контролем найбільш виражений в осіб із недостатньо компенсованим захворюванням на тлі стресу. *Мета:* встановити фактори, які можуть негативно впливати на рівень глікемії в пацієнтів із цукровим діабетом 1-го типу. *Матеріали та методи.* Рівень стресу, діабетичного дистресу, показники ранкового кортизолу в слині, запальних біомаркерів та глікованого гемоглобіну (HbA1c) оцінювали в процесі дослідження. Особи з цукровим діабетом 1-го типу заповнювали анкети, надавали зразки крові й слини, щоб перевірити величину ефекту взаємозв'язків

між змінними показниками. *Результати.* Більшість людей із ЦД1 не дотримувалися рекомендацій стосовно цільового рівня HbA1c. Повідомлення про проблеми, спричинені діабетом, були тісно пов'язані з повідомленнями про отриманий стрес, демонструючи великий і потенційно клінічно значущий зв'язок ($r = 0,78$, $p < 0,001$). Були відзначені середні або великі ефекти між отриманим стресом і HbA1c. Кортизол та IL-8 можуть опосередковувати зв'язок між відчуттям стресу та HbA1c у людей із ЦД1. З біомаркерів запалення лише IL-8 асоціювався з рівнями HbA1c ($r = 0,351$). Аналіз також показав, що IL-8 може опосередковувати зв'язок між отриманим стресом та HbA1c. *Висновки.* Розуміння причин підвищеного рівня глікемії в осіб із ЦД1 може допомогти адаптувати надання допомоги для покращення результатів лікування.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу; біомаркери; глікемічний контроль; діабетичний дистрес

РЕАБІЛІТАЦІЯ ПІСЛЯ ІНСУЛЬТІВ І ТРАВМ

НЕВРОЛОГІЧНА КЛІНІКА "АКСІМЕД"



АКСІМЕД
КЛІНІКА СУЧАСНОЇ НЕВРОЛОГІЇ

ВУЛ. ТУМАНЯНА, 3 • AKSİMED.UA
(044) 390-00-55

20 РОКІВ
ДОСВІДУ



САМОПІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ



75



50

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵
проти гіпотиреозу¹⁻⁴

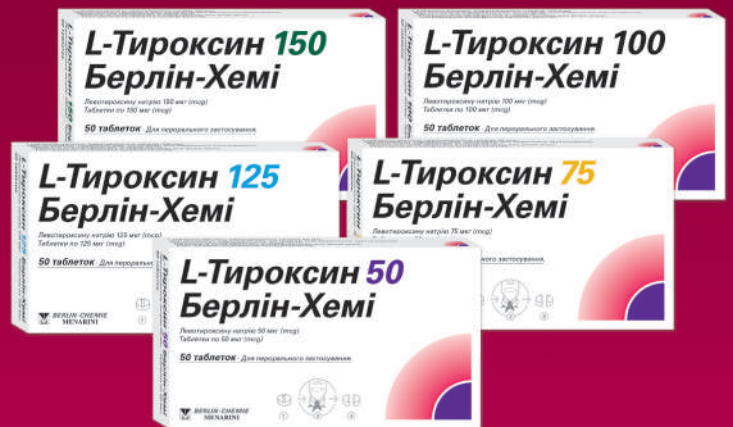
СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарських засобів

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE).



Склад:

діюча речовина: levothyroxine sodium; 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг; 1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг; 1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг; 1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг, допоміжні речовини: кальцій гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмалюглюколят (тип А), гліцериди довголанцизові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ: доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Побічні реакції.

Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при надто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних

шляхів. Є окремі повідомлення про розвиток анафілактичного шоку. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/75/100/125/150 БЕРЛІН-ХЕМІ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Обов'язково уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/01 і № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 р., № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 р., № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

- Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р., № 2313, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р., № 2313, РП № UA/8133/01/03.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р., № 2313, РП № UA/8133/01/04.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р., № 2313, РП № UA/8133/01/05.
- Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA-Thy-01-2024-V1-Press. Останній перегляд 02.02.2024.

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

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмБХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

