



«Аксімед»
завжди
попереду!

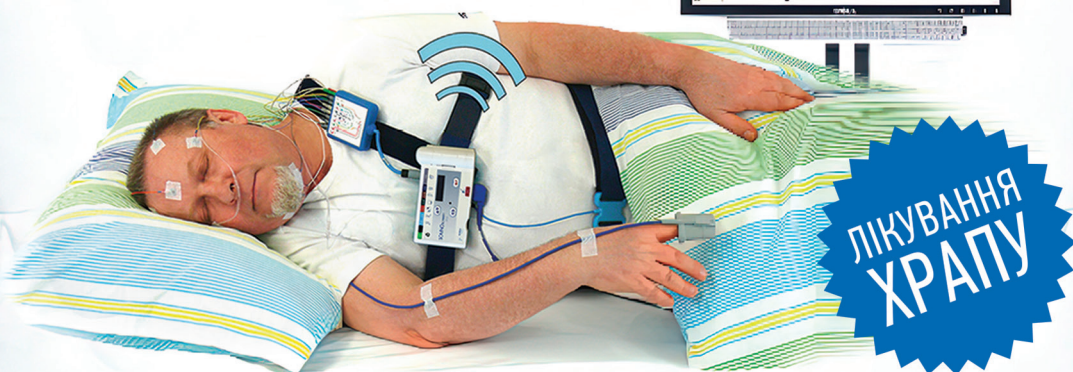
НА БАЗІ КЛІНІКИ «АКСІМЕД» ФУНКЦІОНУЄ

ЦЕНТР ПРОБЛЕМ СНУ

ЕФЕКТИВНА ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

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

ПРОВОДИМО НАЙСУЧАСНІШУ
ПОЛІСОМНОГРАФІЮ



AKSIMED.UA • 044 390 00 55

Буковинський державний медичний університет



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

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

Том 21, № 1, 2025

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 21, № 1, 2025

ISSN 2224-0721 (print)

ISSN 2307-1427 (online)



Співзасновники:

*Буковинський державний медичний університет,
Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Розміщення реклами та інформації

про лікарські засоби

v_iliyna@ukr.net

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

*Рекомендується до друку та до поширення через мережу Інтернет
вченою радою Вищого державного навчального закладу IV рівня
акредитації «Буковинський державний медичний університет»
МОЗ України від 20.02.2025 р., протокол № 7*

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

Українською та англійською мовами

Формат: 60 × 84/8. Ум. друк. арк. 12,79

Тираж 3000 прим. Зам. 2025-iej-145.

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
(Александруполіс, Греція) |
| Кравчун Н.О. (Харків, Україна) | As. Prof. Radzevičienė Lina
(Каунас, Литва) |
| Лучицький Є.В. (Київ, Україна) | Prof. Standl Eberhard
(Мюнхен, Німеччина) |
| Маньковський Б.М.
(Київ, Україна) | Prof. Tkáč Ivan
(Кошице, Словаччина) |
| Місюра К.В. (Харків, Україна) | Prof. Yki-Järvinen Hannele
(Гельсінкі, Фінляндія) |
| 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, 2025
© Заславський О.Ю., 2025



International journal of endocrinology (Ukraine)

Specialized reviewed
practical scientific journal

Volume 21, № 1, 2025

ISSN 2224-0721 (print)
ISSN 2307-1427 (online)



Co-founders:

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

Managing Editor
Kuprinenko N. V.

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences. Order of the MES from 21.02.2024 № 220

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of State Higher Education Institution "Bukovinian State Medical University of Ministry of Health of Ukraine" (20.02.2025, Protocol № 7)

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 12,79
Circulation 3000. Order 2025-iej-145.

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.
(Vinnitsia, 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, 2025
© Zaslavsky O.Yu., 2025

Зміст

Contents

Сторінка редактора

Editor's Page

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

Оригінальні дослідження

Original Researches

Дідушко О.М., Костицька І.О., Чернявська І.В.,
Артеменко Н.Р., Романів Т.В.

Ефективність застосування фітотерапії
при лікуванні дисфункцій щитоподібної залози 9

O.M. Didushko, I.O. Kostitska, I.V. Chernyavska,
N.R. Artemenko, T.V. Romaniv

Effectiveness of phytotherapy in the treatment
of thyroid dysfunctions 9

Ткаченко В.В., Бойко В.В., Крицак В.В.,
Сочнева А.Л., Мінухін Д.В., Меркулов А.О.,
Грома В.Г., Пономарьова В.В., Шармазанова О.П.

Динаміка гормональних
та імунологічних показників у хворих
на гостру емпієму плеври 15

V.V. Tkachenko, V.V. Boyko, V.V. Kritsak,
A.L. Sochnieva, D.V. Minukhin, A.O. Merkulov,
V.G. Hroma, V.V. Ponomarova, O.P. Sharmazanova

Dynamics of hormonal
and immunological parameters in patients
with acute pleural empyema 15

Малишевський І.О., Степан В.Т., Іфтодій А.Г.,
Глушенко Т.А., Сидорчук О.І., Кицяк П.В.

Асоціації ожиріння, абдомінальних
новоутворень та супутніх захворювань 23

I.O. Malyshevskiy, V.T. Stepan, A.G. Iftodii,
T.A. Glushenko, O.I. Sydorchuk, P.V. Kyfiak

Associations of obesity, abdominal
neoplasms and comorbidities 23

Тодоріко Л.Д., Лесніч Е.В., Сем'янів І.О.,
Паньків В.І., Шевченко О.С., Доманчук Т.І.

Особливості тиол-дисульфідного обміну
у хворих на цукровий діабет
та туберкульоз легень 29

L.D. Todoriko, E.V. Lesnic, I.O. Semianiv,
V.I. Pankiv, O.S. Shevchenko, T.I. Domanchuk

The peculiarities of thiol-disulfide metabolism
in patients with diabetes mellitus
and pulmonary tuberculosis 29

Швед М.І., Ястремська І.О., Овсійчук Р.М.,
Мартинюк Л.П., Прокопович О.А., Кіцак Я.М.

Upstream-терапія реперфузійних порушень
гемодинаміки, ритму і провідності у хворих
на гострий інфаркт міокарда, що розвинувся на тлі
цукрового діабету та метаболічного синдрому
(друге повідомлення) 35

M.I. Shved, I.O. Yastremska, R.M. Ovsyichuk,
L.P. Martyniuk, O.A. Prokopovych, Ya.M. Kitsak

Upstream therapy of reperfusion disorders
of hemodynamics, rhythm and conduction
in patients with acute myocardial infarction
with diabetes mellitus and metabolic syndrome
(second message) 35

Поспішіль Ю.О., Фаліон Р.І., Малик О.Р.,
Бекетова Ю.І., Пшик Р.С., Дроник І.С.

Ішемічний інфаркт головного мозку
з геморагічною трансформацією:
особливості змін перифокальної тканини
залежно від інтервалу хвороби
та фонові і супутньої патології 42

Y.O. Pospishil, R.I. Falion, O.R. Malyk,
Y.I. Beketova, R.S. Pshyk, I.S. Dronyk

Ischemic cerebral infarction
with hemorrhagic transformation:
peculiarities of perifocal tissue changes depending
on the disease phase and background
and concomitant pathology 42

Гудзь А.С., Сергієнко В.О., Кудриль І.В.,
Гур'янов В.Г., Ковтун М.І., Зябліцев С.В.

Зв'язок трансформуючого фактора росту $\beta 1$
з діабетичною ретинопатією
при цукровому діабеті 2-го типу 50

A.S. Hudz, V.A. Serhiyenko, I.V. Kudryl,
V.G. Guryanov, M.I. Kovtun, S.V. Ziablitsev

Relationship of transforming growth factor $\beta 1$
with diabetic retinopathy
in type 2 diabetes 50

Попова В.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Лавріненко О.Е., Фурманова О.В., Ковзун О.І., Тронько М.Д. Стан імунотипу лімфоцитів крові у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу у постковідному періоді 55	V.V. Popova, N.V. Het'man, Ya.I. Labanets, H.V. Kulikovska, O.E. Lavrinenko, O.V. Furmanova, O.I. Kovzun, M.D. Tronko The state of the immunophenotype of blood lymphocytes in patients with newly diagnosed type 2 diabetes in the post-COVID period 55
Лембрик І.С., Костицька І.О., Жиліяк О.В., Саретян Е.А., Кулинич Д.О., Шелевер С.А., Хруняк Ю.Т. Дисфункція гіпоталамуса пубертатного віку: епідеміологія, чинники ризику, особливості клінічного перебігу та наслідки патології у дорослих 62	I.S. Lembryk, I.O. Kostitska, O.V. Zhyliak, E.A. Saretsian, D.O. Kulynych, S.A. Shelever, Yu.T. Khruniak Pubertal hypothalamic dysfunction: epidemiology, risk factors, features of the clinical course and consequences of pathology in adults 62
Дзись Є.І., Томашевська О.Я., Дзись І.Є., Томашевська Н.Я. Зв'язок глікованого гемоглобіну з рівнем гемоглобіну і параметрами еритроцитів 69	Ye.I. Dzys, O.Ya. Tomashevskaya, I.Ye. Dzys, N.Ya. Tomashevskaya Associations of glycated hemoglobin with hemoglobin levels and erythrocyte parameters 69

Огляд

Review

Сергієнко О.О., Долина Т.Т., Сегін В.Б., Сергієнко В.О. Вітамін В ₆ , серцево-судинні захворювання і цукровий діабет 78	A.A. Serhiyenko, T.T. Dolinay, V.B. Segin, V.A. Serhiyenko Vitamin B ₆ , cardiovascular diseases, and diabetes mellitus 78
Шідловський О.В., Морозович І.І. Роль оксидативного стресу в розвитку аутоімунного тиреоїдиту: сучасний стан проблеми (огляд літератури) 89	A.V. Shydlovsky, I.I. Morozovych The role of oxidative stress in the development of autoimmune thyroiditis: current state of the problem (literature review) 89
Сергієнко В.О., Чемерис О.М., Головач С.Ю., Сергієнко О.О. Посттравматичний стресовий розлад, цукровий діабет і альфа-ліпоєва кислота 94	V.A. Serhiyenko, O.M. Chemerys, S.Y. Holovach, A.A. Serhiyenko Post-traumatic stress disorder, diabetes mellitus, and alpha-lipoic acid 94

Клінічний випадок

Clinical Case

Шептуха С., Хоперія В., Мостюк О., Колотуша В. Мультифокальна метастатична папілярна карцинома щитоподібної залози: клінічний випадок з оглядом літератури 107	S. Sheptukha, V. Kopperiya, O. Mostiuk, V. Kolotusha Multifocal metastatic papillary thyroid carcinoma: a case report and literature review 107
--	---

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1483>

Шановні читачі!



Ось і наступив 2025-й — рік нашої віри, нашої надії і нашої перемоги. Бажаю вам, щоб кожен день приносив звістки про добрі зміни, радість у серцях і мир у домівках.

До мене часто звертаються з питань призначення нових препаратів для схуднення (йдеться про агоністи рецепторів ГПП-1). Мені важко щось називати чудодійними препаратами, але в цьому випадку неможливо придумати інший термін. Згадаємо, що вони були розроблені як ліки від цукрового діабету. Справді, препарати знижують рівень цукру в крові. Однак виявився їхній вагомий вплив на апетит з подальшим зниженням маси тіла на 10–20 %. І це ще не все. Дослідження також показали, що вони пригнічують й інші апетити. Люди, які їх приймають, з більшою ймовірністю кинуть палити, зловживати алкоголем чи грати в азартні ігри. Вони навіть менше роблять покупок, зважаючи на схильність західних суспільств до надмірного споживання.

Аналізуючи статтю Ziad Al-Aly і співавт. «Mapping the Effectiveness and Risks of GLP-1 Receptor Agonists» («Відображення ефективності та ризиків агоністів ре-

цепторів ГПП-1»), опубліковану у Nature Medicine (20.01.2025), звертав особливу увагу на позитивні чи негативні ефекти препаратів цього класу. Автори ідентифікували 215 970 осіб з цукровим діабетом, які почали приймати препарати ГПП-1. При цьому використовували людей, які почали приймати інші антидіабетичні ліки, як-от похідні сульфонілсечовини, інгібітори дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) та інгібітори НЗКТГ-2, як контрольну групу. Дослідники використали електронну систему, щоб закодувати 175 різних результатів здоров'я в 12 категоріях, розпочинаючи від «крові та кровотворних органів» до «симптомів з боку психіки». Як позитивний результат відзначали втрату маси тіла, крім того, спостерігали приблизно на 20 % зниження ризику розвитку серцево-судинних і ниркових захворювань, що вже було встановлено в попередніх дослідженнях. Що стосується негативних результатів, автори вміло вибрали «травму внаслідок дорожньо-транспортної пригоди». Немає підстав вважати, що препарати ГПП-1 збільшать або зменшать ризик дорожньо-транспортних пригод, і справді, вони не побачили жодного зв'язку.

Отже, структура дослідження видається нормальною — працює, як і очікувалося. А тепер про інші 173 результати. Розпочнемо з хороших новин, відкинувши відоме зниження ваги та ризику серцево-судинних і ниркових захворювань. Спостерігалось зниження частоти випадків септичного шоку, печінкової недостатності, шизофренії, розладів, пов'язаних із вживанням опіоїдів, алкоголю, геморагічного інсульту, суїцидальних думок і тромбоемболії легеневої артерії. Важко навіть знайти якийсь об'єднуючий принцип того, що ці препарати поліпшують, — від різноманітних психічних розладів до перебігу інфекційних процесів, респіраторних захворювань. Загалом маємо вражаючі результати.

Перейдемо до поганих новин (хоча вони не завжди такі вже й погані). Люди, які почали приймати препарати ГПП-1, мали підвищений ризик нудоти та блювання (це й так було відомо), кислотного рефлюксу та болю в животі. Але тут також були деякі сюрпризи: значно вищий рівень виникнення проблем з опорно-руховим апаратом (як-от теносиновіт), а також вища частота наявності каменів у нирках, головного болю і болю в кістках. Загалом тут немає нічого страшного, принаймні, якщо порівнювати переваги меншої кількості інсультів, шоку, самогубств і проблем з диханням. Добре відомо, що травна система зазнає найбільших несприятливих наслідків, а потім і опорно-руховий апарат, який, безперечно, потребуватиме більш ретельного спостереження.

Отже, агоністи рецепторів ГПП-1 — чудодійні ліки? Важко намагатися спростувати отримані авторами результати. Основними причинами хронічних захворювань у економічно розвинутих країнах є ожиріння, алкоголізм, куріння та недостатня фізична активність. Ці препарати, здається, значно поліпшують три з чотирьох із них. Не дивно, що люди стають активнішими після схуднення.

Звичайно, до всієї нової інформації слід підходити виважено. І в цьому дослідженні можна дещо критикувати. Автори розглядали лише людей з цукровим діабетом, досліджувана популяція майже повністю складалася з чоловіків, тому, можливо, ми не можемо бути настільки впевненими в ефектах, які спостерігатимуться серед жінок. Середня тривалість спостереження становила лише три з половиною роки, тому, можливо, деякі несприятливі ефекти виникнуть у майбутньому. При цьому слід зазначити, що, хоча ці препарати є відносно новими у сфері схуднення, вони не є новими для лікування цукрового діабету (зрештою, ексенатид був схвалений 20 років тому).

Справжньою загадкою залишається механізм розвитку всіх цих корисних ефектів на тлі використання агоністів рецепторів ГПП-1. Зрозуміло, що вони впливають на якусь із систем головного мозку і, змінюючи її, врешті-решт здійснюють корекцію всієї поведінки — від споживання їжі до куріння та вживання наркотиків тощо.

Традиційне вітання читачам з краю світу, з берега Магелланової протоки!

Подорож довжиною 35 тисяч кілометрів дев'ятьма літаками до одного із найвіддаленіших і незайманих місць на планеті дозволила побачити сувору, але водночас чарівну своєю красою Магелланову протоку. Охоплена легендами та таємницями, вона відокремлює архіпелаг Вогняна Земля та континентальну Південну Америку і до спорудження Панамського каналу була найкоротшим шляхом між Атлантичним і Тихим океанами. Відкрили протоку під час кругосвітньої іспанської експедиції під керівництвом Фернандо Магеллана, яка пізніше була названа в його честь. Тогочасні місцеві жителі ночами палили багаття на березі, але Магеллан вирішив, що це вогні вулканічного походження, і назвав відкриту територію Вогняною Землею.

Найпівденніше місто Землі з населенням понад 100 тисяч осіб, а також найпівденніше місто, що знаходиться на континенті — Пунта-Аренас розташоване на березі Магелланової протоки. Це дивовижне чилійське місто має вишукану європейську архітектуру в центральній частині, в ньому простежується історія економічного злету. Але найцікавіша в місті, безумовно, Магелланова протока. Світанок наповнює її широку смугу різноманітними кольорами. З іншого боку видніються гори островів Вогняної Землі. Неповторну блакить морської протоки постійно непокоять тутешні вітри. Під час прогулянки місцевим променадом вздовж протоки, вдихаючи морське повітря і розглядаючи архіпелаг, відчуваєш зовсім особливу, ні з чим не порівнянну суміш свободи, радості та ейфорії. Але головне, чим приваблює променад Пунта-Аренас, це атмосфера віддаленості та усамітнення. Стоячи тут і вдивляючись у силует Вогняної Землі на горизонті, цілком відчуваєш, що перебуваєш на краю землі.

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



HEALTH ELEMENT
ЕЛЕМЕНТ ТВОГО ЖИТТЯ

ЩИТОПОДІБНА ЗАЛОЗА ПІД НАДІЙНИМ ЗАХИСТОМ

ТИРЕОКЛІН

Склад 1 капсули масою нетто 370 мг (mg)



коренів та кореневищ перстачу білого
(Potentilla alba) екстракт сухий – 300 мг



плодів горобини чорноплідної
(Photinia melanocarpa) екстракт сухий – 39,9 мг



квіток та плодів глоду криваво-червоного
(Crataegus sanguinea) екстракт сухий – 30 мг



селеніт натрію (Natrii selenis)
у вигляді сухого порошку – 0,1 мг



Рекомендовано вживати: по 1 капсулі
2 рази на день за 30 хвилин до їди

Термін вживання: 3 місяці, в подальшому термін
споживання та можливість повторного курсу –
узгоджувати з лікарем індивідуально



Рекомендовано вживати: по 1–2 капсули
2 рази на день до їди

Термін вживання: 4–6 тижнів. Повторний курс
проводити за необхідності через 2–3 місяці перерви

ТИРОЗИНОН

Склад 1 капсули масою нетто 400 мг (mg)



L-тирозин – 300 мг



екстракт бурих водоростей
(що відповідає 50 мкг йоду) – 50 мг



цинку оксид – 25 мг



міді глюконат – 2 мг



фолат (що відповідає 25 мкг
фолієвої кислоти) – 40 мкг

НЕ Є ЛІКАРСЬКИМ ЗАСОБОМ

Дозволено Міністерством охорони здоров'я України, ТУ У 10.8-33558748-005:2017. Рекламна інформація. Перед вживанням обов'язкова консультація лікаря та ознайомлення з інструкцією. Виробник: Фармацевтична компанія «Елемент Здоров'я»

УДК 616.314.7-008.1-06

Дідушко О.М., Костицька І.О., Чернявська І.В., Артеменко Н.Р., Романів Т.В.
Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Ефективність застосування фітотерапії при лікуванні дисфункцій щитоподібної залози

Резюме. Актуальність. На сьогодні одним з перспективних методів комплексного лікування тиреоїдних дисфункцій залишається фітотерапія. **Мета:** вивчити ефективність, безпеку й переносимість застосування фітопрепаратів ТіреоКлін, Тирозинон, а також їх комбінації. Тирозинон має в складі L-тирозин, екстракт бурих водоростей (що відповідає 50 мкг йоду), цинк, мідь і фолат. ТіреоКлін містить сухий екстракт коренів і кореневищ перстачу білого, сухий екстракт плодів горобини чорноплідної, сухий екстракт квіток і плодів глоду криваво-червоного, селеніт натрію. **Матеріали та методи.** Під спостереженням перебувало 147 хворих на дифузний і змішаний зоб з різним функціональним станом щитоподібної залози (23 — дифузний зоб, еутиреоз; 24 — дифузний зоб, субклінічний гіпотиреоз; 22 — дифузний зоб, субклінічний тиреотоксикоз; 27 — змішаний зоб, еутиреоз; 25 — змішаний зоб, субклінічний гіпотиреоз, 26 — змішаний зоб, субклінічний тиреотоксикоз). **Результати.** Аналіз застосування препаратів показав, що Тирозинон може бути рекомендований як монотерапія чи в комплексному лікуванні протягом трьох місяців пацієнтам з ендемічним і змішаним зобом на тлі гіпофункції щитоподібної залози та еутиреозом. ТіреоКлін можна рекомендувати як монотерапію протягом шести місяців пацієнтам з ендемічним і змішаним зобом з гіперфункцією щитоподібної залози та еутиреозом. У хворих на ендемічний і змішаний зоб без порушення функції щитоподібної залози рекомендовано комбіноване лікування Тирозиноном і ТіреоКліном протягом трьох місяців і продовження прийому ТіреоКліну до шести місяців. Дані рекомендації ґрунтуються на отриманих нами результатах дослідження. Прийом фітопрепарату ТіреоКлін у пацієнтів з вузловим і змішаним зобом і субклінічним тиреотоксикозом сприяв поліпшенню суб'єктивного самопочуття, нормалізації рівнів тиреотропного гормону і зменшенню розмірів зоба. Застосування Тирозинону в пацієнтів з дифузним і змішаним зобом на тлі субклінічного гіпотиреозу сприяло досягненню еутиреозу, тенденції до зменшення об'єму щитоподібної залози в пацієнтів обох груп. **Висновки.** На нашу думку, найкращого ефекту досягнуто при комбінованому застосуванні обох фітопрепаратів: у пацієнтів як з дифузним, так і зі змішаним зобом, які перебували в стані еутиреозу, показники тиреоїдного статусу залишались у нормі, рівні антитіл не змінились, спостерігалось вірогідне зменшення об'єму та тенденція до зменшення розмірів вузлів щитоподібної залози. У жодного пацієнта не було побічної реакції на препарати упродовж курсу лікування, що вказує на безпечність застосування фітопрепаратів.

Ключові слова: щитоподібна залоза; гіпотиреоз; тиреотоксикоз; вузловий зоб; лікування; фітотерапія

Вступ

Упродовж останнього десятиліття спостерігається тенденція до збільшення числа захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), що обумовлено багатьма чинниками навколишнього середовища [1]. Серед найвагоміших чинників вказують як на йодний дефіцит, так і на радіаційне забруднення [2].

Практично вся територія України зазнає йодної недостатності. Згідно з дослідженням Global Iodine Nutrition Scorecard, в Україні 382 000 дітей (80 %) щороку народжуються з ризиком розладів унаслідок йодного дефіциту [3].

За визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), йододефіцитні захворювання (ЙДЗ) —

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Дідушко Оксана Миколаївна, доктор медичних наук, професор, кафедра ендокринології, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: odidushko@ifmmu.edu.ua, did-oksana@ukr.net; тел.: +380 (68) 677-97-23

For correspondence: Oksana Didushko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: odidushko@ifmmu.edu.ua, did-oksana@ukr.net; phone: +380 (68) 677-97-23

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

це всі патологічні стани, які розвиваються в популяції внаслідок йодного дефіциту і яким можна запобігти при достатньому споживанні йоду. ЙДЗ мають широкий спектр проявів залежно від вікових періодів, серед них найчастішим є ендемічний зоб [4].

Вузловий зоб є другою за частотою патологією ЩЗ, зокрема в ендемічних регіонах. Частота його виникнення досягає 50–70 % від усіх захворювань ЩЗ [5, 6].

Окрім йодтиронінів, йод, який надходить у тиреоцит, утворює йодолактони — сполуки з ліпідами, що блокують стимулюючий вплив таких місцевих факторів росту, як епідермальний ростовий фактор, інсуліноподібний ростовий фактор 1-го типу, основний фактор росту фібробластів, а також трансформуючий ростовий фактор [7]. Результати досліджень свідчать про те, що інсулінорезистентність також є тригером росту вузлів ЩЗ. Авторами показано, що в пацієнтів з порушенням метаболізму глюкози та цукровим діабетом 2-го типу значно збільшується об'єм ЩЗ і поширеність вузлів [8, 9].

Серед причин виникнення вузлових форм зоба розрізняють первинну і вторинну екзогенну йодну недостатність. Вторинна виникає при надлишку в ґрунті великої кількості мікроелементів (марганець, фтористий натрій, залізо, кобальт), які перешкоджають засвоєнню йоду рослинами [10, 11]. До інших чинників належать радіаційний вплив, одноманітне харчування, дефіцит вітамінів у їжі, вживання продуктів, що містять струмогени (тіоціанати), дефект ферментів, які беруть участь у синтезі й метаболізмі тиреоїдних гормонів, генетична схильність [12]. Поєднаний дефіцит йоду і селену посилює проблему йодної недостатності, призводить до зростання частоти гіпертрофічних і гіперпластичних процесів у ЩЗ, аутоімунних тиреопатій, багатовузлового колоїдного зоба [13]. Тривалий йодний дефіцит сприяє також порушенню функції ЩЗ: гіпотиреозу і тиреотоксикозу (підвищення здатності автономної гіперпродукції тиреоїдних гормонів вузлами ЩЗ) [14, 15].

Однак, попри доведену мультифакторну природу ендемічного й вузлового зоба у регіонах з йодним дефіцитом, досі немає єдиних профілактичних і реабілітаційних програм, спрямованих на усунення всіх несприятливих факторів, що призводять до формування й прогресування зоба [16]. Відповідно до чинних протоколів («Клінічні практичні рекомендації Європейської тиреоїдної асоціації 2023 року щодо лікування вузлів ЩЗ» [6]) насамперед призначають препарати калію йодиду, що не завжди є ефективним, особливо в разі поєднання декількох несприятливих факторів [16, 17]. За таких умов зростає актуальність фармакологічних препаратів на основі рослинної сировини, які б мали широкий спектр впливу на функцію ЩЗ.

Одними з найактуальніших на сьогодні є відомості про спектр терапевтичних властивостей перстачу білого [18] (*Potentilla alba* L.), який посідає вагоме місце в комплексному лікуванні хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ), гіпотиреоз [19], дифузний і вузловий зоб [20, 21].

Підземна частина *Potentilla alba* L. (кореневища з корінням) містить вуглеводи (крохмаль), іридоїди, сапоніни, фенолкарбонові кислоти, флавоноїди (кверцетин), дубильні речовини (галотанін) — до 17 % у фазу цвітіння. Надземна частина містить іридоїди, сапоніни, фенолкарбонові кислоти, флавоноїди (рутин), дубильні речовини — до 6 %. У листі виявлені фенолкарбонові кислоти (п-кумарова, елагова), флавоноїди (кверцетин, кемпферол, ціанідин). Кореневища та коріння перстача білого містять флавоноїди, макроіридоїди, сапоніни, вуглеводи, фенолкарбонові кислоти, дубильні речовини, більшість з яких мають значні антиоксидантні, протизапальні, антимутагенні й імуномодулюючі, протипухлинні, мембраностабілізуючі, тиреопротективні властивості. Рослина також накопичує у фізіологічних дозах мікроелементи (йод, магній, мідь, селен, цинк, кобальт, залізо, алюміній, кремній), які є молекулярними синергістами йоду [22, 23].

У літературі є дані про ефективність у комплексному лікуванні гіпотиреозу фітопрепаратів, до складу яких входять перстач білий, сухий екстракт шоломниці байкальської (*Scutellaria baicalensis* Georgi), сухий екстракт родіоли рожевої (*Rhodiola rosea* L.) [24], в інших публікаціях — комбінація перстачу білого із селеном і цинком [25].

З огляду на вищезазначене важливо було вивчити ефективність і можливість застосування фітопрепаратів ТиреоКлін, капсула якого містить сухий екстракт коренів і кореневищ перстачу білого (*Potentilla alba*) — 300 мг, сухий екстракт плодів горобини чорноплідної (*Photinia melanocarpa*) — 39,9 мг, сухий екстракт квіток і плодів глоду криваво-червоного (*Crataegus sanguinea*) — 30 мг, селеніт натрію (*Natrii selenis*) у вигляді сухого порошку — 0,1 мг, і Тирозинон, що має в складі L-тирозин — 300,00 мг, екстракт бурих водоростей — 50,00 мг (що відповідає 50 мкг йоду), цинку оксид — 25,00 мг, міді глюконат — 2,00 мг, фолат — 40 мкг (що відповідає 25 мкг фолієвої кислоти), та їх комбінації в людей з дисфункцією ЩЗ.

Плоди горобини чорноплідної (*Photinia melanocarpa*) містять антоціани, флавоноїди, органічні кислоти, вітаміни С, Е, РР, каротиноїди, цукри, дубильні речовини, вітамін В₂, фолієву кислоту, мікроелементи (фтор, йод, мідь, залізо), сприяють стабілізації роботи залоз внутрішньої секреції, відновленню функції ЩЗ, зниженню рівня цукру і холестерину в крові.

Квітки глоду криваво-червоного (*Crataegus sanguinea*) містять гіперозид, кверцетин, вітексин, сапонарегин, орієнтин, аміни (холін, ацетилхолін, триметиламін), аскорбінову кислоту (18–100 мг %), В-каротин (0,4–2,7 мг %), вітамін К, фенольні сполуки.

Плоди і квітки глоду криваво-червоного покращують обмін речовин, сприяють схудненню, тонізують серцевий м'яз, знижують збудливість центральної нервової системи, посилюють кровопостачання коронарних судин серця й мозку, усувають аритмію і тахікардію, поліпшують сон, самопочуття, нормалізують

артеріальний тиск, а також виводять з організму солі важких металів, знижують рівень холестерину, підвищують опірність організму щодо впливу несприятливих факторів [26, 27].

Селен входить до складу білкових сполук — селенопротеїнів: глутатіонпероксидази, дейодинази, тіредоксин-редуктази, які забезпечують адекватне функціонування щитоподібної залози; бере участь у секреції та метаболізмі тиреоїдних гормонів, забезпечує активацію конверсії тироксину (T_4) у трийодтиронін (T_3); сприяє оптимальному функціонуванню імунної системи, виведенню вільних радикалів, має протипухлинні властивості [28].

Фітопрепарат Тирозинон має в складі L-тирозин — амінокислоту, яка входить до складу активних центрів деяких ферментів. Також залишки цієї амінокислоти в білках можуть бути субстратами для ферментів, що здійснюють посттрансляційну модифікацію, наприклад протеїнази. Для побудови гормонів ЩЗ необхідні не тільки йод, але й інші мікроелементи (селен, залізо, цинк, мідь, кальцій) і амінокислота L-тирозин.

Згідно з останніми дослідженнями, тирозин, крім синтезу гормонів ЩЗ, бере участь у синтезі низки важливих для людського організму речовин, таких як норадреналін і адреналін, дофамін і меланін. Наукові дослідження показали, що додавання тирозину може зменшити вплив стресу і втоми на виконання когнітивних завдань за робочих обставин, що характеризуються психосоціальним і фізичним стресом, і сприяти когнітивній гнучкості шляхом поповнення когнітивних ресурсів [29].

Додатково до L-тирозину в складі Тирозинону є екстракт бурих водоростей (що відповідає 50 мкг йоду), цинк, мідь і фолат, які є складовими елементами для синтезу одного з важливіших білків ЩЗ — тиреоглобуліну.

Мета роботи — оцінити ефективність, безпеку й переносимість застосування ТиреоКліну, Тирозинону, а також їх комбінації.

Матеріали та методи

Під спостереженням перебувало 147 хворих на дифузний і змішаний зоб з різним функціональним станом ЩЗ (23 — дифузний зоб, еутиреоз; 24 — дифузний зоб, субклінічний гіпотиреоз; 22 — дифузний зоб, субклінічний тиреотоксикоз; 27 — змішаний зоб, еутиреоз; 25 — змішаний зоб, субклінічний гіпотиреоз, 26 — змішаний зоб, субклінічний тиреотоксикоз).

Середній вік хворих становив $43,24 \pm 2,19$ року (від 20 до 72 років). Усім пацієнтам було проведено ультразвукове дослідження (УЗД) на апараті Canon Aplio a550 — АЕЕ 197297 (Японія). При УЗД оцінювали об'єм ЩЗ, наявність і розмір вузлів і динаміку даних параметрів через 3 місяці для аналізу ефективності проведеної терапії. Розміри ЩЗ за даними УЗД визначали відповідно до рекомендацій Brunn.

Ризик злоякісності, показання до тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ) визначали за критеріями Американської тиреоїдної асоціації [30].

У дослідження включались пацієнти з вузловими утвореннями ЩЗ, яким не показано проведення ТАПБ вузлів (THIRADS II).

Усім пацієнтам проводилося вивчення гормонального статусу ЩЗ: визначали рівень вільного тироксину (vT_4), вільного трийодтироніну (vT_3), тиреотропного гормону (ТТГ), антитіл до тиреоглобуліну, антитіл до тиреоїдної пероксидази.

За розробленою схемою дослідження пацієнти з дифузним і змішаним зобом у стані еутиреозу отримували поєднану комбінацію ТиреоКліну і Тирозинону по 1 капсулі двічі на добу; хворі на дифузний і змішаний зоб, субклінічний тиреотоксикоз отримували ТиреоКлін по одній капсулі двічі на добу; хворі на дифузний і змішаний зоб, субклінічний гіпотиреоз отримували Тирозинон по одній капсулі двічі на добу. Спостереження за вищевказаними показниками проводили до лікування і через 3 місяці.

Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету на тему «Наукове обґрунтування та удосконалення діагностики і лікування ендокринопатій на основі вивчення пріоритетних етіопатогенетичних факторів та коморбідних станів». Державний реєстраційний номер: 0120U105103.

Результати та обговорення

Під впливом проведеного лікування відбулися зміни в клінічній симптоматиці в усіх досліджуваних групах. У пацієнтів із субклінічним тиреотоксикозом на тлі як вузлового, так і змішаного зоба, які отримували ТиреоКлін, покращився емоційний стан, нормалізувався сон, зменшувалися тремор і пітливість.

Рівні ТТГ, vT_3 , vT_4 через 3 місяці відповідали стану еутиреозу. При порівнянні показників УЗД ЩЗ встановлено вірогідне зменшення об'єму ЩЗ із $20,95 \pm 3,11$ см³ до $15,55 \pm 2,92$ см³ ($p < 0,05$) у пацієнтів зі змішаним зобом (субклінічний гіпертиреоз) і з $22,95 \pm 2,15$ см³ до $17,05 \pm 1,65$ см³ ($p < 0,05$) — у пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом. Необхідно зазначити, що розміри вогнищевих утворень ЩЗ за 3 місяці спостереження вірогідно не змінювалися.

Отже, прийом фітопрепарату ТиреоКлін у пацієнтів з вузловим і змішаним зобом і субклінічним тиреотоксикозом сприяє поліпшенню суб'єктивного самопочуття, нормалізації рівнів ТТГ.

Отримані нами дані щодо ефективності фітопрепарату, у складі якого міститься сухий екстракт коренів і кореневищ перстачу білого, узгоджуються з дослідженнями, які були проведені в Україні [8, 10].

Хворі на дифузний і змішаний зоб із субклінічним гіпотиреозом отримували Тирозинон по одній капсулі двічі на добу протягом трьох місяців. Через 3 місяці 95,9 % пацієнтів відзначали поліпшення загального стану: зменшувалися втомлюваність, млявість, сонливість, набряки обличчя, випадіння волосся, покращився стан шкіри, що, імовірно, обумовлено поліпшенням тиреоїдного статусу. Так, досягнуто еутиреозу в 91,7 % пацієнтів із дифузним

зобом і субклінічним гіпотиреозом і в 92,0 % пацієнтів зі змішаним зобом, що доводить ефективність застосування Тирозинону при гіпотиреозі. При аналізі динаміки показників УЗД ЩЗ встановлено тенденцію до зменшення об'єму ЩЗ в пацієнтів обох груп: із $21,15 \pm 3,02 \text{ см}^3$ до $18,69 \pm 2,92 \text{ см}^3$ ($p > 0,05$) у пацієнтів зі змішаним зобом і з $23,56 \pm 2,25 \text{ см}^3$ до $21,25 \pm 1,55 \text{ см}^3$ у пацієнтів з дифузним зобом ($p > 0,05$). Розміри вогнищевих утворень ЩЗ також вірогідно не змінювалися.

На нашу думку, для кращого та швидшого зменшення розмірів зоба можна рекомендувати підсилити ефект Тирозинону додатковим призначенням ТіреоКліну в даній когорті пацієнтів, що може бути метою подальших досліджень.

Цікавими, на наш погляд, були результати, отримані в групах пацієнтів, які приймали комплексну терапію з включенням двох фітопрепаратів (Тирозинону і ТіреоКліну) по одній капсулі двічі на день протягом трьох місяців. У пацієнтів як з дифузним, так і зі змішаним зобом, які перебували в стані еутиреозу, суб'єктивно зменшилось відчуття тиснення, здавлювання в ділянці ЩЗ, покращилось самопочуття. Показники тиреоїдного статусу та рівні антитіл не змінилися, що дозволяє застосовувати дані фітопрепарати в пацієнтів із автоімунним тиреоїдитом. Порівняно з показниками до лікування спостерігалось вірогідне зменшення об'єму ЩЗ: із $21,85 \pm 2,71 \text{ см}^3$ до $15,85 \pm 2,95 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$) в пацієнтів з дифузним зобом і з $22,18 \pm 2,93 \text{ см}^3$ до $16,15 \pm 2,95 \text{ см}^3$ ($p < 0,05$) у пацієнтів зі змішаним зобом. Також слід відзначити, що в 58 % хворих після лікування покращилась ехографічна структура тканини ЩЗ і спостерігалась тенденція до зменшення розмірів вузлів. Тому пацієнтам, на нашу думку, необхідно рекомендувати продовжити прийом ТіреоКліну до шести місяців.

Отже, поєднана терапія фітопрепаратами Тирозинон і ТіреоКлін у пацієнтів із дифузним і змішаним зобом, які перебували в стані еутиреозу, суб'єктивно покращує стан пацієнтів, сприяє утриманню балансу гормонів ЩЗ, зменшенню розмірів і вузлів ЩЗ.

Необхідно зазначити, що під час дослідження в жодного пацієнта не було непереносимості, побічної дії чи алергічної реакції на досліджувані фітопрепарати.

Висновки

Отже, нами апробовано й доведено ефективність і безпеку застосування фітопрепаратів Тирозинон, ТіреоКлін та їх комбінації. На основі проведеного нами дослідження показано, що дані фітопрепарати можна застосовувати в таких схемах лікування:

— Тирозинон рекомендовано як монотерапію протягом трьох місяців по одній капсулі двічі на день пацієнтам з ендемічним та змішаним зобом з гіпофункцією ЩЗ та еутиреозом;

— ТіреоКлін рекомендовано як монотерапію протягом шести місяців по одній капсулі двічі на день пацієнтам з ендемічним та змішаним зобом із гіперфункцією ЩЗ та еутиреозом.

У хворих на ендемічний і змішаний зоб без порушення функції ЩЗ рекомендовано комбіноване лікування Тирозиноном і ТіреоКліном по одній капсулі двічі на день протягом трьох місяців і продовження прийому ТіреоКліну до шести місяців.

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

Список літератури

- Zhang X, Wang X, Hu H, Qu H, Xu Y, Li Q. Prevalence and Trends of Thyroid Disease Among Adults, 1999-2018. *Endocr Pract.* 2023 Nov;29(11):875-880. doi: 10.1016/j.eprac.2023.08.006. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37619827.
- Hatch-McChesney A, Lieberman HR. Iodine and Iodine Deficiency: A Comprehensive Review of a Re-Emerging Issue. *Nutrients.* 2022 Aug 24;14(17):3474. doi: 10.3390/nu14173474. PMID: 36079737; PMCID: PMC9459956.
- Bath SC, Verkaik-Kloosterman J, Sabatier M, Ter Borg S, Eilander A, Hora K, Aksoy B, et al. A systematic review of iodine intake in children, adults, and pregnant women in Europe-comparison against dietary recommendations and evaluation of dietary iodine sources. *Nutr Rev.* 2022 Oct 10;80(11):2154-2177. doi: 10.1093/nutrit/nuac032. PMID: 35713524; PMCID: PMC9549594.
- Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015 Apr;3(4):286-95. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25591468.
- Tronko M, Kovalenko A, Tarashchenko Y, Ostafiychuk M. Thyroid nodules in the population of Ukraine, protocol of diagnosis and treatment after the Chernobyl accident (literature review and own data). *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2018;14(7):677-683. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.7.2018.148775>.
- Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, Soares P, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J.* 2023 Aug 14;12(5):e230067. doi: 10.1530/ETJ-23-0067. PMID: 37358008; PMCID: PMC10448590.
- Demiral Sezer S, Erdoğan Yücel E. Does insulin resistance trigger thyroid nodule? *Intern Emerg Med.* 2021 Nov;16(8):2105-2108. doi: 10.1007/s11739-021-02713-z. Epub 2021 Mar 23. PMID: 33755883.
- Pankiv V, Yuzvenko T, Pankiv I. Thyroid volume and nodules in patients with impaired fasting glucose and type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022;18(5):273-277. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.18.5.2022.1185>.
- Skrypnik NV, Rybchak LV. Features of microelement supply of the Carpathian region with various degrees of iodine deficiency. *Norwegian Journal of Development of the International Science.* 2021;60(2):31-3. ISSN 3453-9875. DOI: 10.24412/3453-9875-2021-60-2-31-33.
- Тронько М.Д., Кравченко В.І. Значення йоду для організму, найбільш вагомий його дослідження та перспективи запровадження йодної профілактики в Україні. *Ендокринологія.* 2021. Т. 26. № 159. С. 59-73. DOI: 10.31793/1680-1466.2021.26-1.59. ISSN 1680-1466.

11. Пасечко Н.В., Кульчінська В.М., Наумова Л.В., Крицький Т.І., Євстрат'єва Ю.В. Субклінічний гіпотиреоз у жінок на етапі природного планування вагітності та із використанням допоміжних репродуктивних технологій у йододіфіцитному регіоні. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2020. Т. 4. № 72. С. 70-77. DOI: <https://doi.org/10.30978/CEES-2020-4-70>.
12. Kravchenko VI, Andrusyshyna IM, Luzanchuk IA, Polumbryk MO, Tarashchenko YM. Association Between Thyroid Hormone Status and Trace Elements in Serum of Patients with Nodular Goiter. *Biol Trace Elem Res*. 2020 Aug;196(2):393-399. doi: 10.1007/s12011-019-01943-9. Epub 2019 Nov 5. PMID: 31691192.
13. Boas M, Frederiksen H, Feldt-Rasmussen U, Skakkebaek NE, Hegedüs L, Hilsted L, Juul A, Main KM. Childhood exposure to phthalates: associations with thyroid function, insulin-like growth factor I, and growth. *Environ Health Perspect*. 2010 Oct;118(10):1458-64. doi: 10.1289/ehp.0901331. Epub 2010 Jul 9. PMID: 20621847; PMCID: PMC2957929.
14. Тарашенко Ю.М., Коваленко А.Є., Кравченко В.І., Ковзун О.І., Сімуро О.В. Йодо- та селенодефіцит у патогенезі зобної трансформації щитоподібної залози та автоімунних тиреопатій (огляд літератури та результати власних досліджень). *Ендокринологія*. 2020. Т. 25. № 4. С. 297-304. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2020.25-4.297>.
15. Barrea L, Muscogiuri G, de Alteriis G, Porcelli T, Vertrani C, Verde L, Aprano S, et al. Adherence to the Mediterranean Diet as a Modifiable Risk Factor for Thyroid Nodular Disease and Thyroid Cancer: Results From a Pilot Study. *Front Nutr*. 2022 Jun 17;9:944200. doi: 10.3389/fnut.2022.944200. PMID: 35782938; PMCID: PMC9247581.
16. Knobel M. Etiopathology, clinical features, and treatment of diffuse and multinodular nontoxic goiters. *J Endocrinol Invest*. 2016 Apr;39(4):357-73. doi: 10.1007/s40618-015-0391-7. Epub 2015 Sep 21. PMID: 26392367.
17. Dauksiene D, Petkeviciene J, Klumbiene J, et al. Factors associated with the prevalence of thyroid nodules and goiter in middle-aged euthyroid subjects. *International Journal of Endocrinology*. 2017;2017:8. doi: 10.1155/2017/8401518.8401518.
18. Turchina S. Vitamin-mineral premix and treatment of diffusive nontoxic goiter. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2018;14(1):59-66. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.1.2018.127094>.
19. Javidi N, Khorasani ZM, Salari R, Niroumand S, Yousefi M. Achievements in Hypothyroidism Treatment with Herbal Medicine: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Curr Drug Discov Technol*. 2023;20(5):e030423215393. doi: 10.2174/1570163820666230403091841. PMID: 37013429.
20. Pistollato F, Masias M, Agudo P, Giampieri F, Battino M. Effects of phytochemicals on thyroid function and their possible role in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2019 May;1443(1):3-19. doi: 10.1111/nyas.13980. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30381840.
21. Larsen D, Singh S, Brito M. Thyroid, Diet, and Alternative Approaches. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Nov 23;107(11):2973-2981. doi: 10.1210/clinem/dgac473. PMID: 35952387.
22. Damien Dorman HJ, Shikov AN, Pozharitskaya ON, Hiltunen R. Antioxidant and pro-oxidant evaluation of a *Potentilla alba* L. rhizome extract. *Chem Biodivers*. 2011 Jul;8(7):1344-56. doi: 10.1002/cbdv.201100043. PMID: 21766455.
23. Волошин О.І., Васюк В.Л., Малкович Н.М., Сенюк Б.П. Основи фітотерапії та гомеопатії. *Вишниця: Черемош*, 2011. 628 с.
24. Kaczmarzyk I, Nowak-Perlak M, Woźniak M. Promising Approaches in Plant-Based Therapies for Thyroid Cancer: An Overview of In Vitro, In Vivo, and Clinical Trial Studies. *Int J Mol Sci*. 2024 Apr 18;25(8):4463. doi: 10.3390/ijms25084463. PMID: 38674046; PMCID: PMC11050626.
25. Javidi N, Khorasani ZM, Salari R, Niroumand S, Yousefi M. Achievements in Hypothyroidism Treatment with Herbal Medicine: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Curr Drug Discov Technol*. 2023;20(5):e030423215393. doi: 10.2174/1570163820666230403091841. PMID: 37013429.
26. Бачук-Понич Н.В. Препарати перстачу в клінічній практиці: народні і сучасні фармацевтичні форми застосування (огляд літератури). *Фітотерапія*. 2013. № 4. С. 29-33.
27. Глід колючий. Лікарські рослини: енциклопедичний довідник / за ред. А.М. Гродзінського. Київ: Видавництво «Українська Енциклопедія» ім. М.П. Бажана, Український виробничо-комерційний центр «Олімп», 1992. С. 112. ISBN 5-88500-055-7.
28. Wang F, Li C, Li S, Cui L, Zhao J, Liao L. Selenium and thyroid diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Mar 24;14:1133000. doi: 10.3389/fendo.2023.1133000. PMID: 37033262; PMCID: PMC10080082.
29. Steenbergen L, Sellaro R, Hommel B, Colzato LS. Tyrosine promotes cognitive flexibility: evidence from proactive vs. reactive control during task switching performance. *Neuropsychologia*. 2015 Mar;69:50-5. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2015.01.022. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25598314.
30. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.

Отримано/Received 11.12.2024

Рецензовано/Revised 03.02.2025

Прийнято до друку/Accepted 05.02.2025

Information about authors

Oksana Didushko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: odidushko@ifnmu.edu.ua, did-oksana@ukr.net; phone: +380 (68) 677-97-23; <https://orcid.org/0000-0002-7140-1595>

Iryna O. 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>

Iryna Chernyavska, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ichernyavska@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0007-8339-6838>

Nataliia Artemenko, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: nartemenko@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0009-0004-6513-1607>

Taras Romaniv, PhD in Medicine, Assistant, Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: tromaniv@ifnmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0702-3291>

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.

O.M. Didushko, I.O. Kostitska, I.V. Chernyavska, N.R. Artemenko, T.V. Romaniv
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Effectiveness of phytotherapy in the treatment of thyroid dysfunctions

Abstract. Background. Nowadays, phytotherapy remains one of the promising methods of comprehensive treatment for thyroid dysfunctions. The aim is to study the effectiveness, safety and tolerability of herbal preparations Tireoclean, Tyrosinon, as well as their combination. Tyrosinon contains L-tyrosine, brown algae extract (corresponding to 50 µg of iodine), zinc, copper and folate. Tireoclean contains dry extract of roots and rhizomes of cinquefoil, dry extract of chokeberry fruits, dry extract of flowers and fruits of blood-red hawthorn, sodium selenite. **Materials and methods.** One hundred and forty-even patients with diffuse and mixed goiter with different functional states of the thyroid gland were observed (23 — diffuse goiter, euthyroidism; 24 — diffuse goiter, subclinical hypothyroidism; 22 — diffuse goiter, subclinical thyrotoxicosis; 27 — mixed goiter, euthyroidism; 25 — mixed goiter, subclinical hypothyroidism, 26 — mixed goiter, subclinical thyrotoxicosis). **Results.** Analysis showed that Tyrosinon can be recommended alone or as comprehensive treatment for three months in patients with endemic and mixed goiter on the background of thyroid hypofunction and euthyroidism. Tireoclean can be used alone for six months in patients with endemic and mixed goiter with hyperthyroidism and euthyroidism. In patients with endemic and mixed goiter without

thyroid dysfunction, combined treatment with Tyrosine and Tireoclean for three months and continued administration of Tireoclean for up to six months is recommended. These recommendations are based on the results of our study. Taking the herbal preparation Tireoclean in patients with nodular and mixed goiter and subclinical thyrotoxicosis contributed to improving subjective well-being, normalizing thyroid-stimulating hormone levels and reducing goiter size. The use of Tyrosine in patients with diffuse and mixed goiter on the background of subclinical hypothyroidism contributed to achieving euthyroidism, a tendency to reduce the volume of the thyroid gland in patients of both groups. **Conclusions.** In our opinion, the best effect was achieved with the combined use of both herbal remedies: in patients with diffuse and mixed goiter who were in a state of euthyroidism, thyroid status indicators remained normal, antibody levels did not change, a significant decrease in the volume and a tendency to reduce the size of thyroid nodules was observed. None of the patients had an adverse reaction to the drugs during the course of treatment, which indicates the safety of the use of herbal remedies.

Keywords: thyroid gland; hypothyroidism; thyrotoxicosis; nodular goiter; treatment; herbal therapy

V.V. Tkachenko^{1,3}, V.V. Boyko^{2,3}, V.V. Kritsak^{1,3}, A.L. Sochnieva¹, D.V. Minukhin²,
 A.O. Merkulov³, V.G. Hroma², V.V. Ponomarova¹, O.P. Sharmazanova¹

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

² Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

³ V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine

Dynamics of hormonal and immunological parameters in patients with acute pleural empyema

Abstract. Background. In case of acute pleural empyema, pronounced violations of cellular and humoral factors of immunity, as well as non-specific resistance of the body are revealed. The purpose of our research: to analyze and identify results of hormonal and immunological research in patients with acute pleural empyema depending on the severity of disease. **Materials and methods.** Dynamics of hormonal and immunological changes has been studied in 64 participants with acute pleural empyema who were treated with classical and minimally invasive surgical methods. Patients were classified into 5 groups depending on disease severity determined according to the criteria which included clinical and laboratory parameters, such as respiratory rate, heart rate, blood pressure, temperature reaction, the number of affected particles, leukocytosis, SpO₂. All the patients underwent a standard examination, as well as determination of serum concentration of interleukin (IL) 6, IL-8, tumor necrosis factor (TNF) α , C-reactive protein (CRP). **Results.** Assessment of blood cytokines in patients with acute pleural empyema allows detecting hypercytokinemia with an increase in pro-inflammatory cytokines. Meanwhile, the degree of their elevation differed depending on the disease severity. Study of structure of cytokine status allowed us to identify that patients with severe course of pleural empyema had a significant increase in IL-6 and CRP. Nevertheless, the severe course of the disease is associated with insufficient increase of IL-8 and TNF- α . Patients of the older age group have deficiency of IL-8 and to a lesser extent IL-6. Complete blood count revealed higher total number of leukocytes, neutrophils, pronounced left shift, increased erythrocyte sedimentation rate in patients with a severe course of the disease. **Conclusions.** There have been identified factors which affect severe course of acute pleural empyema: a decrease in oxygen saturation to less than 94 %, severity of dyspnea which exceeds 2 points on the Borg scale, damage to 3 or more segments of lung tissue, and also numerous clinical signs of violation of anti-infective protection, pronounced decrease in neutrophils, an increase in the concentration of CRP and insufficient increase of IL-8 and TNF- α in blood serum.

Keywords: acute pleural empyema; hormonal and immunological disorders

Introduction

Surgical infection at acute pleural empyema leads to formation of secondary immunodeficiency state which is formed under influence of bacterial antigens and decay products of pathologically changed tissues. In spite of dramatic development of thoracic surgery, the results of treatment of acute pleural empyema remain unsatisfactory. Clinical practice dictates the necessity of development of methods

of conservative therapy which could allow treating in the shortest time inflammatory process in the lung tissue, pleural cavity, achieving rapid scarring and elimination of residual cavities [1–5].

Basic reasons of complications development and death of patients with purulent diseases in lung and pleura lie in the endogenous intoxication which is caused by decay of cells and tissues. Main mechanisms of formation and entry

of toxins into the bloodstream have been studied. Great importance is given to destruction of basic biological substances which are mainly protein and lipids [6]. Some authors believe that the main source of toxins is destruction of protein [7].

For the time being a theory of “combined endotoxiosis” prevails [8, 9]. In accordance with it, clinical manifestations of endotoxiosis depend on cumulative pathological effect of toxins on the body which can originate from any group of substances [10]. Acceleration of protein destruction leads to disorders of entire protein metabolism in patients with purulent-destructive diseases of the lungs and pleura [7].

Toxins in patients with acute destructive diseases in lungs and pleura lead to dystrophy of immunocompetent cells with damage to the entire immune system at the moment when its activity is of vital importance [11]. Some authors note the suppression of activity of immune system at endotoxiosis [12].

The outlined changes underlie spread of the purulent-necrotic process in the lungs and pleura, lead to clinical and biochemical disorders and promote occurrence of septic shock in a number of cases [13].

The most spread test for evaluating the reaction of blood cells to the presence of toxins in it is leukocyte index of intoxication. It expresses neutrophilic shift of the leukocyte formula which indirectly indicates an increase in phagocytosis and other processes or neutralization and disposal of high molecular weight toxins. Changes of leukocyte index of intoxication in patients with acute and chronic lung abscesses are related mostly to activation and increase of number of neutrophils at endotoxiosis [14].

Leukocyte index of intoxication expresses only reaction of the body to intoxication that is why there is task of integral assessment of intoxication which is based on simultaneous identification of intoxication itself, blood reaction to it and reaction of main excretory organs to endotoxemia [15].

Death of patients with purulent-destructive diseases of lungs and pleura is caused mainly by endotoxiosis and multiple organ failure caused by it, fewer deaths from bleeding, and with abscesses and gangrene of lungs in which purulent intoxication is immediate cause of death in 75 % [16].

Formation of immune response is provided by interaction of cells of immune system, the main role in which belongs to cytokine which provides activation of inflammatory reaction and immune response aimed at elimination of pathogen [9, 17, 18].

Key role in the initiation and regulation of inflammatory process is played by IL-1 β and tumor necrosis factor (TNF- α). Along with other inflammatory mediators they activate and potentiate the action of IL-8, the migration of leukocytes from the circulatory system into the focus of inflammation [19].

The basic mediators of pleural fibrosis are cytokines (IL-1 β , TNF- α) and polypeptide growth factors [20, 21].

It becomes obvious from above, how relevant is the problem of effective correction of endotoxemia and related to it homeostasis disorders and immunodeficiency which lead to violation of adaptation and reparative processes. The most important things in treatment of destructive diseases of lungs and pleura are sanitation and drainage of abscesses, adequate antibacterial therapy and correction of homeostasis, creation

of conditions for adequate drainage of purulent abscesses and active medical treatment and infusion and transfusion therapy [22].

Recovery is the closest result of disease in patients with acute pleural empyema which involves elimination of cavity by forming limited pleurodesis which does not disrupt the function of external breathing. There is necessity of complex assessment of the expressiveness of changes in the pleural cavity and lung tissue, as well monitoring of the process of resorption of fibrous layers [4, 22].

Apart from surgical treatment, etiotropic and correction aspect of secondary immunodeficiencies which accompany the mentioned above thoracic pathology, are always taken into account. The problem of terms, appropriateness remains relevant, as well as the criteria of using etiotropic treatment and methods of correction of indicators of immune status with the goal of increasing effectiveness of surgical treatment of patients with pleural empyema.

Some literature sources testify to the high effectiveness of methods of immunological correction when treating acute pleural empyema, others deny it.

Based on controversy of the data of scientific research, we consider to be appropriate our attempt to reveal the problem of dynamics of changes of laboratory and immunological indicators in patients with acute pleural empyema in the course depending on the severity of the course of disease.

The purpose of our research is analysis and identification of results of hormonal and immunological studies in patients with acute pleural empyema depending on the severity of the course of disease.

Materials and methods

The research included 64 patients with acute pleural empyema which were treated at the clinical base of the Department of general surgery, normal and topographic anatomy of Educational and Scientific Medical Institute of National Technical University “Kharkiv Polytechnic Institute” — V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of the National Academy of Sciences of Ukraine. The study was conducted in 2018–2023.

The research met international requirements CONSORT and had corresponding design — retrospective and prospective randomized clinical trial in which the results of treatment of acute pleural empyema were compared taking into account use of minimally invasive intrusions and the severity of the course of disease.

Ethical principles of the research were observed. Permission for the research was granted by the ethical commission of Educational and Scientific Medical Institute of National Technical University “Kharkiv Polytechnic Institute” (minutes of the meeting No. 2 from October 13, 2023). Written informed consents for the use of the results of treatment for the research were gained from all the patients.

The patients were classified into 5 groups and were treated by classical and minimally invasive methods, or their combination. The first group included 21 (32.8 %) patients with acute pleural empyema aged from 20 to 40 years without destruction of the lung tissue. The second group included 8 (12.5 %) patients with acute pleural empyema at the age of 20–40 years with a severe course, with de-

struction of the lung tissue. The third group included 14 (21.9 %) patients with acute pleural empyema aged from 40 to 60 years without destruction of the lung tissue. The fourth group included 9 (14 %) patients with acute pleural empyema at the age of 40–60 years with a severe course, with destruction of the lung tissue. The fifth group included 12 (18.8 %) patients with a protracted course of pleural empyema.

In all the above-mentioned comparison groups, a homogeneous distribution is determined by the ratio of gender, age and the studied nosology. Validity of differences between the groups was defined by non-parametric criteria χ^2 . Critical level of significance was taken at the level of $p = 0.05$.

Laboratory and diagnostic studies were conducted according to classical unified methods generally accepted in the clinic and included: clinical tests of blood and urine, examination of the content of protein and its fractions, bilirubin, urea, creatinine, glucose, amylase, liver enzymes (AST, ALT, alkaline phosphatase) in the blood; the condition of blood coagulation system was studied. Laboratory studies were conducted at all the stages of treatment of the patients in clinic.

The diagnosis of acute pleural empyema was established on the basis of characteristic complaints, objective examination data and instrumental research methods. The severity of the course of pleural empyema was determined according to the criteria stated in the clinical guidelines which comprise such clinical and laboratory indicators: respiratory rate, heart rate, blood pressure, temperature response, number of affected particles, leukocytosis, SpO_2 .

According to the design of the research, at the first stage all the patients with acute pleural empyema included into the research underwent a standard examination, and also determination of serum concentration IL-6, IL-8, TNF- α ,

C-reactive protein (CRP). Each one was offered to answer questions of a questionnaire as for detection of signs of intoxication.

Statistical processing of digital data was conducted on a personal computer using programs Excel 2010, SPSS and free software for statistical calculations R. The representativeness of the research was assessed according to the Mann-Whitney test, by the Student's t-test and the χ^2 test, confidence intervals by the Clopper-Pearson method. For comparison of averages, we used Fisher's test. The results were considered statistically significant at $p = 0.05$.

Results

When studying results of general blood analysis, it has been identified that severe course of acute pleural empyema was accompanied with leukocytosis and increase of core shift index. Significant differences were found between groups of patients with severe and mild course of disease. In the first group, average number of leukocytes in the general blood analysis was less than $7.40 \pm 4.23 \times 10^9/l$ compared to the second group in which the average number of leukocytes was $12.43 \pm 9.66 \times 10^9/l$ ($p = 0.02$). At the same time, no significant difference in the absolute number of neutrophils between first and second group was found. Indicators of the general blood analysis in patients with acute pleural empyema in groups 1 and 2 before and after treatment are presented in Tables 1, 2.

However, core shift index in the second group was significantly higher than in the first group of patients with acute pleural empyema ($p = 0.005$).

On the 14th day from the moment of hospitalization, patients in the first group showed normalization of the total number of leukocytes to the average value $6.40 \pm 6.16 \times 10^9/l$, confidence probability (p) was 0.06 (T, Wilcoxon). During more in-depth analysis significant decrease of number

Table 1. Indicators of general blood analysis in patients with acute pleural empyema in group 1 before and after treatment

Indicator	Before treatment	p	After treatment
L ($\times 10^9/l$)	7.40 ± 4.23	0.69	6.40 ± 6.16
N (in 1 mcl)	5334.90 ± 3694.69	0.02	2733.4 ± 1384.9
Core shift index	0.090 ± 0.105	0.005	0.020 ± 0.021
Lymphocytes (in 1 mcl)	82.10 ± 657.32	0.03	1127.30 ± 653.12
Monocytes (in 1 mcl)	356.40 ± 262.66	0.03	189.50 ± 150.36
ESR (mm/h)	34.20 ± 15.25	0.002	19.60 ± 14.21

Table 2. Indicators of general blood analysis in patients with acute pleural empyema in group 2 before and after treatment

Indicator	Before treatment	p	After treatment
L ($\times 10^9/l$)	12.40 ± 9.66	0.15	6.40 ± 2.44
N (in 1 mcl)	8900.40 ± 7242.68	0.10	4222.90 ± 1401.71
Core shift index	0.310 ± 0.352	0.08	0.030 ± 0.032
Lymphocytes (in 1 mcl)	2940.60 ± 2999.86	0.46	1833.60 ± 741.24
Monocytes (in 1 mcl)	571.80 ± 542.23	0.94	397.00 ± 403.12
ESR (mm/h)	45.25 ± 18.29	0.4	33.00 ± 16.43

of neutrophils was identified from 5334.90 ± 3694.69 to 2733.4 ± 1384.9 in 1 mcl ($p = 0.02$), core shift index decreased from 0.090 ± 0.105 to 0.020 ± 0.021 ($p = 0.005$), number of lymphocytes decreased. Absolute number of monocytes was decreasing to the moment of discharge from the hospital. Their number was less than 400 in 1 mcl in 67.3 % patients which often took place in groups 1, 3 and 4 of patients. Average value of ESR decreased from 34.20 ± 15.25 to 19.60 ± 14.21 mm/h ($p = 0.002$).

In the second group on the background of treatment, there was decrease of general number of leukocytes by almost two times from $12.70 \pm 9.66 \times 10^9/l$ to $6.40 \pm 2.44 \times 10^9/l$. When analyzing the leukocyte formula, there was noted decrease of number of neutrophils from 8900.40 ± 7242.68 to 4222.90 ± 1401.71 mcl ($p = 0.1$), decrease of core shift index from 0.310 ± 0.352 to 0.030 ± 0.032 , and also a decrease in the absolute number of monocytes and lymphocytes was noted.

Indicators of red blood between first and second groups did not differ. Average number of hemoglobin in patients of the first group was 134.10 ± 21.06 g/l, average number of erythrocytes $4.60 \pm 0.59 \times 10^{12}/l$. In the second group, average number of hemoglobin in the general blood test was 129.80 ± 16.29 g/l, average number of erythrocytes $4.30 \times 10^{12}/l$.

In the first group, two patients had mild anemia. In the second group one patient had mild anemia and one more patient had anemia of medium severity.

In the third group of patients, number of leukocytes in the general blood test was lower ($6.30 \pm 2.11 \times 10^9/l$) compared to the fourth group in which average number of leukocytes was $10.40 \pm 2.47 \times 10^9/l$ ($p = 0.002$). In the third group, general number of segmented neutrophils was also less significant than in the fourth group. Besides, core shift index was significantly increased in the fourth group compared

to the third group of patients with acute pleural empyema, 0.13 ± 0.15 and 0.040 ± 0.032 , respectively ($p = 0.03$). At the same time, number of lymphocytes and monocytes did not experience significant differences.

Indicators of red blood did not have significant differences between patients of the third and fourth groups. In the third group of patients with acute pleural empyema at the time of admission to the hospital, concentration of hemoglobin was 141.70 ± 11.47 g/l, average number of erythrocytes — $4.70 \pm 0.38 \times 10^{12}/l$. In the fourth group, average number of hemoglobin at the time of admission to the hospital was 137.70 ± 7.32 g/l, and average number of erythrocytes was $4.50 \pm 0.35 \times 10^{12}/l$. Signs of anemia among patients of group 3 and 4 were not found.

On the 14th day from the moment of hospitalization, patients of group 3 showed decrease of average number of monocytes in the peripheral blood and moderate increase of ESR. In the comparative analysis of dynamics of indicators of general blood analysis, during a two-week period core shift index decreased significantly from 0.040 ± 0.032 to 0.020 ± 0.019 ($p = 0.02$) and ESR from 32.10 ± 12.37 to 22.7 ± 9.5 mm/h. Indicators of general blood analysis in patients with acute pleural empyema in group 3 before and after treatment are shown in Table 3.

On the 14th day from the moment of hospitalization, patients of the fourth group showed significant decrease of total number of leukocytes from $10.40 \pm 2.47 \times 10^9/l$ to $6.20 \pm 2.07 \times 10^9/l$ ($p = 0.001$), decrease of average number of neutrophils from 6781.30 ± 1485.73 to 3917.60 ± 1736.03 ($p = 0.0005$). Indicators of general blood analysis in patients with acute pleural empyema of group 4 before and after treatment are shown in Table 4. No significant difference between average values of other indicators of general blood analysis studied with an interval of 2 weeks in the fourth group of patients has been found.

Table 3. Indicators of general blood analysis in patients with acute pleural empyema in group 3 before and after treatment

Indicator	Before treatment	p	After treatment
L ($\times 10^9/l$)	6.30 ± 2.11	0.11	5.50 ± 1.66
N (in 1 mcl)	4190.1 ± 1773.8	0.4	3579.10 ± 1392.28
Core shift index	0.040 ± 0.032	0.02	0.020 ± 0.019
Lymphocytes (in 1 mcl)	1851.90 ± 640.98	0.48	1661.60 ± 648.18
Monocytes (in 1 mcl)	353.80 ± 263.04	0.3	229.40 ± 153.27
ESR (mm/h)	32.10 ± 12.37	0.0008	22.7 ± 9.5

Table 4. Indicators of general blood analysis in patients with acute pleural empyema in group 4 before and after treatment

Indicator	Before treatment	p	After treatment
L ($\times 10^9/l$)	10.40 ± 2.47	0.001	6.20 ± 2.07
N (in 1 mcl)	6781.30 ± 1485.73	0.0005	3917.60 ± 1736.03
Core shift index	0.13 ± 0.15	0.25	0.060 ± 0.012
Lymphocytes (in 1 mcl)	2259.70 ± 1410.36	0.65	1973.80 ± 651.73
Monocytes (in 1 mcl)	332.00 ± 199.11	0.56	270.60 ± 170.39
ESR (mm/h)	47.80 ± 13.72	0.07	36.20 ± 11.62

Table 5. CRP concentration in different groups of the studied patients with acute pleural empyema

Groups	N	Median	10 th percentile	90 th percentile	Std dev.	p
1	21	28	1.4	192	61.67	P ₁₋₂ = 0.1
2	8	96	9.5	384	164.19	
3	14	15.2	1.7	117	51.65	P ₂₋₄ = 0.02
4	9	93.2	9	192	55.78	
1 + 3	35	20.5	1.7	192	60.31	P ₍₁₊₃₎₋₍₂₊₄₎ = 0.01
2 + 4	17	115.4	9.5	384	118.92	

It should also be noted that among patients of groups 3 and 4 on the background of the conducted treatment monocytopenia was identified probably due to the migration of cells into the focus of inflammation.

Concentration of CRP in the blood serum exceeded the norm in all cases of acute pleural empyema. In the first group of patients, median concentrations in the blood serum was 28.0 [1.4; 192] mcg/ml, in the second group 96.0 [9.5; 384.0] mcg/ml, but no significant difference between groups 1 and 2 was received ($p = 0.1$).

In the third group, median CRP value was 15.2 [1.7; 117.0] mcg/ml, and in the fourth group, 93.2 [9.0; 192]. Difference between these groups is significant ($p = 0.02$). CRP concentration in different groups of the studied patients with acute pleural empyema is presented in Table 5.

However, having united patients from the first and third groups with mild course of pleural empyema, and patients from the second and fourth groups with severe course of pleural empyema we saw that CRP concentration in blood serum in patients with severe course of disease turned out to be almost several times higher than in the group with mild course of disease 115.4 [9.5; 384] mcg/ml and 20.5 [1.7; 192] mcg/ml correspondingly ($p = 0.01$).

The correlation analysis method established the relationship of average strength between the serum concentration of CRP and the parameters of the general blood analysis. The relationship between the serum concentration of CRP and the number of leukocytes, segmented neutrophils, core shift index and lymphocytes was revealed. The correlation analysis of serum concentration of CRP is presented in Table 6.

A direct relationship of average strength between the serum concentration of CRP and BH was determined ($r = 0.42$; $p = 0.004$), between degree of shortness of breath by the Borg scale and CRP serum concentration ($r = 0.37$; $p = 0.01$). A direct inverse relationship between CRP serum concentration and SpO₂ ($r = -0.38$; $p = 0.01$) was received. The results provided in Table 7 show that increase of CRP concentration in the blood serum is associated with increasing symptoms of respiratory failure, namely: increase of respiratory rate, severe dyspnea, which was assessed by the Borg scale [24], and also oxygen saturation of tissues decreases.

Discussion

Increase of IL-6 level above normal indicators in patients with acute pleural empyema has been found in all the groups of the research. However, its indicators exceeded normal rate to a much greater extent in patients with severe course of di-

Table 6. Correlation analysis of serum CRP concentration

Indicators	Spearman, R	p
CRP & leukocytosis	0.50	< 0.001
CRP & neutrophils	0.49	< 0.001
CRP & lymphocytes	0.34	0.020
CRP & monocytes	0.27	0.070
CRP & core shift index	0.69	< 0.001

Table 7. Correlation between clinical manifestations and CRP serum concentration in patients with acute pleural empyema

Indicators	Spearman, R	p
CRP & body temperature	0.108	0.48
CRP & CAT	-0.2	0.17
CRP & DBP	-0.06	0.09
CRP & pulse	0.35	0.02
CRP & respiratory rate	0.42	0.004
CRP & SpO ₂	-0.38	0.01
CRP & Borg scale	0.37	0.01

sease. In the first group, median serum concentration of IL-6 was 48.9 [0.0; 104.5] pg/ml which is lower than IL-6 concentration in the serum of patients from the second group, where average median was 95.2 [16.4; 204.0] pg/ml.

A similar picture was observed between the third and fourth groups in which serum concentration medians were 5.84 [0.0; 109.4] and 113.5 [5.2; 244.2] pg/ml correspondingly. No significant difference was found between the groups.

However, having united patients from the first and third groups with mild course of pleural empyema into one group in which all the patients had mild course, and also patients from the second and fourth groups with severe course of pleural empyema, we found that IL-6 concentration median in patients with severe course of pleural empyema was 104.2 [5.2; 244.2] pg/ml when in patients with mild course of disease it was 20.3 [0.0; 109.4] pg/ml with significant difference ($p = 0.01$). IL-6 serum concentration in groups of patients with severe course of pleural empyema is presented in Table 8.

IL-8 concentration in cases of severe course of pleural empyema turned out to be lower than in patients with mild course of disease. In the united group of patients with severe

course of pleural empyema serum concentration median was 3.6 [0.0; 92.6] pg/ml. In groups of patients with mild course of acute pleural empyema, it was 73.7 [0.0; 253.1] pg/ml. A significant difference between patients with severe and mild course of pleural empyema ($p = 0.04$).

In the second group which includes patients with severe course of disease at the age from 20 to 40 years, IL-8 serum concentration median was 3.1 [0.0; 92.6] pg/ml. In patients of the first group which included patients with mild course of acute pleural empyema, serum concentration median was 85.3 [0.0; 253.1] pg/ml. No significant differences between these groups were found ($p = 0.16$). IL-8 serum concentration in groups of patients with pleural empyema is presented in Table 9.

In the fourth group which included patients at the age of 41–60 years with severe course of acute pleural empyema, IL-8 serum concentration median in blood was 3.6 [0.0; 4.8] pg/ml. In patients of third group at the age of 41–60 years with mild course of acute pleural empyema, IL-8 serum concentration median was 4.8 [0.0; 102.8] pg/ml, that is considerably lower but the difference between these groups turned out to be insignificant.

When analyzing TNF- α concentration in the blood serum, it has been found out that in patients with severe course of acute pleural empyema its mean value was lower than in

patients with mild course of disease. Thus, in the united group of patients with severe course of acute pleural empyema TNF- α concentration in the blood plasma was 9.9 [4.0; 22.0] pg/ml, while in the group with mild course of disease it was 18.0 [10.4; 30.9] pg/ml ($p = 0.002$).

Similar data was obtained in the group of patients with acute pleural empyema at the age from 20 to 40 years with severe course of disease. In the patients of this group, the median indicator was 8.4 [4.0; 23.5] pg/ml, and in patients with mild course of disease it was 20.7 [9.4; 30.9] pg/ml ($p = 0.04$). In the group of patients with severe course of acute pleural empyema at the age from 41 to 60 years, average concentration of TNF- α was 10.9 [7.9; 13.4] pg/ml, while in the patients of this age with mild course of disease it was 16.5 [14.1; 32.1] pg/ml ($p = 0.03$). Serum concentration of TNF- α in groups of patients with acute pleural empyema is presented in Table 10.

Among the examined patients with acute pleural empyema, there were 12 patients with prolonged course of the disease. Average number of bed-days in this group equaled to 29.50 ± 3.12 days. Average age of patients in the group with prolonged course of the disease was 34.20 ± 0.03 years. Among patients of this group, there were 6 men and 6 women. The onset of the disease in this group of patients was acute; they sought medical help in the first 1–5 days af-

Table 8. IL-6 serum concentration in groups of patients with acute pleural empyema

Groups	N	Median	10 th percentile	90 th percentile	Std dev.	p
1	21	48.9	0.0	104.5	60.33	$P_{1-2} = 0.14$
2	8	95.2	16.4	204.0	77.24	
3	14	5.9	0.0	109.4	85	$P_{2-4} = 0.9$
4	9	113.5	5.2	244.2	84.93	
1 + 3	35	20.3	0.0	109.4	50.03	$P_{(1+3)-(2+4)} = 0.01$
2 + 4	17	104.2	5.2	244.2	76.82	

Table 9. IL-8 serum concentration in groups of patients with acute pleural empyema

Groups	N	Median	10 th percentile	90 th percentile	Std dev.	p
1	21	85.3	0.0	253.1	118.08	$P_{1-2} = 0.16$
2	8	3.1	0.0	92.6	45.37	
3	14	4.8	0.0	102.8	51.57	$P_{2-4} = 0.14$
4	9	3.6	0.0	4.8	2.28	
1 + 3	35	73.7	0.0	253.1	107.39	$P_{(1+3)-(2+4)} = 0.04$
2 + 4	17	3.6	0.0	92.6	30.19	

Table 10. Serum concentration of TNF- α in groups of patients with acute pleural empyema

Groups	N	Median	10 th percentile	90 th percentile	Std dev.	p
1	21	20.7	9.4	30.9	8.27	$P_{1-2} = 0.04$
2	8	8.4	4.0	23.5	7.81	
3	14	16.5	14.1	32.1	8.29	$P_{2-4} = 0.03$
4	9	10.9	7.9	13.4	2.1	
1 + 3	35	18.0	10.4	30.9	7.82	$P_{(1+3)-(2+4)} = 0.002$
2 + 4	17	9.9	4.0	22.0	7.82	

ter the onset of the disease. Three of 12 patients had severe course of the disease. Six patients had signs of violation of anti-infective protection, average number of clinical violations of anti-infective protection in this group of patients was 4.80 ± 1.03 . All the patients had prolonged fever from 37.5 to 39.8 °C.

In general blood analysis in patients of this group, average content of leukocytes equaled to $6.20 \pm 1.86 \times 10^9/l$, average number of neutrophils was 4083.10 ± 1721.61 in 1 mcl, lymphocytes 1661.10 ± 702.94 in 1 mcl, monocytes 322.9 ± 82.5 in 1 mcl, core shift index 0.090 ± 0.106 , ESR 27.9 ± 16.8 mm/h.

Conclusions

Thus, estimation of evaluation of the cytokine spectrum of blood serum of patients with acute pleural empyema allows acknowledging the state of hypercytokinemia with an increase in pro-inflammatory cytokines. At the same time, the degree of their increase differed depending on the severity of acute pleural empyema.

Study of the structure of cytokine status made it possible to discover that patients with severe course of acute pleural empyema had significant increase of concentration of IL-6 and CRP. Nevertheless, severe course of disease is associated with insufficient increase of IL-8 and TNF- α . Deficiency of IL-8 and to a lesser extent IL-6 is manifested in patents of the older age group. In general blood analysis, higher indicators of the total number of leukocytes, neutrophils, shift of the leukocyte formula to the left, increase of ESR in patients with severe course of disease have been found.

We have identified high clinical value of such criteria of acute pleural empyema course as decrease in oxygen saturation to less than 94 %, severity of shortness of breath which exceeds 2 points by Borg scale, damage to 3 and more segments of lung tissue as well as multiple clinical signs of violation of anti-infective protection, significant decrease of neutrophils, increase of concentration of C-reactive protein and insufficient increase of IL-8 and TNF- α in blood serum.

References

1. Finocchiaro G, Kobayashi Y, Magavern E, et al. Prevalence and prognostic role of right ventricular involvement in stress-induced cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2015;21(5):419-425. doi: 10.1016/j.cardfail.2015.02.001.
2. Ambrogi MC, Fanucchi O, Melfi F, Mussi A. Robotic surgery for lung cancer. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2014;47(3):201-210. doi: 10.5090/kjtc.2014.47.3.201.
3. Barthwal MS, Marwah V, Chopra M, et al. A Five-Year Study of Intrapleural Fibrinolytic Therapy in Loculated Pleural Collections. *Indian J Chest Dis Allied Sci.* 2016;58(1):17-20.
4. Boyko VV, Lopatenko DE. Pathogenic flora in pyopneumothorax and its sensitivity to antibiotics. *Kharkiv surgical school.* 2013;4(61):54-56.
5. Eliashar R, Davros W, Eliachar I. Virtual endoscopy of the upper airway — a diagnostic tool. *Postgrad Med J.* 2000;76(893):187-188. doi: 10.1136/pmj.76.893.187.
6. Shen Y, et al. Lung cancers associated with cystic airspaces: CT features and pathologic correlation. *Lung Cancer.* 2019;135:110-115. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.05.012.
7. Chen RL, Zhang YQ, Wang J, et al. Diagnostic value of medical thoracoscopy for undiagnosed pleural effusions. *Exp Ther Med.* 2018;16(6):4590-4594. doi: 10.3892/etm.2018.6742.
8. Ortiz V, Yousaf MN, Muniraj T, et al. Endoscopic management of pancreatic duct disruption with large mediastinal pseudocyst. *Video-GIE.* 2018;3(5):162-165. doi: 10.1016/j.vgie.2018.01.013.
9. Boyko VV, Panchenko EV, Makarov VV. Features of radiological diagnosis of limited pleural empyema. *Ukrainian Morphological Almanac.* 2008;6(3):7-9.
10. Kwon ST, et al. Evaluation of acute and chronic pain outcomes after robotic, video-assisted thoracoscopic surgery, or open anatomic pulmonary resection. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* 2017;154(2):652-659. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.02.008.
11. Díez-Delhoyo F, Gutiérrez Ibañes E, Sanz-Ruiz R, et al. Prevalence of microvascular and endothelial dysfunction in the nonculprit territory in patients with acute myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019;12(2):e007257. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007257.
12. Psallidas I, Piotrowska HEG, Yousuf A, et al. Efficacy of sonographic and biological pleurodesis indicators of malignant pleural effusion (SIMPLE): protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open Respiratory Research.* 2017;4(1):e000225. doi: 10.1136/bmjresp-2017-000225.
13. Chiriaco M, et al. Chronic granulomatous disease: Clinical, molecular, and therapeutic aspects. *Pediatr Allergy Immunol.* 2016;27(3):242-253. doi: 10.1111/pai.12527.
14. Prevots DR, et al. Nontuberculous mycobacterial pulmonary disease: an increasing burden with substantial costs. *Eur Respir J.* 2017;49(4):1700374. doi: 10.1183/13993003.00374-2017.
15. Shojaae S, Lee HJ. Thoracoscopy: medical versus surgical in the management of pleural diseases. *J Thorac Dis.* 2015;7(4):339-351. doi: 10.3978%2Fj.issn.2072-1439.2015.11.66.
16. Cox EGM, Koster G, Baron A, et al. Should the ultrasound probe replace your stethoscope? A SICS-I sub-study comparing lung ultrasound and pulmonary auscultation in the critically ill. *Crit Care.* 2020;24:14. doi: 10.1186/s13054-019-2719-8.
17. Walker S, Maskell N, Walker S. Identification and management of pleural effusions of multiple aetiologies. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(4):339-345. doi: 10.1097/MCP.0000000000000388.
18. Shipulin PP, Tronina Eyu, Kirilyuk AA, et al. The use of local anesthesia during video-assisted thoracoscopic resection of the lung. *Clinical surgery.* 2017;12(909):30-32.
19. Olfert JAP, Penz ED, Manns BJ, et al. Cost-effectiveness of indwelling pleural catheter compared with talc in malignant pleural effusion. *Respirology.* 2016;22(4):1-7. doi: 10.1111/resp.12962.
20. Hajjar WM, Ahmed I, Al-Nassar SA. Video-assisted thoracoscopic decortication for the management of late stage pleural empyema: is it feasible? *Ann Thorac Med.* 2016;11(1):71-78. doi: 10.4103%2F1817-1737.165293.
21. Asano F. Does virtual bronchoscopy improve the diagnostic yield of transbronchial biopsy? *Respirology (Carlton, Vic.).* 2018;23(11):970-971. doi: 10.1111/resp.13391.
22. Miller DL, Abo A, Abramowicz JS. Diagnostic Ultrasound Safety Review for Point-of-Care Ultrasound Practitioners. *Ultrasound Med.* 2020;39(6):1069-1084. doi: 10.1002/jum.15202.
23. Lohser J, Slinger P. Lung injury after one-lung ventilation: a review of the pathophysiologic mechanisms affecting the ventilated and the collapsed lung. *Anesthesia & Analgesia.* 2015;121(2):302-318. doi: 10.1213/ANE.0000000000000808.

Received 10.09.2024

Revised 21.11.2024

Accepted 04.12.2024 ■

Information about authors

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>

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: sochnevanastya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0106-5247>

Dmytro Minukhin, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Surgery 1, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dv.minukhin@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3371-1178>

Andrii Merkulov, PhD in Medicine, Surgeon, Research Fellow, Department of Surgical Infections, V.T. Zaytsev Institute of General and Urgent Surgery of NAMSU, Kharkiv, Ukraine; e-mail: ionh.info@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-3498-8523>

Vasyl Hroma, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: meduniver@knmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1886-3181>

Valeriia Ponomarova, Medical Institute, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: omsroot@kpi.kharkov.ua; <https://orcid.org/0000-0002-9010-6313>

Olena Sharmazanova, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Radiology, Medical Institute, National Technical University "Kharkiv Polytechnic Institute", Kharkiv, Ukraine; e-mail: olena.sharm@gmail.com; phone: +380 (97) 615-60-36; <https://orcid.org/0000-0003-1578-6715>

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. Tkachenko V.V., Sochnieva A.L. — collection and processing of patient data, writing the article; Boyko V.V. — development of the study design, final summary of the article; Kritsak V.V. — development of the study design, collection and processing of patient data, writing the article; Minukhin D.V., Merkulov A.O., Hroma V.G., Ponomarova V.V., Sharmazanova O.P. — writing the article.

Ткаченко В.В.^{1,3}, Бойко В.В.^{2,3}, Крицак В.В.^{1,3}, Сочнева А.А.¹, Мінухін Д.В.²,

Меркулов А.О.³, Грома В.Г.², Пономарьова В.В.¹, Шармазанова О.П.¹

¹ Навчально-науковий медичний інститут, Національний технічний університет «Харківський політехнічний інститут», м. Харків, Україна

² Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

³ ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України», м. Харків, Україна

Динаміка гормональних та імунологічних показників у хворих на гостру емпієму плеври

Резюме. *Актуальність.* При гострій емпіємі плеври виявляють виражені порушення клітинних і гуморальних факторів імунітету, а також неспецифічної резистентності організму.

Мета: аналіз і визначення результатів гормональних та імунологічних досліджень в осіб із гострою емпіємою плеври залежно від тяжкості перебігу захворювання. **Матеріали та методи.** Вивчено динаміку гормональних та імунологічних змін у 64 хворих на гостру емпієму плеври, яких лікували за допомогою класичних і малоінвазивних хірургічних методів. Учасники були розподілені на 5 груп за ступенем тяжкості захворювання, що визначали за критеріями, які включали наступні клініко-лабораторні показники: частота дихання, пульсу, артеріальний тиск, температурна реакція, кількість уражених часток, лейкоцитоз, SpO₂. В усіх пацієнтів проводили стандартне обстеження, а також вивчали сироваткову концентрацію інтерлейкіну (ІЛ) 6, ІЛ-8, фактора некрозу пухлини α (ФНП-α), С-реактивного білка (СРБ). **Результати.** Оцінка цитокінового спектра у хворих на гостру емпієму плеври дозволяє констатувати стан гіперцитокінемії з підвищенням прозапальних цитокінів. При цьому ступінь останнього від-

різнявся залежно від тяжкості хвороби. Вивчення структури цитокінового статусу дозволило встановити, що у хворих із тяжким перебігом емпієми плеври спостерігалось вірогідне зростання концентрації ІЛ-6 та СРБ. Проте тяжкий перебіг захворювання пов'язаний із недостатнім підвищенням ІЛ-8 і ФНП-α. У пацієнтів старшої вікової групи виражений дефіцит ІЛ-8 і меншою мірою ІЛ-6. У загальному аналізі крові хворих із тяжким перебігом захворювання виявлено збільшення загальної кількості лейкоцитів, нейтрофілів, виражений зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення швидкості осідання еритроцитів. **Висновки.** Визначено фактори, що впливають на тяжкий перебіг гострої емпієми плеври: зниження насичення киснем менше 94 %, вираженість задишки, що перевищує 2 бали за шкалою Борга, ураження 3 і більше сегментів легеневої тканини, а також численні клінічні ознаки порушення протиінфекційного захисту, виражене зниження рівня нейтрофілів, підвищення концентрації СРБ та недостатнє підвищення ІЛ-8 і ФНП-α в сироватці крові.

Ключові слова: гостра емпієма плеври; гормональні та імунологічні порушення

I.O. Malyshevskiy¹, V.T. Stepan², A.G. Iftodii², T.A. Glushenko², O.I. Sydorчук³, P.V. Kyfiak²
¹ Chernivtsi Regional Clinical Oncology Centre, Chernivtsi, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Associations of obesity, abdominal neoplasms and comorbidities

Abstract. Background. Multiple recent studies suggest that at least 5–10 % of all malignancies are attributed to metabolic disorders and obesity. Excessive weight may also significantly influence outcomes and aggravate treatment-related adverse effects and patients' follow-up. The purpose of the study was to clarify the clinical and pathogenetic significance of excessive body weight and comorbidities in patients with abdominal malignant neoplasms. **Materials and methods.** This cohort-based observational research involves a total of 952 patients (mean age 62.35 ± 11.57 years) with abdominal malignancies divided into study (23.95 %, body mass index ≥ 26 kg/m²) and control (76.05 %, body mass index ≤ 25 kg/m²) groups. The diagnosis, staging, prevalence of the process, and concomitant pathology, several anthropometric and statistical parameters were determined, and treatment outcomes (duration of the postoperative period, incidence of postoperative complications) were assessed. **Results.** No significant differences in the staging of abdominal malignancies were identified between study and control groups. Relative fat mass was significantly higher in study group compared to controls — 33.56 ± 1.01 % vs. 27.01 ± 2.25 %, $p = 0.009$. Edmonton Obesity Staging System showed significantly higher stages for study group as well. The mean Charlson comorbidity index in the study group was significantly higher ($p = 0.005$), especially in male population. Obesity as a factor influencing the incidence of postoperative complications showed prevalence of 0.66 (95% confidence interval (CI) 0.51–0.78), sensitivity of 0.88 (95% CI 0.71–0.96), and specificity of 0.65 (95% CI 0.39–0.85). **Conclusions.** Excessive body weight is significant factor aggravating condition of patients with abdominal malignancies, increasing the risk of postoperative complications by 1.29–6.96 times.

Keywords: obesity; abdominal malignancies; cancer; type 2 diabetes mellitus; comorbidity; complications

Introduction

Abdominal malignancies (AM) occupy a key place in the general structure of oncological pathology [1]. It is well known that neoplasms can occur at any location, provided that there are replicating cells. The gastrointestinal tract in general, as well as other abdominal organs including genitourinary and endocrine systems, contain diverse cellular elements that have the potential for carcinogenesis, which is why malignant tumours of primary abdominal location are among the most common neoplasms [2, 3].

Analysing the current epidemiologic data related to AM, it is necessary to underline the most common of them [1]. For example, the total number of all digestive system malignancies in USA reached 348,840 new cases in

2023 (194,980 males and 153,860 females) with estimated overall mortality of 172,010 (99,350 males and 72,660 females). Colorectal cancer is the single major contributor into these malicious statistics with 153,020 new cases annually (81,860 males and 71,160 females) and mortality rate of 52,550 (males and females 28,470 and 24,080, respectively). Pancreatic and hepatobiliary neoplasms are the third and second most important malignancies with 64,050 and 41,210 new cases, 50,550 and 29,380 mortality cases per anno, respectively [1, 4].

During the last decades, a trend for declining incidence and mortality related to gastric cancer is observed, though it still remains one of the greatest health challenges worldwide, especially in Asian countries. It causes approximately

800,000 deaths annually, accounting for about 8 % of all cancer deaths, and is the fourth leading cause of cancer deaths in both genders combined. Over 1 million new cases of gastric cancer are diagnosed every year, comprising 5–6 % of all new malignancies [5].

Epidemiological data analysis reveals a significant annual increase in the registration of abdominal malignancies against the background of a slight decrease in the incidence and mortality of malignancies in other locations [6, 7].

The important etiological factors of the digestive neoplasms are diet rich in fats, predominantly oversaturated, refined carbohydrates and animal proteins, combined with a low content of vegetable fibres and low physical activity; this is particularly significant for development of colorectal, liver and pancreatic cancer [5, 6]. Not surprisingly, similar factors participate in the formation of morbid obesity and metabolic syndrome and are responsible for multiple comorbidities [7]. Among them, cardiovascular disorders, hypertension, and diabetes are the most common [8, 9]. It is worth noting that a diverse set of medical emergencies may be associated with metabolic disorders and AM leading to urgent hospitalizations and interventions [10–12].

Moreover, the overall condition risk can be greatly reduced [13, 14] by lifestyle modifications (physical activity) and dietary influence (e.g., reduced consumption of red meat and processed meat products, increasing dietary fibre content, etc.).

Multiple studies confirm associations of abdominal malignancies with genetic polymorphisms. Similar to metabolic syndrome, diabetes and obesity, a number of nucleotide polymorphisms are known to be responsible for occurrence of colorectal, genitourinary and liver cancer, and their course [15–17]. However, only approximately 5–15 % of patients were able to clearly trace the hereditary nature of AM, for example colorectal cancer or adenomatous polyposis, or hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Anyway, genetic associations make links between abdominal carcinogenesis and metabolic disorders, and risk of various comorbidities even tighter [18, 19].

Recent studies suggest that at least 5–10 % of all malignancies are attributed to metabolic disorders and obesity [20]. Dietary violations, sustained high alcohol intake, morbid obesity, various metabolic disorders including but not limited to metabolic syndrome, diabetes mellitus, etc., and genetic predisposition are important factors that determine the occurrence of pancreatic and hepatic cancer. Additional factors such as chronic infections, chronic viral hepatitis, intestinal dysbiosis, inflammatory bowel disease and *Helicobacter pylori* infection, which are defined as carcinogens, are also widely discussed in scientific publications [8, 9].

The possible underlying mechanisms of obesity influencing carcinogenesis is complex and insufficiently understood. Whereas lifestyle modifications, diet, physical activity, and behavioural therapies are the mainstay of recommended interventions, drug therapies and weight control surgical interventions result in a more rapid weight loss and may be successfully used in cancer survivors with obesity, while possessing additional risks and potential adverse effects and complications [21, 22].

It is reported that overweight patients are at higher risk of developing several important malignancies including colorectal, hepatobiliary, renal, oesophageal, not to mention hormone-dependant tumours like post-menopausal breast cancer and endometrial neoplasms. The possible linkage of obesity and the AM risk may include impaired fatty acid metabolism, extracellular matrix remodeling, increased adipokine release, immune dysregulation, chronic inflammation, and dysregulated sex and anabolic hormonal activity [20]. It is reported that obesity may also significantly influence outcomes and aggravate treatment-related adverse effects and patients' follow-up [11, 16, 17].

Therefore, the problem of the combination of abdominal malignancies, obesity, and other comorbidities requires additional study.

The purpose was to clarify the clinical and pathogenetic significance of excessive body weight and comorbidities in patients with abdominal malignant neoplasms.

Materials and methods

The study conforms to generally accepted standards of bioethics in accordance with EUC Directive No. 609 dated November 24, 1986, GCP (1996), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (April 4, 1997), the World Medical Association Declaration of Helsinki on the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964–2000), and was conducted during 2022–2024 in the Chernivtsi Regional Clinical Oncology Centre and the Oncology Clinic of the Bukovinian State Medical University.

Observation and epidemiological data were collected from a total of 952 patients (mean age 62.35 ± 11.57 years) with intra-abdominal tumours of different locations. Male patients reliably dominated in the overall studied cohort (58.93 % male vs. 41.07 % female). In addition, in this part of the study, we did not include any gynaecological malignancies as they are only observed in female patients and have stronger relationship with hormonal dysregulation, probably influencing results. The distribution of patients according to the incidence of main nosologies and associated mortality rates is presented in Table 1.

Design of the cohort-based observational study includes collection of clinical-epidemiological data, selection of target patients following inclusion and exclusion criteria with statistical analysis. Inclusion criteria were adult age (over 18 years) and presence of any primary AM. Exclusion criteria were age less than 18 years, presence of acute medical emergencies (bleedings, shock, serious acute infections), advanced cancer cachexia.

The data of Table 1 demonstrate a significant drop of AM in 2023 compared to 2022. However, this may be at least explained by the full-scale invasion and respective migration processes, which may be also further impacted by the long-term outcomes of COVID-19 outbreak similarly to other abdominal pathologies [23, 24].

Surprisingly, extrahepatic biliary tract malignancies didn't change much especially when compared to both other AM and in absolute figures, with even respective reliable mortality increase by 3.31 times ($p < 0.05$). Overall mortality in 2022 was significantly higher than in 2023 (39.85 vs. 30.12 %, respectively) as well.

Table 1. The year-to-year incidence and mortality rate changes in different AM

Location	Incidence (year)		Mortality (year)	
	2022	2023	2022	2023
Oesophageal	36	26	14	8
z = 0.66, p = 0.74, 95% CI (-17.33-17.50)				
Gastric	115	86	51	42
z = -0.63, p = 0.26, 95% CI (-10.10-10.01)				
Colon	146	115	41	24
z = 1.34, p = 0.91, 95% CI (-7.55-7.70)				
Anorectal	125	103	59	19
z = 4.56, p = 0.10, 95% CI (-8.64-9.22)				
Hepatic	30	21	13	7
z = 0.72, p = 0.76, 95% CI (-19.55-19.75)				
Biliary	15	14	2	6
z = -1.78, p = 0.038, 95% CI (-23.78-23.19)				
Pancreatic	80	40	38	16
z = 0.78, p = 0.78, 95% CI (-13.55-13.70)				
Total	547	405	218	122
z = 3.10, p = 0.10, 95% CI (-4.35-4.54)				

Study group was formed by 228 (23.95 %) AM patients with excessive weight (body mass index (BMI) ≥ 26). Compared to controls (724; 76.05 %), which included the rest of cohort (AM patients with BMI ≤ 25), study group patients were insignificantly older (mean age 64.28 ± 10.14 years vs. 59.11 ± 11.37 years), with lower ratio of male patients.

The final diagnosis, TMN staging, prevalence of the process, etc. and concomitant pathology, several anthropometric parameters (weight, height, body mass index, degree of obesity) were determined, treatment outcomes (duration of the postoperative period, incidence of postoperative complications, etc.) were analysed. The database was formed, and statistical calculations were performed using the Microsoft Office 365 system. In addition, a set of clinical calculators was used provided by MedCalc online platform. Confidence interval (CI) of 95% (p < 0.05) was accepted as validity threshold.

Results

Initially, we compared both groups for body mass-related parameters. Expectedly, the relative fat mass characterizing the body fat ratio was significantly higher in study group compared to control one: 33.56 ± 1.01 vs. 27.01 ± 2.25 %, p = 0.009.

According to the Edmonton Obesity Staging System, the control group was only presented with stage 0 and 1: 82.73 and 17.27 %, respectively. Conversely, the study group patients demonstrated significantly more diverse staging: stage 0 – 1.32 %, stage 1 – 28.51 %, stage 2 – 44.30 %, stage 3 – 18.67 %, and stage 4 – 7.46 %.

Among the total of 952 examined patients, 228 (23.95 %) had stage IV AM, 324 (34.03 %) had stage III, 286 (30.04 %) had stage II, and 114 (11.98 %) had stage I. No significant differences in the AM staging were identified between overweight patients (study group) and the comparison group (controls).

However, the number and severity of comorbidities (in addition to excessive weight) was significantly higher in the study group. Among controls, clinically relevant comorbidities were determined in 162 cases (22.38 %), whereas in the study group, comorbidities were observed in all patients. At the same time, the mean Charlson comorbidity index in the study group was significantly higher (p = 0.005), especially in male population (Fig. 1).

Ischemic heart disease, post-infarction and diffuse atherosclerosis, heart failure of various functional classes, cardiac rhythm disturbances, essential and symptomatic hypertension, type 2 diabetes mellitus, and peripheral vascular disease including peripheral artery disease and chronic venous insufficiency were the most common comorbidities, confirming close ties between metabolic, vascular diseases, and carcinogenesis.

Chronic gastrointestinal diseases such as gastritis, chronic pancreatitis, chronic biliary disorders (cholecystitis, common bile duct gallstones) were diagnosed in 62 (27.19 %) patients of the study group and 27 (3.73 %) controls (z = -10.61, p < 0.0001, 95% CI -3.36-2.89). Other diseases (hernias, kidney and liver diseases) were detected in 89 (39.04 %) patients of the study group and were not observed in controls.

Presence of obesity itself as well as other metabolic disorders (diabetes mellitus), and comorbidities potentially may

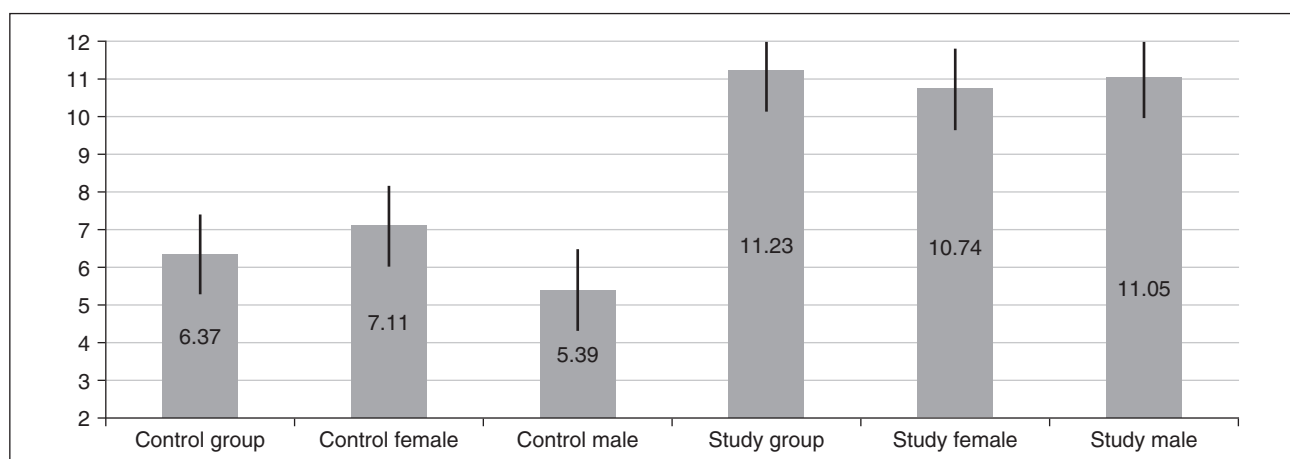


Figure 1. Gender distribution of Charlson comorbidity index in the study and control groups

Table 2. Probability of true positive, false positive, true negative, and false negative prediction of postoperative complications in patients with abdominal malignancies depending on obesity

Variable	Expectation	95% CI	
		Lower limit	Upper limit
OR (+) conventional	2.49	1.29	4.80
OR (+) weighted by prevalence	4.83	3.36	6.96
OR (–) conventional	0.19	0.07	0.50
OR (–) weighted by prevalence	0.36	0.15	0.88

Notes: “+” — true positive prediction value; “–” — true negative prediction value.

interfere with AM-focused multimodal treatments, especially surgery. Therefore, we calculated predictive values for obesity and surgery-related complications.

Such calculations in patients with abdominal malignancies showed high prognostic value of obesity as a factor influencing postoperative complications after surgery with prevalence of 0.66 (95% CI 0.51–0.78), sensitivity of 0.88 (95% CI 0.71–0.96), and specificity of 0.65 (95% CI 0.39–0.85).

Odds ratio (OR) for postoperative complications in patients with abdominal neoplasia and obesity are presented in Table 2.

A significantly higher risk of postoperative complications in patients of the study group compared to controls is confirmed by the data shown in Table 2. Obesity demonstrated high risk for development of treatment-related surgical complications. Moreover, high BMI while impacting outcome may be used for correction of treatment strategy in these patients.

Although the average length of stay in hospital is a rather relative indicator with highly subjective value, it was nevertheless considered appropriate to assess the impact of high BMI on it. In overweight patients, the duration of hospitalization was longer yet insignificantly (22.36 ± 3.14 days in the study group vs. 16.73 ± 2.50 in controls, $p = 0.18$), which is probably due to the fact that it is mainly the complexity of surgical intervention itself and the underlying pathology that determine length of stay.

Discussion

Multiple studies showed that in over 30 million individuals worldwide, an excessive body weight is associated with an increased risk of all-cause mortality [25]. In the United States alone, obesity is responsible for about 5 % of overall malignancies in men and up to 10 % in women. Over 684,000 obesity-associated new cases are registered annually, including approximately 210,000 among men and 470,000 among women. Around 85,000 newly diagnosed cancer cases are related to obesity [26–28].

It is shown that the linkage of excessive body weight and carcinogenesis may vary reaching up to 30–51 % of abdominal malignancies located in liver or extrahepatic biliary tree, and endometrium [29, 30]. Slightly smaller (30.6 %) figures were obtained for hollow organ adenocarcinomas attributed to obesity [31].

Not infrequently, obesity, cancer and comorbidities are met in combination, depicting an important shared pathogenetic mechanisms and similar genetic background [9, 13,

18, 32]. Moreover, as we have found in this study, AM, metabolic conditions and cardiovascular diseases are frequently combined causing further challenges for the management of these patients.

Another important issue, which is often beyond studies, is related to the management of patients with AM on the background of morbid obesity. Few papers partially emphasize this problem, including attention to operating room management of obese individuals and related technical issues [11, 14, 21]. The findings of this study suggest that obese cancer patients in case of surgeries may need additional focused attention including prophylactic medical interventions, which corresponds to their increased risk of developing postoperative complications.

Conclusions

Obesity and excessive body weight are significant factors in aggravation of the state of patients with abdominal malignancies; the risk of postoperative complications is 1.29–6.96 times higher than without obesity. The complex relationship of etiological factors and pathogenetic mechanisms of obesity and abdominal carcinogenesis leads to the formation of new vicious circles that may impact treatment efficacy and outcome. The presence of obesity is a significant factor in aggravating the condition, prolonging hospital stay in patients with malignant neoplasms and creating additional challenges for the surgical oncologists.

References

1. Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. *Cancer statistics, 2024*. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12-49. doi: 10.3322/caac.21820.
2. Devasia TP, Howlader N, Dewar RA, Stevens JL, Mittu K, Mariotto AB. *Increase in the life expectancy of patients with cancer in the United States*. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2024;33(2):196-205. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-23-1006.
3. Mitchelson KA, O'Connell F, O'Sullivan J, Roche HM. *Obesity, dietary fats, and gastrointestinal cancer risk-potential mechanisms relating to lipid metabolism and inflammation*. *Metabolites*. 2024;14(1):42. doi: 10.3390/metabo14010042.
4. *Ukrainian cancer registry statistics, 2025*. “Cancer in Ukraine”, 2022–2023. *Bulletin of national cancer registry of Ukraine (English)*, Vol. 25 [Internet]. 2025. Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_25/PDF_E/Bull_Eng_25.pdf.
5. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. *Cancer statistics, 2023*. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17-48. doi: 10.3322/caac.21763.

6. Acciarino A, Diwakarla S, Handreck J, Bergola C, Sahakian L, McQuade RM. The role of the gastrointestinal barrier in obesity-associated systemic inflammation. *Obesity Reviews*. 2024;25(3):e13673. doi: 10.1111/obr.13673.
7. Shi X, Jiang A, Qiu Z, et al. Novel perspectives on the link between obesity and cancer risk: from mechanisms to clinical implications. *Front Med*. 2024;18:945-968. doi: 10.1007/s11684-024-1094-2.
8. Sydorчук LP, Dzhuryak VS, Sydorчук AR, Levytska SA, Knut RP, et al. Association of lipids' metabolism disorders with aldosterone synthase CYP11b2 (-344C/T) gene polymorphism in hypertensive patients depending on glomerular filtration rate. *Pharmacology online*. 2020;2:230-242. Available from: <http://pharmacologyonline.silae.it>.
9. Semianiv M, Sydorчук L, Fedonyuk L, Nebesna Z, Kamyshnyi O, et al. Metabolic and Hormonal Prognostic Markers of Essential Arterial Hypertension Considering the Genes Polymorphism AGTR1 (rs5186) and VDR (rs2228570). *Romanian J Diabetes Nutrition Metab Diseases*. 2021;28(3):284-91. doi: 10.46389/rjd-2021-1042.
10. Cobianchi L, Dal Mas F, Massaro M, et al. Diversity and ethics in trauma and acute care surgery teams: results from an international survey. *World J Emerg Surg*. 2022;17(44). doi: 10.1186/s13017-022-00446-8.
11. De Simone B, Ansaloni L, Sartelli M, et al. The Operative management in Bariatric Acute abdomen (OBA) Survey: long-term complications of bariatric surgery and the emergency surgeon's point of view. *World J Emerg Surg*. 2020;15(2). doi: 10.1186/s13017-019-0281-y.
12. De Simone B, Abu-Zidan FM, Saeidi S, et al. Knowledge, attitudes and practices of using Indocyanine Green (ICG) fluorescence in emergency surgery: an international web-based survey in the ARtificial Intelligence in Emergency and trauma Surgery (ARIES) — WSES project. *Updates Surg*. 2024. doi: 10.1007/s13304-024-01853-z.
13. Semianiv MM, Sydorчук LP, Dzhuryak VS, et al. Association of AGTR1 (rs5186), VDR (rs2228570) genes polymorphism with blood pressure elevation in patients with essential arterial hypertension. *J Med Life*. 2021 Nov-Dec;14(6):782-789. doi: 10.25122/jml-2021-0018.
14. Łabul M, Wysocki M, Małczak P, et al. The outcomes of Re-Redo bariatric surgery — results from multicenter Polish Revision Obesity Surgery Study (PROSS). *Sci Rep*. 2024;14:2699. doi: 10.1038/s41598-024-52817-7.
15. Hess B, Cahenzli M, Forbes A, WFICC (World Federation of Intensive and Critical Care). Management of acute mesenteric ischaemia: Results of a worldwide survey. *Clinical Nutrition ESPEN*. 2023;54:194-205. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.12.022.
16. Shafiul HM, Abdul BM, Safiqul IM. Obesity and Inflammation Lead to Insulin Resistance and Cancer — A Systematic Review. In: Ahmad SI (ed.). *Obesity*. Cham: Springer; 2024. 39-51. doi: 10.1007/978-3-031-62491-9_3.
17. Miranda BCJ, Tustumi F, Nakamura ET, Shimano VH, Kikawa D, Waisberg J. Obesity and Colorectal Cancer: A Narrative Review. *Medicina*. 2024;60(8):1218. doi: 10.3390/medicina60081218.
18. Sydorчук L, Lytvyn B, Sydorчук A, Yarynych Y, Daruvuri SP, et al. Alpha-adducin 1 (rs4961) gene and its expression associated with sodium sensitivity in hypertensive patients: a cohort study in the western Ukrainian population. *Endocr Regul*. 2024 Oct 1;58(1):195-205. doi: 10.2478/enr-2024-0023.
19. Barranco MM, Zecchinati F, Perdomo VG, et al. Intestinal ABC transporters: Influence on the metronomic cyclophosphamide-induced toxic effect in an obese mouse mammary cancer model. *Toxicology Applied Pharmacology*. 2024;492:117130. doi: 10.1016/j.taap.2024.117130.
20. Pati S, Irfan W, Jameel A, Ahmed S, Shahid RK. Obesity and Cancer: A Current Overview of Epidemiology, Pathogenesis, Outcomes, and Management. *Cancers (Basel)*. 2023 Jan 12;15(2):485. doi: 10.3390/cancers15020485.
21. De Simone B, Agnoletti V, Abu-Zidan FM, ORSA Collaborative, et al. The Operating Room Management for emergency Surgical Activity (ORSA) study: a WSES international survey. *Updates Surg*. 2024. doi: 10.1007/s13304-023-01668-4.
22. Coccolini F, Mazzoni A, Cremonini C, et al. Colorectal neoplastic emergencies in immunocompromised patients: preliminary result from the Web-based International Register of Emergency Surgery and Trauma (WIRES-T trial). *Updates Surg*. 2023. doi: 10.1007/s13304-023-01521-8.
23. Reichert M, Sartelli M, Weigand MA, Hecker M, Oppelt PU, et al.; WSES COVID-19 emergency surgery survey collaboration group. Two years later: Is the SARS-CoV-2 pandemic still having an impact on emergency surgery? An international cross-sectional survey among WSES members. *World J Emerg Surg*. 2022 Jun 16;17(1):34. doi: 10.1186/s13017-022-00424-0.
24. De Simone B, Abu-Zidan FM, Chouillard E, et al. The ChoCO-W prospective observational global study: Does COVID-19 increase gangrenous cholecystitis? *World J Emerg Surg*. 2022;17(61). doi: 10.1186/s13017-022-00466-4.
25. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, et al. BMI and all-cause mortality: Systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016;353:i2156. doi: 10.1136/bmj.i2156.
26. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: A pooled analysis from the International BEACON Consortium. *International J Epidemiology*. 2012;41(6):1706-1718. doi: 10.1093/ije/dys176.
27. Chen Y, Wang X, Wang J, Yan Z, Luo J. Excess body weight and the risk of primary liver cancer: An updated meta-analysis of prospective studies. *European J Cancer*. 2012;48(14):2137-2145. doi: 10.1016/j.ejca.2012.02.063.
28. Wang F, Xu Y. Body mass index and risk of renal cell cancer: A dose-response meta-analysis of published cohort studies. *International J Cancer*. 2014;135(7):1673-1686. doi: 10.1002/ijc.28813.
29. Campbell PT, Newton CC, Freedman ND, et al. Body mass index, waist circumference, diabetes, and risk of liver cancer for U.S. adults. *Cancer Research*. 2016;76(20):6076-6083. doi: 10.1158/0008-5472.
30. Dougan MM, Hankinson SE, Vivo ID, et al. Prospective study of body size throughout the life-course and the incidence of endometrial cancer among premenopausal and postmenopausal women. *International J Cancer*. 2015;137(3):625-637. doi: 10.1002/ijc.29427.
31. Chen Y, Liu L, Wang X, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: A meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2013;22(8):1395-1408. doi: 10.1158/1055-9965.
32. Sanfilippo KM, McTigue KM, Fidler CJ, et al. Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in 2 large cohorts of US men and women. *Hypertension*. 2014;63(5):934-941. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.

Received 31.10.2024

Revised 15.01.2025

Accepted 17.01.2025 ■

Information about authors

Malyshevskiy Ihor, MD, PhD, DSc, General Director, Chernivtsi Regional Clinical Oncology Centre, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0007-5831-8256>
Stepan Vasyly, MD, PhD, DSc, Associated Professor, General Surgery and Urology Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5733-9871>
Iftodii Andrii, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Surgery 2, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-7061-5305>
Glushenko Tetiana, MD, PhD, Lecturer, Therapeutic Stomatology Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0103-685X>
Sydorчук Oleh, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Oncology, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: rsydorchuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0002-6209-1353>
Kyfiak Petro, Lecturer, Anaesthesiology and Resuscitation Department, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0009-1538-1348>

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 external funding was secured for this study.

Authors' contribution. I.O. Malyshevskiy, V.T. Stepan — development of research design, final summary of the article, manuscript reviewing; A.G. Iftodii — participating in the development of research design, statistical workload; T.A. Glushenko — collection and processing of data, writing the draft of the manuscript; O.I. Sydorчук — collecting and processing patient data, writing the manuscript, reviewing literature; P.V. Kyfiak — collecting and processing patient data, reviewing final version of the manuscript, search of literature sources. All co-authors fully approved the manuscript for publication.

Малишевський І.О.¹, Степан В.Т.², Іфтодій А.Г.², Глушенко Т.А.², Сидорчук О.І.³, Кифяк П.В.²

¹ Чернівецький обласний клінічний онкологічний диспансер, м. Чернівці, Україна

² Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

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

Асоціації ожиріння, абдомінальних новоутворень та супутніх захворювань

Резюме. Актуальність. У багатьох сучасних дослідженнях показано, що принаймні 5–10 % усіх злоякісних новоутворень пов'язані з порушенням обміну речовин і ожирінням. Надмірна маса також може суттєво вплинути на результат лікування й посилити пов'язані з ним побічні ефекти. **Мета:** з'ясувати клініко-патогенетичне значення надмірної маси тіла та супутніх захворювань в осіб зі злоякісними новоутвореннями черевної порожнини (ЗНЧП). **Матеріали та методи.** Когортне обсерваційне дослідження охоплює 952 пацієнтів (середній вік $62,35 \pm 11,57$ року) зі ЗНЧП, розділених на основну (23,95 %, індекс маси тіла ≥ 26 кг/м²) та контрольну (76,05 %, індекс маси тіла ≤ 25 кг/м²) групи. Визначали діагноз, стадію, поширеність процесу і характер супутньої патології, оцінювали антропометричні й статистичні показники, а також результати лікування (тривалість післяопераційного періоду, частоту післяопераційних ускладнень). **Результати.** Значних відмінностей у стадійності ЗНЧП між досліджува-

ною та контрольною групами не виявлено. Відносна маса жиру була вірогідно вищою в основній групі порівняно з контрольною: $33,56 \pm 1,01$ % проти $27,01 \pm 2,25$ %, $p = 0,009$. Згідно з Едмонтонською системою оцінки ожиріння, більш виражені його стадії також зареєстровані в основній групі. Середній індекс коморбідності Чарлсона в досліджуваній групі був вірогідно вищим ($p = 0,005$), особливо в чоловічій популяції. Ожиріння як фактор, що впливає на частоту післяопераційних ускладнень, характеризувалося поширеністю 0,66 (95% ДІ 0,51–0,78), чутливістю 0,88 (95% ДІ 0,71–0,96), специфічністю 0,65 (95% ДІ 0,39–0,85). **Висновки.** Надмірна маса тіла є суттєвим фактором погіршення стану пацієнтів зі ЗНЧП, підвищуючи ризик післяопераційних ускладнень в 1,29–6,96 рази.

Ключові слова: ожиріння; злоякісні новоутворення черевної порожнини; рак; цукровий діабет 2-го типу; коморбідність; ускладнення

UDC 616.379-008.64-06:616.24-002.5]-008.9:577.152.1:577.112.4 DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1486>

L.D. Todoriko¹, E.V. Lesnic², I.O. Semianiv¹, V.I. Pankiv³, O.S. Shevchenko⁴, T.I. Domanchuk¹

¹ Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

² Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chişinău, the Republic of Moldova

³ Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

⁴ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The peculiarities of thiol-disulfide metabolism in patients with diabetes mellitus and pulmonary tuberculosis

Abstract. Background. Glutathione (L-gamma-glutamyl-L-cysteinyl-glycine, GSH) and the enzymes of the glutathione cycle play an important role in the immune response against *Mycobacterium tuberculosis* infection. The purpose of the study was to assess the main peculiarities and differences of the thiol-disulfide metabolism in patients with drug-susceptible and multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) developed on the background of diabetes mellitus (DM). **Materials and methods.** A prospective case-control study was conducted between 2018 and 2022 and included 173 TB patients divided into 3 groups: 1st study group (N = 54) — new cases of drug-susceptible tuberculosis and DM; 2nd study group (N = 56) — new cases of MDR-TB and DM; 3rd study group (N = 63) — non-diabetic patients with progressive TB. These groups were compared with a control group of 36 healthy people. The investigations were conducted according to the national protocol and biochemical assessment standards. **Results.** In diabetic TB patients, the antioxidant status was enhanced according to the biomarkers, such as total GSH, free –SH groups, total –SH groups, GST, SOD, CAT, GPO, and GR, compared to non-diabetic TB patients. This suggested the existence of an imbalance between oxidants and antioxidants in favor of oxidants. No statistical difference was revealed when comparing the GSH system biomarkers in patients with drug-resistant and susceptible TB. **Conclusions.** The antioxidant defense was more depleted in diabetic patients, with a greater decrease in MDR-TB group. In non-diabetic TB patients, the total and reduced GSH did not differ compared to healthy individuals, while free –SH groups, total –SH groups, GST, SOD, CAT, GPO, and GR were lower. Even the GSH metabolism biomarkers were lower in the group of patients with drug-resistant TB; the statistical difference was not achieved. **Keywords:** diabetes mellitus; tuberculosis; drug resistance; antioxidant system

Introduction

The problem of pulmonary tuberculosis (TB) is currently very relevant due to the progressive increase in the number of patients, mainly of young, most able-bodied age, the development of temporary or permanent disability, and in some patients, the formation of resistance to the therapy being carried out [1, 2]. The phenomenon of the formation of chemoresistance to treatment in TB necessitates the appointment of complex polychemotherapy [3, 4].

It should be emphasized that anti-TB drugs have pancreatotoxic effects. Long-term use of drug combinations for

the treatment of TB patients can cause disruption of enzyme systems, metabolic processes and disorders of the functional state of the pancreas [5, 6]. Another important issue is the presence of changes in carbohydrate metabolism, with the formation of impaired glucose tolerance.

Along with specific lesions, the condition of the pancreatic parenchyma is significantly affected by tuberculosis intoxication and concomitant alcohol abuse, which can manifest as nonspecific reactive pancreatitis with the formation of disorders of not only the exocrine but also the endocrine function of the gland [7, 8].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Сем'янів Ігор Олександрович, к.мед.н., доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології, Буковинський державний медичний університет, Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002, Україна; e-mail: igor_semianiv@bsmu.edu.ua; тел. +38 (095) 193-37-68

For correspondence: Semianiv Ihor, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Phthisiology and Pulmonology, Bukovinian State Medical University, Teatralna sq., 2, Chernivtsi, 58002, Ukraine; e-mail: igor_semianiv@bsmu.edu.ua; phone +38 (095) 193-37-68

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

Various mechanisms of progression of tuberculosis infection in patients with carbohydrate metabolism disorders with the formation of secondary diabetes of varying severity are considered: intensification of lipid peroxidation, protein denaturation, depletion of adenosine triphosphate reserves, mitochondrial dysfunction, formation of free radicals and haptens, binding to nuclear and cytoplasmic molecules, blockade of transfer ribonucleic acid, capture by membrane receptors, destruction of the cellular cytoskeleton, as well as microhemocirculation disorders [9], which are consequences of the development of oxidative stress [10] and immune imbalance in the body as a whole [11, 12].

Glutathione (L-gamma-glutamyl-L-cysteinyl-glycine) (GSH) and the enzymes of the glutathione cycle GSH plays an important role in the immune response against *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) infection [13, 14].

The main functions of glutathione: 1) protection from reactive oxygen species, GSH being the main non-enzymatic antioxidant; 2) formation, reduction and isomerization of disulfide bonds; 3) influence on the activity of enzymes and other proteins; 4) maintenance of the functionality of biological membranes; 5) engagement in biochemical reactions as coenzymes; 6) participation in the metabolism of eicosanoids; 7) cysteine reserve; 8) participation in the metabolism of xenobiotics; 9) influence on the synthesis of nucleic acids and proteins; 10) increasing the resistance of cells to toxic agents; 11) intervention in tissue proliferation [15, 16].

No reported data reported on GSH metabolism in diabetic patients with drug-susceptible or multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) compared with non-diabetic TB patients. Considering all the above-mentioned data, the study has been performed with **the purpose** to assess the peculiarities and differences of the thiol-disulfide metabolism indices in patients with drug-susceptible and MDR-TB developed on the background of diabetes mellitus (DM) compared with non-diabetic TB patients and the impact of metabolic disturbances on the evolution and anti-tuberculous treatment outcome.

Materials and methods

The research was prospective, selective, descriptive and cross-sectional. It included a series of 173 patients diagnosed with pulmonary TB during the period 01.01.2018–31.12.2022 in the Republic of Moldova and Chernivtsi Regional Medical Center for Socially Significant Diseases. The inclusion criteria, which determined the selection of the patients in the research were: age over 18 years old, TB diagnosed by a pulmonologist and the signed informed consent. The cases were distributed in three groups: 1st study group (SG) (N = 54 new cases with drug-susceptible TB and DM), 2nd group (N = 56 new cases with MDR-TB and DM) and 3rd group (N = 63 non-diabetic patients with progressive TB).

The study groups were compared with a control group of 36 healthy individuals. In the study groups the main inclusion criteria was DM diagnosed by an endocrinologist. The diagnosis of pulmonary TB was confirmed through the criteria provided by the National Clinical Protocol. The sputum examination by Xpert MTB/Rif test, Ziehl-Neelsen staining, culture on Lowenstein-Jensen and liquid BACTEC

media and chest X-ray investigations were performed in all TB patients. The drug susceptibility testing was performed in all groups using the conventional media, according to results the patients were distributed in study groups.

The methods used for the diagnosis of DM were: capillary glucose concentration, the fasting venous plasma glucose done after 10–14 hour of fast and the glycated hemoglobin (HbA_{1c}). The capillary glucose concentration was measured with a glucometer in a blood sample obtained from the fingertip. Glycated albumin was calculated, as the percentage of glycated albumin in the total albumin and the value $\geq 6.5\%$ (48 mmol/mol) and was a diagnostic indicator.

The biochemical investigation of patients from study groups was performed before the initiation of the anti-TB treatment regimens, which were selected according to the drug resistance profile. The 36 healthy people from the control group were investigated in ambulatory conditions. For the laboratory investigation samples of venous blood (5 ml) were collected and centrifuged for 10 minutes with a spin speed of 3500 rpm, with further separation of the serum. All the samples were dispensed into Eppendorf microtubes and frozen at minus 40 °C before biochemical determinations. The estimation of the biochemical indices in the serum of blood was performed using the methods with microquantities of the clinical material. Were measured the activity levels of total glutathione, reduced glutathione (rGSH), oxidized glutathione (GSSG), rate rGSH/GSSG, activity of glutathione enzymes: glutathione reductase (GR), glutathione peroxidase (GPO), glutathione-S-transferase (GST) and γ -glutamyl transpeptidase (γ -GGT). The concentration of –SH groups was assessment according to method G.L. Ellman and M. Hu modified.

To assess the phenomenon of “evasion” of enzymes into the blood and the state of the exocrine function of the pancreas, the activity of blood and urine α -amylase, pancreatic isoamylase in blood and urine, and blood lipase were studied, uroamylase flow rates were assessed — D1 (basal), D2 (30 minutes after a standard breakfast), D3 (60 minutes after the same breakfast), and endogenous pancreazimin induction coefficients were calculated — K1 (30 minutes after a standard breakfast) and K2 (60 minutes after the same breakfast). The activity of pancreatic enzymes in blood and urine, determination of fecal pancreatic elastase-1 indicators were performed at the same time as the biochemical study of the functional state of the liver and the lipid spectrum of the blood.

The investigation schedule included the following data about the patients: biological and social peculiarities, high-risk characteristics (deep social vulnerability, migration, detention, the contact with a TB patient), case-management, clinical aspects of TB, laboratory indicators, anti-tuberculous regimen, antidiabetic treatment, outcome.

The statistical analysis was performed using Epi Info software. The data were appreciated as nominal or quantitative. The frequency and percentage were reported for nominal data, and the mean and standard deviation were reported for continuous data. The statistical analysis of the differences between normally distributed continuous variables was tested with Student's t-test. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant.

Results

The main manifestation of chronic pancreatitis in all examined patients was abdominal pain. Most often, the pain was localized in the epigastrium and both hypochondriac regions — in 109 (33.2 %) patients.

Pain in the epigastrium and right hypochondriac region bothered 92 (28.1 %) patients, only in the right hypochondriac region — 28 (8.5 %) patients, in the epigastrium and left hypochondriac region — 49 (14.9 %) patients, only in the epigastrium — 38 (11.6 %) patients, only in the left hypochondriac region — 12 (3.7 %) patients (Fig. 1). The location of abdominal pain did not differ significantly between the groups.

The distribution of the patients, according to the sex established a higher men/women rate in the 1st SG (2/1), compared with 2nd SG (1.2/1), 3rd SG (1.4/1) and control group (2.9) compared with the study group (1.1/1). No statistical difference was established while comparing the mean.

The repartition of the patients, according to the age established that the young group (between 18 and 44 years old) prevailed in the 1st and 2nd SG compared with 3rd SG and control group. Respectively the rate of patients older 45 years was higher in the 3rd SG and control group, but the statistical significance was not achieved. So, the selected group of patients were similar according to the demographic characteristics and comparable (Table 1). The patients' average age on the 1st SG was 39 ± 8 , 2nd SG 38 ± 5 years, 3rd SG 43 ± 6 old, and in the control group — 44 ± 2 years old.

According to the type of glycemic disorders, in the 1st SG, the type 1 DM was diagnosed in 28 (52 %) patients, in the 2nd SG 31 (55 %) and the 3rd SG — 31 (49 %) patients. Respectively type 2 DM was diagnosed in 26 (48 %) in the 1st SG, 24 (45 %) in the 2nd SG and 32 (51 %) patients of the 3rd SG. The value of fasting venous plasma glucose exceeded the normal limit of 6 mmol/L in 49 (91 %) patients of the 1st SG, 52 (93 %) patients and 49 (78 %) patients of the 3rd SG. Higher than 12 mmol/L (hyperglycemia) was established in 19 (31 %) patients of 1st SG, 14 (25 %) of 2nd SG and 19 (30 %) patients of 3rd SG. The concentration of the glycated albumin was assessed in all diabetic patients. The normal HbA_{1c} concentrations detected in the range between 4.8–5.6 % were found only in 12 (22 %) patients of the 1st SG, 14 (25 %) of 2nd SG and 15 (24 %) cases of the 3rd SG. The concentration of HbA_{1c} higher than 6.4 % was detected in 33 (78 %) patients of the 1st SG, 42 (75 %) of the 2nd SG and 48 (76 %) cases of the 3rd SG. So, types 1 and 2 of DM were similarly diagnosed in all groups of diabetic patients and in two thirds of patients was uncontrolled, according to the level of hyperglycemia and HbA_{1c} concentration. Complications were diagnosed in all diabetic patients. The most common association was microvascular angiopathy, retinopathy and neuropathy diagnosed in 26 (48 %) patients of the 1st SG, 29 (62 %) of the 2nd SG and 32 (51 %) of the 3rd SG. In a lower proportion were diagnosed diabetic nephropathy 12 (22 %) in the 1st SG, 8 (14 %) in the 2nd SG and 9 (14 %) in the 3rd SG. Gastro-intestinal

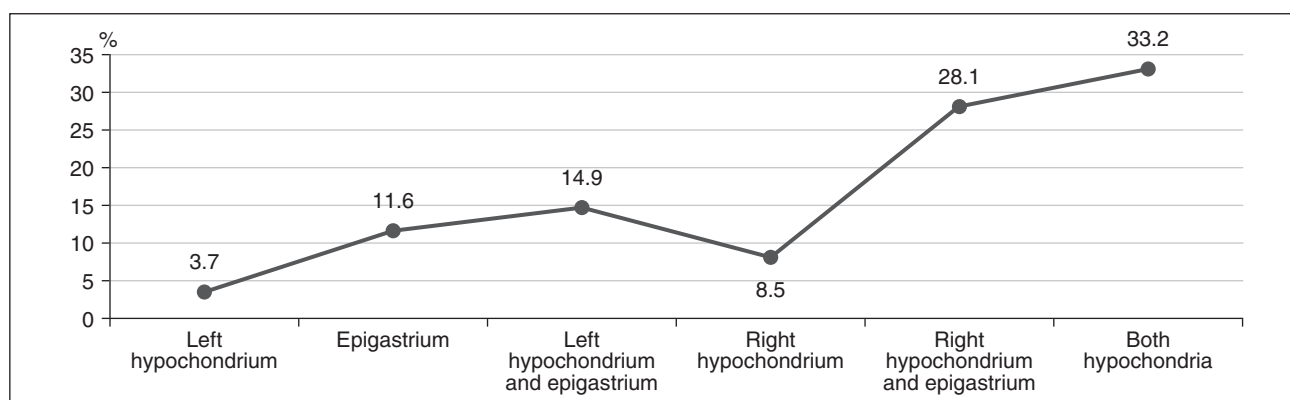


Figure 1. Location of pain

Table 1. Distribution of patients by demographics and risk factors, n (%)

Parameters	1 st SG	2 nd SG	3 rd SG	Control group
Men	36 (67)	31 (51)	37 (67)	19 (52)
Women	18 (33)	25 (45)	27 (33)	17 (48)
18–44 years	32 (59)	34 (61)	30 (45)	18 (50)
45+ years	22 (41)	12 (49)	48 (54)	18 (50)
Urban	44 (81)	45 (80)	15 (60)	18 (50)
Rural	10 (19)	12 (20)	43 (40)	18 (50)
Social vulnerability	37 (40)	28 (50)	36 (69)	NA
Single state	16 (30)	28 (50)	27 (31)	NA
Low education level	47 (87)	38 (67)	61 (97)	NA

Note (here and in Table 2): the applied statistical test was the paired sample T-test.

diseases, which included chronic hepatitis, steatosis and chronic pancreatitis were diagnosed in 16 (39 %) cases of the 1st SG, 13 (23 %) in the 2nd SG and 63 (11 %) patients in the 3rd SG.

Microbiological status was positive in all patients and drug susceptibility testing permitted their distribution according to the drug resistance results. Standard treatment for drug-susceptible TB was administrated in drug-susceptible TB patients (2nd and 3rd SG) and standard treatment for MDR-TB in patients from the 1st SG. The duration of the treatment corresponded to the WHO recommendations and lasted 6 months in patients with drug-susceptible TB and 18 months in patients with MDR-TB.

While distributing patients according to the clinical radiological forms, was concluded the diagnosis of pulmonary infiltrative TB in all selected patients. It was one of the criteria which ensured the comparability of laboratory data. Radiological patterns were different among study groups. Pulmonary infiltrates were established in a statistical higher proportion of the 2nd SG compared with 1st and 3rd SG. Lung parenchymal destruction and caverns were radiologically identified more often in the 2nd SG compared with other study groups. Disseminative opacities, extensive lung fibrosis, pleural adherences were more often established in the 1st and 2nd SG compared with the 3rd SG, without achieving the statistical significance (Table 2).

The antioxidant defense biomarkers revealed depletion of the GSH system in diabetic patients with TB compared with non-diabetic TB patients and conventional healthy individuals

according to the level of: a) total GSH was statistical lower in the 1st and 2nd SG compared to 3rd SG and CG; b) free –SH groups was statistically lower in the 1st and 2nd SG compared to 3rd SG and CG; c) total –SH groups was statistical lower in the 1st and 2nd SG compared to 3rd SG and CG; d) GSSG was statistical lower in the 1st and 2nd SG compared to 3rd SG and CG; e) GST was statistical lower in the 1st and 2nd SG compared to 3rd SG and CG; f) γ -GGT was statistical higher in all study groups compared with CG; g) SOD was statistical lower in the 1st and 2nd SG compared to 3rd SG and CG; h) CAT was statistical lower in the 1st and 2nd SG compared to 3rd SG and CG; i) GPO was statistical lower in the 1st and 2nd SG compared to 3rd SG and CG; j) GR was statistical lower in the 1st and 2nd SG compared to 3rd SG and CG. The rate of total GSH/GSSG was 1.9 in the 1st and 2nd SG, 2 in the 3rd SG and 2,5 in the CG. While comparing the biomarkers of non-diabetic TB patients (3rd SG) with conventional healthy individuals (CG) was determined depletion of the GSH redox system according to the level of: a) free –SH groups; b) total –SH groups; c) GSSG; d) GST; e) SOD; f) CAT; g) GPO; h) GR (Table 3).

Discussion

Pulmonary TB is a highly infectious dreadful disease caused by MTB [17–20]. Numerous studies reported free radical activity, antioxidant status and lipid profile in TB patients, but previous studies have lacunae in comparing the biochemical variables between before and after anti-tubercular therapy supplementation to TB patients [21, 22].

Table 2. Distribution of patients by radiological patterns, n (%)

Radiological patterns	1 st SG	2 nd SG	3 rd SG
Infiltrations	25 (46)	41 (73)	34 (54)
Lung destruction/caverns	29 (54)	25 (45)	29 (46)
Disseminative nodules	32 (59)	34 (61)	30 (45)
Complicated with pleurisy	22 (41)	12 (49)	48 (54)
Pulmonary fibrosis/adherences	44 (81)	45 (80)	15 (60)
Calcinates/sequelae	10 (19)	12 (20)	43 (40)

Table 3. Biomarkers of GSH system

Indices	1 st SG	2 nd SG	3 rd SG	Control group
GSH total, $\mu\text{mol/s/L}$	$6.9 \pm 0.9^{***}$	$7.5 \pm 0.7^{**}$	$10.4 \pm 0.9^{\&}$	11.1 ± 0.8
Reduced GSH, $\mu\text{mol/s/L}$	$2.7 \pm 0.5^{***}$	$3.1 \pm 0.7^{**}$	5.7 ± 0.5	5.9 ± 0.7
Free –SH groups, $\mu\text{mol/s/L}$	$10.8 \pm 0.3^{\#}$	$11.8 \pm 0.6^{\#}$	$12.60 \pm 0.73^{\&}$	19.10 ± 3.27
Total –SH groups, $\mu\text{mol/s/L}$	$14.2 \pm 0.8^{***}$	$15.4 \pm 0.5^{**}$	$18.2 \pm 0.3^{\&}$	22.6 ± 0.7
GSSG, $\mu\text{mol/s/L}$	$3.6 \pm 0.7^*$	3.9 ± 0.5	$4.1 \pm 0.7^{\&}$	5.8 ± 0.9
GST, $\text{nmol/s} \cdot \text{L}$	$16.60 \pm 5.98^{***}$	$16.20 \pm 8.52^{**}$	$27.5 \pm 6.7^{\&}$	31.20 ± 4.31
γ -GGT, U/L	$62.95 \pm 6.56^{***}$	$78.24 \pm 3.58^{**}$	$35.70 \pm 3.02^{\&}$	5.34 ± 0.80
SOD, c.u./L	$381.0 \pm 23.3^{**}$	$398.0 \pm 13.4^{\#}$	$412.0 \pm 29.5^{\&}$	584.0 ± 43.4
CAT, $\mu\text{mol/s/L}$	$6.54 \pm 3.54^{**}$	$7.79 \pm 4.24^{\#}$	$9.45 \pm 7.62^{\&}$	13.4 ± 5.6
GPO, $\text{nmol/s} \cdot \text{L}$	$225.32 \pm 81.25^{***}$	$311.51 \pm 90.60^{**}$	$405.84 \pm 51.70^{\&}$	421.0 ± 61.4
GR, $\text{nmol/s} \cdot \text{L}$	$324.14 \pm 7.10^{***}$	$345.61 \pm 6.60^{**}$	$398.6 \pm 9.4^{\&}$	428.0 ± 10.2

Notes: applied statistical test was Mann-Whitney U test; # — $p < 0.01$; ** — $p < 0.001$ for 1st and 2nd SG compared to 3rd SG; * — $p < 0.001$ for 1st and 2nd SG compared to CG, 3rd SG compared to CG; & — $p < 0.01$.

Hence, the present study was carried out to investigate oxidative stress markers, antioxidant status, lipid profile, liver function markers, and glycoprotein components in pulmonary tuberculosis patients PTB patients.

Distributing the patients, according to the sex and age, it was determined the predomination of the men and economic, reproductive age (18–44 years) in all groups of TB, which allowed the comparability of the results among patients.

Radiological patterns demonstrating the severity of TB — lung destruction, pleurisy and extensive fibrosis were more evident in diabetic TB patients compared with non-diabetic patients, which were reported in multiple research.

Most of the TB patients were diagnosed with uncontrolled DM, according to the level of glycaemia at the fasting venous test and HbA_{1c} concentration.

Antioxidant status revealed an evident consumption of the GSH system in diabetic TB patients compared with non-diabetic TB patients according to the biomarkers: total GSH, free –SH groups, total –SH groups, GSSG with a lower GSH/GSSG rate in diabetic patients, GST, SOD, CAT, GPO, and GR. While comparing with the healthy individuals all biomarkers were reduced exception total GSH and reduced GSH.

Obtained data suggested the imbalance between oxidants/antioxidants, in favor of oxidants in diabetic patients with TB.

Conclusions

In diabetic TB patients the antioxidant status was more consummated according to the biomarkers: total GSH, free –SH groups, total –SH groups, GST, SOD, CAT, GPO, and GR when compared with non-diabetic TB patients.

In non-diabetic TB patients, the total GSH and reduced GSH did not differ compared with healthy individuals, while free –SH groups, total –SH groups, GST, SOD, CAT, GPO, and GR were lower. Even the GSH metabolism biomarkers were lower in the group of patients with drug-resistant TB, the statistical difference was not achieved.

References

1. Belknap RW. *Current Medical Management of Pulmonary Tuberculosis*. *Thorac Surg Clin*. 2019 Feb;29(1):27-35. doi: 10.1016/j.thorsurg.2018.09.004.
2. WHO consolidated guidelines on tuberculosis: Module 4: treatment — drug-resistant tuberculosis treatment, 2022 update [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK588564/>.
3. Dookie N, Ngema SL, Perumal R, Naicker N, Padayatchi N, Naidoo K. *The Changing Paradigm of Drug-Resistant Tuberculosis Treatment: Successes, Pitfalls, and Future Perspectives*. *Clin Microbiol Rev*. 2022 Dec 21;35(4):e0018019. doi: 10.1128/cmr.00180-19.
4. Singh V, Chibale K. *Strategies to Combat Multi-Drug Resistance in Tuberculosis*. *Acc Chem Res*. 2021 May 18;54(10):2361-2376. doi: 10.1021/acs.accounts.0c00878.
5. Del Gaudio A, Covello C, Di Vincenzo F, De Lucia SS, Mezza T, Nicoletti A, et al. *Drug-Induced Acute Pancreatitis in Adults: Focus on Antimicrobial and Antiviral Drugs, a Narrative Review*. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Sep 29;12(10):1495. doi: 10.3390/antibiotics12101495.
6. Gubergrits NB, Byelyayeva NV, Gomozova OA, Suprun OO, Zhdanyuk YI. *Clinical characteristics and diagnosis of drug-induced pancreatitis that occurred during pulmonary tuberculosis treatment*. *Herald of Pancreatic Club*. 2024;62(1):49-54. doi: 10.33149/vkp.2024.01.07.
7. Kehinde AO, Adaramoye O. *Biochemical changes in blood and tissues of rats following administration of anti-tuberculosis drugs*. *Afr J Biochem Res*. 2015;9(4):67-72. doi: 10.5897/AJBR2015.0827.
8. Lesnic E, Todoriko L, Semianiv I, Ghinda S. *The Role of Cell Mediated Immunity Deficiency in the Clinical Evolution of Patients with Tuberculosis Associated with HIV Infection*. *Tuberculosis, lung diseases, HIV infection*. 2023;4:16-23. doi: 10.30978/TB-2023-4-16.
9. Rekalova O, Panasyukova O, Matvienko Y, Zhadan V, Yasyr S. *Changes in immunological reactivity of patients with pulmonary tuberculosis and allergic and toxic-allergic reactions*. *Infusion & Chemotherapy*. 2022;3:35-41. doi: 10.32902/2663-0338-2022-3-35-41.
10. Sousa S, Rocha D, Silva JC, et al. *Comparing the cost-effectiveness of two screening strategies for latent tuberculosis infection in Portugal*. *Pulmonology*. 2021;27(6):493-499. doi: 10.1016/j.pulmoe.2021.04.002.
11. Todoriko LD, Petrenko VI, Shevchenko OS, Noreiko SB, Semianiv IO, Lesnic E. *Mycobacterium Tuberculosis Resistance — Stages of Drug Resistance Formation (Review)*. *Tuberculosis, lung diseases, HIV infection*. 2024;2:68-77. doi: 10.30978/TB2024-2-68.
12. Todoriko L, Crisan-Dabija R, Semianiv I, Shevchenko O, Ostrovskiy M, Yeremenchuk I, Pidverbetska O. *Multidrug-resistant tuberculosis and diabetes mellitus as a problem of modern medicine*. *Pneumologia*. *Sciendo*. 2021;70(1):26-33. doi: 10.2478/pneum-2022-0006.
13. Vašková J, Kočan L, Vaško L, Perjési P. *Glutathione-Related Enzymes and Proteins: A Review*. *Molecules*. 2023 Feb 2;28(3):1447. doi: 10.3390/molecules28031447.
14. Wang MG, Wu SQ, He JQ. *Efficacy of bedaquiline in the treatment of drug-resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis*. *BMC Infect Dis*. 2021;21(1):970. doi: 10.1186/s12879-021-06666-8.
15. Shastri MD, Shukla SD, Chong WC, Dua K, Peterson GM, Patel RP, et al. *Role of Oxidative Stress in the Pathology and Management of Human Tuberculosis*. *Oxid Med Cell Longev*. 2018 Oct 11;2018:7695364. doi: 10.1155/2018/7695364.
16. Navasardyan I, Yeganyan S, Nguyen H, Vaghashia P, Subbian S, Venketaraman V. *Role of Oxidative Stress in Tuberculosis Meningitis Infection in Diabetics*. *Biomedicines*. 2023 Sep 19;11(9):2568. doi: 10.3390/biomedicines11092568.
17. Qi C, Wang H, Liu Z, Yang H. *Oxidative Stress and Trace Elements in Pulmonary Tuberculosis Patients During 6 Months Anti-tuberculosis Treatment*. *Biol Trace Elem Res*. 2021 Apr;199(4):1259-1267. doi: 10.1007/s12011-020-02254-0.
18. Kachour N, Beever A, Owens J, Cao R, Kolloli A, Kumar R, et al. *Liposomal Glutathione Helps to Mitigate Mycobacterium tuberculosis Infection in the Lungs*. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Mar 30;11(4):673. doi: 10.3390/antiox11040673.
19. Nasiri MJ, Lutfy K, Venketaraman V. *Challenges of Multi-drug-Resistant Tuberculosis Meningitis: Current Treatments and the Role of Glutathione as an Adjunct Therapy*. *Vaccines (Basel)*. 2024 Dec 12;12(12):1397. doi: 10.3390/vaccines12121397.
20. Lapovets NE, Tkach OA, Platonova IL, Lapovets LE, Akimova VM. *Peculiarities of the immune status of patients with multidrug-re-*

sistant pulmonary tuberculosis after the use of treatment regimens with bedaquiline and linezolid. *Tuberculosis, lung diseases, HIV infection.* 2021;3:30-35. doi: 10.30978/TB-2021-3-30.

21. Vidhya R, Rathnakumar K, Balu V, Pugalendi KV. Oxidative stress, antioxidant status and lipid profile in pulmonary tuberculosis patients before and after anti-tubercular therapy. *Indian J Tuberc.* 2019 Jul;66(3):375-381. doi: 10.1016/j.ijtb.2018.11.002.

22. Xhardo E, Hysenbelli B, Telo S, Cikopana E. The impact of diabetes mellitus on outcomes of adult tuberculosis patients: a cross-sectional study. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2022;18(8):421-425. doi: 10.22141/2224-0721.18.8.2022.1219.

Received 30.10.2024

Revised 15.01.2025

Accepted 21.01.2025 ■

Information about authors

L.D. Todoriko, MD, DSc, Professor, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0117-6513>

Evelina Lesnic, PhD, Assistant Professor, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chişinău, the Republic of Moldova; <https://orcid.org/0000-0002-4259-0227>

I.O. Semianiv, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Phthysiology and Pulmonology, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; e-mail: igor_semianiv@bsmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-0340-0766>

V.I. Pankiv, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Prevention, Treatment of Diabetes and Its Complications, Ukrainian Scientific and Practical Centre of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9205-9530>

O.S. Shevchenko, MD, DSc, PhD, Professor, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-0117-6513>

T.I. Domanchuk, PhD, Associate Professor, Department of Social Medicine and Health Care Organization, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-1244-8702>

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. L.D. Todoriko — concept and design of the study, processing of material, writing the text, editing the text; E.V. Lesnic — concept and design of the study, collection of material, processing of material, writing the text, I.O. Semianiv — collection of material, processing of material, statistical processing of data; V.I. Pankiv — processing of material, editing the text; O.S. Shevchenko — concept and design of the study, processing of material, writing the text, editing the text; T.I. Domanchuk — processing of material, statistical processing of data.

Тодоріко Л.Д.¹, Lesnic E.V.², Сем'янів І.О.¹, Паньків В.І.³, Шевченко О.С.⁴, Доманчук Т.І.¹

¹ Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

² Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chişinău, the Republic of Moldova

³ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, м. Київ, Україна

⁴ Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Особливості тіол-дисульфідного обміну у хворих на цукровий діабет та туберкульоз легень

Резюме. *Актуальність.* Глутатіон (L-гамма-глутаміл-L-цистеїніл-глїцин, GSH) і ферменти глутатіонового циклу відіграють важливу роль в імунній відповіді на інфекцію *Mycobacterium tuberculosis*. **Мета:** оцінити основні особливості й відмінності тіол-дисульфідного обміну у хворих на медикаментозно-чутливий та мультирезистентний туберкульоз (ТБ), що розвинувся на тлі цукрового діабету (ЦД). **Матеріали та методи.** Проспективне дослідження типу «випадок — контроль» було проведено у 2018–2022 рр. і охоплювало 173 осіб із туберкульозом, розділених на 3 групи: першу (N = 54) — нові випадки медикаментозно-чутливого ТБ та ЦД, другу (N = 56) — нові випадки мультирезистентного ТБ та ЦД, третю (N = 63) — пацієнти без цукрового діабету з прогресуючим туберкульозом. Ці групи порівнювали з контрольною групою (36 практично здорових осіб). Дослідження проводились відповідно до національного протоколу надання медичної допомоги та стандартів біохімічної оцінки. **Результати.** У хворих на ТБ із ЦД відзначалося посилення антиоксидантного

статусу за біомаркерами, як-от загальний глутатіон, вільні –SH-групи, загальні –SH-групи, GST, SOD, CAT, GPO та GR, порівняно з пацієнтами із ТБ без діабету, що свідчить про зміщення балансу між оксидантами й антиоксидантами в бік оксидантів. Не було виявлено статистичної різниці при порівнянні біомаркерів системи глутатіону в осіб із резистентним та чутливим до медикаментів туберкульозом. **Висновки.** Антиоксидантний захист був більш ослабленим у хворих на цукровий діабет, із глибшим зниженням у групі мультирезистентного ТБ. У пацієнтів із ТБ без цукрового діабету рівні загального і відновленого глутатіону не відрізнялися порівняно зі здоровими особами, тоді як вільні –SH-групи, загальні –SH-групи, GST, SOD, CAT, GPO та GR були нижчими. Навіть біомаркери метаболізму глутатіону були нижчими в групі хворих на резистентний туберкульоз; статистичної різниці не досягнуто.

Ключові слова: цукровий діабет; туберкульоз; фармакорезистентність; антиоксидантна система

УДК 616.12-008.331.1:616.37-08:616.379.5-08

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1487>

Швед М.І., Ястремська І.О., Овсійчук Р.М., Мартинюк Л.П., Прокопович О.А., Кіцак Я.М.
Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Upstream-терапія реперфузійних порушень гемодинаміки, ритму і провідності у хворих на гострий інфаркт міокарда, що розвинувся на тлі цукрового діабету та метаболічного синдрому (друге повідомлення)

Резюме. Актуальність. У літературі недостатньо даних щодо механізмів впливу цукрового діабету 2-го типу (ЦД2) та метаболічного синдрому (МС) на частоту розвитку ускладнень у хворих на інфаркт міокарда (ІМ), а також не розроблено ефективних методів їх корекції. **Мета роботи:** оцінити частоту розвитку реперфузійних ускладнень та ефективність upstream-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з ЦД2 та МС шляхом включення в програму терапії курсу L-карнітину/L-аргініну та інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину. **Матеріали та методи.** Обстежено 38 хворих на гострий коронарний синдром (ГКС (STEMI)) на тлі ЦД2 та МС (основна дослідна група) та 38 хворих на ГКС (STEMI) без ЦД2 і МС (група порівняння). Окрім загальноклінічних методів, проводили детальне лабораторне та інструментальне обстеження: біохімічний аналіз крові, визначення рівнів глюкози, інсуліну, індексу НОМА-IR, ліпідограми, коагулограми, креатинфосфокінази (КФК-МВ), тропоніну Т, ЕКГ, трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) та коронарну ангіографію (КАГ). Ризик внутрішньогоспітальної летальності прогнозували за шкалою GRACE. Усім пацієнтам з ГКС (STEMI) проведено ургентну КАГ з подальшою балонною ангіопластикою та стентуванням інфаркт-залежної вінцевої артерії, а також проводили стандартну медикаментозну терапію згідно з чинним протоколом МОЗ та додатково призначали хворим дослідної групи дапагліфлозин по 10 мг/добу і 5 внутрішньовенних вливань L-аргінін-L-карнітинової суміші (відповідно 4,2 та 2,0 г) в 100 мл розчинника. **Результати.** На ГКС (STEMI) на тлі ЦД2 та МС вірогідно частіше хворіють чоловіки середнього віку. Розвиток STEMI асоціювався з наявністю коморбідних станів: артеріальної гіпертензії, ЦД2 та МС, хронічної хвороби нирок та комбінованих факторів ризику ІХС. Тяжкість клінічного стану хворих була зумовлена гострою серцевою недостатністю (ГСН) III–IV ст. та наявністю таких життєзагрозливих ускладнень гострого періоду ІМ, як шлуночкові порушення ритму (у 45,3 %) та провідності (у 23,8 %), набряк легень (у 17,3 %), гостра аневризма лівого шлуночка (у 13,3 %). Компенсація вуглеводного обміну у коморбідних хворих на ІМ у поєднанні з ЦД2 та МС за допомогою дапагліфлозину супроводжувалась вірогідним зниженням частоти життєзагрозливих ускладнень ІМ: частота порушень ритму у хворих дослідної групи знизилася з 87,5 до 50,0 %, ГСН за Killip II–III ФК — з 70,0 до 12,5 %, що було вірогідно порівняно з групою контролю. Додавання до складу протокольної програми терапії курсу парентерального застосування L-аргініну (4,2 г/д) та L-карнітину (2,0 г/д) сприяло зменшенню постінфарктного ремоделювання серця та зростанню фракції викиду (на 7 %). У такій ситуації цитопротекторна терапія на фоні лікування інгібітором НЗКТГ-2 дапагліфлозином виступає як патогенетична upstream-терапія. **Висновки.** У хворих з ГКС (STEMI) на тлі ЦД2 та МС у вихідному стані спостерігаються гіперглікемія, інсулінорезистентність та виражені порушення морфофункціональних параметрів серця з його систолічно-діастолічною дисфункцією, які є тригерами ускладненого перебігу цієї патології, з розвитком синдрому серцевої недостатності та порушень ритму

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Міжнародний ендокринологічний журнал»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

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

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

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

і провідності. Застосування комплексного лікування з включенням L-карнітину та L-аргініну на фоні терапії інгібітором SGLT2 дапагліфлозином як *upstream*-терапії сприяє відновленню чутливості тканин до інсуліну, поліпшенню вуглеводного обміну, приводить до поліпшення параметрів центральної кардіогемодинаміки, що супроводжується вірогідним зменшенням частоти розвитку та вираженості гострої лівошлуночкової недостатності та життєзагрозливих реперфузійних аритмій.

Ключові слова: гострий коронарний синдром; цукровий діабет; метаболічний синдром; інсулінорезистентність; серцева недостатність; аритмії та блокади; L-карнітин/L-аргінін; інгібітор SGLT2 дапагліфлозин

Вступ

В Україні за останні 30 років поширеність серцево-судинних захворювань серед дорослого населення підвищилася в 3,5 раза, зростання рівня смертності за останнє десятиліття від ішемічної хвороби серця (ІХС) становить 16,2 %, від інфаркту міокарда (ІМ) — 13,9 % [1, 2]. Причиною негативних медико-демографічних тенденцій може бути значне поширення як факторів ризику (ФР) ІХС [3, 4], так і коморбідності [5].

Особливе місце у хворих на ІМ займають такі значно поширені патологічні коморбідні стани, як метаболічний синдром (МС) та цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) [6, 7], які мають спільні фактори ризику та прогресування: неправильне харчування, порушення ліпідного обміну (дис- та гіперліпідемія), гіперглікемія та інсулінорезистентність (ІР), ожиріння, артеріальна гіпертензія, гіподинамія [8] — і часто є послідовними стадіями одного патологічного процесу.

Доведено, що гіперінсулінемія та інсулінорезистентність індукують порушення різних ланок системи гемостазу — тромбоцитарну, судинну та плазмову, які можуть збільшити ризик розвитку ІМ, а посилений при цьому розпад жирів призводить до того, що окиснені жирні кислоти стають єдиним джерелом енергії для кардіоміоцитів [9, 10], що підвищує потреби міокарда в кисні, інгібує кальцієву і калієву аденозинтрифосфатазу, змінює роботу кальцієвих каналів, знижує рівень АТФ у міокарді, сприяє розвитку серцевої недостатності та збільшує ризик злоякісних шлуночкових аритмій і відповідно летальних наслідків у період гострого ІМ [11, 12].

На сучасному етапі основними принципами лікування гострого ІМ є: а) відкриття інфаркт-залежної коронарної артерії; б) медикаментозна підтримка для запобігання розвитку ускладнень ІМ [13]. Разом з тим зараз не розроблено тактики ведення коморбідних хворих при розвитку ГКС на тлі ЦД2 та/або МС, хоча добре відомо, що глікемічний контроль суттєво впливає на клінічні та ангіографічні результати ревазуляризації міокарда у пацієнтів з ЦД2. Так, у багатьох рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) показано зв'язок періопераційної гіперглікемії та підвищеного рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень при ендоваскулярній ревазуляризації міокарда [14, 15].

При виборі антигіперглікемізуючого препарату при ЦД2 дотримуються вимог не лише нормалізації глікемії, але й поліпшення прогнозу щодо кардіоваскулярних ускладнень [16]. Результати плацебо-контрольованих РКД із застосуванням інгібіторів натрійзалежного переносника глюкози 2-го типу (НЗКТГ-2) показали їх можливість поліпшувати серцево-судинний прогноз

у пацієнтів з ЦД2 [17–19]. У дослідженні EMPA-REGOUTCOME [20] інгібітор НЗКТГ-2 емпагліфлозин знижував частоту виникнення випадків нефатального ІМ, інсульту на 14 %, серцево-судинної смерті — на 38 % і загальної смертності — на 32 %. Окрім того, у групі емпагліфлозину значно знижувалась частота госпіталізацій з приводу хронічної серцевої недостатності (ХСН) на 35 %, а розходження кривих виживання Каплана — Майєра між групами емпагліфлозину і плацебо настало вже через 3 місяці лікування. На сьогодні дапагліфлозин — єдиний препарат з групи інгібіторів НЗКТГ-2, що рекомендований для призначення пацієнтам з ХСН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) з наявністю або відсутністю ЦД [21, 22].

Разом з тим у літературі нині недостатньо даних щодо впливу ЦД2 та МС на частоту розвитку ускладнень у коморбідних хворих у гострому періоді ІМ, а також не розроблено ефективних методів корекції таких життєво небезпечних ускладнень ІМ, як реперфузійні серцева недостатність та шлуночкові аритмії, які суттєво ускладнюють перебіг хвороби та часто призводять до несприятливого прогнозу в ранньому і віддаленому періодах.

Мета роботи: оцінити частоту розвитку таких реперфузійних ускладнень, як зниження скоротливої здатності міокарда, порушень ритму і провідності та ефективність *upstream*-терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом і метаболічним синдромом шляхом додавання до складу протокольної програми терапії курсу парентерального застосування L-карнітину/L-аргініну та інгібітору НЗКТГ-2 дапагліфлозину.

Матеріали та методи

Дослідження проведено як відкрите, контрольоване, порівняльне, у паралельних групах і базується на обстеженні 76 пацієнтів (38 хворих із ГКС з елевацією сегмента ST (STEMI) на тлі ЦД2 та МС (I, основна група) та 38 хворих на ГКС (STEMI) без ЦД2 і МС (II, група порівняння)). Діагноз ГКС верифікували відповідно до рекомендацій уніфікованого протоколу МОЗ України [23] та ESC [24].

Підтвердження діагнозу ЦД2 проводили за допомогою клініко-лабораторних та інструментальних методів обстеження згідно з міжнародними настановами (Американська діабетична асоціація та Міжнародна діабетична федерація). Рівень глюкози в плазмі крові (HbA1c) визначали глюкозооксидазним методом за допомогою аналізатора Bisensline (Німеччина), інсуліну — хемілюмінесцентним методом (аналізатор Access2, США), наявність ІР оцінювали за індексом НОМА-ІР, а ступінь її вираженості — за величиною коефіцієнта ІР

за F. Саго. Критеріями наявності ІР вважали значення НОМА-ІР понад 2,77, індексу Саго менше за 0,33, тобто чим вищий індекс НОМА-ІР та нижчий індекс Саго, тим нижча чутливість тканин до інсуліну і вища ІР.

Окрім загальноклінічних, лабораторних та інструментальних методів [25], додатково проводили коронарорентрикулографію [26] та визначали параметри інтракардіальної гемодинаміки методом трансторакальної ЕхоКГ (Canon Aplio 400 із секторальним датчиком) у М-, В- та доплерівському режимах [27] для оцінки стану внутрішньосерцевої гемодинаміки, типу структурно-геометричного ремоделювання серця та варіанта дисфункції міокарда. Для визначення тактики лікування в усіх пацієнтів оцінювали ризик внутрішньогоспітальної летальності та 6-місячної смертності за шкалою GRACE [28].

Пацієнтам основної групи з гострим ІМ на тлі ЦД2 і МС проведено ургентну коронарографію з наступною балонною ангіопластиком та стентуванням інфарктзалежної коронарної артерії, а також проводили стандартну медикаментозну терапію згідно з протоколом МОЗ України та додатково призначали інгібітор НЗКТГ-2 дапагліфлосин по 10 мг/добу і 5 внутрішньовенних вливань L-аргінін-L-карнітинової суміші (відповідно 4,2 та 2,0 г) в 100 мл розчинника. Хворі групи порівняння отримували лише протокольне лікування.

Статистичне опрацювання показників проводили варіаційно-статистичними методами аналізу, що здійснено за допомогою персонального комп'ютера Intel (R) Celeron (R) CPU 2.60 GHz та прикладної програми для роботи з електронними таблицями Microsoft Excel 2010 в середовищі Windows XP Professional (США, 2009). Вибірки перевіряли на нормальність розподілу даних за тестом Шапіро — Уїлка, застосовували параметричні (t-тест, критерій Стьюдента) чи непараметричні (U-тест Манна — Уїтні) методи. Для оцінки зв'язку між ознаками визначали коефіцієнт кореляції (r) та критерій вірогідності за методом Пірсона [29].

Результати

Як було висвітлено в попередньому нашому повідомленні [30], особливістю клінічного перебігу ГКС (STEMI) у коморбідних хворих був вірогідно частіший розвиток цієї патології у хворих на ЦД2 та МС молодшого віку, тоді як у пацієнтів без ЦД2 і МС загострення коронарної хвороби найчастіше реєстрували у віці понад 60 років (16,0 vs 39,5 %) (різниця між групами за критерієм χ^2 високовірогідна, $p < 0,001$).

Найчастішими коморбідними станами, які могли суттєво впливати на перебіг основного захворювання, були у хворих основної групи — артеріальна гіпертензія (у 94,7 %) та ЦД2 і МС з надлишковою масою тіла або ожирінням (у 85,4 %) проти відповідно 65,8 та 31,6 % у хворих групи порівняння. Рідше в числі коморбідної патології траплялися хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) (29,3 та 17,9 %) та хвороби нирок (30,7 та 17,9 %).

Найбільш поширеними факторами ризику ІХС в обстежених пацієнтів обох груп були дисліпідемія (96,0 vs 71,1 %) та часте щоденне куріння (у 34,7 % пацієнтів

І групи та у 47,4 % осіб II групи), частота яких вірогідно вища у пацієнтів основної групи ($p < 0,05$). Суттєво частіше діагностували поєднання двох і більше ФР у коморбідних пацієнтів (89,3 проти 36,7 %) ($p < 0,05$).

Результати скринінгового аналізу показників вуглеводного обміну (HbA1c) показали, що у пацієнтів з ГКС (STEMI) в поєднанні з ЦД2 рівень HbA1c становив $8,35 \pm 0,08$ %, а в осіб з ізольованим ГКС (STEMI) — $7,18 \pm 0,23$ % ($p < 0,05$), що свідчило про недостатній контроль компенсації гіперглікемії у хворих з ГКС (STEMI) на тлі ЦД2 та МС. У коморбідних хворих відзначалися значно вищі показники ІР, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням. Так, у хворих на ГКС (STEMI) обох дослідних груп при нормальній масі тіла індекс НОМА-ІР становив 9,8 (6,8–12,5), у хворих з надлишковою масою тіла — 17,1 (15,6–18,2), а в пацієнтів з ожирінням — 22,5 (21,9–23,6), що було вірогідно вище, ніж у контролі — 6,7 (5,1–9,2), і обґрунтовувало необхідність нормалізації гіперглікемії та ІР у цих коморбідних хворих.

Окрім впливу коморбідності на розвиток досліджуваних ускладнень, STEMI в обстежених хворих асоціювався з терміном проведення перкутанного коронарного втручання, який у пацієнтів основної групи становив у середньому $9,32 \pm 1,24$ години з моменту появи ангінозного синдрому, а у хворих групи порівняння — $6,16 \pm 1,32$ години. При цьому реперфузійні ускладнення вірогідно частіше розвивалися у хворих на ГКС (STEMI) у поєднанні з ЦД2 та МС. Так, оцінюючи ранній період ГКС (STEMI), відзначимо, що у 10,7 % коморбідних хворих з ГКС на тлі ЦД2 і МС та у 52,6 % з ізольованим ГКС спостерігалася гостра серцева недостатність класу I за Killip, відповідно у 22,7 та 26,3 % діагностували клас II за Killip, у 49,3 та 15,8 % — Killip III і в 17,3 та 5,3 % — Killip IV.

Тобто у коморбідних пацієнтів відзначається суттєво тяжчий клінічний перебіг ГКС за класом ГСН. У пацієнтів цієї групи досить часто (у 17,3 % випадків) діагностували синдром подовженого/вкороченого інтервалу QT, з яким більшість дослідників пов'язують високу частоту розвитку життєзагрозливих шлуночкових аритмій. Гострий тромбоз стента розвинувся у двох хворих із супутнім ЦД2 та МС. Загалом у пацієнтів основної групи кількість ускладнень була в 2,4 раза вищою, ніж у групі хворих з ізольованим ГКС (STEMI).

Результати вихідного ЕхоКГ-дослідження пацієнтів (табл. 1) свідчать, що показники в основній групі хворих суттєво відрізняються від аналогічних у здорових людей і в групі хворих з ізольованим ГКС (STEMI). Спостерігається вірогідне зростання індексу маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ) та його об'єму за рахунок збільшення діастолічних і систолічних розмірів, що свідчить про гіпертрофію ЛШ та його ремоделювання. Наслідком цих процесів стало суттєве порушення систолодіастолічної функції серця в обстежених груп хворих, а отримані вірогідні відмінності результатів кардіогемодинаміки між досліджуваними групами хворих з ГКС (STEMI) на тлі ЦД2 і МС та без них обґрунтовують доцільність відповідної медикаментозної корекції у коморбідних хворих з ГКС (STEMI).

Таблиця 1. Показники ехокардіограми в обстежених групах хворих із ГКС на тлі ЦД2 та МС ($M \pm m$)

Показники	Основна група (ГКС (STEMI) + ЦД2 та МС), n = 38	Група порівняння (ГКС (STEMI) без ЦД2 і МС), n = 38	P
ТЗСлш, см	1,14 ± 0,04	1,09 ± 0,04	> 0,05
ТМШП, см	1,19 ± 0,06	1,10 ± 0,07	> 0,05
ІММЛШ, г/м ²	172,4 ± 5,1	151,3 ± 4,7	< 0,05
КДОлш, мл	161,6 ± 1,3	147,5 ± 1,4	< 0,05
КСОлш, мл	98,7 ± 2,6	81,3 ± 2,7	< 0,05
IVRT, мс	80,6 ± 1,3	84,7 ± 1,2	< 0,05
DT, мс	168,3 ± 4,1	193,9 ± 4,2	< 0,05
E, см/с	56,8 ± 1,7	50,4 ± 1,4	< 0,05
A, см/с	43,3 ± 1,1	35,6 ± 1,2	< 0,05
E/A	1,28 ± 0,04	1,41 ± 0,03	< 0,05
ФВ, %	47,6 ± 0,5	53,1 ± 0,4	< 0,05

Порушення ритму і провідності серця діагностували у 37 (97,4 %) обстежених хворих основної групи та у 27 (71,1 %) пацієнтів групи порівняння (табл. 2). Найчастіше реєстрували шлуночкові або суправентрикулярні екстрасистоли (відповідно у 65 (86,7 %) хворих I групи і у 19 (67,9 %) — II групи), пароксизми фібриляції передсердь (у 22 (29,3 %) і 4 (14,3 %)), шлуночкову тахікардію (у 12 (16,0 %) і 1 (3,6 %)), блокади різного ступеня та локалізації (відповідно у 32 (42,7 %) пацієнтів основної групи і 6 (21,4 %) — групи порівняння). Встановлено пряму помірну залежність частоти та тяжкості порушень ритму і провідності від величини площі (об'єму) міокардіального некрозу, визначених за величиною елевації сегмента ST, підвищення рівнів креатинінфосфокінази та тропоніну T у плазмі крові ($r = 0,247-0,409$). Разом з тим вірогідної різниці в силі кореляційних зв'язків між хворими обстежених груп не виявлено.

Таким чином, на ГКС (STEMI) на тлі ЦД2 та МС суттєво частіше (у 84 % випадків) хворіють чоловіки середнього віку (до 60 років), для яких характерна часта наявність коморбідних станів: артеріальної гіпертензії, ЦД2 і метаболічного синдрому, хронічної хвороби нирок, ХОЗЛ — у 29,3 % і таких комбінацій ФР ІХС, як атерогенна дисліпідемія, куріння тютюну та обтяжена спадковість щодо ІХС та ЦД2 і МС. Тяжкість клінічного стану хворих була зумовлена ГСН III–IV ст. та такими життєзагрозливими ускладненнями гострого періоду ІМ, як шлуночкові порушення ритму і провідності та набряк легень.

Після проведеного лікування індекс НОМА-IR знижувався у пацієнтів усіх досліджуваних груп. Так, у хворих на ІМ групи I НОМА-IR знизився в 1,24 раза при нормальній масі тіла та в 1,55 раза — при надлишкової масі тіла. У пацієнтів II групи при додатковому призначенні L-карнітин-L-аргінінового комплексу індекс НОМА-IR знизився в 1,42 раза при нормальній масі тіла та в 1,74 раза — при надлишкової масі тіла. У пацієнтів з додатковим призначенням дапагліфлозину НОМА-IR знизився в 1,98 раза при нормальній масі тіла та у 2,35 раза — при надлишкової масі тіла. Водночас у хворих на ІМ в поєднанні з ЦД2 та МС, які приймали дапагліфло-

Таблиця 2. Частота порушень серцевого ритму у хворих на ГКС (STEMI) дослідної та контрольної груп, %

Тип порушень ритму та провідності		Дослідна група, n = 38	Група контролю, n = 38
Синусна брадикардія	1	26,2	19,4
	2	8,6	15,4
Синусна тахікардія	1	49,5	48,6
	2	13,5*	46,9
Суправентрикулярна екстрасистолія	1	60,2	61,5
	2	10,8*	53,1
Шлуночкова екстрасистолія	1	42,5	40,5
	2	5,4*	31,25
Атріовентрикулярна блокада 1-го ступеня	1	17,2	17,5
	2	2,7	15,6
Атріовентрикулярна блокада 2-го ступеня	1	15,0	15,5
	2	2,7	12,5
Атріовентрикулярна блокада 3-го ступеня	1	10,5	12,5
	2	0,0*	8,7
Блокада лівої ніжки пучка Гіса	1	8,8	7,0
	2	2,7*	5,0
Блокада правої ніжки пучка Гіса	1	16,5	14,0
	2	8,1	12,5
Суправентрикулярна тахікардія	1	6,5	11,5
	2	0,0	9,4
Шлуночкова тахікардія	1	5,0	7,5
	2	0,0	6,25
Фібриляція шлуночків	1	5,5	8,25
	2	0,0	6,25

Примітки: 1, 2 — відповідно показники до та після лікування; * — різниця порівняно з групою контролю вірогідна ($p < 0,05$); дані, виділені жирним шрифтом, відрізняються від даних до лікування ($p < 0,05$).

зин, статистично суттєво знижувався рівень інсуліну в крові (на 40,54 %, $p < 0,05$).

Варто також зазначити, що медикаментозна компенсація вуглеводного обміну у коморбідних хворих на ІМ в поєднанні з ЦД2 та МС за допомогою дапагліфлозину супроводжувалась вірогідним зниженням частоти життєзагрозливих ускладнень гострого періоду ІМ. Так, частота порушень ритму і провідності у хворих дослідної групи в процесі комплексного лікування ГКС методом черезшкірного коронарного втручання і ЦД2 типу дапагліфлозином знизилась з 87,5 до 50,0 %, ГСН II–III ФК за Killip — з 70,0 до 12,5 %, що було вірогідно порівняно з групою контролю.

Обговорення

Таким чином, у хворих на ІМ в поєднанні з МС та ЦД2 розвивається порушення вуглеводного обміну, що проявляється гіперглікемією та ІР.

Саме наявність ІР та порушень вуглеводного обміну сприяла посиленню розвитку розладів систолодіастолічної функції міокарда та збільшенню частоти розвитку життєзагрозливих ускладнень у хворих на ГКС (ІМ). Тому діагностика у вихідному стані у хворих на ГКС (ІМ) виражених порушень морфофункціональних параметрів серця, післяінфарктного ремоделювання з розвитком систолодіастолічної дисфункції, які зберігались безпосередньо після ургентного черезшкірного коронарного втручання, стала обґрунтуванням для включення в склад протокольної програми терапії курсу парентерального застосування L-аргініну (4,2 г/д) та L-карнітину (2,0 г/д), що сприяло зменшенню постінфарктного ремоделювання серця та зростанню ФВ (на 7 %).

Одночасно з поліпшенням скоротливої функції серця у хворих на ІМ в ранньому періоді вірогідно знижувалась частота розвитку таких порушень ритму і провідності, як синусна тахікардія зі зникненням синусної аритмії, атріовентрикулярна блокада високого ступеня, суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистоля, які можуть бути предикторами розвитку шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків або асистолії серця.

Вірогідний позитивний результат щодо впливу запропонованого цитопротекторного лікування на зниження частоти і вираженості аритмій у ранньому періоді ІМ (ГКС), зокрема реперфузійних аритмій, на нашу думку, досягнуто саме через кардіометаболічний вплив L-карнітину, який поліпшує енергетичний обмін в кардіоміоцитах, обмежує зону некрозу міокарда, запобігаючи ремоделюванню камер серця [31], знижує рівень оксидативного стресу шляхом модуляції співвідношення КоА/КоА-SH, що асимілює масив вільнорадикальних сполук в органелах та запобігає накопиченню в цитоплазмі кардіоміоцитів ефірів жирних кислот, які можуть призводити до виникнення фатальних шлуночкових аритмій [32, 33]. У такій ситуації цитопротекторна терапія на тлі лікування інгібітором НЗКТГ-2 дапагліфлозином виступає як патогенетична upstream-терапія.

Висновки

У коморбідних хворих з ГКС (STEMI) на тлі ЦД2 та метаболічного синдрому у вихідному стані спостеріга-

ються гіперглікемія, інсулінорезистентність та виражені порушення морфофункціональних параметрів серця з порушенням систолічно-діастолічної функції і розвитком синдрому серцевої недостатності, які є тригерами розвитку ускладненого перебігу цієї патології, зокрема порушень ритму і провідності.

У цих коморбідних пацієнтів вірогідно зростає ризик виникнення таких прогностично несприятливих порушень ритму, як синусна тахікардія зі зникненням синусної аритмії, атріовентрикулярні блокади високого ступеня, суправентрикулярна та шлуночкова екстрасистоля, які можуть бути предикторами розвитку шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків або асистолії серця.

Застосування комплексного лікування з включенням L-карнітину та L-аргініну на тлі терапії інгібітором НЗКТГ-2 дапагліфлозином як upstream-терапії сприяє відновленню чутливості тканин до інсуліну, поліпшенню вуглеводного обміну, приводить до вірогідного поліпшення параметрів центральної кардіогемодинаміки, що супроводжується суттєвим ($p < 0,05$) зменшенням частоти розвитку та вираженості гострої лівошлуночкової недостатності та життєзагрозливих реперфузійних аритмій у ранньому післяінфарктному періоді.

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

Список літератури

1. Ivanyuk AV, Orlova NM. Ischemic heart disease among the population of working age in Kyiv region: statistical analysis of the modern epidemiological situation. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2020;24(4):694-9. doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24\(4\)-24](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2020-24(4)-24).
2. Gach O, El HZ, Lancellotti P. Acute coronary syndrome. *Rev Med Liege*. 2018 May;73(5-6):243-250. In French. PMID: 29926562.
3. Сіренко Ю.М. Стан проблеми серцево-судинної захворюваності та смертності в Україні. *Ліки України*. 2022. 2(258). 11-14. [https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2\(258\).264084](https://doi.org/10.37987/1997-9894.2022.2(258).264084).
4. Shved M, Yastremska I, Kuchmiy V, Ovsyichuk R. ST-elevation myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. Influence of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(1):11-17. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1352>.
5. Daryabor G, Atashzar MR, Kabelitz D, Meri S, Kalantar K. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System. *Front Immunol*. 2020;11:1582. doi: 10.3389/fimmu.2020.01582.
6. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018 May;34(5):575-584. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
7. Shved M, Yastremska I, Ovsyichuk R. Correction of changes in lipid metabolism and redox system in patients with STEMI in the setting of insulin resistance. *Scientific and Practical Journal*. 2023 Apr. 12 [cited 2025 Jan. 18];25(1):77-82. DOI: 10.21802/artm.2023.1.25.77.
8. Daryabor G, Kabelitz D, Kalantar K. An update on immune dysregulation in obesity-related insulin resistance. *Scand J Immunol*. 2019;89:12747. DOI: 10.1111/sji.12747.

9. Fahed M, Abou Jaoudeh MG, Merhi S, Mosleh JMB, Ghadieh R, Al Hayek S, El Hayek Fares JE. Evaluation of risk factors for insulin resistance: a cross sectional study among employees at a private university in Lebanon. *BMC Endocr Disord*. 2020 Jun 10;20(1):85. doi: 10.1186/s12902-020-00558-9.
10. Chia CW, Egan JM, Ferrucci L. Age-Related Changes in Glucose Metabolism, Hyperglycemia, and Cardiovascular Risk. *Circ Res*. 2018 Sep 14;123(7):886-904. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.312806.
11. Okadome Y, Morinaga J, Fukami H, Hori K, Ito T, Sato M, et al. Hyperglycemia and Thrombocytopenia — Combinatorially Increase the Risk of Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction Undergoing Veno-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Circ Rep*. 2021 Oct 27;3(12):707-715. doi: 10.1253/circrep.
12. Shved MI, Yastremska IO, Martynyuk LP, Yastremska SO, Dobrianskyi TO. Management of central hemodynamic and endothelial function disturbances in patients with myocardial infarction combined with metabolic syndrome. *Pol Merkur Lekarski*. 2021 Oct 22;49(293):325-328. PMID: 34800016.
13. Koval SM, Yushko KO, Snihorska IO, Starchenko TG, Pankiv VI, Lytvynova OM, Mysnychenko OV. Relations of angiotensin-(1-7) with hemodynamic and cardiac structural and functional parameters in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Arterial Hypertension*. 2019;23(3):183-189. DOI: 10.5603/AH.a2019.0012.
14. Zheng J, Cheng J, Wang T, Zhang Q, Xiao X. Does HbA1c Level Have Clinical Implications in Diabetic Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:1537213. doi: 10.1155/2017/1537213.
15. Chen Y, Zhang H, Hou X, Li X, Qian X, Feng X, et al. Glycemic control and risk factors for in-hospital mortality and vascular complications after coronary artery bypass grafting in patients with and without preexisting diabetes. *J Diabetes*. 2021 Mar;13(3):232-242. doi: 10.1111/1753-0407.13108.
16. Pankiv V. Glucocentric and cardiocentric approaches to achieving type 2 diabetes compensation. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(5):344-348. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.5.2023.1297>.
17. Li S, Vandvik PO, Lytvyn L, et al. SGLT-2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists for adults with type 2 diabetes: a clinical practice guideline [published correction appears in *BMJ*. 2022 Apr 28;377:o1080]. *BMJ*. 2021;373:n1091. doi: 10.1136/bmj.n1091.
18. Manioui C, Karagiannis T, Kakotrichi P, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1857-1868. doi: 10.1111/dom.14108.
19. Posch MG, Walther N, Ferrannini E, et al. Metabolic, Intestinal, and Cardiovascular Effects of Sotagliflozin Compared with Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind Study. *Diabetes Care*. 2022;45(9):2118-2126. doi: 10.2337/dc21-2166.
20. Inzucchi SE, Khunti K, Fitchett DH, Wanner C, Mattheus M, George JT, et al. Cardiovascular Benefit of Empagliflozin Across the Spectrum of Cardiovascular Risk Factor Control in the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Sep 1;105(9):3025-35. doi: 10.1210/clinem/dgaa321.
21. Nessler J. Dapagliflozin in the treatment of patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction — practical approach. *Postepy Kardiol Interwencyjnej*. 2021 Jun;17(2):135-140. doi: 10.5114/aic.2021.107491.
22. Das US, Paul A, Banerjee S. SGLT2 inhibitors in heart failure with reduced ejection fraction. *Egypt Heart J*. 2021 Oct 24;73(1):93. doi: 10.1186/s43044-021-00218-w.
23. Unified Clinical Protocol for emergency, primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and cardiac rehabilitation “Acute coronary syndrome with ST segment elevation”. September 4, 2021, Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1936.
24. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
25. Gonskyi Ya I. Biological chemistry: Laboratory practice. Ternopil: Ukrmedknyga. 2001. 288.
26. American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force; American Society of Echocardiography; American Heart Association; ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(3):229-267. doi: 10.1016/j.echo.2010.12.008.
27. Shved M, Dobrianskyi T, Yastremska I, Heriak S, Liakhovych R, Kitsak Ya, Kyrychok I. Treatment-Induced Changes in the Quality of Life of Patients with Myocardial Infarction Combined with Comorbid Critical Ischemia of Lower Extremities. *Journal of International Dental and Medical Research*. 2022;15(3):1113-1121.
28. GUSTO investigators. An international randomized trial comparing four thrombolytic strategies for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993 Sep 2;329(10):673-82. doi: 10.1056/NEJM199309023291001. PMID: 8204123.
29. DiNicolantonio JJ, Lavie CJ, Fares H, Menezes AR, O’Keefe JH. L-carnitine in the secondary prevention of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2013 Jun;88(6):544-51. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.02.007. Epub 2013 Apr 15. PMID: 23597877.
30. Shved M, Yastremska I, Levytska L, Kuchmiy V, Prokopovych O, Kitsak Y, Liakhovych R. Clinical portrait of a patient with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus: a novel strategy for the diagnosis, prognosis and treatment. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(7):504-510. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1449>.
31. Wang ZY, Liu YY, Liu GH, Lu HB, Mao CY. L-Carnitine and heart disease. *Life Sci*. 2018 Feb 1;194:88-97. doi: 10.1016/j.lfs.2017.12.015. Epub 2017 Dec 11. PMID: 29241711.
32. Colonna P, Iliceto S. Myocardial infarction and left ventricular remodeling: results of the CEDIM trial. *Carnitine Ecocardiografia Digitalizzata Infarto Miocardico*. *Am Heart J*. 2000 Feb;139(2 Pt 3):S124-30. doi: 10.1067/mhj.2000.103918. PMID: 10650326.
33. George J, Shmuel SB, Roth A, Herz I, Izraelov S, Deutsch V, et al. L-arginine attenuates lymphocyte activation and anti-oxidized LDL antibody levels in patients undergoing angioplasty. *Atherosclerosis*. 2004 Jun;174(2):323-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2004.01.025. PMID: 15136062.

Отримано/Received 25.11.2024

Рецензовано/Revised 20.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 23.01.2025 ■

Information about authors

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

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

Roman Ovsyichuk, PhD student, Department of Emergency Medical Care, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: ovsyichuk@ukr.net; <https://orcid.org/0000-0003-4570-3618>

Larysa Martyniuk, PhD, Associate Professor at the Department of Emergency Medical Care, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: martyniuk@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8098-0421>

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

Yaroslav Kitsak, PhD, Associate professor of the Department of emergency and simulation medicine, Medical Faculty, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: kitsak@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1644-2674>

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

Information about funding. The authors guarantee that they have not received any remuneration in any form that could influence the results of the work.

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

M.I. Shved, I.O. Yastremka, R.M. Ovsyichuk, L.P. Martyniuk, O.A. Prokopovych, Ya.M. Kitsak
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

Upstream therapy of reperfusion disorders of hemodynamics, rhythm and conduction in patients with acute myocardial infarction with diabetes mellitus and metabolic syndrome (second message)

Abstract. Background. There is a lack of scientific data on the mechanisms of influence of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolic syndrome (MS) on the incidence of complications in patients with myocardial infarction; no effective methods of their correction have been developed. The purpose of the study was to evaluate the incidence of reperfusion complications and the effectiveness of upstream therapy in patients with acute myocardial infarction combined with T2DM and MS by including L-carnitine/L-arginine and dapagliflozin, a sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitor, in the treatment program. **Materials and methods.** We examined 38 patients with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) on the background of T2DM and MS (study group) and 38 patients with STEMI without T2DM and MS (control group). In addition to the use of general clinical methods, detailed laboratory and instrumental examinations were performed: biochemical blood tests, evaluation of glucose, insulin, HOMA-IR, lipidogram, coagulogram, creatine kinase-MB, troponin T, electrocardiography, transthoracic echocardiography and coronary angiography. The risk of in-hospital mortality was predicted by the GRACE score. All patients with STEMI underwent urgent coronary angiography with subsequent balloon angioplasty and the infarct-dependent internal carotid artery stenting, as well as standard drug therapy according to the Ministry of Health protocol and were additionally prescribed dapagliflozin 10 mg/day and 5 intravenous infusions of L-arginine-L-carnitine mixture (4.2 and 2.0 g, respectively) in 100 ml of solvent. **Results.** STEMI on the background of T2DM and MS is significantly more common in middle-aged men. The development of STEMI was associated with the presence of comorbid conditions: hypertension, T2DM and MS, chronic kidney disease, and combined risk factors for coronary heart disease. The severity of the patient's clinical condition was due to congestive heart failure III–IV and the presence of life-threatening

complications of the acute period of myocardial infarction such as ventricular arrhythmias (45.3 %), conduction disorders (23.8 %), pulmonary edema (17.3 %), and acute left ventricular aneurysm (13.3 %). Compensation of carbohydrate metabolism in patients with myocardial infarction combined with T2DM and MS using dapagliflozin was accompanied by a significant reduction in the incidence of life-threatening complications: the incidence of rhythm disturbances in patients of the study group decreased from 87.5 to 50.0 %, heart failure (Killip class II–III) — from 70.0 to 12.5 %, which was significant compared with the control group. The inclusion of parenteral arginine (4.2 g/day) and L-carnitine (2.0 g/day) in the protocol therapy program contributed to a decrease in postinfarction cardiac remodeling and an increase in ejection fraction by 7 %. In this situation, cytoprotective therapy against the background of treatment with the SGLT2 inhibitor dapagliflozin acts as a pathogenetic upstream therapy. **Conclusions.** In patients with STEMI combined with T2DM and MS, hyperglycemia, insulin resistance and severe abnormalities of morphological and functional parameters of the heart with its systolic-diastolic dysfunction are observed at baseline, which are triggers of the complicated course of this pathology, with the development of heart failure syndrome, rhythm and conduction disorders. The comprehensive treatment with the inclusion of L-carnitine and L-arginine against the background of using the SGLT2 inhibitor dapagliflozin as upstream therapy helps restore tissue sensitivity to insulin, improve carbohydrate metabolism, central cardiovascular hemodynamics that is accompanied by a significant reduction in the frequency and severity of acute left ventricular failure and life-threatening reperfusion arrhythmias.

Keywords: acute coronary syndrome; diabetes mellitus; metabolic syndrome; insulin resistance; heart failure; arrhythmias and blocks; L-carnitine/L-arginine; SGLT2 inhibitor dapagliflozin

УДК 616.831-005.1-091.8-06:(616.379-008.64+616.12-008.331.1) DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1488>

Поспішіль Ю.О., Фаліон Р.І., Малик О.Р., Бекєтова Ю.І., Пшик Р.С., Дроник І.С.
Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Ішемічний інфаркт головного мозку з геморагічною трансформацією: особливості змін перифокальної тканини залежно від інтервалу хвороби та фонової і супутньої патології

Резюме. Актуальність. Геморагічне перетворення ділянки головного мозку з некрозом є поширеним ускладненням ішемічного інфаркту. У літературі є низка розбіжностей щодо клінічної класифікації та критеріїв візуалізації такого інфаркту, що, безперечно, утруднює діагностику. Важливим моментом у перебігу ішемічного інфаркту з геморагічною трансформацією (ІІІІІ з ГТ) є супутні та фонові розлади, зокрема гіпертонічна хвороба і цукровий діабет, які впливають на цілісність нейросудинної одиниці й гематоенцефалічного бар'єра. **Мета:** вивчення особливостей патоморфологічних змін у перифокальній зоні тканини головного мозку в різні інтервали від початку ІІІІІ з ГТ у пацієнтів з фоновою та супутньою патологією.

Матеріали та методи. Вибрали 18 історій хвороби, опрацювали клінічні симптоми, супутні та фонові хвороби, а також трупний матеріал пацієнтів віком 35–82 роки з ІІІІІ з ГТ. Матеріал досліджували згідно з класифікацією стадій інфаркту мозку (Mena H. et al.), виділяючи три інтервали: фаза 1 — гострі пошкодження нейронів (1–3-й день), фаза 2 — гостра організація (4–7-й день), фаза 3 — хронічна організація (> 7 днів). Для гістологічного дослідження вилучили шматочки тканини мозку (1,5 × 1,5 см) у прилеглий до інфаркту зоні. Препарати виготовляли за стандартною методикою, зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозиним. Статистичну обробку результатів виконували за допомогою пакета Statistica for Windows 6.0 (StatSoft, USA).

Результати. Під час дослідження пацієнтів з ІІІІІ з ГТ з'ясували наявність як ізольованого гострого пошкодження нейронів, так і поєднання обох його варіантів. Окрім гострих змін нейронів, у значній частині випадків виявляли нейрони з хронічними змінами, сохрога атіласеа та вогнища з випадінням нейронів (статистично значуща відмінність для ділянок із випадінням нейронів між першою і другою фазами та між першою і третьою фазами — $p_{1-2} < 0,05$ і $p_{1-3} < 0,05$), що свідчило про тяжкий ступінь порушення кровопостачання в тканині головного мозку. Ознаки початку реактивного астрогліозу і неонангіогенезу були вже в першій фазі ІІІІІ з ГТ, і надалі відзначалося збільшення частоти таких ознак у другій і третій фазах хвороби ($p_{1-2} < 0,05$ і $p_{1-3} < 0,05$ для астрогліозу і $p_{1-3} < 0,05$ для ангіогенезу). З'ясували, що в оточуючій тканині вогнищ ішемії/реперфузії головного мозку розвивалось реактивне запалення з найбільшою кількістю нейтрофілів у першій фазі ($p_{1-3} < 0,05$) і присутністю лімфоцитів і макрофагів упродовж усіх фаз ІІІІІ з ГТ. Гостре пошкодження судин мікроциркуляторного русла у вигляді трансмурального фібриноїдного некрозу стінки спостерігали в окремих випадках, у більшості зміни були у вигляді склерозу і гіалінозу. **Висновки.** На швидке летальне завершення ІІІІІ з ГТ у пацієнта впливало поєднання гіпертонічної хвороби і цукрового діабету. Особливості мікроциркуляторного русла вказували на супутню патологію у вигляді некрозу, артеріосклерозу, артеріологіалінозу. У більшості випадків у перші три дні хвороби в перифокальній зоні спостерігались нейрони з некрозом і одночасно відбувалися процеси загоєння.

Ключові слова: ішемічний інфаркт головного мозку; геморагічна трансформація; цукровий діабет; чинники ризику; «червоні» нейрони; «тіні» нейронів

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Руслана Фаліон, доктор філософії, доцент кафедри патологічної анатомії та судової медицини, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, м. Львів, 79010, Україна; e-mail: falionruslana@gmail.com; тел. + 38 (067) 956-88-06

For correspondence: Ruslana Falion, PhD, Associate Professor at the Department Pathology and Forensic Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: falionruslana@gmail.com; phone +38 (067) 956-88-06

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

Вступ

Геморагічна трансформація ділянки головного мозку, яка зазнала некрозу, є поширеним ускладненням ішемічного інфаркту. Доволі часто вона асоціюється з поганим прогнозом для пацієнта. Лише 5–20 % пацієнтів з ішемічним інфарктом призначають внутрішньовенний рекомбінантний тканинний активатор плазміногену [1, 2]. У літературі є низка розбіжностей щодо клінічної класифікації та критеріїв візуалізації такого типу інфаркту, що, безперечно, утруднює діагностику [3, 4]. Зараз остаточно ще не вирішене питання щодо єдиного механізму розвитку петехіальних крововиливів у зону некрозу тканини головного мозку і паренхіматозних геморагічних інфарктів. Вважають, що петехіальні геморагічні інфаркти 1-го типу і 2-го типу пов'язані з тривалістю ішемії та мають позитивний прогностичний критерій для пацієнтів, оскільки вказують на ранню реперфузію в ще дієздатну тканину головного мозку, тоді як паренхіматозні геморагічні інфаркти 1-го типу і 2-го типу не мають чіткої кореляції з тяжкістю перебігу.

Важливим моментом у перебігу ІшІнф з ГТ є супутні та фонові хвороби в пацієнта, що впливають на цілісність нейросудинної одиниці й гематоенцефалічного бар'єра. Зокрема, цукровий діабет (ЦД) збільшує ризик виникнення інфаркту головного мозку у 2–6 разів, а летального кінця — у 2,8 рази [5]. Також ЦД у поєднанні з атеросклерозом і/або артеріальною гіпертензією, гіперхолестеринемією може бути складовою частиною метаболічного синдрому і причиною патологічних змін як малих, так і великих артерій головного мозку, сприяти виникненню лакунарних або півкульних інфарктів [6].

Є декілька умов, які сприяють геморагічній трансформації ішемічного інфаркту: 1) травма і/або реконструкція кровоносних судин, які є складовою гематоенцефалічного бар'єра і частиною нейросудинної одиниці [7]; 2) активація тканинного плазміногену, один з механізмів якого — відновлення кровотоку шляхом фібринолізу; 3) експресія матриксних металопротеїназ ММП-9, ММП-2, ММП-3 через активацію тканинним плазміногеном некротизуючого фактора NF-κB і вихід їх у кров, зокрема, присутність ММП-9 у сироватці крові в ранній період є негативним прогностичним критерієм; 4) збільшення рівня феритину й інгібіторів активатора плазміногену PAI-1 та тромбін-активованого інгібітору фібринолізу; 5) збільшення продуктів розпаду фібриногену через 2 год після тромболізу.

Гострі зміни нейронів притаманні всім типам інфарктів, проте тяжчий перебіг спостерігається при ІшІнф з ГТ [8]. Некроз нейронів відбувається внаслідок порушення метаболізму в мітохондріях, дезінтеграції рибосом і субстанції Ніссля, і такі еозинофільні клітини називають червоними [9, 10], їх можна побачити до 2–6 місяців з моменту розвитку гострого порушення мозкового кровообігу при стабілізованому інфаркті. Водночас протягом аналогічного періоду є нейрони без ядер і ядерць, із вакуолізованою, збільшеною в розмірах блідо забарвленою цитоплазмою — «тіні» нейронів, які характеризують прогресуючий перебіг інфаркту. Наприкінці хвороби нейрони розпадаються на безструктурні уламки, продукти їх розпаду розташовуються ди-

фузно в нейропілі й надалі поглинаються макрофагами, що трансформуються в «пінисті» макрофаги й елімінують продукти розпаду [11–13].

Поглиблене морфологічне дослідження перифокальної тканини головного мозку на тлі фонові та супутньої патології дасть можливість більш чітко спрогнозувати перебіг, передбачити і зменшити ризик геморагічної трансформації ішемічного інфаркту [8, 9, 13, 14].

Мета: вивчення особливостей патоморфологічних змін перифокальної зони тканини головного мозку в різні інтервали від початку ІшІнф з ГТ у пацієнтів з фонові та супутньою патологією.

Матеріали та методи

На базі Львівського обласного патологоанатомічного бюро проаналізували матеріали автопсій 18 пацієнтів віком від 35 до 82 років, у яких діагностували ІшІнф з ГТ, а також супутні та фонові хвороби. Опрацювали історії хвороби пацієнтів щодо клінічних симптомів, перебігу ІшІнф з ГТ, результатів комп'ютерної томографії головного мозку, супутніх і фонових хвороб (пацієнти лікувались у профільних стаціонарах Львівщини — обласна клінічна лікарня, міська комунальна лікарня № 5, лікарня швидкої медичної допомоги).

Для мікроскопового дослідження в кожному автопсійному випадку вилучали тканину головного мозку навколо вогнища ішемічного інфаркту, шматочки спочатку фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, згодом за стандартною методикою зневоднювали в спиртах зі збільшенням їх концентрації. Зрізи тканини з парафінових блоків забарвлювали гематоксиліном і еозином. Гістологічні препарати вивчали на світлооптичному мікроскопі Zeiss Primo Star (Німеччина), мікрофотографії робили на мікроскопі Leica DM 750/4 (Німеччина) із цифровою камерою Leica DFC 420 (Німеччина) і програмним забезпеченням Leica Application Suit Version 3.8. Статистичну обробку цифрових показників досліджуваних ознак виконували за допомогою двостороннього критерію Фішера; якщо $p < 0,05$, вважали результат між порівнюваними групами вірогідним.

Матеріал, вилучений під час розтину, згрупували залежно від інтервалу хвороби та згідно з класифікацією перебігу інфаркту мозку за Н. Мена et al. [15]: перша фаза — гостре пошкодження нейронів у перші три дні від початку хвороби, друга фаза — гостра організація тривалістю з четвертого до сьомого дня хвороби включно і третя фаза — хронічна організація тривалістю з восьмого дня від початку хвороби.

Під час дослідження автопсійного матеріалу дотримувались усіх морально-етичних норм і професійних вимог згідно з принципами Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, Гельсінської декларації прав людини, а також відповідно до законів України. Робота схвалена комісією з питань біоетики (витяг з протоколу № 2 від 26 лютого 2018 р.).

Результати

У 18 досліджених секційних випадках гендерний розподіл був таким: 12 (66,66 %) становили чоловіки і 6 (33,33 %) — жінки; середній вік чоловіків —

66,41 ± 12,45 року, середній вік жінок — 79,0 ± 7,6 року. Кількість пацієнтів, які померли в перші три дні з моменту хвороби, становила 7 хворих (38,88 %), з четвертого по сьомий день — 5 пацієнтів (27,77 %), із восьмого дня і надалі — 6 пацієнтів (33,33 %).

У гостру фазу ІшІнф з ГТ померла 1 жінка (14,28 %), у другу фазу кількість померлих жінок становила 2 (40 %), у третю фазу — 3 (50 %). Кількість чоловіків, які померли протягом трьох днів від початку ІшІнф з ГТ, становила 6 (85,72 %), з четвертого до сьомого дня включно — 3 (60 %) і з восьмого дня — 3 (50 %).

У табл. 1 відображено узагальнення результатів дослідження стосовно діагностованих у пацієнтів фонових (гіпертонічна хвороба (ГХ), ішемічна хвороба серця

(ІХС), ЦД, атеросклероз судин головного мозку) і супутніх хвороб (есенціальна тромбоцитемія, хронічний гепатит, мікронодулярний цироз печінки, ожиріння, діабетична нефропатія, флеботромбоз судин нижніх кінцівок), а також неврологічних ознак ІшІнф з ГТ.

З усіх фонових хвороб, що були зазначені в історіях хвороб пацієнтів, які померли внаслідок ІшІнф з ГТ, протягом трьох фаз найчастіше відзначалися ІХС, ГХ, дещо менше — ЦД, іноді — інфаркт міокарда. Зміни в судинах головного мозку у вигляді атеросклерозу в першій фазі ІшІнф з ГТ спостерігались у 100 %, у наступних двох — у 60 і 83,3 %. Перша фаза ІшІнф з ГТ в пацієнтів з ІХС (83,3 %) і ГХ (71,4 %), ЦД та інфарктом міокарда (по 28,5 %) супроводжувалась клінічною симптомати-

Таблиця 1. Характеристика клінічних даних пацієнтів з ішемічним інфарктом головного мозку з геморагічною трансформацією

Ознака	Перша фаза (n = 7)		Друга фаза (n = 5)		Третя фаза (n = 6)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Стать (ч/ж)	6/1	—	3/2	—	3/3	—
ГХ	5	71,4	3	60	4	66,7
Атеросклероз судин головного мозку	7	100	3	60	5	83,3
Інфаркт міокарда	2	28,5	—	—	2	33,3
ІХС	6	83,3	3	60	3	33,3
ЦД	2	28,5	2	40	3	33,3
Супутні хвороби	5	71,4	4	80	4	66,7
Клінічні прояви						
Мозкова кома	3	42,8	3	60	2	33,3
Тетрапарез	0	0	0	0	0	0
Геміпарез	7	100	3	60	4	66,7
Геміанопсії	2	28,5	0	0	0	0
Афазія	1	14,2	1	20	2	33,3
Мозочкова атаксія	0	0	0	0	0	0

Таблиця 2. Особливості морфологічних змін у перифокальній зоні ішемічного інфаркту головного мозку з геморагічною трансформацією в різні інтервали хвороби

Ознака	Перша фаза (n = 7)		Друга фаза (n = 5)		Третя фаза (n = 6)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
«Червоні» нейрони	7	100	4	80	5	83,3	—
«Тіні» нейронів	6	85,71	4	80	6	100	—
Поєднання гострих змін нейронів	6	85,71	3	60	5	83,3	—
Нейрони з хронічними змінами	5	83,33	5	100	6	100	p ₁₋₃ < 0,05
Вогнища випадінь	2	28,57	5	100	6	100	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05
Corpora amilacea	6	85,71	4	80	5	83,3	—
Нейтрофільний інфільтрат	7	100	3	60	2	33,33	p ₁₋₃ < 0,05
Лімфо-макрофагальний інфільтрат	6	85,71	5	100	5	83,33	—
Ангіогенез	1	16,6	3	60	6	100	p ₁₋₃ < 0,05
Гліоз	5	83,33	3	60	6	100	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,05
Склероз судини	1	14,29	2	40	2	33,33	—
Гіаліноз судини	6	85,71	3	60	4	66,67	—
Некроз судини	1	16,6	0	0	1	16,66	—
Крововиливи в навколосудинному просторі	7	100	5	100	6	100	p ₁₋₃ < 0,05
Гемосидерин	1	14,29	3	60	5	83,33	p ₁₋₃ < 0,05

Примітка: p₁₋₂ — різниця між показниками першої і другої фаз; p₁₋₃ — різниця між показниками першої і третьої фаз. Відмінності між показниками визначали за двостороннім критерієм Фішера (вірогідною вважали різницю при p < 0,05).

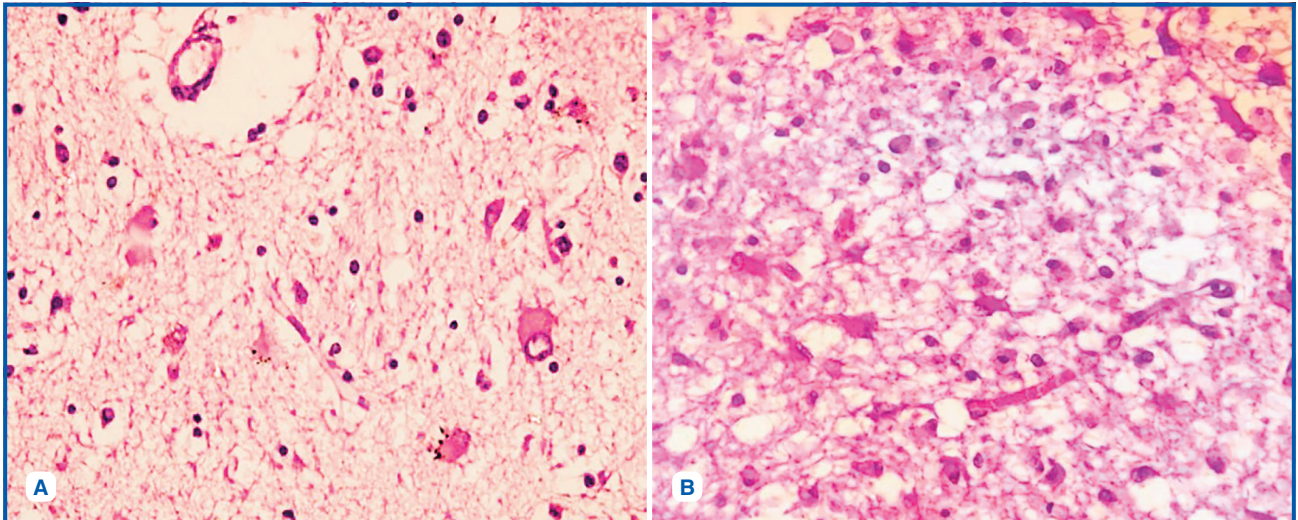


Рисунок 1. Ішемічний інфаркт головного мозку з геморагічною трансформацією. Перифокальна тканина головного мозку: А) «тіні» та «червоні» нейрони, мікроглія (друга фаза); В) «червоні» нейрони, геміоцитарні астроцити, мікроглія, тонкостінні капіляри. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$

кою геміпарезу (100 % випадків), а також мозкової коми (42,8 %) і геміанопсії (28,5 %). Надалі, у другій і третій фазах ІшІнф з ГТ, спостерігалось зменшення кількості фонових хвороб, таких як ГХ (60 і 66,7 % відповідно) та ІХС (60 і 33,3 % відповідно), проте відзначалось збільшення частоти ЦД (40 і 33 % відповідно) порівняно з першою фазою. Клінічні прояви характеризувались однаковою часткою мозкової коми й геміпарезу (по 60 %) у другій і третій фазах летальних ІшІнф з ГТ.

Унаслідок гострого порушення кровообігу, розвитку ішемії/реперфузії та крововиливів у зону некрозу в перифокальній тканині головного мозку спостерігались процеси пошкодження, інфільтрації клітинами запалення та репарації, які відбувалися одночасно (табл. 2).

При ІшІнф з ГТ нейрони зазнавали як коагуляційного, так і коліквацийного некрозу. Протягом усіх фаз дослідження не спостерігали динаміки як ізольованих, так і поєднаних гострих змін («червоних» і «тіней») нейронів (табл. 2), але в усіх досліджуваних фазах переважало поєднання «червоних» нейронів і «тіней» нейронів (рис. 1).

Одночасно з нейронами, що зазнали гострих змін, мікроскопово спостерігали нейрони з хронічними змінами — із зморщеним ядром, зменшеними розмірами та гранулами ліпофусцину. Такі зміни були в першій фазі ІшІнф з ГТ у переважній більшості випадків (83,33 %). У наступних часових проміжках у перифокальній зоні головного мозку при ІшІф з ГТ частота нейронів із хронічними змінами тільки збільшувалася і становила 100 %.

У першій фазі при ІшІнф з ГТ мозку вогнища з випадінням нейронів спостерігались менше ніж у третині досліджень (28,57 %), проте у другій і третій фазах кількість випадків із втратою нейронів та оголенням нейропілью збільшувалась до 100 %, з істотною відмінністю ($p < 0,05$) від показника першої фази ІшІнф з ГТ.

Соргога атиласеа, як і нейрони з хронічними змінами в перифокальній зоні головного мозку при ІшІнф з ГТ, спостерігали в переважній більшості випадків в усіх трьох досліджуваних фазах хвороби (рис. 2).

Реактивне запалення в перифокальній тканині головного мозку з наявністю нейтрофілів виявляли з перших днів хвороби. Ці клітини були присутні в усіх випадках у першій фазі ІшІнф з ГТ. У другій і третій фазах кількість нейтрофілів поступово зменшувалась з істотною відмінністю ($p_{1-3} < 0,05$) від показника першої фази (табл. 1). Натомість лімфоцити й макрофаги без істотної динаміки спостерігали в перифокальній зоні головного мозку в усі періоди ІшІнф з ГТ.

Астроцити, як складова структурно-функціональної одиниці тканини головного мозку, теж зазнавали змін, перетворюючись у геміоцити. Трансформовані астроцити були присутні в найгострішій фазі ІшІнф з ГТ у незначній частині випадків (16,67 %), проте у другій і третій фазах хвороби кількість таких випадків збільшувалась. Геміоцити були в усіх випадках у

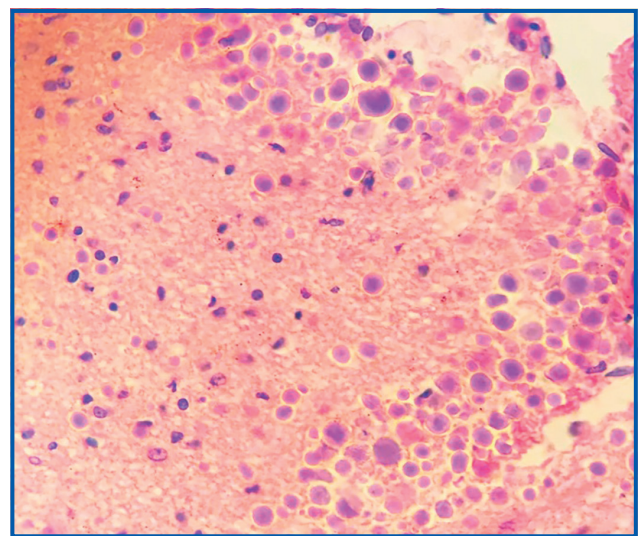


Рисунок 2. Ішемічний інфаркт головного мозку з геморагічною трансформацією. Перифокальна тканина головного мозку: значна кількість соргога атиласеа та мікроглії. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 400$

гострій (другій) і хронічній (третій) фазах ІшІнф з ГТ (рис. 3), з вірогідною різницею показників порівняно з найгострішою (першою) фазою ($p_{1-2} < 0,05$; $p_{1-3} < 0,05$).

Окрім геміоцитів, у перифокальній зоні головного мозку при ІшІнф з ГТ одночасно відзначали гліальні рубці за анізоморфним типом. Таку особливість спостерігали в усіх часових проміжках у більшості автопсій у першій і другій фазах хвороби — 83,3 і 60 % випадків відповідно, а у третій фазі (хронічна організація) — у 100 % випадків.

Репарація з формуванням новостворених судин у дотичній тканині головного мозку в найгострішій (першій) фазі хвороби розпочиналась тільки в одному випадку (16,67 %). Пізніше, у другій фазі ІшІнф з ГТ, проліферацію капілярів спостерігали в більше ніж половині випадків, а в пацієнтів, які померли в період підгострої організації (третій фазі), капілярна сітка була вже в 100 % випадків. При порівнянні частоти цієї озна-

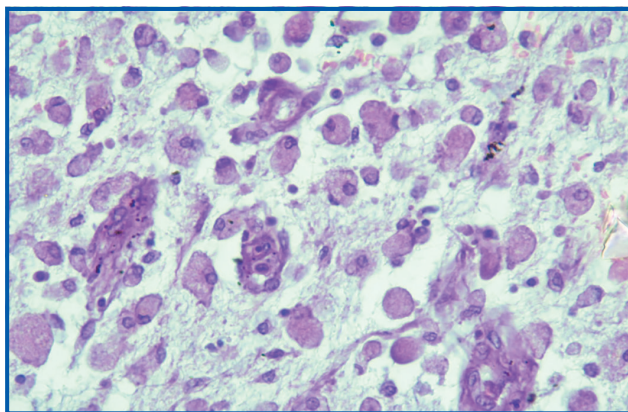


Рисунок 3. Ішемічний інфаркт головного мозку з геморагічною трансформацією. Перифокальна тканина головного мозку: численні геміоцитарні астроцити, мікроглія, набряклий нейропіл (третя фаза). Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 400$

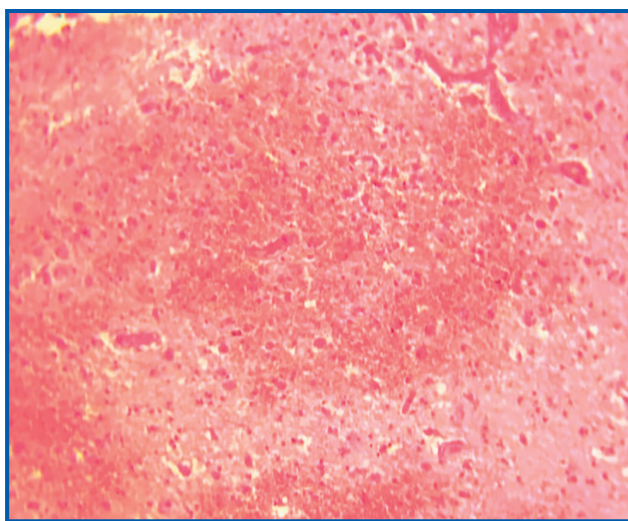


Рисунок 4. Ішемічний інфаркт головного мозку з геморагічною трансформацією. Перифокальна тканина головного мозку: дрібні гліальні рубці за анізоморфним типом, ділянки з крововиливами. Забарвлення гематоксином та еозином, $\times 100$

ки між фазами з'ясували істотну різницю між першою та третьою фазою хвороби ($p_{1-3} < 0,05$) (рис. 4).

Під час дослідження мікроциркуляторного русла в перифокальній зоні головного мозку при ІшІнф з ГТ у першій фазі визначили істотну перевагу гіалінозу артеріол (85,71 %) над склерозом (14,29 %) і некрозом (16,6 %) стінок судин (табл. 1). У наступних (другому і третьому) часових проміжках ІшІнф з ГТ кількість випадків з явищами артеріологіалінозу зменшувалась (60 і 66,67 % відповідно), а частота випадків зі склерозом неістотно збільшувалась (40 і 33,33 % відповідно). Некроз стінок судин мікроциркуляторного русла в другій фазі хвороби не спостерігали, у третій фазі — тільки в одному випадку (16,66 %).

В усіх випадках упродовж трьох фаз ІшІнф з ГТ були різного обсягу крововиливи в навколосудинних просторах, що відображає зміст терміну «інфаркт».

Частота випадків з гемосидерином, який є ще однією морфологічною ознакою в перифокальній зоні ІшІнф з ГТ, істотно зростала від першої до третьої фази перебігу хвороби (14,29 і 83,33 %, $p_{1-3} < 0,05$).

Обговорення

Крововилив у тканину мозку, яка початково зазнала ішемічного пошкодження, розвивається при відновленні мозкового кровотоку в пошкоджених судинах, підйомі систолічного тиску, церебральній емболії, антитромболітичній терапії, гіперглікемії, підвищенні температури тіла. У перші шість годин геморагічна трансформація трапляється доволі рідко, а наступні чотири доби вважаються критичним періодом, упродовж якого може відбутися геморагічне просочення некротизованої тканини головного мозку [16, 17].

Згідно з Фремінгемським дослідженням, ризик смерті від інсульту у хворих на ЦД у 2,8 раза більший, ніж в осіб без ЦД, і ця коморбідність у 3,8 раза частіше стає причиною ІшІнф порівняно з особами без ЦД [18].

Результати клінічно-радіологічних досліджень підтверджують, що погіршення неврологічного стану пацієнта асоціюється з геморагічною трансформацією в зоні інфаркту мозкової тканини. Також тяжкість перебігу хвороби корелює з вираженістю крововиливу.

За даними літератури, у пацієнтів, у яких діагностовано петехіальні крововиливи 1-го або 2-го типу, не було значного погіршення клінічних симптомів, що вказувало на ранню реперфузію та колатеральний кровообіг у пенумбрі [19–21]. Це може вважатись позивним критерієм, бо дає змогу зменшити вогнище некрозу і зберегти дієздатність перифокальної зони тканини головного мозку. При ІшІнф з ГТ з паренхіматозними крововиливами 1-го і 2-го типу за результатами комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії в першому варіанті може візуалізуватись невеликий інфаркт з масивним крововиливом, у другому — велика зона інфаркту зі значною площею геморагічного просочення [22–27].

У нашому дослідженні ІшІнф з ГТ морфологічно виявляли як ізольоване гостре пошкодження нейронів, а також як поєднання обох його варіантів. Окрім гострих змін нейронів під впливом матриксних металопротеїназ ММП-9, ММП-2, ММП-3, некротизуючого фактора

NF-κB, фібрoneктину і виходу їх у кров, у нейронах, що не загинули, було виявлено ліпофусцин у поєднанні із зміною їх цитоархітектоники.

На підвищений метаболізм з елімінацією продуктів розпаду нервової тканини внаслідок гострої судинної травми вказувала присутність сопрога аmylasea в майже всіх випадках упродовж трьох фаз. У відповідь на пошкодження, дію феритину, тканинного плазміногену PAI-1 і тромбін-активованого інгібітору фібринолізу (ТАFI) [28–34] розвивалось реактивне запалення: нейтрофіли переважали в 1-й фазі ($p_{1-3} < 0,05$), лімфоцити й макрофаги були присутні впродовж усіх фаз ІшІнф з ГТ. Процеси загоєння з появою геміоцитів, новостворених капілярів, гліозу, незважаючи на тяжкість хвороби, прискорювалися в кожній наступній фазі ІшІнф з ГТ. Такі результати вказували на активні компенсаторно-приспосувальні можливості перифокальної тканини головного мозку і «прагнення» якнайшвидше відновити функцію пошкодженої ділянки.

Висновки

На летальний кінець у першу фазу ІшІнф з ГТ хвороби впливають ІХС, ГХ і ЦД, які клінічно мають перебіг у вигляді мозкової коми, геміпарезу, що морфологічно підтверджується некрозом і гіалінозом судин, поєднанням обох видів некрозу нейронів та інфільтрацією нейтрофілами в геморагічно трансформованій зоні некрозу.

Окрім гострого пошкодження, асептичного запалення і репарації в перифокальній тканині головного мозку при ІшІнф з ГТ одночасно розвиваються та прогресують дегенеративні зміни нейронів. Процеси загоєння, незважаючи на тяжкість ІшІнф з ГТ, розпочинаються також ще на початку хвороби, у першій фазі.

Післяінсультна перебудова нервової тканини, відновлення нейросудинної одиниці залежить перш за все від змін на рівні мікроциркуляторного русла, площі геморагічного просочення пенумбри, виживання нейронів, реакції астроцитів, що клінічно маніфестує вираженістю неврологічного дефіциту.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості під час підготовки статті. Гонорар не задекларовано.

Інформація про фінансування. Жодна фінансуюча організація не брала участі в написанні статті чи прийнятті рішення стосовно її публікації. Дослідження є частиною науково-дослідної роботи кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему «Вивчення патогенетичних механізмів та патоморфологічних особливостей захворювань ендокринної, серцево-судинної, дихальної, нервової, травної, сечовидільної та репродуктивної систем з метою удосконалення їх морфологічної діагностики» (номер державної реєстрації 0123U201668, термін виконання 2023–2027 роки).

Внесок авторів. Поспішіль Ю.О., Фаліон Р.І. — концепція роботи, статистична обробка та редагування статті; Малик О.Р., Бекетова Ю.І., Пшик Р.С., Дроник І.С. — аналіз літератури, написання, оформлення статті.

Список літератури

1. Andrade JB de C, Mohr JP Lima FO, Barros LCM, Nepomuceno CR, Portela LB, Silva GS. Predictors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke based on the experts' opinion. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(7):390-396. <https://doi.org/10.1590/0004-282X20200008>.
2. Khasanova DR, Kalinin MN, Ibatullin MM, Rakhimov ISH. The haemorrhagic transformation of cerebral infarction: Classification, pathogenesis, predictors and effect on the functional outcome. *Ann Clin Exp Neurol.* 2019;13(2):47-59. doi: 10.25692/ACEN.2019.2.6.
3. Muscari A, Faccioli L, Lega MV, Lorusso A, Masetti M, Trossello MP, et al. Predicting hemorrhagic transformation and its timing from maximum cerebral lesion diameter in nonlacunar ischemic strokes. *Brain Behav.* 2020 Jan;10(1):e01497. doi: 10.1002/brb3.1497.
4. Meng N, Zhang W, Su Y, Ye Z, Qin Ch. Antiplatelet therapy may be safe in ischemic stroke patients with cerebral microbleed. *J Int Med Res.* 2020 Aug;48(8):4-9. doi: 10.1177/0300060520949396.
5. Pashkovska N, Pashkovskyy V. Insulin resistance and stroke: mechanisms and therapeutic approaches. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2024;20(1):80-86. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.1.2024.1367>.
6. Mikhaylichenko TE. Morphological changes in the brain in diabetic encephalopathy. *Int J Endocrinol.* 2017 Nov 29;13(7):506-14. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.7.2017.115750>.
7. Honig A, Percy J, Sepehry AA, Gomez AG, Field ThS, Benavente OR. Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke: A Quantitative Systematic Review. *Clin Med.* 2022;(11):1-16. <https://doi.org/10.3390/jcm11051162>.
8. Szusza B, Szegeedi I, Kálmándi R, Tóth NK, Csiba L. Markers of coagulation and fibrinolysis predicting the outcome of acute ischemic stroke thrombolysis treatment: A review of the literature. *Front Neurol.* 2019 Jun 21;10:513. doi: 10.3389/fneur.2019.00513.
9. Rahaman P, Del Bigio MR. Histology of Brain Trauma and Hypoxia-Ischemia. *Acad Forensic Pathol.* 2018 Sep;8(3):539-54. doi: 10.1177/1925362118797728.
10. Kolosowska N, Keuters MH, Wojciechowski S, Kexsa-Goldsteine V, Laine M, Malm T, et al. Peripheral Administration of IL-13 Induces Anti-inflammatory Microglial/Macrophage Responses and Provides Neuroprotection in Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics.* 2019;16(4):1304-19. <https://doi.org/10.1007/s13311-019-00761-0>.
11. Maestrini I, Ducroquet A, Moulin S, Leys D, Cordonnier C, Bordet R. Blood biomarkers in the early stage of cerebral ischemia. *Rev Neurol (Paris).* 2016 Mar;172(3):198-219. doi: 10.1016/j.neurol.2016.02.003.
12. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, Goldstein JN, Gonzales NR, Khatri P, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2017 Dec;48(12):e343-61. doi: 10.1161/STR.000000000000152.
13. Turner RJ, Sharp FR. Implications of MMP9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke. *Front Cell Neurosci.* 2016 Mar;10:56. doi: 10.3389/fnecel.2016.00056.
14. Slujitoru AŞ, Enache AL, Pinteal IL, Rolea E, Stoceci CM, Pop OT, et al. Clinical and morphological correlations in acute ischemic stroke. *Rom J Morphol Embryol.* 2012;53(4):917-26.
15. Mena He M, Zha X. Time-dependent progression of hemorrhagic transformation after transient ischemia and its association

with GPR68-dependent protection Tao Wang. *Brain Hemorrhages*. 2020;185-191. <https://doi.org/10.1016/j.hest.2020.10.001>.

16. Song Q, Cheng Y, Wang Y, Liu J, Wei Ch, Liu M. Enlarged perivascular spaces and hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke. *Ann Transl Med*. 2021;9(14):1126. <https://doi.org/10.21037/atm-21-1276>.

17. Hong L, Hsu TM, Zhang Y, Cheng X. Neuroimaging Prediction of Hemorrhagic Transformation for Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2022;51(4):542-552. doi: 10.1159/000521150. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35026765.

18. Abraham TM, Pencina KM, Pencina MJ, Fox CS. Trends in diabetes incidence: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2015 Mar;38(3):482-7. doi: 10.2337/dc14-1432. Epub 2014 Dec 31. PMID: 25552418; PMCID: PMC4338506.

19. Goncalves A, Su E, Muthusamy A, Zeitelhofer M, Torrente D, Nilsson I, Protzmann J, et al. Thrombolytic tPA-induced hemorrhagic transformation of ischemic stroke is mediated by PKC β phosphorylation of occluding. *Blood*. 28 Jul. 2022;140(4):338-400.

20. Ciacciarelli A, Tessitore A, Fiume G, Curro CT, Coglitore A, Gardin A, et al. Factors associated with hemorrhagic transformation after endovascular treatment despite early recanalization. *Journal of the Neurological Sciences*. 2023;453:1120778. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2023.120778>.

21. Spronk E, Sykes G, Falcione S, Munsterman D, Joy T, Kamtchum-Tatuene J, Jickling GC. Hemorrhagic Transformation in Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2021;(12):1-15. doi: 10.3389/fneur.2021.661955.

22. Sun J, Lam Ch, Christie L, Blair Ch, Li X, Werdiger F, et al. Risk factors of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2022;14(1079205):1-15. doi: 10.3389/fneur.2023.1079205.

23. Kovács KB, Bencs V, Hudák L, Oláh L, Csiba L. Hemorrhagic Transformation of Ischemic Strokes. *Int J Mol Sci*. 2023;(24):1-20. <https://doi.org/10.3390/ijms241814067>.

24. Yanga Sh-J, Lub Y-H, Huangb Y-Ch, Chand L, Tingb W-Y. Immediate CT change after thrombectomy predicting symptomatic hemorrhagic transformation. *Original Article*. 2023;86(9):854-858. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000958.

25. Pushie MJ, Messmer M, Sylvain NJ, Heppner J, Newton JM, Hou H, et al. Multimodal imaging of hemorrhagic transformation biomarkers in an ischemic stroke model. *Metallomics*. 2022;(14):1-13. <https://doi.org/10.1093/mtomcs/mfac007>.

26. Marsh EB, Llinas RH Schneider ALC, Hillis AE, Lawrence E, Dziedzic P, Gottesman RF. Predicting Hemorrhagic Transformation of Acute Ischemic Stroke. Prospective Validation of the HeRS Score. *Medicine* January. 2016;(2):1-8. doi: 10.1097/MD.0000000000002430.

27. Zhang K, Luan J, Li C, Chen M. Nomogram to predict hemorrhagic transformation for acute ischemic stroke in Western China: a retrospective analysis. *BMC Neurol*. 2022 Apr 26;22(1):156. doi: 10.1186/s12883-022-02678-2. PMID: 35468774; PMCID: PMC9040382.

28. Fahmi RM, Elkhatib THM, Hafez HAF, Ramadan BM. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients with atrial fibrillation: a hospital based-study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg*. 2023;59:138. <https://doi.org/10.1186/s41983-023-00739-y>.

29. Başkurt O. Hemorrhagic transformation of ischemic stroke in a patient with Fahr's disease. *Egyptian Journal of Neurosurgery*. 2023;(38)27;1-4. <https://doi.org/10.1186/s41984-023-00207-y>.

30. Hong JM, Kim DS, Kim M. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke: mechanisms and management. *Front Neurol*. 2021;(703258):1-12. doi: 10.3389/fneur.2021.703258.

31. Thomas SE, Plumber N, Venkatapathappa P, Gorantla V. A Review of Risk Factors and Predictors for Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke. *International Journal of Vascular Medicine*. 2021;4244267:1-12. <https://doi.org/10.1155/2021/4244267>.

32. Iancu A, Buleu F, Chita DS, Tutelca A, Raluca Tudor R, Brad S. Early Hemorrhagic Transformation after Reperfusion Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke: Analysis of Risk Factors and Predictors. *Brain Sci*. 2023;(13):1-15. <https://doi.org/10.3390/brainsci13050840>.

33. Wu Y, Chen H, Liu X, Cai X, Kong Y, Wang H, et al. A new nomogram for individualized prediction of the probability of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis for ischemic stroke patients. *BMC Neurology*. 2020;20(426):1-9. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-02002-w>.

34. Jin M, Peng Q, Wang Y. Post-thrombolysis early neurological deterioration occurs with or without hemorrhagic transformation in acute cerebral infarction: risk factors, prediction model and prognosis. *Heliyon*. 2023;(e15620):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e15620>.

Отримано/Received 06.11.2024

Рецензовано/Revised 08.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 10.01.2025 ■

Information about authors

Yury Pospishil, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department Pathology and Forensic Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, e-mail: ypospishil@yahoo.com; <https://orcid.org/0000-0003-3128-4125>

Ruslana Falion, PhD, Associate Professor at the Department Pathology and Forensic Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: falionruslana@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3438-6074>

Oksana Malyk, PhD, Associate Professor of the Department Pathology and Forensic Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, e-mail: malykoksana67@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0000-0568-4649>

Yulia Beketova, PhD, Assistant of the Department of Morphology, Clinical Pathology and Forensic Medicine, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine, e-mail: beketova.nmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3542-5784>

Roman Pshyk, PhD, Assistant of the Department of Neurology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, e-mail: romansp@ua.fm; <https://orcid.org/0000-0003-0201-6092>

Iryna Dronyk, PhD, Associate Professor of the Department of Propaedeutic of internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine, e-mail: dronyk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2274-4022>

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 funding organizations had no role in writing the article or in the decision to submit the report for publication. The study is a fragment of the research work of the Department of Pathology and Forensic Medicine of Danylo Halytsky Lviv National Medical University «Research of pathogenetic mechanisms and pathomorphological features of endocrine, cardiovascular, respiratory, nervous, gastrointestinal, urine and reproductive systems diseases with aim of improving of their morphological diagnostics» (No of state registration 0123U201668, period of research 2023-2027 years).

Authors' contribution. Pospishil Y., Falion R. — work concept, statistical processing and editing of the article; Malyk O., Beketova Y., Pshyk R., Dronyk I. — literature analysis, article writing, desing of the article.

Y.O. Pospishil, R.I. Falion, O.R. Malyk, Y.I. Beketova, R.S. Pshyk, I.S. Dronyk
Danylo Halytsky National Medical University, Lviv, Ukraine

Ischemic cerebral infarction with hemorrhagic transformation: peculiarities of perifocal tissue changes depending on the disease phase and background and concomitant pathology

Abstract. Background. Hemorrhagic transformation of brain tissue with necrosis is a common complication of ischemic stroke. There are numerous discrepancies in the literature regarding the clinical classification and imaging criteria of such strokes, which undoubtedly complicates the diagnosis. A crucial aspect in the progression of ischemic stroke with hemorrhagic transformation (IS with HT) is the presence of comorbidities and background diseases such as hypertension and diabetes mellitus that affect the integrity of the neurovascular unit and the blood-brain barrier. The purpose was to study the features of pathomorphological changes in the perifocal zone of brain tissue at different phases after the onset of IS with HT in patients with background and comorbid conditions. **Materials and methods.** The medical histories, clinical data, comorbidities and background diseases, and autopsy material of 18 patients aged 35–82 years with IS with HT were analyzed. The material was grouped according to the classification of stages of cerebral infarction (Mena H. et al.) into three phases: 1 — acute neuronal injury (1–3 days); 2 — acute organization (4–7 days); 3 — chronic organization (> 7 days). For histological examination, brain tissue samples (1.5 × 1.5 cm) adjacent to the infarction zone were taken. They were prepared using standard methods, and the sections were stained with hematoxylin and eosin. Statistical analysis of the results was performed using Statistica for Windows 6.0 software (StatSoft, USA). **Results.** The study of patients with IS with HT revealed the presence of both isolated and combined acute neuronal damage. In addition to acute neuronal changes,

a significant number of cases showed neurons with chronic changes, corpora amylacea, and areas with neuron loss (a statistically significant difference for areas with neuron loss between phase 1 and phase 2 and between phase 1 and phase 3: $p_{1-2} < 0.05$ and $p_{1-3} < 0.05$), indicating severe disturbances of cerebral blood supply. Early reactive astrogliosis and neoangiogenesis were observed in phase 1 of IS with HT, with an increase in the frequency of these signs in phases 2 and 3 of the disease ($p_{1-2} < 0.05$ and $p_{1-3} < 0.05$ for astrogliosis and $p_{1-3} < 0.05$ for angiogenesis). It was found that as a result of ischemia/reperfusion in the perifocal brain tissue, reactive inflammation developed, with a predominance of neutrophils over other elements in phase 1 ($p_{1-3} < 0.05$) and the presence of lymphocytes and macrophages throughout all phases of IS with HT. Acute damage to microcirculatory vessels in the form of transmural fibrinoid necrosis of the vessel wall was observed in some cases, while in most cases, changes were in the form of sclerosis and hyalinosis. **Conclusions.** The rapid fatal outcome of IS with HT in patients was influenced by the combination of hypertension and diabetes mellitus. The features of the microcirculatory system indicated comorbid conditions in the form of necrosis, arteriosclerosis, arteriolar hyalinosis. In most cases, during the acute phase of the disease, coagulative and liquefactive necrosis of neurons was observed in the perifocal zone, and despite the severity of the disease, healing processes were present.

Keywords: ischemic stroke; hemorrhagic transformation; diabetes mellitus; risk factor; red neurons; neuron “shadows”

A.S. Hudz¹, V.A. Serhiyenko¹, I.V. Kudryl¹, V.G. Guryanov², M.I. Kovtun³, S.V. Ziablitsev²
¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Relationship of transforming growth factor β 1 with diabetic retinopathy in type 2 diabetes

Abstract. Background. It is known that in diabetic retinopathy (DR), impaired transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) signaling is accompanied by pathological angiogenesis, disruption of the blood-eye barrier, activation of inflammation and tissue fibrosis. The purpose of the study was to establish the relationship between the content of TGF- β 1 in blood serum and intraocular fluid (IOF) and the progression of DR in type 2 diabetes mellitus (T2DM) using neural network modeling. **Materials and methods.** The study included the results of the examination of 102 people with T2DM, who were divided into 3 groups according to the stages of DR: the first one — non-proliferative DR (NPDR, 35 people), the second one — preproliferative (PPDR, 34 people) and the third one — proliferative (PDR, 33 people). The control group consisted of 61 individuals. The patients underwent standard ophthalmic examinations. TGF- β 1 in blood serum and IOF was evaluated by enzyme-linked immunosorbent assay (Invitrogen Thermo Fisher Scientific, USA). Statistical analysis of the results was performed using the MedCalc software package (MedCalc Software bvba, 1993–2013) and a two-layer neural network model with a linear postsynaptic potential function. **Results.** Using the genetic selection algorithm, 3 features were identified that were associated with DR: diabetes compensation and TGF- β 1 content in blood and IOF. T2DM was compensated in 38 (37.3 %) patients, while in 64 cases (62.7 %) it was uncompensated. The proportion of the latter was higher in PDR than in NPDR and PPDR ($p < 0.05$). In PDR, the TGF- β 1 content in IOF was significantly higher than in NPDR and PPDR ($p < 0.05$). A three-factor classification model was created on the identified features, which included a system of equations that predicted PDR with 100% accuracy. The overall prediction accuracy of the model was 88.2 % (95% CI 80.4–93.8 %). **Conclusions.** In this study, the value of indicators such as diabetes compensation and TGF- β 1 content in serum and IOF for the progression of DR to PDR was shown using the method of neural network modeling.

Keywords: proliferative diabetic retinopathy; diabetes mellitus; transforming growth factor β 1; intraocular fluid; neural network modeling

Introduction

Diabetes mellitus (DM) is a group of carbohydrate metabolism disorders in which glucose is both underutilized as an energy source and overproduced due to inappropriate gluconeogenesis and glycogenolysis, resulting in hyperglycemia [1]. In 2022, an estimated 828 million (95% credible interval 757–908) adults aged 18 years and older had DM, indicating an increase of 630 million (554–713) since 1990. From 1990 to 2022, the age-standardised prevalence of diabetes increased in 131 countries for women and in 155 countries for men [2, 3].

It is known that the quality of life of people with DM is significantly worsened by vascular complications, 26–35 % of patients develop diabetic retinopathy (DR) [4, 5]. Its

main mechanisms are considered to be disorders of glucose metabolic pathways, including the polyol pathway, advanced glycation end products, protein kinase C pathway and hexosamine pathway, leading to the development of microvasculopathy [6]. In addition, chronic low-grade inflammation, leukostasis, neurodegeneration and reactive gliosis of Müller cells, pericyte apoptosis and mitochondrial dysfunction are important [7].

A significant role in the initiation of these processes in DR belongs to numerous growth factors that regulate cell migration, proliferation and differentiation [8]. For example, transforming growth factor- β (TGF- β), fibroblast growth factor and insulin-like growth factor regulate scleral thickness

and influence the onset and development of myopia. Inadequate TGF- β signaling has been associated with abnormal angiogenesis, vascular barrier function, adverse inflammatory responses, and tissue fibrosis [9].

In DR, mild local inflammation induces neuronal and Müller cell apoptosis, endothelial proliferation, cellular matrix remodeling, and fibrosis through the involvement of TGF- β family signaling pathways [10]. Impaired TGF- β signaling in various ocular pathologies is associated with defective angiogenesis, blood-eye barrier dysfunction, and activation of inflammation and tissue fibrosis [12]. In DR of different stages, a progressive increase in the content of TGF- β 1, matrix metalloproteinase-3, and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in intraocular fluid (IOF), but not in serum, was found, indicating their independence from intraocular regulation and involvement in DR progression [11, 13].

Thus, it is relevant to conduct a comprehensive analysis of the relationship between the progression of DR and the content of TGF- β 1 in the blood and IOF. This may be the basis for the use of targeted therapy directed at TGF- β 1, which may find its place in the prevention of the progression of DR to proliferative DR (PDR).

The purpose of the study was to establish the relationship between the content of TGF- β 1 in blood serum and intraocular fluid with the progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus by means of neural network modeling.

Materials and methods

The study was conducted at the Department of Ophthalmology of the Danylo Halytsky Lviv National Medical University. All studies were done in compliance with the basic provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine, the World Medical Association Declaration of Helsinki on the Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects (1964, with subsequent amendments, including the 2000 version), the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009.

The study was prospective, cohort, case-control. Patients who were involved in the study provided informed consent.

In total, the results of the examination of 102 people with type 2 DM, 33 men (32.4 %) and 69 women (67.6 %) aged 65.90 ± 0.84 years, were included in the study. The diagnosis of DR was made according to the classification of E. Kohner and M. Porta, approved by the World Health Organization in 1991, which distinguishes three stages: non-proliferative DR (NPDR), pre-proliferative (PPDR) and PDR. According to the diagnosis, the patients were divided into three groups: the first group consisted of 35 patients with NPDR, the second — 34 with PPDR and the third — 33 with PDR. The control group included 61 individuals who did not have DM and DR and underwent surgical treatment for age-related cataract.

Ophthalmic examinations included visometry, Goldmann tonometry, biomicroscopy on a Haag-Streit BQ 900 slit lamp (Switzerland), gonioscopy, ophthalmoscopy using contact and non-contact lenses (Volk Optical, USA), spectral-domain optical coherence tomography on Optovue RTVue system (Optovue, USA). Best-corrected visual acuity (units), intraocular pressure (mm Hg) were evaluated; central retinal thickness (μm) and retinal volume (mm^3) were determined using optical coherence tomography.

Blood sampling was performed in the morning on an empty stomach in an amount of 3 ml from the cubital vein, immediately after sampling, the blood was centrifuged to obtain serum. IOF was collected through anterior chamber paracentesis before surgery or phacoemulsification by aspirating 0.05–0.1 ml with a 1-ml disposable syringe (Hemoplast, Etalon+, Ukraine).

Carbohydrate metabolism disorders were determined by fasting venous blood glucose levels and blood glycated hemoglobin (HbA1c). The degree of diabetes compensation was assessed by hyperglycemia indices [14]. Diabetes was considered compensated with stable compensation of hyperglycemia (fasting venous blood glucose did not exceed 7.0 mmol/l). Diabetes was uncompensated with unstable compensation: fasting glucose level was more than 7.0 mmol/l. TGF- β 1 in serum and IOF was determined by solid-phase immunoassay using commercial test systems Invitrogen Thermo Fisher Scientific (USA).

For statistical studies, the MedStat and MedCalc v.15.1 software packages (MedCalc Software bvba) were used. To compare data between groups, ANOVA (in case of a normal distribution law) and the Kruskal-Wallis test (in case of a distribution law other than normal) were used. Posterior pairwise comparisons were performed using the Scheffé or Dunn test. The significance of differences between groups was determined using the χ -square test with Bonferroni correction.

To analyze the relationship between factorial features and the stage of DR, the method of constructing classification models was used [15]. The analysis was performed in a two-layer neural network model (without a hidden layer) with a linear activation function (postsynaptic potential function), which divides the space of factorial features by intersecting hyperplanes [16]. The analysis included data from 102 patients for 12 characteristics: age, sex, diabetes compensation, diabetes duration, blood glucose and HbA1c, best-corrected visual acuity, intraocular pressure, central retinal thickness, central retinal volume, as well as TGF- β 1 in serum and IOF. To prevent overtraining using a random number generator, patients were divided into two sets: 80 % were assigned to the training set and 20 % to the test set.

Results

At the first stage of the analysis using the genetic selection algorithm, a minimum set of features associated with DM was identified, which included: diabetes compensation and TGF- β 1 content in serum and IOF.

As shown by the data obtained (Fig. 1), the course of type 2 DM was compensated in 38 (37.3 %) patients, while in 64 (62.7 %) — uncompensated. At the same time, the proportion of the latter was significantly higher in PDR than in NPDR and PPDR ($p < 0.05$ for both comparisons).

Also, in DR, the content of TGF- β 1 in both blood serum and IOF significantly increased (Fig. 2). In blood, it was increased by 1.4–1.55 times ($p < 0.001$) compared to controls.

TGF- β 1 in IOF increased significantly in patient groups and exceeded the control by 1.2 times in NPDR, 2.2 times in PPDR and 5.0 times in PDR ($p < 0.05$ for all comparisons; Fig. 2). When comparing groups with DR between each other, the difference was also statistically significant ($p < 0.05$).

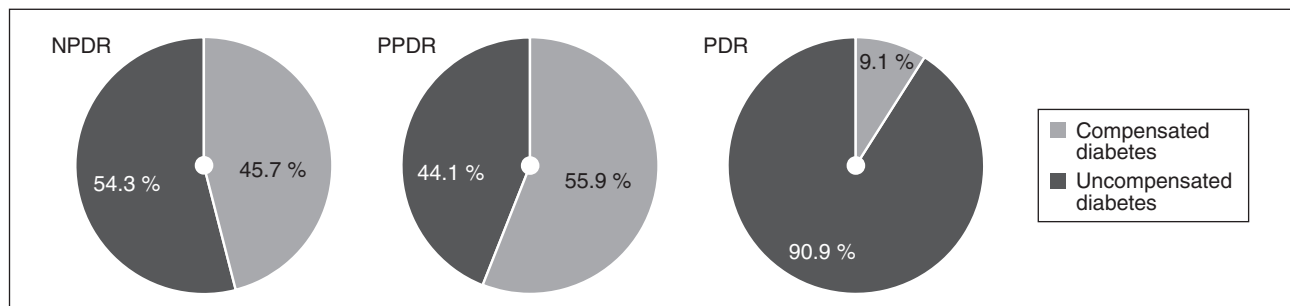


Figure 1. Proportion of patients with compensated and uncompensated type 2 DM depending on different stages of DR ($\chi^2 = 17.316$; $p < 0.001$)

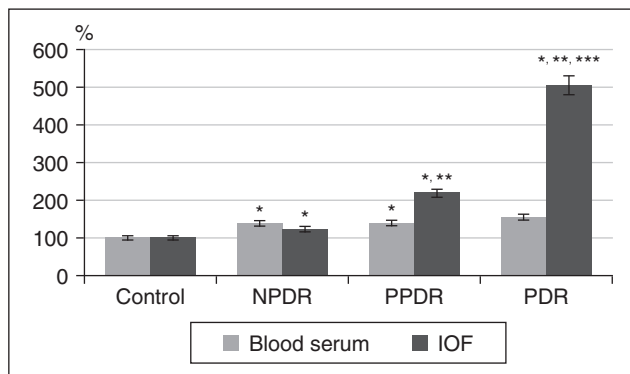


Figure 2. TGF-β1 content in blood serum and IOF at different stages of DR (% to the control level)

Notes: * — difference from the control group is statistically significant ($p < 0.05$); ** — difference from NPDR is statistically significant ($p < 0.05$); *** — difference from PPDR is statistically significant ($p < 0.05$).

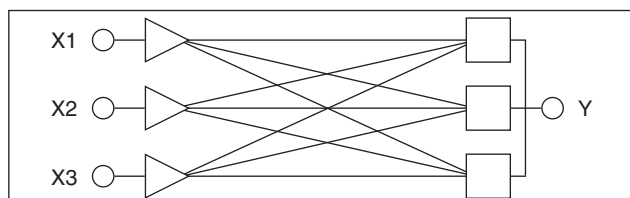


Figure 3. Architecture of a three-factor model for classifying patients by stage of DR: triangles (neurons of the input layer), squares (neurons of the output layer), X — factorial features (diabetes compensation, TGF-β1 content in the blood and IOF, respectively), Y — resultant feature (stage of DR)

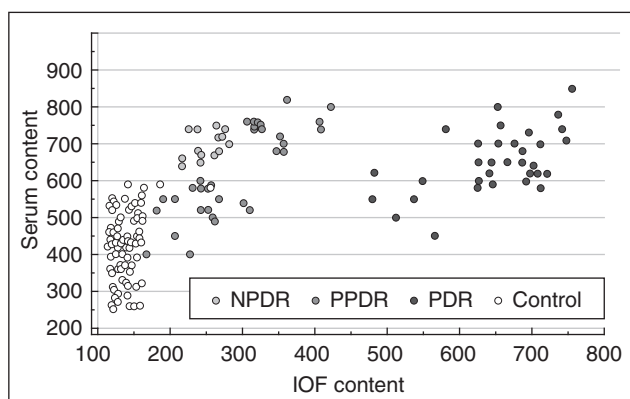


Figure 4. Distribution of patients with different stages of DR in the coordinates of TGF-β1 content in blood and IOF (pg/ml)

A three-factor classification model was created on the selected features; the architecture of the model is shown in Fig. 3.

The model was trained using the backpropagation method [17]. The resulting model can be represented by the system of equations (1):

$$\begin{aligned}
 PDR &= 0.066 \times X1 - 0.01362 \times X2 + 0.002375 \times X3 + 0.249; \\
 PPDR &= -0.633 \times X1 + 0.02867 \times X2 - 0.000593 \times X3 - 0.850; \\
 NPDR &= 0.567 \times X1 - 0.01504 \times X2 - 0.001782 \times X3 + 1.601;
 \end{aligned}
 \tag{1}$$

where $X1 = 0$ for compensated and $X1 = 0.1$ for uncompensated diabetes, $X2$ — TGF-β1 content in blood serum (pg/ml), $X3$ — TGF-β1 content in IOF (pg/ml).

Fig. 4 shows the distribution of patients in the coordinates of TGF-β1 content in blood and IOF. It was possible to see a clear difference in the level of TGF-β1 in PDR compared to other groups, which allowed to separate such patients by this indicator and, accordingly, proved the significance of TGF-β1 as a biomarker of PDR. An increase in the content of TGF-β1 in IOF above 450 pg/ml was characteristic only for PDR cases (Fig. 4). In contrast, the actual overlap of the control zone and NPDR indicated no significant difference in the early stages of DR compared to the absence of DM.

Table 1 shows the prediction results in model (1).

Model (1) predicted DR with 100 % accuracy (all 33 cases had a correct prediction). Mutual errors occurred when determining PPDR and NPDR: the wrong diagnosis was predicted in 10 (29.4 %) cases for PPDR and in 2 (5.7 %) cases for NPDR. The overall prediction accuracy of model (1) was 88.2 % (95% CI 80.4–93.8 %).

Thus, in this study, the value of indicators such as diabetes compensation and TGF-β1 content in blood serum and IOF for DR progression was shown by the method of neural network modeling.

Table 1. Prediction results (correspondence of the current diagnosis and prognosis) for patients with different stages of DR

		Diagnosis		
		PDR	PPDR	NPDR
Prognosis	PDR	33	0	0
	PPDR	0	24	2
	NPDR	0	10	33

Discussion

Prediction of DR by blood parameters and/or clinical study findings gives sufficiently accurate results [18, 19]. The risk of PDR and vitreous hemorrhage was detected in a multicenter national cohort study in the UK [20]. Compared with the absence of DR, patients with mild, moderate and severe NPDR were 6.71, 14.80 and 28.19 times more likely to develop PDR, respectively. It has also been shown that the risk of DR progression was associated with indicators such as glycemia, blood levels of cholesterol, triglycerides and HbA1c, age, male gender, duration of diabetes, presence of neuro- and nephropathy, hypertension [21, 22].

In our study, among all the identified indicators, the value of DM compensation was established by neural network modeling — uncompensated diabetes significantly increased the risk of PDR. This conclusion was generally consistent with existing ideas about the causes of DR progression [22, 23]. On the other hand, the value of an increase in the content of TGF- β 1, which we confirmed, has a certain originality.

In experimental streptozotocin-induced diabetes, activation of the TGF- β 1 pathway mediates damage to the blood-eye barrier [24]. In the clinic, a significant increase in the content of TGF- β 1 and TGF- β 2 in IOF of patients with NPDR in type 2 DM compared to controls was shown, which corresponded to a decrease in total retinal blood flow. The latter, according to the authors, confirmed the role of the growth factors studied in the occurrence of vascular changes in DR [25].

Regarding the issue of using TGF- β 1 as a biomarker of DR, there are certain disagreements. On the one hand, the possibility of such an approach in clinical practice has been shown [26]. The authors reported that serum TGF- β 1 was not a reliable biomarker for differentiating patients with NPDR from those with diabetes without signs of DR, but they found a clear relationship between an increase in serum TGF- β 1 and the progression of DR from NPDR to PDR. The latter was fully consistent with the results of our studies.

On the other hand, there is also evidence of the absence of a relationship between serum TGF- β 1 and the progression of DR: TGF- β 1 was elevated in patients with diabetes, but did not differ depending on the presence or stage of DR ($p > 0.05$) [27].

In our opinion, parallel assessment of TGF- β 1 content in blood serum and IOF may provide a higher quality of prognosis compared to using only the blood concentration of this factor.

Conclusions

Using the genetic algorithm of selection in neural network modeling, 3 features were identified that were associated with DR: diabetes compensation and TGF- β 1 content in blood serum and IOF.

A three-factor classification model was created on the identified features, which included a system of equations that predicted PDR with 100% accuracy. The overall prediction accuracy of the created model was 88.2 % (95% CI 80.4–93.8 %).

References

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 2. *Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes — 2025*. *Diabetes Care*. 2025;48(Suppl 1):S27–S49. doi: 10.2337/dc25-S002.

2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants*. *Lancet*. 2024;404(10467):2077–2093. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1.
3. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, Stein C, et al. *IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
4. Pushparani DS, Varalakshmi J, Roobini K, Hamshapriya P, Livitha A. *Diabetic retinopathy — a review*. *Curr Diabetes Rev*. 2024. doi: 10.2174/0115733998296228240521151050.
5. Pankiv V, Yuzyenko T, Pashkovska N, Pankiv I. *The relationship between serum vitamin D concentrations and development of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus*. *Mižnarodnij Endokrinologičnij Žurnal (Ukraine)*. 2022;18(8):432–435. doi: 10.22141/2224-0721.18.8.2022.1221.
6. Tan TE, Wong TY. *Diabetic retinopathy: looking forward to 2030*. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1077669. doi: 10.3389/fendo.2022.1077669.
7. Kropp M, Golubnitschaja O, Mazurakova A, Koklesova L, Sargheini N, Vo TKS, et al. *Diabetic retinopathy as the leading cause of blindness and early predictor of cascading complications — risks and mitigation*. *EPMA J*. 2023;14(1):21–42. doi: 10.1007/s13167-023-00314-8.
8. Wang W, Lo ACY. *Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments*. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1816. doi: 10.3390/ijms19061816.
9. Rossino MG, Dal Monte M, Casini G. *Relationships between neurodegeneration and vascular damage in diabetic retinopathy*. *Front Neurosci*. 2019;13:1172. doi: 10.3389/fnins.2019.01172.
10. Wang X, Hui Q, Jin Z, Rao F, Jin L, Yu B, et al. *Roles of growth factors in eye development and ophthalmic diseases*. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2022;51(5):613–625. doi: 10.3724/zdxbyxb-2022-0603.
11. Hachana S, Larrivé B. *TGF- β superfamily signaling in the eye: implications for ocular pathologies*. *Cells*. 2022;11(15):2336. doi: 10.3390/cells11152336.
12. Mesquida M, Drawnel F, Fauser S. *The role of inflammation in diabetic eye disease*. *Semin Immunopathol*. 2019;41(4):427–445. doi: 10.1007/s00281-019-00750-7.
13. Saucedo L, Pfister IB, Zandi S, Gerhardt C, Garweg JG. *Ocular TGF- β , matrix metalloproteinases, and TIMP-1 increase with the development and progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus*. *Mediators Inflamm*. 2021;2021:9811361. doi: 10.1155/2021/9811361.
14. Pankiv VI. *New guidelines of the American Diabetes Association 2018 on the diagnosis and treatment of diabetes mellitus*. *Mižnarodnij Endokrinologičnij Žurnal*. 2018;14(1):93–98. doi: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127099.
15. He T, Fu W, Xu J, Zhang Z, Zhou J, Yin Y, Xie Z. *Discovering interdisciplinary research based on neural networks*. *Front Bioeng Biotechnol*. 2022;10:908733. doi: 10.3389/fbioe.2022.908733.
16. Holland JH. *Adaptation in natural and artificial systems*. *Ann Arbor, MI: The University of Michigan Press*. 2nd ed. Boston, MA: MIT Press, 1992. 227 p. doi: 10.7551/mitpress/1090.001.0001.
17. Ogawa K, Tsurutani M, Hashimoto A, Soeda M. *Simple propagation method for resident macrophages by co-culture and subculture, and their isolation from various organs*. *BMC Immunol*. 2019;20(1):34. doi: 10.1186/s12865-019-0314-z.
18. Mogilevskyy SIu, Serdiuk AV, Ziablitsev SV. *Prognostic biomarkers of non-proliferative diabetic retinopathy progression in type 2 diabetes mellitus*. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2024;4(519):38–45. doi: 10.31288/oftalmolzh202443845.

19. Rykov SO, Chugaiev DI, Ziablitsev SV. Blood selectin levels as a predictive factor for diabetic retinopathy and diabetic macular edema in type 2 diabetes. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2023;3(512):19-26. doi: 10.31288/oftalmolzh202331926.

20. Lee CS, Lee AY, Baughman D, Sim D, Akelere T, Brand C, et al.; UK DR EMR Users Group. The United Kingdom Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record Users Group: Report 3: baseline retinopathy and clinical features predict progression of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2017;180:64-71. doi: 10.1016/j.ajo.2017.05.020.

21. Liu Y, Yang J, Tao L, Lv H, Jiang X, Zhang M, Li X. Risk factors of diabetic retinopathy and sight-threatening diabetic retinopathy: a cross-sectional study of 13 473 patients with type 2 diabetes mellitus in mainland China. *BMJ Open*. 2017 Sep 1;7(9):e016280. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016280.

22. Ghamdi АНА. Clinical predictors of diabetic retinopathy progression: a systematic review. *Curr Diabetes Rev*. 2020;16(3):242-247. doi: 10.2174/1573399815666190215120435.

23. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML, Lee R, Wang YX, Tan G, et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Feb;7(2):140-149. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30128-1.

24. Sun P, Xu N, Li Y, Han Y. Destruction of the blood-retina barrier in diabetic retinopathy depends on angiotensin-converting enzyme-mediated TGF- β 1/Smad signaling pathway activation. *Int Immunopharmacol*. 2020 Aug;85:106686. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106686.

25. Khuu LA, Tayyari F, Sivak JM, Flanagan JG, Singer S, Brent MH, et al. Aqueous humour concentrations of TGF- β , PLGF and FGF-1 and total retinal blood flow in patients with early non-proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2017 May;95(3):e206-e211. doi: 10.1111/aos.13230.

26. Bonfiglio V, Platania CBM, Lazzara F, Conti F, Pizzo C, Reibaldi M, Russo A, et al. TGF- β serum levels in diabetic retinopathy patients and the role of anti-VEGF therapy. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 15;21(24):9558. doi: 10.3390/ijms21249558.

27. Zhang H, Liang L, Huang R, Wu P, He L. Comparison of inflammatory cytokines levels in the aqueous humor with diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol*. 2020 Oct;40(10):2763-2769. doi: 10.1007/s10792-020-01463-9.

Received 18.11.2024

Revised 17.01.2025

Accepted 24.01.2025 ■

Information about authors

Andriy S. Hudz, MD, DSc, PhD, Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: anhudz@gmail.com; phone: +380 (50) 370-44-87; <https://orcid.org/0000-0002-4131-5346>

Victoria A. Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Vice-Rector for Science, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; phone: +380 (98) 746-33-15; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Ivan V. Kudryl, PhD in Medicine, Assistant, Department of Ophthalmology, Postgraduate Education Faculty, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: ivan.kudryl@gmail.com; phone: +380 (67) 680-45-84; <https://orcid.org/0009-0007-1108-5707>

Vitaly G. Guryanov, PhD in Physical and Mathematical Sciences, Associate Professor, Department of Health Care Management, Institute of Public Health and Preventive Medicine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: i_@ukr.net; phone: +380 (50) 630-39-41; <https://orcid.org/0000-0001-8509-6301>

Mykhailo I. Kovtun, MD, DSc, PhD, Associate Professor, Department of Ophthalmology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine; e-mail: mik.60@ukr.net; phone: +380 (50) 323-74-20; <https://orcid.org/0009-0004-6622-3626>

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

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

Information about funding. The work was carried out with the support of the Ministry of Health of Ukraine (research work of the Department of Ophthalmology "Study of clinical, biophysical, genetic, and biochemical aspects of ophthalmopathology and development of methodology for predicting and treating eye diseases", state registration number: 0122U201992).

Гудзь А.С.¹, Сергієнко В.О.¹, Кудриль І.В.¹, Гур'янов В.Г.², Ковтун М.І.³, Зяблицев С.В.²

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

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

³ Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Зв'язок трансформуючого фактора росту β 1 з діабетичною ретинопатією при цукровому діабеті 2-го типу

Резюме. Актуальність. Відомо, що при діабетичній ретинопатії (ДР) порушення сигналіну трансформуючого фактора росту β 1 (TGF- β 1) супроводжується патологічним ангиогенезом, порушенням гематофтальмічного бар'єра, активацією запалення і фіброзу тканин. **Мета:** шляхом нейромережевого моделювання встановити зв'язок вмісту TGF- β 1 у сироватці крові та внутрішньоочної рідині (ВОР) із прогресуванням ДР при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД2). **Матеріали та методи.** У дослідження було включено результати обстеження 102 осіб із ЦД2, яких за стадіями ДР розділили на 3 групи: першу — з непроліферативною ДР (НПДР, 35 пацієнтів), другу — з препроліферативною (ППДР, 34 особи) і третю — з проліферативною (ПДР, 33 пацієнти). У контрольну групу ввійшла 61 особа. Пацієнтам проводили стандартні офтальмологічні обстеження. Рівень TGF- β 1 у сироватці крові і ВОР визначали методом імуноферментного аналізу (Invitrogen Thermo Fisher Scientific, США). Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою пакета програм MedCalc (MedCalc Software bvba, 1993–2013) і нейромережевої

двошарової моделі з лінійною постсинаптичною потенціальною функцією. **Результати.** Методом генетичного алгоритму відбору було виділено 3 ознаки, що пов'язані з ДР: компенсація діабету та вміст TGF- β 1 у крові і ВОР. ЦД2 був компенсованим у 38 (37,3 %) пацієнтів, тоді як у 64 (62,7 %) — некомпенсованим. Частка останнього була більшою при ПДР, ніж при НПДР і ППДР ($p < 0,05$). При ПДР вміст TGF- β 1 у ВОР був суттєво вищим, ніж при НПДР і ППДР ($p < 0,05$). На виділених ознаках було створено трифакторну модель класифікації, що включала систему рівнянь, яка з точністю 100 % прогнозувала ПДР. Загальна точність прогнозування моделі становила 88,2 % (95% ВІ 80,4–93,8 %). **Висновки.** У цьому дослідженні методом нейромережевого моделювання було показано значення для прогресування ДР у ПДР таких показників, як компенсація цукрового діабету й вміст TGF- β 1 у сироватці крові і ВОР.

Ключові слова: проліферативна діабетична ретинопатія; цукровий діабет; трансформуючий фактор росту β 1; внутрішньоочна рідина; нейромережеве моделювання

УДК 616.379-008.64-07-036.86

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1490>Попова В.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Лавріненко О.Е.,
Фурманова О.В., Ковзун О.І., Тронько М.Д.

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

Стан імунотипу лімфоцитів крові у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу у постковідному періоді

Резюме. Актуальність. Показники субпопуляційного складу крові на сьогодні є одними із ключових характеристик функції імунітету. Особливе значення ці параметри мають у хворих на вперше виявлений цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) у постковідному періоді. Проте дані досліджень щодо стану імунотипу лімфоцитів у хворих на вперше виявлений ЦД2 з різним індексом маси тіла (ІМТ) в постковідному періоді вкрай нечисленні та дискусійні. **Мета:** визначення показників імунотипу лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ і CD56+ Т-клітин) крові у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ в постковідному періоді. **Матеріали та методи.** У дослідження були залучені 98 хворих з дебютом ЦД2, що відбувся протягом трьох місяців після перенесеного COVID-19, з різним ІМТ та 94 пацієнти з дебютом ЦД2 в допандемічний період і різним ІМТ. Групи порівняння становили 93 нормоглікемічних особи після перенесеного коронавірусного захворювання з різним ІМТ та 88 нормоглікемічних з різним ІМТ без COVID-19 в анамнезі. Обстежені залежно від ІМТ були розділені на 4 підгрупи. Визначення імунотипу лімфоцитів крові було виконане проточно-цитометричним методом із використанням лазерного цитофлюориметра FACStar plus і панелі моноклональних антитіл до мембранних антигенів лімфоцитів. **Результати.** Для хворих на ЦД2 у постковідному періоді характерне вірогідне зниження абсолютної кількості всіх субпопуляцій лімфоцитів порівняно з хворими в доковідному періоді та групами нормоглікемічних осіб в доковідному та постковідному періодах. При розподілі хворих залежно від ІМТ на 4 підгрупи: 1) < 25,5 кг/м²; 2) 25,9–29,9 кг/м²; 3) 30,0–34,9 кг/м²; 4) > 35,0 кг/м² — виявлено прогресуюче зниження CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ і CD56+ Т-клітин порівняно з хворими на вперше виявлений ЦД2 в доковідному періоді, у яких відзначалося, навпаки, прогресуюче збільшення всіх субпопуляцій лімфоцитів. Подібне підвищення абсолютного числа CD4+ Т-клітин залежно від ІМТ відзначали також і в нормоглікемічних осіб, але воно було менш вираженим. **Висновки.** Для пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 у постковідному періоді характерне зниження вмісту в периферичній крові всіх субпопуляцій лімфоцитів, яке максимально виражене при супутньому ожирінні, що свідчить про імуносупресивний вплив коронавірусного захворювання на стан імунної системи у хворих з дебютом ЦД2 у постковідному періоді і різним ІМТ. **Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу; ожиріння; імунітет; імунотип лімфоцитів; COVID-19

Вступ

Згідно із сучасними уявленнями, одним із ключових патофізіологічних механізмів коронавірусної хвороби — 2019 (COVID-19) є дисфункція імунної системи як під час розвитку захворювання, так і в постковідному періоді [1, 2]. Зараз уже встановлено, що цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є захворюванням, підґрунтям якого є системне низькоінтенсивне хронічне запалення, що характеризується наявністю характерних біомаркерів

запалення (лейкоцитозу, моноцитозу, нейтрофільозу, підвищеного індексу запалення ВНЛ (відношення нейтрофілів до лімфоцитів), збільшення рівнів С-реактивного протеїну та прозапальних цитокінів) [3, 4]. Проте роль імунної системи в патогенезі ЦД2 в постковідному періоді на сьогодні майже не вивчена. Зокрема, дані щодо субпопуляційного складу і відносної та абсолютної кількості лімфоцитів крові у пацієнтів із вперше виявленим ЦД2 у цей період поодинокі та дискусійні [5].

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Попова Вікторія Василівна, доктор медичних наук, завідувачка відділу профілактичної діабетології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна; e-mail: porovavv27@gmail.comFor correspondence: Viktoria Popova, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Preventive Diabetology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Vyshgorodska st., 69, Kyiv, 04114, Ukraine; e-mail: porovavv27@gmail.com

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

Низкою досліджень вже встановлено, що у хворих на вперше виявлений ЦД2 у доковідний період відзначалося підвищення субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові (ПК) [6–8]. Також у багатьох роботах вірогідно встановлено, що між підвищенням кількості субпопуляцій лімфоцитів крові та рівнем ІМТ у хворих на вперше виявлений ЦД2, які захворіли в допандемічний період, існує прямий кореляційний зв'язок [9].

У хворих з дебютом ЦД2, який відбувся вже в постковідному періоді, ситуація, за даними досліджень, дзеркально протилежна. Низкою останніх досліджень встановлено, що кількість субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 в постковідному періоді знижена [10, 11]. Таким чином, кількість Т-лімфоцитів CD4+ і CD8+ у хворих на вперше виявлений ЦД2 в постковідному періоді нижча, ніж у пацієнтів без цукрового діабету після перенесеної коронавірусної хвороби [12].

Нині дані про імунотип лімфоцитів у ПК хворих на вперше виявлений ЦД2 в постковідному періоді нечисленні та неоднозначні. Також відкритим є питання про вплив ковіду на субпопуляційний склад лімфоцитів крові у хворих на вперше виявлений ЦД2 з різним ІМТ. Таким чином, метою роботи стало визначення показників імунотипу лімфоцитів крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ і CD56+ Т-клітин) у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 у постковідному періоді і різним ІМТ.

Матеріали та методи

У дослідження були залучені 98 пацієнтів із вперше виявленим ЦД2, які перехворіли на COVID-19, з різним ІМТ та 94 пацієнти з дебютом ЦД2 у допандемічний період і різним ІМТ.

Групи були з рівномірним гендерним розподілом, пацієнти не мали в анамнезі серцево-судинних, онкологічних та інших системних захворювань. Групи порівняння становили 93 нормоглікемічні особи з різним ІМТ після перенесеного коронавірусного захворювання та 88 нормоглікемічних осіб без вірогідно перенесеного коронавірусного захворювання, що були набрані в доковідний період, з різним ІМТ.

Залежно від величини ІМТ групи пацієнтів з дебютом ЦД2 і групи нормоглікемічних осіб були розділені на 4 підгрупи, що включали досліджуваних з різним ІМТ. Група пацієнтів з дебютом ЦД2 у доковідний період: 1) з нормальним ІМТ (< 25,0 кг/м²) — 25 пацієнтів; 2) ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м² — 23 пацієнти; 3) ІМТ від 30 до 34,9 кг/м² — 25 пацієнтів; 4) ІМТ понад 35,0 кг/м² — 21 пацієнт. Група пацієнтів з дебютом ЦД2 після перенесеного ковіду: 1) з нормальним ІМТ (< 25,0 кг/м²) — 22 пацієнти; 2) ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м² — 27 пацієнтів; 3) ІМТ від 30 до 34,9 кг/м² — 26 пацієнтів; 4) ІМТ понад 35,0 кг/м² — 23 пацієнти. Група нормоглікемічних людей після перенесеного коронавірусного захворювання з різним ІМТ: 1) з нормальним ІМТ (< 25,0 кг/м²) — 23 особи; 2) ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м² — 25 осіб; 3) ІМТ від 30 до 34,9 кг/м² — 24 особи; 4) ІМТ понад 35,0 кг/м² — 21 особа. Група нормоглікемічних людей з різним ІМТ без вірогідно перенесеного коронавірусного захворювання, тобто яка була набрана в доковідний

період: 1) з нормальним ІМТ (< 25,0 кг/м²) — 21 особа; 2) ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м² — 24 особи; 3) ІМТ від 30 до 34,9 кг/м² — 23 особи; 4) ІМТ понад 35,0 кг/м² — 20 осіб.

ІМТ визначали як відношення показників маси тіла в кілограмах до квадрату росту в метрах. За загальноприйнятою міжнародною класифікацією показники ІМТ між 18 та 24,9 кг/м² визначають як нормальні, від 25,0 до 29,9 кг/м² — надмірна маса тіла, 30,0–34,9 кг/м² — ожиріння 1-го ступеня, 35–39,9 кг/м² — ожиріння 2-го ступеня, 40 кг/м² і вище — ожиріння 3-го ступеня. Діагноз ЦД2 встановлювали згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації [13]. Рівень глікованого гемоглобіну, холестерину, ліпопротеїнів і тригліцеридів визначали натше біохімічним методом за допомогою автоматичного аналізатора HumaStar 600 (Німеччина). Систолічний та діастолічний артеріальний тиск — автоматичним тонометром UA778 (Японія), згідно з рекомендаціями Американської кардіологічної асоціації.

Уміст лімфоцитів різних імунотипів фенотипів (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ і CD56+ Т-клітини) визначали методом проточної цитометрії з використанням лазерного цитофлюориметра FACStar Plus Becton Dickinson (США) і панелі моноклональних антитіл до мембранних антигенів лімфоцитів фірм Becton Dickinson (США) і Dakorpat (Данія). Для цього мононуклеари з гепаринізованої ПК виділяли методом диференціального центрифугування в градієнті щільності фікол-уростату (Швеція) з подальшим їх інкубуванням у пластикових чашках протягом 1 год в CO₂-інкубаторі для усунення моноцитів. Очищену фракцію лімфоцитів обробляли специфічними моноклональними антитілами, маркованими флуоресцеїну ізотіоціанатом або фікоеритрином.

Загальну кількість лейкоцитів у ПК визначали за допомогою гематологічного аналізатора, а лейкоцитарний склад — як за допомогою аналізатора, так і в мазках крові, забарвлених за Паппенгеймом, з використанням какодилатного буфера (рН 6,85) на 200 клітин, що ідентифікуються.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статичного розрахунку за програмою LibreOffice Calc.

Результати

Результати виконаних загальноклінічних і клініко-лабораторних досліджень пацієнтів з дебютом ЦД2 і різним ІМТ на тлі перенесеного коронавірусного захворювання та пацієнтів із вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ в доковідному періоді, а також груп порівняння, що склалися з групи нормоглікемічних осіб у постковідному періоді з різним ІМТ та групи нормоглікемічних осіб з різним ІМТ без вірогідно перенесеного коронавірусного захворювання, тобто яка була набрана в допандемічний період, надані в табл. 1.

Надані в табл. 1 результати обстеження пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 свідчать про вірогідне підвищення ІМТ, показників глікозильованого гемоглобіну, деяких показників ліпідограми та систолічного артеріального тиску порівняно з групами здорових нормогліке-

мічних осіб. Результати обстеження груп хворих з дебютом ЦД2 в доковідному та постковідному періодах і дані обстеження груп нормоглікемічних людей в доковідному та постковідному періодах вірогідно не відрізнялись між собою за всіма досліджуваними параметрами. Різниця в досліджуваних параметрах між групами пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ в до- та постковідному періодах та здорових нормоглікемічних осіб з різним ІМТ в доковідному періоді та після перенесеного коронавірусного захворювання, навпаки, була вірогідною.

При дослідженні лейкоцитарного складу (табл. 2) було встановлено, що у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 у доковідному періоді визначається статистично вірогідний лейкоцитоз порівняно з групою нормоглікемічних осіб в доковідному періоді, що збігається з даними інших авторів [14].

Результати дослідження хворих з дебютом ЦД2 у постковідному періоді порівняно з нормоглікемічними особами з різним ІМТ, обстеження яких відбулося в постковідний період, виявили значне вірогідне підвищення загальної кількості лейкоцитів, що також збігається з результатами деяких досліджень [15]. Найбільше підвищення рівня лейкоцитів відзначалося у групі хворих з дебютом ЦД2 у постковідному періоді порівняно з групою хворих з вперше виявленим ЦД2 у доковідному періоді, що узгоджується з даними інших авторів [16]. Як видно з табл. 2, лейкоцитоз у двох групах хворих з дебютом ЦД2 порівняно з двома групами нормоглікемічних осіб був обумовлений значним збільшенням кількості нейтрофілів. Показники нейтрофілюозу у хворих з дебютом ЦД2 в до- та постковідний період свідчать про збільшення кількості нейтрофілів

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники загальної кількості пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ в до- та постковідному періоді та здорових нормоглікемічних осіб з різним ІМТ у доковідному періоді та після перенесеного коронавірусного захворювання

Клініко-лабораторні показники	Нормоглікемічні особи з різним ІМТ, n = 181		P1	Хворі з дебютом ЦД2 з різним ІМТ, n = 192		P2	P3	P4
	Після ковіду, n = 93	Без ковіду, n = 88		Після ковіду, n = 98	Без ковіду, n = 94			
Вік, роки	52 (42–71)	51 (40–67)	> 0,05	54 (44–73)	53 (41–72)	> 0,05	> 0,05	> 0,05
ІМТ, кг/м ²	24,93 ± 0,58	24,13 ± 0,12	> 0,05	30,89 ± 0,16	30,43 ± 0,27	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Глікоц. А1с, %	5,34 ± 0,07	5,23 ± 0,06	> 0,05	8,20 ± 0,06	7,89 ± 0,03	> 0,05	< 0,05	< 0,05
САТ, мм рт.ст.	128,34 ± 2,73	127,54 ± 1,67	> 0,05	148,16 ± 2,85	145,43 ± 1,12	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Холестерин, ммоль/л	4,90 (4,50–5,20)	4,40 (4,00–4,90)	> 0,05	5,68 (4,10–5,72)	5,30 (4,79–5,80)	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,30 (1,10–2,26)	1,15 (1,10–2,26)	> 0,05	2,34 (1,14–3,30)	2,16 (1,12–3,30)	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Ліпопротеїни низької щільності, ммоль/л	2,4 (0,7–3,0)	2,95 (0,90–3,0)	> 0,05	3,12 (0,84–3,32)	3,09 (0,86–3,40)	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Ліпопротеїни високої щільності, ммоль/л	1,45 (1,30–1,60)	1,80 (1,68–1,95)	> 0,05	1,12 (0,84–1,55)	1,34 (0,85–1,57)	> 0,05	< 0,05	< 0,05

Примітки: P1 — різниця між групами нормоглікемічних осіб у постковідному та доковідному періодах; P2 — між хворими з дебютом ЦД2 у постковідному та доковідному періодах; P3 — між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідному періоді; P4 — між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідному періоді.

Таблиця 2. Загальна кількість лейкоцитів, лейкоцитарний склад та індекс ВНЛ у хворих з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ в постковідний та доковідний періоди та здорових нормоглікемічних осіб з різним ІМТ після ковіду та без перенесеного коронавірусного захворювання (M ± m)

Лейкоцитарний склад	Нормоглікемічні особи з різним ІМТ, n = 181		P1	Хворі з дебютом ЦД2 і різним ІМТ, n = 192		P2	P3	P4
	Після ковіду, n = 93	Без ковіду, n = 88		Після ковіду, n = 98	Без ковіду, n = 94			
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	8,36 ± 0,13	6,16 ± 0,27	< 0,001	10,16 ± 0,34	7,32 ± 0,16*	< 0	< 0,05	< 0,001
Нейтрофіли, %	66,33 ± 1,02	58,37 ± 1,12	< 0,001	70,82 ± 0,79	62,44 ± 1,35	< 0,001	< 0,001	< 0,05
Нейтрофіли, 10 ⁹ /л	5,54 ± 0,17	3,56 ± 0,16	< 0,001	7,20 ± 0,12	4,20 ± 0,16	< 0,001	< 0,05	< 0,001
Еозинофіли, %	1,06 ± 0,13	2,01 ± 0,25	< 0,001	1,46 ± 0,16	1,75 ± 0,12	< 0,001	< 0,001	> 0,05
Еозинофіли, 10 ⁹ /л	0,34 ± 0,01	0,18 ± 0,01	< 0,001	0,15 ± 0,03	0,17 ± 0,01	< 0,001	< 0,001	> 0,05
Базофіли, %	0,18 ± 0,05	0,29 ± 0,03	< 0,05	0,32 ± 0,09	0,43 ± 0,09	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Базофіли, 10 ⁹ /л	0,01 ± 0,00	0,02 ± 0,01	> 0,05	0,03 ± 0,01	0,03 ± 0,01	> 0,05	< 0,05	< 0,05
Моноцити, %	9,27 ± 0,18	7,36 ± 0,39	< 0,001	10,70 ± 0,28	9,26 ± 0,21	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Моноцити, 10 ⁹ /л	0,77 ± 0,03	0,45 ± 0,05	< 0,001	1,06 ± 0,02	0,68 ± 0,02	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Лімфоцити, %	21,89 ± 1,17	31,09 ± 1,13	< 0,001	16,70 ± 0,64	26,78 ± 0,63	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,83 ± 0,03	1,92 ± 0,09	> 0,05	1,69 ± 0,08	1,94 ± 0,06	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Індекс ВНЛ	3,03 ± 0,15	1,85 ± 0,12	< 0,001	4,42 ± 0,17	2,33 ± 0,10	< 0,001	< 0,001	< 0,05

Примітки: P1 — різниця між групами нормоглікемічних осіб у постковідному та доковідному періодах; P2 — між хворими з дебютом ЦД2 у постковідному та доковідному періодах; P3 — між нормоглікемічними особами та хворими з дебютом ЦД2 у постковідному періоді; P4 — між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

у постковідний період — як відносної, так і абсолютної їх кількості. Таким чином, за результатами дослідження встановлено, що дебют ЦД2 у осіб з різним ІМТ у постковідному періоді характеризується значним вірогідним нейтрофіліозом. Подібні зміни спостерігали у хворих двох груп з дебютом ЦД2 і з боку моноцитів порівняно з двома групами нормоглікемічних осіб.

Моноцитоз був обумовлений, як видно з табл. 2, значним збільшенням кількості моноцитів як у пост-, так і в доковідному періоді. Підвищення моноцитів виявлено також і в нормоглікемічних осіб в аналогічні періоди. При дослідженні рівня моноцитозу у групах хворих з дебютом ЦД2 в пост- та доковідному періодах було встановлено збільшення кількості моноцитів у постковідному періоді. При дослідженні рівня лімфоцитів у двох групах хворих з дебютом ЦД2 порівняно з двома групами нормоглікемічних осіб було виявлено значне зменшення кількості лімфоцитів (табл. 2). Проте максимальне зменшення кількості лімфоцитів визначали у хворих з дебютом ЦД2 у постковідному періоді порівняно з групою пацієнтів з дебютом ЦД2 у доковідному періоді. Таким чином, за результатами дослідження встановлено, що дебют ЦД2 у осіб з різним ІМТ у постковідний період супроводжується значною лімфоцитопенією, що зумовлена імуносупресивним впливом як ковіду, так і вперше виявленого ЦД2, на протигагу хворим з різним ІМТ з дебютом ЦД2 у доковідний період, у яких лімфоцитопенія зумовлена лише наявністю запалення низького ступеня, що є ключовою ознакою дебюту ЦД2 у доковідний період. За результатами дослідження також встановлено, що дебют ЦД2 у осіб з різним ІМТ у постковідний період асоційований зі значним підвищенням індексу ВНЛ, який є маркером максимального підвищення рівня системного запалення у хворих з дебютом ЦД2 на тлі постковіду, що також збігається з результатами публікацій інших авторів [16].

Дані, отримані нами при проведенні проточно-цитометричного дослідження стану імунофенотипу лімфоцитів крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD20 і CD56+

Т-клітини), показали, що для групи хворих з вперше виявленим ЦД2 у постковідний період характерне вірогідне зниження більшості субпопуляцій лімфоцитів порівняно з хворими із вперше виявленим ЦД2 у доковідний період та, відповідно, групами нормоглікемічних осіб у доковідний та постковідний періоди, що наразі вкладається в концепцію патогенетичного розвитку ЦД2 у постковідний період, при якому найбільш вразливим є ланцюг природного імунітету, що найбільш ушкоджений при дебюті ЦД2 на тлі перенесеного коронавірусного захворювання (табл. 3).

Дані, що отримані в роботі, збігаються з результатами досліджень щодо цього питання інших авторів [17–19].

При розподілі всієї обстежуваної когорти хворих з вперше виявленим ЦД2 як у доковідний період, так і на тлі постковіду на чотири підгрупи залежно від ІМТ: < 25,0; 25,0–29,9; 30–34,9; 35 кг/м² і вище були отримані більш структуровані та чітко окреслені дані про зміну кількості субпопуляцій CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+ Т-лімфоцитів. Виконані дослідження, як видно із табл. 4, продемонстрували, що у хворих з дебютом ЦД2 у доковідний період і різним ІМТ показники всіх досліджуваних субпопуляцій Т-лімфоцитів були різко збільшені. Максимальні зміни в субпопуляційному складі відзначали у хворих з дебютом ЦД2 і ІМТ 35 кг/м² і вище. У хворих же з вперше виявленим ЦД2 в постковідний період і різним ІМТ відзначається абсолютно протилежна залежність — показники всіх досліджуваних субпопуляцій Т-лімфоцитів були різко знижені порівняно як з нормоглікемічними особами в постковідний і доковідний період, так і з хворими на вперше виявлений ЦД2 у доковідний період з різним ІМТ, причому ступінь цього зниження вірогідно корелював з прогресуючим підвищенням ІМТ (табл. 4).

Обговорення

Результати виконаного дослідження демонструють, що при дебюті ЦД2 у доковідний період виявляється підвищення майже всіх субпопуляцій лімфоцитів, за

Таблиця 3. Відносна і абсолютна кількість лімфоцитів різного імунофенотипу у хворих з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ у постковідному та доковідному періодах та здорових нормоглікемічних осіб з різним ІМТ після ковіду та без перенесеного коронавірусного захворювання (M ± t)

Імунофенотип лімфоцитів CD	Нормоглікемічні особи в доковідний період	Хворі на ЦД2 в доковідний період	P4	Нормоглікемічні особи в постковідний період	Хворі на ЦД2 у постковідний період	P3	P1	P2
CD3+ Т-клітини, %	56,91 ± 0,41	58,69 ± 0,57	< 0,05	55,12 ± 0,21	54,02 ± 0,16	< 0,05	< 0,05	< 0,05
CD3+ Т-клітини, 10 ⁹ /л	1,07 ± 0,01	1,13 ± 0,03	< 0,05	1,01 ± 0,02	0,86 ± 0,03	< 0,05	> 0,05	< 0,05
CD4+ Т-клітини, %	36,49 ± 0,41	39,94 ± 0,58	< 0,05	35,27 ± 0,31	31,37 ± 0,18	< 0,05	< 0,05	< 0,05
CD4+ Т-клітини, 10 ⁹ /л	0,69 ± 0,01	0,88 ± 0,02	< 0,05	0,64 ± 0,01	0,59 ± 0,03	< 0,05	< 0,05	< 0,05
CD8+ Т-клітини, %	22,08 ± 0,41	23,79 ± 0,53	< 0,05	21,03 ± 0,12	19,31 ± 0,53	< 0,05	< 0,05	< 0,05
CD8+ Т-клітини, 10 ⁹ /л	0,41 ± 0,03	0,48 ± 0,02	< 0,05	0,39 ± 0,01	0,36 ± 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05
CD20+ Т-клітини, %	10,51 ± 0,25	11,55 ± 0,23	< 0,05	9,12 ± 0,21	8,15 ± 0,31	< 0,05	< 0,05	< 0,05
CD20+ Т-клітини, 10 ⁹ /л	0,20 ± 0,02	0,22 ± 0,01	> 0,05	0,18 ± 0,01	0,15 ± 0,01	< 0,05	> 0,05	< 0,05
CD56+ Т-клітини, %	10,21 ± 0,21	11,34 ± 0,28	< 0,05	9,10 ± 0,13	8,02 ± 0,10	< 0,05	< 0,05	< 0,05
CD56+ Т-клітини, 10 ⁹ /л	0,20 ± 0,03	0,25 ± 0,01	< 0,05	0,17 ± 0,01	0,14 ± 0,01	< 0,05	< 0,05	< 0,05

Примітки: P1 — різниця між групами нормоглікемічних осіб у постковідний та доковідний періоди; P2 — між хворими з дебютом ЦД2 у постковідний та доковідний періоди; P3 — між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; P4 — між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

Таблиця 4. Відносна й абсолютна кількість лімфоцитів різних імунотипів (CD) у ПК хворих з уперше виявленим ЦД2 у доковідний та постковідний періоди залежно від ІМТ

Імунотип лімфоцитів CD	ІМТ у хворих з уперше виявленим ЦД2											
	Доковідний період						Постковідний період					
	< 25,0 кг/м ²	25,0–29,9 кг/м ²	30,0–34,9 кг/м ²	Понад 35,0 кг/м ²	< 25,0 кг/м ²	25,0–29,9 кг/м ²	30,0–34,9 кг/м ²	Понад 35,0 кг/м ²	< 25,0 кг/м ²	25,0–29,9 кг/м ²	30,0–34,9 кг/м ²	Понад 35,0 кг/м ²
CD3+ T-клітини, %	56,99 ± 0,34	57,97 ± 0,42*	58,94 ± 0,54 [†]	60,88 ± 0,35 [‡]	55,01 ± 0,12 ^α	54,03 ± 0,01 ^{**β}	53,07 ± 0,16 ^{††χ}	52,13 ± 0,27 ^{vvδ}	55,01 ± 0,12 ^α	54,03 ± 0,01 ^{**β}	53,07 ± 0,16 ^{††χ}	52,13 ± 0,27 ^{vvδ}
CD3+ T-клітини, 10 ⁹ /л	1,06 ± 0,01	1,12 ± 0,01	1,15 ± 0,01 [†]	1,30 ± 0,05 [‡]	1,00 ± 0,03 ^α	0,91 ± 0,01 ^{**β}	0,84 ± 0,02 ^{††χ}	0,73 ± 0,03 ^{vvδ}	1,00 ± 0,03 ^α	0,91 ± 0,01 ^{**β}	0,84 ± 0,02 ^{††χ}	0,73 ± 0,03 ^{vvδ}
CD4+ T-клітини, %	36,37 ± 0,15	37,52 ± 0,12*	42,61 ± 0,13 [†]	43,27 ± 0,16 [‡]	35,15 ± 0,14 ^α	34,05 ± 0,25 ^{**β}	29,12 ± 0,15 ^{††χ}	27,17 ± 0,12 ^{vvδ}	35,15 ± 0,14 ^α	34,05 ± 0,25 ^{**β}	29,12 ± 0,15 ^{††χ}	27,17 ± 0,12 ^{vvδ}
CD4+ T-клітини, 10 ⁹ /л	0,73 ± 0,03	0,82 ± 0,01*	0,94 ± 0,02 [†]	1,07 ± 0,01 [‡]	0,67 ± 0,01 ^α	0,61 ± 0,03 ^{**β}	0,57 ± 0,01 ^{††χ}	0,51 ± 0,02 ^{vvδ}	0,67 ± 0,01 ^α	0,61 ± 0,03 ^{**β}	0,57 ± 0,01 ^{††χ}	0,51 ± 0,02 ^{vvδ}
CD8+ T-клітини, %	23,01 ± 0,12	23,42 ± 0,10*	24,16 ± 0,15 [†]	24,57 ± 0,13 [‡]	21,04 ± 0,15 ^α	20,01 ± 0,21 ^{**β}	19,06 ± 0,10 ^{††χ}	17,16 ± 0,15 ^{vvδ}	21,04 ± 0,15 ^α	20,01 ± 0,21 ^{**β}	19,06 ± 0,10 ^{††χ}	17,16 ± 0,15 ^{vvδ}
CD8+ T-клітини, 10 ⁹ /л	0,44 ± 0,01	0,46 ± 0,01*	0,49 ± 0,01 [†]	0,54 ± 0,02 [‡]	0,41 ± 0,01 ^α	0,38 ± 0,01 ^{**β}	0,34 ± 0,01 ^{††χ}	0,31 ± 0,01 ^{vvδ}	0,41 ± 0,01 ^α	0,38 ± 0,01 ^{**β}	0,34 ± 0,01 ^{††χ}	0,31 ± 0,01 ^{vvδ}
CD20+ T-клітини, %	10,03 ± 0,15	11,01 ± 0,21*	12,04 ± 0,54 [†]	13,03 ± 0,19 [‡]	9,78 ± 0,10 ^α	8,71 ± 0,32 ^{**β}	7,63 ± 0,31 ^{††χ}	6,46 ± 0,13 ^{vvδ}	9,78 ± 0,10 ^α	8,71 ± 0,32 ^{**β}	7,63 ± 0,31 ^{††χ}	6,46 ± 0,13 ^{vvδ}
CD20+ T-клітини, 10 ⁹ /л	0,22 ± 0,01	0,21 ± 0,03	0,20 ± 0,02	0,26 ± 0,04 [‡]	0,17 ± 0,02 ^α	0,15 ± 0,01 ^β	0,14 ± 0,01 ^χ	0,13 ± 0,03 ^δ	0,17 ± 0,02 ^α	0,15 ± 0,01 ^β	0,14 ± 0,01 ^χ	0,13 ± 0,03 ^δ
CD56+ T-клітини, %	10,25 ± 0,25	10,98 ± 0,12*	11,41 ± 0,13 [†]	12,63 ± 0,27 [‡]	9,01 ± 0,12 ^α	8,51 ± 0,27 ^{**β}	7,99 ± 0,10 ^{††χ}	6,58 ± 0,12 ^{vvδ}	9,01 ± 0,12 ^α	8,51 ± 0,27 ^{**β}	7,99 ± 0,10 ^{††χ}	6,58 ± 0,12 ^{vvδ}
CD56+ T-клітини, 10 ⁹ /л	0,23 ± 0,01	0,24 ± 0,01*	0,27 ± 0,01 [†]	0,31 ± 0,02 [‡]	0,19 ± 0,01 ^α	0,16 ± 0,01 ^{**β}	0,13 ± 0,01 ^{††χ}	0,10 ± 0,01 ^{vvδ}	0,19 ± 0,01 ^α	0,16 ± 0,01 ^{**β}	0,13 ± 0,01 ^{††χ}	0,10 ± 0,01 ^{vvδ}

Примітки: * — $P1 < 0,05$ — різниця між хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ < 24,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ 25,0–29,9 кг/м² у доковідному періоді; [†] — $P2 < 0,05$ — між хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ 25,0–29,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ 30,0–34,9 кг/м²; [‡] — $P3 < 0,05$ — між хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ 30,0–34,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ ≥ 35,0 кг/м² у доковідному періоді; ^α — $P4 < 0,05$ — між хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ < 24,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ 25,0–29,9 кг/м² у постковідному періоді; ^β — $P5 < 0,05$ — між хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ 25,0–29,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ 30,0–34,9 кг/м² у постковідному періоді; ^γ — $P6 < 0,05$ — між хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ < 24,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ ≥ 35,0 кг/м² у доковідному періоді; ^δ — $P7 < 0,05$ — між хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ < 24,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ ≥ 35,0 кг/м² у доковідному періоді; ^ε — $P8 < 0,05$ — між хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ < 24,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ 25,0–29,9 кг/м² у доковідному періоді; ^ζ — $P9 < 0,05$ — між хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ 25,0–29,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ 30,0–34,9 кг/м² у доковідному періоді; ^η — $P10 < 0,05$ — між хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ > 35 кг/м² у доковідному періоді та хворими з дебютом ЦД2 і ІМТ > 35 кг/м² у постковідному періоді.

винятком CD20+. Отримані результати збігаються як з попередніми нашими даними, так і з даними інших авторів, які також виявили у цієї когорти пацієнтів підвищені показники лейкоцитозу, нейтрофілозу, моноцитозу та збільшення індексу запалення ВНЛ, що в сукупності є маркерами системного низькоградієнтного запалення [20, 21]. У когорті хворих з вперше виявленим ЦД2 у постковідний період і різним ІМТ, навпаки, було виявлено, за даними нашої роботи, прогресуюче зниження всіх субпопуляцій лімфоцитів на тлі різко збільшених показників лейкоцитозу, нейтрофілозу, моноцитозу, індексу запалення ВНЛ та лімфоцитопенії.

Таким чином, отримані нами дані можуть пояснювати надвисокий рівень запалення в поєднанні зі зниженням імунотипу лімфоцитів у хворих з дебютом ЦД2 і різним ІМТ у постковідний період. Поясненням цих процесів може бути те, що у хворих з дебютом ЦД2 у постковідний період відбувається нашарування запальних процесів на вже існуюче системне низькоградієнтне запалення з приєднанням імуносупресивного стану, що притаманний ковіду, як показують наші дані [20, 21] та дані інших авторів [22, 23]. Саме це поєднання гіперзапалення та імуносупресії може пояснювати більш ускладнений перебіг ковіду, що спостерігався саме у хворих на ЦД2 [24]. Отримані нами дані повністю підтверджують існуючу на сьогодні концепцію про те, що вперше виявлений ЦД2 в осіб з різним ІМТ — це захворювання, в основі якого лежить низькоградієнтне запалення, що є підґрунтям як для ЦД2, так і для надлишкової маси тіла/ожиріння. У хворих з дебютом ЦД2 і різним ІМТ у постковідний період відбувається нашарування запальних процесів у поєднанні з імуносупресією, що призводить до збільшення дисбалансу між прозапальними та антизапальними субпопуляціями T-лімфоцитів, і це призводить до подальшого посилення патологічно порушеного імунного статусу, зокрема CD4+ T-клітин, яке зумовлює більш тяжкий клінічний перебіг захворювання й підвищує ризик розвитку коморбідних ускладнень.

Висновки

Для хворих з вперше виявленим ЦД2 у постковідний період характерне зниження вмісту в периферичній крові більшості субпопуляцій лімфоцитів, яке максимально виражене при супутньому ожирінні, що свідчить про імуносупресивний вплив коронавірусного захворювання на стан імунної системи у хворих з дебютом ЦД2 у постковідний період і різним ІМТ. Таким чином, на підставі аналізу отриманих результатів власних досліджень і

даних літератури можна дійти висновку, що зміни в стані імунологічного фенотипу, які виявляються у хворих з дебютом ЦД2 у доковідному періоді й різним ІМТ, зумовлені поєднанням ЦД2 та надлишкової маси тіла/ожиріння, а у хворих з вперше виявленим ЦД2 у постковідний період до цього класичного поєднання приєднується ще й імуносупресивний стан клітинного імунітету [25].

Зважаючи на це, на сьогодні найефективнішими препаратами для терапії хворих з дебютом ЦД2 у постковідний період і різним ІМТ, як демонструють дані нашого дослідження, варто вважати ті, які поряд з цукрознижувальною дією справляють ще й потужний імуномодулюючий вплив на стан імунофенотипу лімфоцитів крові.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Оптимізувати та впровадити діагностичні, терапевтичні та профілактичні алгоритми надання медичної допомоги хворим із цукровим діабетом на тлі системних стрес-індукованих порушень ендокринної та імунної системи, зумовлених воєнними діями» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (номер державної реєстрації: 0123U100933).

Внесок авторів. Попова В.В. — керівництво роботою, редагування статті та переклад резюме; Куліковська Г.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Фурманова О.В. — аналіз літературних джерел, написання, оформлення; Лаврінченко О.Е. — набір та обстеження хворих; Ковзун О.І. — аналіз літературних джерел, написання, оформлення, редагування тексту та переклад; Тронько М.Д. — ідея роботи та консультації при редагуванні статті.

Список літератури

1. Donath MY. Multiple benefits of targeting inflammation in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2016;59(4):679-82. doi: 10.1007/s00125-016-3873-z.
2. Zak K, Popova V, Orlenko V, Furmanova O, Tronko M. Cytokines in the blood of patients with type 2 diabetes mellitus depending on the level of overweight/obesity (literature review and own data). *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(7):534-551. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.7.2021.244969>.
3. Shitole SG, Biggs ML, Reiner AP, Mukamal KJ, Djoussé L, Ix JH, et al. Soluble CD14 and CD14 variants, other inflammatory markers, and glucose dysregulation in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care*. 2019 Nov;42(11):2075-2082. doi: 10.2337/dc19-0723.
4. Tronko M, Zak K. Current advances in clinical pathophysiology in the study of the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus in humans. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2019;15(6):422-34. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.15.6.2019.185403.422>.
5. Rezaei M, Marjani M, Mahmoudi S, Mortaz E, Mansouri D. Dynamic changes of lymphocyte subsets in the course of COVID-19. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(3):254-62. doi: 10.1159/000514202.
6. Furmanova O, Zak K, Popova V, Tronko M. Blood leukocyte composition and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus depending on the degree of overweight/obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2020;16(7):526-33. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006>.
7. Lee YH, Kim SR, Han DH, Yu HT, Han YD, Kim JH, et al. Senescent T cells predict the development of hyperglycemia in humans. *Diabetes*. 2019 Jan;68(1):156-62. doi: 10.2337/db17-1218.
8. Yi H-S, Lee Y, Ku B. Metabolic reprogramming of CD8⁺T cells regulates systemic glucose metabolism. *Diabetologia*. 2018;61(Suppl 1):S3. doi: 10.1007/s00125-018-4693-0.
9. Fabbri E, Cella M, McCartney SA, Fuchs A, Abumrad NA, Pietka TA, et al. Association between specific adipose tissue CD4⁺T-cell populations and insulin resistance in obese individuals. *Gastroenterology*. 2013 Aug;145(2):366-74.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.010.
10. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
11. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol*. 2020 May 1;11:827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
12. Bailin SS, McGinnis KA, McDonnell WJ, So-Armah K, Weltons M, Tracy RP, et al. T Lymphocyte subsets associated with prevalent diabetes in veterans with and without human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*. 2020 Jun 29;222(2):252-62. doi: 10.1093/infdis/jiaa069.
13. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes — 2024. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care*. 2024;47(Suppl 1):S20-S42. <https://doi.org/10.2337/dc24-S002>.
14. Jasti N, Mn LR, Pothireddy NK, Sankepalli MR, Jagathkar GM, Pratap Singh U. Changes and rate of change in neutrophil-lymphocyte ratio (Δ NLR) as an early prognostic marker for the severity of outcomes in patients with COVID-19 and its applicability in other viral and bacterial diseases. *Cureus*. 2023 Jul 12;15(7):e41774. doi: 10.7759/cureus.41774.
15. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
16. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
17. Pantea Stoian A, Bica IC, Salmen T, Al Mahmeed W, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, et al. New-onset diabetes mellitus in COVID-19: A Scoping Review. *Diabetes Ther*. 2024 Jan;15(1):33-60. doi: 10.1007/s13300-023-01465-7. Erratum in: *Diabetes Ther*. 2024 Jan;15(1):297-9. doi: 10.1007/s13300-023-01494-2.
18. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jan;17(1):11-30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4.
19. Keerthi BY, Sushmita G, Khan EA, Thomas V, Cheryala V, Shah C, et al. New onset diabetes mellitus in post-COVID-19 patients. *J Family Med Prim Care*. 2022 Oct;11(10):5961-8. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_316_22.
20. Popova VV, Het'man NV, Labanets YaA I, Kulikov'ska HV, Furmanova OV. Leukocyte composition of blood and the VNL inflammation index (the ratio of neutrophils to lymphocytes) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with different body mass index

on a post-covid background. *Endocrinologia*. 2024;29(3):269-82. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.269.

21. Furmanova OV, Kulykovs'ka AV, Popova VV, Zak KP, Tronko MD. Immunophenotype of blood lymphocytes in patients with type 2 diabetes mellitus with normal body weight and obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(2):108-15. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.17.2.2021.230564>.

22. Alberti A, Schuelter-Trevisol F, Iser BPM, Traebert E, Freiberg-er V, Ventura L, et al. Obesity in people with diabetes in COVID-19 times: Important considerations and precautions to be taken. *World J Clin Cases*. 2021 Jul 16;9(20):5358-5371. doi: 10.12998/wjcc.v9.i20.5358.

23. Zhao R, Sun Y, Zhang Y, Wang W, Wang S, Wang C, et al. Distinguishable immunologic characteristics of COVID-19

patients with comorbid type 2 diabetes compared with nondiabetic individuals. *Mediators Inflamm*. 2020 Sep 29;2020:6914878. doi: 10.1155/2020/6914878.

24. Tang L, Wang H, Cao K, Xu C, Ma A, Zheng M, et al. Dysfunction of circulating CD3⁺CD56⁺ NKT-like cells in type 2 diabetes mellitus. *Int J Med Sci*. 2023 Apr 2;20(5):652-662. doi: 10.7150/ijms.83317.

25. Nhau PT, Gamede M, Sibiyi N. COVID-19-induced diabetes mellitus: Comprehensive cellular and molecular mechanistic insights. *Pathophysiology*. 2024 Apr 8;31(2):197-209. doi: 10.3390/pathophysiology31020016.

Отримано/Received 05.11.2024

Рецензовано/Revised 20.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 24.01.2025 ■

Information about authors

Viktoria Popova, MD, DSc, PhD, Head of the Department of Preventive Diabetology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: popovavv27@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-4116-0671>

Nataliya Het'man, PhD-student, Department of Preventive Diabetology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0003-2861-0791>

Yana Labanets, PhD-student, Department of Preventive Diabetology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0002-0729-4200>

Hanna Kulikovska, Junior Research Fellow, Department of Preventive Diabetology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0001-1060-0574>

Olena Lavrinenko, Endocrinologist, Department of Diabetology, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5271-2048>

Olga Furmanova, Research Fellow at the Department of Preventive Diabetology, Head Doctor of the Clinic, Medical Director, V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine; e-mail: endocrinology.kiev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9414-7761>

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

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

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

Information about funding. The article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work "To optimize and implement diagnostic, therapeutic and preventive algorithms for providing medical care to patients with diabetes against the background of systemic stress-induced disorders of the endocrine and immune systems caused by military operations" of the SI "V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine" (No state registration: 0123U100933).

Authors' contribution. Popova V.V. — work management, analysis of literature sources, writing, design, editing of the article and abstract translation; Kulikovska H.V., Het'man N.V., Labanets Ya.I., Furmanova O.V. — analysis of literary sources, writing; Lavrinenko O.E. — recruitment and examination of patients; Kovzun O.I. — analysis of literary sources, writing, editing of the text; Tronko M.D. — consultations when editing the article.

V.V. Popova, N.V. Het'man, Ya.I. Labanets, H.V. Kulikovska, O.E. Lavrinenko, O.V. Furmanova, O.I. Kovzun, M.D. Tronko
V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMSU, Kyiv, Ukraine

The state of the immunophenotype of blood lymphocytes in patients with newly diagnosed type 2 diabetes in the post-COVID period

Abstract. Background. Today, the indicators of the subpopulation blood composition are one of the key characteristics of immune function. These parameters are of particular importance in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the post-COVID period. However, research data on the state of the lymphocyte immunophenotype in patients with newly diagnosed T2DM with different body mass index (BMI) in the post-COVID period are extremely scarce and controversial. Aim of the study: to determine the lymphocyte immunophenotype (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ and CD56⁺ T cells) in the blood of patients with newly diagnosed T2DM with different BMI in the post-COVID period. **Materials and methods.** The study involved 98 individuals with the onset of T2DM that occurred within 3 months after COVID-19, with different BMI, and 94 patients with the onset of T2DM in the pre-pandemic period and with different BMI. The comparison groups consisted of 93 normoglycemic people who have suffered coronavirus disease, with different BMI, and 88 normoglycemic people with different BMI without COVID history. The examined subjects were divided into 4 subgroups depending on BMI: 1) < 25.5 kg/m²; 2) 25.9–29.9 kg/m²; 3) 30.0–34.9 kg/m²; 4) > 35.0 kg/m². The lymphocyte immunophenotype in the blood was determined by flow cytometry

using a FACStar plus laser cytofluorimeter and a panel of monoclonal antibodies to lymphocyte membrane antigens. **Results.** Patients with TD2M in the post-COVID period were characterized by a significant decrease in the absolute number of all lymphocyte subpopulations compared to pre-COVID patients and normoglycemic people before and after COVID. When distributing patients into 4 subgroups according to BMI, a progressive decrease in CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD20⁺ and CD56⁺ T cells was revealed compared to those with newly diagnosed T2D before COVID-19, in whom, on the contrary, a progressive increase in all lymphocyte subpopulations was noted. A similar increase in the absolute number of CD4⁺ T cells depending on BMI was also noted in normoglycemic individuals, but it was less pronounced. **Conclusions.** Patients with newly diagnosed T2DM in the post-COVID period were characterized by a decrease in the number of all lymphocyte subpopulations in the peripheral blood, which is most pronounced in concomitant obesity. It indicates the immunosuppressive effect of coronavirus disease on the state of the immune system in patients with the onset of T2DM in post-COVID period and with different BMI.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; obesity; immunity; lymphocyte immunophenotype; COVID-19

УДК 611.814+616-008.6+613.96+616-036.22+616-071

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1491>Лембрик І.С., Костіцька І.О., Жил'як О.В., Сарецян Е.А.,
Кулинич Д.О., Шелевер С.А., Хруняк Ю.Т.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

Дисфункція гіпоталамуса пубертатного віку: епідеміологія, чинники ризику, особливості клінічного перебігу та наслідки патології у дорослих

Резюме. Актуальність. Дисфункція гіпоталамуса пубертатного віку належить до поширених ендокринно-обмінних захворювань, що супроводжує становлення статевої функції, стає фоном або причиною для розвитку соматичної патології з наслідками у дорослому віці. **Мета:** вивчити частоту, чинники ризику, особливості клінічного перебігу дисфункції гіпоталамуса та наслідки цієї патології у дорослих пацієнтів.

Матеріали та методи. Проаналізовано 701 наукову працю латиницею за даними наукометричної пошукової системи PubMed та 82 джерела кирилицею за останні 10 років. Здійснено ретроспективний аналіз медичної документації та результатів лікування підлітків ($n = 130$; юнаки — 88 (67,7 %) та дівчата — 42 (32,3 %); середній вік — $15,10 \pm 1,03$ року) із дисфункцією гіпоталамуса пубертатного віку. Вивчено наслідки дисфункції гіпоталамуса пубертатного віку у дорослих пацієнтів ($n = 40$ пацієнтів: 28 (70,0 %) чоловіків та 12 (30,0 %) жінок, середній вік — $18,10 \pm 0,03$ року), які отримували медичну допомогу на клінічних базах Івано-Франківського національного медичного університету в період із січня 2014 до грудня 2024 року.

Результати. Серед чинників ризику виникнення дисфункції гіпоталамуса у дітей Прикарпаття переважають стрес (90,0 %) й хронічні інфекції ЛОР-органів (83,0 %). Найбільш поширеними клінічними формами захворювання є вегетосудинна (32,0 %) та змішана (44,0 %). До основних симптомів належать головний біль (100,0 %), надлишкова вага (98,0 %) та запаморочення (95,0 %). У пацієнтів віком старше 18 років визначено прогностично несприятливі чинники, серед яких розлади харчової поведінки, зокрема синдром нічного переїдання (20,0 %), що супроводжується надлишком маси тіла (12,5 %) або ожирінням (87,5 %), а також порушенням вуглеводного обміну (предіабет — 7,5 % досліджуваних, цукровий діабет 2-го типу — 5,0 %). Особливу небезпеку становить розвиток морбідного ожиріння, яке виявлено у 30,0 % дорослих пацієнтів із дисфункцією гіпоталамуса. **Висновки.** Персоналізований підхід до ранньої діагностики та ведення хворих із дисфункцією гіпоталамуса дозволяє удосконалити терапевтичні алгоритми та підвищити ефективність лікування коморбідної патології у молодих пацієнтів.

Ключові слова: пубертатний вік; дисфункція гіпоталамуса; ожиріння; предіабет; цукровий діабет 2-го типу

Вступ

Гіпоталамус — частина проміжного мозку, що складається з кількох невеликих ядер, які виконують різні фізіологічні функції. Однією з основних функцій гіпоталамуса є підтримання гомеостазу шляхом контролю ендокринної та вегетативної функцій [1, 2]. Водночас він бере участь в інших функціях, як-от регуляція тем-

ператури тіла, апетиту та ваги; пологи; зростання; вироблення грудного молока; циклічність сон — неспання; статевий потяг; проява емоцій та поведінки [3, 4].

Дисфункція гіпоталамуса може викликати різні ознаки та симптоми залежно від конкретної ураженої ділянки. Клінічні прояви залежать від уражених ядер гіпоталамуса та їх функцій. Певні ознаки та симпто-

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Лембрик Ірина Степанівна, доктор медичних наук, професор, кафедра педіатрії, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, 76018, Україна; e-mail: ilembryuk@ifnmu.edu.ua; тел.: +380 (50) 208-63-50, +380 (342) 53-32-95

For correspondence: Iryna S. Lembryk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska st., 2, Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine; e-mail: ilembryuk@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (50) 208-63-50, +380 (342) 53-32-95

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

ми можна простежити до певної анатомічної ділянки через цю функціональну організацію всередині гіпоталамуса [5, 6].

Дисфункція гіпоталамуса пубертатного віку (ДГПВ) (синоніми: гіпоталамічний синдром, юнацький диспитуїтаризм, юнацький дієнцефальний синдром, юнацький базофілізм, дієнцефальна гіперандрогенія, гіпоталамічна аменорея функціонального характеру) належить до найбільш поширених ендокринно-обмінних захворювань у підлітковому віці та характеризується порушенням всіх видів обміну; комплексом обмінних, ендокринних, трофічних, вегетативних, сексуальних та психосоматичних порушень, які мають віддалені наслідки в майбутньому [7, 8].

Як відомо, в перспективі у цієї когорти пацієнтів можливий розвиток морбідного ожиріння, предіабету або цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, порушень оваріально-менструального циклу, синдрому полікістозу яєчників, а це суттєво порушує якість життя хворого, формує несприятливий прогноз тощо [9–13].

ДГПВ (шифр за МКХ-10 — E.23.3) — патологічний симптомокомплекс, що нерідко супроводжує період статевого дозрівання людини (10–15 років), зустрічається приблизно в 5–6 % дівчаток через 2–3 роки після появи перших ознак менархе [14, 15]. Згодом його симптоми виявляють у 12,5–17,5 % жінок репродуктивного віку з розладами оваріально-менструального циклу (середній вік маніфестації симптомів становить 31–40 років), й наведені цифри не виявляють тенденції до зниження [16].

Оскільки ця патологія охоплює кілька медичних спеціальностей, як-от педіатрія, терапія, гінекологія, неврологія та ендокринологія, вивчення її потенційних наслідків у дорослому віці стає надзвичайно актуальним. Це дозволяє забезпечити своєчасну діагностику та розробляти оптимальні комплекси терапевтично-реабілітаційних втручань, спрямованих на покращення якості життя пацієнтів у майбутньому.

Мета: вивчити епідеміологію, чинники ризику, особливості клінічного перебігу ДГПВ.

Матеріали та методи

Згідно з дизайном дослідження, на першому етапі проведено аналіз 701 наукової праці латиницею в наукометричній пошуковій системі PubMed та 82 — кирилицею за останні 10 років, із застосуванням ключових слів «дисфункція гіпоталамуса пубертатного віку», «підлітки», «дорослі», «клініка».

На другому етапі дослідження здійснено ретроспективний аналіз медичної документації та результатів лікування підлітків із ДГПВ.

Діагноз в обстежених пацієнтів підтверджено на основі комплексу клініко-лабораторно-інструментальних обстежень. Проведено детальний збір сімейного анамнезу, анамнезу захворювання, аналіз темпів збільшення зросту та маси тіла від народження до моменту обстеження. Визначено індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії (ОТ) та стегон (ОС), артеріальний тиск, рівень статевого розвитку, показники вуглеводного обміну

(глюкоза натще, тест толерантності до глюкози, індекс інсулінорезистентності НОМА-IR) із урахуванням вікових норм. Досліджено ліпідний склад крові (загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів високої щільності), коагулограму, а також виконано гормональні обстеження (кортизол у сироватці крові, сумарні 17-кетостероїди у добовій сечі).

У разі порушень статевого дозрівання визначили рівні лютеїнізуючого гормону, фолікулостимулюючого гормону, тестостерону, естрадіолу, пролактину. Проведено загальноклінічні обстеження для виявлення соматичних захворювань (ЕКГ, ультразвукове дослідження серця та коронарних судин, щитоподібної залози, визначено кістковий вік, рентгенографія черепа у двох проекціях). За потреби пацієнтів консультовано вузькопрофільними спеціалістами: неврологом, офтальмологом, генетиком тощо [17–19].

Усі обстеження виконано з дотриманням морально-етичних норм біоетики відповідно до принципів Гельсінської декларації та чинного законодавства України.

Підлітки отримували шоквартальний курс терапії, а при загостренні процесу — позачерговий алгоритм лікування з дотриманням принципів харчування, нормування режимів праці та відпочинку, корекції невротичних станів, санації хронічних вогнищ інфекції. За потреби (дисменорея, дисгормональні кровотечі, вторинна аменорея, затримка статевого розвитку тощо) підліткам віком від 16 років проводили гормонотерапію.

На наступному етапі дослідження (вік хворих — понад 18 років) участь продовжили лише 30,8 % підлітків, залучених до попереднього етапу. Після підписання інформованої згоди щодо участі у дослідженні було обстежено 40 пацієнтів (28 чоловіків та 12 жінок) із дисфункцією гіпоталамуса.

Відомий факт, що в осіб із дисфункцією гіпоталамуса на фоні порушення харчової поведінки, зокрема СНП, спостерігається прогресування ожиріння та інших метаболічних порушень [20–22]. Обстеженим особам для діагностики синдрому нічного переїдання (СНП) було проведено анкетування за допомогою валідизованої україномовної версії опитувальника Night Eating Questionnaire (NEQ). NEQ складається з 14 запитань, які дозволяють оцінити чотири основні компоненти СНП: вживання їжі вночі, вечірню гіперфагію, ранкову анорексію, а також порушення настрою і сну. Загальний бал за опитувальником NEQ перебуває в межах від 0 до 52. Оцінка у 25 балів або більше вказує на ймовірність СНП, а результат у 30 балів і вище є діагностичним маркером цього синдрому [23].

Пацієнтам проводили вимірювання антропометричних показників, як-от зріст, маса тіла, окружність талії та стегон. Розраховували ІМТ і проводили оцінку композиційного складу тіла, зокрема визначали вміст загального жиру (ВЗЖ), вісцерального жиру (ВВЖ), безжирової маси (ВБМ), а також кісткову та м'язову маси, крім того, визначали метаболічний вік за допомогою методу біоімпедансометрії з використанням монітора складу тіла Tanita BC-601 (Японія).

Досліджено показники вуглеводного обміну (HbA_{1c}, глюкоза крові натще (ГКН), інсулін плазми крові). Шляхом математичних розрахунків проводили оцінку гомеостатичної моделі інсулінорезистентності (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance, HOMA-IR). Показник індексу HOMA-IR визначали за формулою: Індекс HOMA-IR = (ГКН × ІПН)/22,4, де ГКН — глюкоза крові натще (ммоль/л); ІПН — інсулін плазми натще (мкОд/мл). Інсулінорезистентність (ІР) діагностували при значенні HOMA-IR > 2,27 [24].

Оцінка параметрів порушення вуглеводного обміну здійснювалася відповідно до діагностичних критеріїв [25]:

— предіабет, якщо рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) перебував у межах 5,7–6,4 %, у тому числі порушення глікемії натще при вмісті глюкози плазми натще 5,6–6,9 ммоль/л та порушення толерантності до вуглеводів при рівні глюкози плазми через 2 години після глюкозотолерантного тесту 7,8–11,0 ммоль/л;

— ЦД2 підтверджували при вмісті HbA_{1c} ≥ 6,5 % й згідно із записами у медичній документації: принаймі з інтервалом понад пів року два значення глюкози крові натще ≥ 7,0 ммоль/л чи регулярне приймання цукрознижувальних засобів або встановлений діагноз ЦД2.

Таблиця 1. Вихідні характеристики обстежених підлітків із ДГПВ (n = 130)

Параметри	Обстежені пацієнти
Дівчата, абс. (%)	42 (32,3)
Хлопці, абс. (%)	88 (67,7)
Вік, роки	15,10 ± 1,03
Маніфестація симптомів ДГПВ, роки	15,0 ± 2,5
Вага, кг	86,4 ± 0,2
Зріст, см	168,0 ± 0,1
ІМТ, кг/м ²	30,6
Надлишкова маса тіла, абс. (%)	39 (30,0)
Ожиріння I ступеня, абс. (%)	72 (55,4)
Ожиріння II ступеня, абс. (%)	15 (11,5)
Ожиріння III ступеня, абс. (%)	4 (3,1)



Рисунок 1. Найчастіші симптоми ДГПВ у підлітків (n = 130)

Статистичну обробку даних виконували за допомогою програми IBM SPSS Statistics версії 26.0 із використанням методів описової статистики та непараметричних методів перевірки статистичних гіпотез, аналізу таблиць спряженості. Усі параметри були розділені на дві групи — якісні та кількісні. Якісні показники були наведені у вигляді частот, відсотків, а кількісні — як середнє арифметичне значення, середнє стандартне відхилення (M ± SD) із визначенням 95% довірчого інтервалу (CI). Результати вважалися статистично значущими при p < 0,05.

Результати

Проведений нами аналіз первинної медичної документації показав, що середній вік дітей Прикарпаття із ДГПВ становив 15,10 ± 1,03 року (табл. 1).

Як бачимо з наведених даних, за гендерною ознакою переважали хлопчики — 88 осіб (67,7 %). Надлишкову масу тіла виявлено у 30,0 % обстежених. Ожиріння I ступеня діагностовано у 55,4 % осіб, II ступеня — у 11,5 %, а III ступеня — у 3,1 % хворих відповідно.

Як свідчать наведені результати дослідження, серед чинників ризику захворювання найбільш вагоме значення мають стрес (90,0 %) та хронічні вогнища інфекції (83,0 %).

Таблиця 2. Вихідні характеристики обстежених пацієнтів із діагнозом ДГПВ віком від 18 років (n = 40)

Параметри	Обстежені пацієнти
Чоловіки, абс. (%)	28,0 (70,0)
Жінки, абс. (%)	12,0 (30,0)
Вік, роки	18,10 ± 0,03
Метаболічний вік, роки	29,23 ± 4,19
Тривалість ДГПВ, роки	3,30 ± 0,98
Анкетування NEQ, загальний бал	26,08 ± 4,67
СНП, абс. (%)	8 (20,0)
ІМТ, кг/м ²	35,91 ± 4,11
Надлишкова маса тіла, абс. (%)	5 (12,5)
Ожиріння I ступеня, абс. (%)	10 (25,0)
Ожиріння II ступеня, абс. (%)	13 (32,5)
Ожиріння III ступеня, абс. (%)	12 (30,0)
ОТ, см	99,40 ± 4,15
ВЗЖ, %	43,79 ± 4,25
ВВЖ, од.	51,28 ± 2,93
Біохімічні і гормональні обстеження	
HbA _{1c} , %	6,05 ± 0,25
ГКН, ммоль/л	6,29 ± 0,42
Індекс HOMA-IR	6,22 ± 1,43
ТТГ, мМО/л	2,23 ± 0,37
Вміст 25(OH)D, нг/мл	29,60 ± 2,15
Порушення вуглеводного обміну	
Предіабет: порушення толерантності до вуглеводів та/або порушення глікемії натще, абс. (%)	3 (7,5)
ЦД2, абс. (%)	2 (5,0)

Проведений нами аналіз первинної медичної документації показав, що найчастішими у дітей Прикарпаття були змішана (44,0 %) та вегетосудинна (32,0 %) форми ДГПВ.

Найчастіші клінічні симптоми ДГПВ у підлітковому віці наведені на рис. 1.

Серед клінічних симптомів, про що свідчать дані з рис. 1, найчастіше траплялися головний біль (100 %), надлишкова вага (98,0 %) та запаморочення (95,0 %).

У наступному етапі дослідження після підписання інформованої згоди погодилися взяти участь 30,8 % пацієнтів, які були залучені з попереднього етапу дослідження. У табл. 2 наведено основні характеристики пацієнтів із діагнозом ДГПВ у віці від 18 років.

Нижче наводимо один із клінічних випадків.

Первинний огляд педіатра (2021 рік). У підлітка М., 2005 р.н., діагностовано ДГПВ. Скарги на надмірну вагу, втомлюваність, головний біль, підвищення артеріального тиску. Дані фізикального огляду: зріст — 163 см, вага — 59 кг, ІМТ — 22,3 кг/м². Лабораторно у пацієнта встановлено наступні показники: рівень кортизолу — 14,27 мкг/дл (норма: 2,3–11,9 мкг/дл), глюкоза крові — 6,28 ммоль/л (норма: 3,9–6,4 ммоль/л), індекс НОМА-IR — 6,63 (норма: < 2,27), інсулін — 23,64 мОд/мл (норма: 2,2–25,0 мОд/мл), 25(OH)D — 17,83 нг/мл (норма: 30–55,8 нг/мл). Протягом двох років підліток дотримувався рекомендованих шоквартальних курсів лікування.

Огляд ендокринолога (2024 рік). Пацієнт М., 2005 р.н., при первинному зверненні скаржився на різке збільшення маси тіла, яке становило близько 25 кг за чотири місяці. Вважає, що стрімкий набір ваги пов'язаний з перенесеною коронавірусною хворобою, напруженим графіком роботи за комп'ютером, малорухливим способом життя та споживанням енергетичних напоїв. Результати анкетування за NEQ становили 38 балів, що свідчить про наявність порушень харчової поведінки, а саме СНП. Дані фізикального огляду: паспортний вік — 19 років 3 місяці, зріст — 170 см, вага — 117 кг, ІМТ — 40,48 кг/м², ОТ — 119 см, ОС — 110 см. Композиційний склад тіла: ВЗЖ — 47,68 %, ВВЖ — 40,02 одиниці, ВБМ — 53,80 %, м'язова маса — 72,2 кг, кісткова маса — 2,7 кг, метаболічний вік — 35 років. Ожиріння III ступеня (морбідне). Стрії рожевого забарвлення на сідницях, поперековій, аксиллярних ділянках, гінекомастія. Результати інструментальних обстежень показали, що ультразвукове дослідження щитоподібної та прищитоподібних залоз, органів черевної порожнини та нирок відповідає віковій нормі.

Клінічний діагноз: дисфункція гіпоталамуса, нейроендокринно-трофічна форма. Ожиріння III ступеня (морбідне). Порушення толерантності до вуглеводів. Дефіцит вітаміну D. Вторинний гіперпаратиреоз. СНП. Синдром ІР.

Пацієнту запропоновано персоналізований алгоритм лікування з дотриманням принципів здорового способу життя, раціонального харчування (добова калорійність їжі — 1200 ккал), дозованої фізичної активності та приймання препаратів із групи бігуанідів (метформін 500–1500 мг/добу), ін'єкції агоністів глюкагоноподібно-

го пептиду-1 (ліраглутид 0,6–3,0 мг/добу), препарати холекальциферолу (добова доза — 5000 МО).

Обговорення

Аналіз літературних даних, доступних нам, засвідчив розмаїття визначень, термінології та клінічних особливостей перебігу ДГПВ. Більшість публікацій останніх років стосується досліджень, проведених у Китаї, Пакистані, країнах Європи (Нідерланди, Іспанія, Німеччина, Франція, Англія) та США [6, 7, 26–28].

Дослідники вказують на ту обставину, що класичний ДГПВ є рідкісним явищем у педіатричній практиці та насамперед трапляється у пацієнтів із верифікованою супраселярною пухлиною головного мозку або пухлинами зародкових клітин, гліомою, кістою мішка Ратке, гістіоцитозом із клітин Лангерганса, які до того вже отримували базисне лікування [13, 29]. Близько 40,2 % дітей та підлітків із пухлинними процесами різної локалізації в анамнезі страждали на дисфункцію гіпоталамуса внаслідок порушень з боку гормону росту [9].

Фахівці спостерігали 353 пацієнти з гіпоталамічною дисфункцією на тлі краніофарингіоми (82,2 %), гліоми низького ступеня злоякісності (3,1 %) або пухлини гіпофіза (8,2 %). 62 % пацієнтів при цьому мали симптоми пангіпопітуїтаризму, ожиріння (50,7 %) і втому (48,2 %), а також усі без винятку потребували корекції лікування з огляду на симптоми ДГПВ [19].

За даними літератури, частота синдрому становить 11–80 % випадків у популяції та не залежить від віку та статі [6, 30, 31]. У 20–30 % випадків ДГПВ трактують як безпосередню причину первинної аменореї, особливо поширену серед дівчаток-підлітків та дорослих жінок у США. Травми головного мозку в дитячому віці підвищують ризик розвитку зазначеної ендокринної дисфункції щонайменше втричі порівняно з середніми показниками для популяції того ж віку та статі [32].

В літературі останніх років описано від 5 до 12 % випадків ідіопатичної дисфункції гіпоталамуса, яка корелює з високим рівнем смертності (25 % випадків у літературі) та вираженою нейровегетативною дисфункцією через розлади роботи дихального центру та центру терморегуляції [33]. Цей патологічний стан часто супроводжують ранній розвиток ожиріння, розлади харчової та соціальної поведінки, порушення роботи залоз внутрішньої секреції, гіперпролактинемія, перманентний або пізній дефіцит соматотропного та тиреотропного гормонів (у 80 % випадків). Гіпогонадотропний гіпогонадизм при цьому виникає в одному з трьох клінічних випадків. Відзначаються також нейрогенна гіпернатріємія, електrolітний та водний дисбаланс [7].

Особливості клінічного перебігу дисфункції гіпоталамуса продиктовані провідними захворюваннями, на тлі яких виникає ДГПВ [34, 35]. Особливості будови гіпоталамуса (маленький розмір гіпоталамуса, тісна асоціація ядер між собою, а також нервових шляхів) визначають симптоматику, наприклад, симптоми неврологічної та психовегетативної дисфункції. Так, неопластичні синдроми та пухлини, інфекційні ураження ЦНС з-поміж інших симптомів та синдромів викликають головний біль, нейроофтальмологічні розлади,

ураження пірамідного тракту та екстрапірамідні мозочкові симптоми, в тому числі рекурентне блювання, зниження усіх видів чутливості. Інші поширені прояви включають гонадну дисфункцію (або гіпогонадізм, або передчасне статеве дозрівання), нецукровий діабет, сонливість, дисбаланс калорій (або з гіперфагією та ожирінням, або анорексія з виснаженням).

Висновки

Серед чинників ризику виникнення ДГПВ у дітей Прикарпаття переважають стрес (90,0 %) й хронічні інфекції ЛОР-органів (83,0 %). Найбільш поширеними клінічними формами захворювання є змішана (44,0 %) та вегетосудинна (32,0 %). До основних симптомів ДГПВ належать головний біль (100,0 %), надлишкова вага (98,0 %) та запаморочення (95,0 %).

У пацієнтів віком від 18 років визначено прогностично несприятливі чинники, серед яких відзначаються розлади харчової поведінки, зокрема СНП (20,0 %), які супроводжуються надлишком маси тіла (12,5 %) або ожирінням (87,5 %), а також порушенням вуглеводного обміну (предіабет — у 7,5 % обстежених, ЦД2 — у 5,0 % випадків). Особливу небезпеку становить розвиток морбідного ожиріння, яке виявлено у 30,0 % дорослих пацієнтів із ДГПВ.

Персоналізований підхід до ранньої діагностики та ведення дорослих із дисфункцією гіпоталамуса, заснований на детальному аналізі анамнезу захворювання, дозволяє вдосконалити терапевтичні алгоритми та підвищити ефективність лікування коморбідної патології у молодих пацієнтів.

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. Лембрик І.С. — концепція і дизайн дослідження, статистичний аналіз, написання статті; Костицька І.О. — редагування, критичний огляд, остаточне затвердження статті; Жияк О.В. — статистичний аналіз даних, корекція тексту; Сарецян Е.А. — збір статистичних даних, підготовка літературних джерел; Кулинич Д.О., Шелевер С.А., Хруняк Ю.Т. — збір даних та опрацювання матеріалу.

Список літератури

1. Isakovic B, Bertoldi B, Tuvblad C, Cucurachi S, Raine A, Baker L, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis responsivity during adolescence in relation to psychopathic personality traits later in life. *Acta Psychol (Amst)*. 2023 Nov;241:104055. doi: 10.1016/j.actpsy.2023.104055. Epub 2023 Oct 27. PMID: 37866039.
2. Ke X, Yuan X, Zhang Y, Wang L, Feng F, Yao Y, et al. The clinical and metabolic characteristics of children and adolescents with hypothalamic dysfunction: A single-centre study from China. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2023 Jan;98(1):59-67. doi: 10.1111/cen.14814. Epub 2022 Sep 5. PMID: 35978545.

3. Müller HL, Tauber M, Lawson EA, Özyurt J, et al. Hypothalamic syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):24. doi: 10.1038/s41572-022-00351-z.
4. Bolshova OV, Malinovska TM, Sprynchuk NA, Kvacheniuk DA, Lukashuk IV, Pakhomova VG, et al. Vitamin D, vitamin D-binding protein and parathyroid hormone in children and adolescents with obesity and dysfunction of the hypothalamus. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics*. 2023;2(94):97-105. doi: 10.15574/PP.2023.94.97.
5. Shulhai A-M, Shulhai O. Vitamin D deficiency and factors of metabolic syndrome in overweight and obese adolescents. *East Ukr Med J*. 2024;12(3):578-586. doi: 10.21272/eumj.2024.
6. Van Santen HM, van Schaik J, van Roessel IMAA, Beckhaus J, Boekhoff S, Müller HL. Diagnostic criteria for the hypothalamic syndrome in childhood. *Eur J Endocrinol*. 2023 Feb 14;188(2):lvad009. doi: 10.1093/ejendo/lvad009. PMID: 36737045.
7. Xu Z, Wang Y, Duan L, Yao Y, Feng F, Wang L, et al. Diagnosis and Management of Idiopathic Hypothalamic Dysfunction: A Case Series and Systematic Review. *Neuroendocrinology*. 2023;113(5):479-488. doi: 10.1159/000529537. Epub 2023 Feb 6. PMID: 36746124.
8. Apps JR, Martinez-Barbera JP. A promising future for hypothalamic dysfunction in craniopharyngioma. *Neuro Oncol*. 2023;25(4):733-734. doi: 10.1093/neuonc/noac284.
9. Beckhaus J, Boekhoff S, Scheinemann K, Schilling FH, Fleischhack G, Binder G, et al. Perinatally diagnosed congenital craniopharyngiomas in the KRANIOPHARYNGEOM trials. *Endocr Connect*. 2023 Nov 15;12(12):e230294. doi: 10.1530/EC-23-0294. PMID: 37878777; PMCID: PMC10692685.
10. Hübel C, Herle M, Santos Ferreira DL, Abdulkadir M, Bryant-Waugh R, Loos RJF, et al. Childhood overeating is associated with adverse cardiometabolic and inflammatory profiles in adolescence. *Sci Rep*. 2021 Jun 14;11(1):12478. doi: 10.1038/s41598-021-90644-2. PMID: 34127697; PMCID: PMC8203659.
11. Lebbink CA, Ringers TP, Schouten-van Meeteren AYN, van Iersel L, Clement SC, Boot AM, et al. Prevalence and risk factors of hypothalamic-pituitary dysfunction in infant and toddler childhood brain tumor survivors. *Eur J Endocrinol*. 2021 Sep 6;185(4):597-606. doi: 10.1530/EJE-21-0137. PMID: 34324432.
12. Pankiv V, Yuzvenko T, Mykhalechshyn G. Relationships between diabetes distress and biomarkers in people with type 1 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(8):639-642. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.8.2024.1472>.
13. Guo Y, Pei L, Li Y, Li C, Gui S, Ni M, et al. Characteristics and factors influencing hypothalamic pituitary dysfunction in patients with craniopharyngioma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jun 2;14:1180591. doi: 10.3389/fendo.2023.1180591. PMID: 37324266; PMCID: PMC10267662.
14. Wallace K, Greene E, Moya-Mendez M, Freemark M, Prange L, Mikati MA. Hypothalamic-pituitary dysfunction in alternating hemiplegia of childhood. *Eur J Paediatr Neurol*. 2021 May;32:1-7. doi: 10.1016/j.ejpn.2021.03.007. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33756210.
15. Sophie Gibson ME, Fleming N, Zuijdwijk C, Dumont T. Where Have the Periods Gone? The Evaluation and Management of Functional Hypothalamic Amenorrhea. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020;12(1):18-27. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178.
16. Męczekalski B, Niwczyk O, Battipaglia C, Troia L, Kostrzak A, Bala G, et al. Neuroendocrine disturbances in women with functional hypothalamic amenorrhea: an update and future direc-

tions. *Endocrine*. 2024 Jun;84(3):769-785. doi: 10.1007/s12020-023-03619-w. Epub 2023 Dec 7. Erratum in: *Endocrine*. 2024 Jul;85(1):458. doi: 10.1007/s12020-024-03713-7. PMID: 38062345; PMCID: PMC11208264.

17. Cornier MA. A review of current guidelines for the treatment of obesity. *Am J Manag Care*. 2022 Dec;28(15 Suppl):S288-S296. doi: 10.37765/ajmc.2022.89292. PMID: 36525676.

18. Gromnatska N, Marushko Y, Hyshchak T, Belusova V. The method of determining abdominal obesity by waist circumference in Ukrainian children. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2024;20(6):459-463. doi: 10.22141/2224-0721.20.6.2024.1443.

19. Van Roessel IMAA, de Graaf JP, Biermasz NR, Charmandari E, van Santen HM. Acquired hypothalamic dysfunction in childhood: "what do patients need?" — an Endo-ERN survey. *Endocr Connect*. 2023;12(10):e230147. doi: 10.1530/EC-23-0147.

20. Minari TP, Araújo-Filho GM, Tácito LHB, Yugar LBT, Rubio TA, Pires AC, et al. Effects of Mindful Eating in Patients with Obesity and Binge Eating Disorder. *Nutrients*. 2024 Mar 19;16(6):884. doi: 10.3390/nu16060884. PMID: 38542795; PMCID: PMC10975968.

21. Leme ACB, Haines J, Tang L, Dunker KLL, Philippi ST, Fisberg M, et al. Impact of Strategies for Preventing Obesity and Risk Factors for Eating Disorders among Adolescents: A Systematic Review. *Nutrients*. 2020 Oct 14;12(10):3134. doi: 10.3390/nu12103134. PMID: 33066501; PMCID: PMC7602154.

22. Zherdova NM, Stepura OA, Kostitska IO, Mazii SI. Effect of dietary fiber intake on eating behavior in overweight and obese patients. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021;78(4):20-26. doi: 10.21856/j-PEP.2021.4.03.

23. Laniush FV, Urbanovych AM. Night-Eating Questionnaire (NEQ) — validation and adaptation for the Ukrainian population. *Endokrynologia*. 2021;26(3):311-318. doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.311.

24. Diniz MFHS, Beleigoli AMR, Schmidt MI, Duncan BB, Ribeiro ALP, Vidigal PG, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and metabolic syndrome at baseline of a multicentric Brazilian cohort: ELSA-Brasil study. *Cad Saude Publica*. 2020 Sep 2;36(8):e00072120. doi: 10.1590/0102-311X00072120. PMID: 32901702.

25. Khamis AM. Pathophysiology, Diagnostic Criteria, and Approaches to Type 2 Diabetes Remission. *Cureus*. 2023 Jan 18;15(1):e33908. doi: 10.7759/cureus.33908. PMID: 36819346; PMCID: PMC9936340.

26. Harvengt J, Gernay C, Mastouri M, Farhat N, et al. ROHHAD(NET) Syndrome: Systematic Review of the Clinical

Timeline and Recommendations for Diagnosis and Prognosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):dga247. doi: 10.1210/clinem/dga247.

27. Ramistella V, Wasniewska M, Valenzise M, Corica D, et al. A not very essential obesity: the Rohhad syndrome. Description of two cases and review of the literature. *Pediatr Med Chir*. 2013;35(4):187-90. doi: 10.4081/pmc.2013.40.

28. Khaytin I, Victor AK, Barclay SF, Benson LA, et al. Rapid-onset obesity with hypothalamic dysfunction, hypoventilation, and autonomic dysregulation (ROHHAD): a collaborative review of the current understanding. *Clin Auton Res*. 2023;33(3):251-268. doi: 10.1007/s10286-023-00936-y.

29. Şiraz ÜG, Ökdemir D, Direk G, Akın L, et al. ROHHAD Syndrome, a Rare Cause of Hypothalamic Obesity: Report of Two Cases. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(4):382-386. doi: 10.4274/jcrpe.0027.

30. Vlasenko M. Hypothalamic Syndrome. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2012 Feb 22;43(3):70-76. doi: 10.22141/2224-0721.0.3.43.2019.177184.

31. Botsyrko V, Kostitska I, Didushko O, Marusyn O, Chernyavska I. Dysfunction of the hypothalamus: etiology, clinical picture, diagnosis, treatment (guidelines). *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal*. 2017;13(4):290-296. doi: 10.22141/2224-0721.13.4.2017.106659.

32. Che Soh NAA, Yaacob NM, Omar J, Mohammed Jelani A, et al. Global Prevalence of Macroprolactinemia among Patients with Hyperprolactinemia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):8199. doi: 10.3390/ijerph17218199.

33. Xu Z, Ke X, Yuan X, Wang L, et al. Metabolic syndrome as a common comorbidity in adults with hypothalamic dysfunction. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:973299. doi: 10.3389/fen-2022.973299.

34. Dong GZ, Zhang QY, Jiao YW, Ma Y, et al. The contribution of type 2 diabetes mellitus to hypothalamic inflammation and depressive disorders in young patients with obesity. *Ann Transl Med*. 2022;10(3):134. doi: 10.21037/atm-22-192.

35. Van Schaik J, Burghard M, Lequin MH, van Maren EA, et al. Resting energy expenditure in children at risk of hypothalamic dysfunction. *Endocr Connect*. 2022; 11(8): e220276. doi: 10.1530/EC-22-0276.

Отримано/Received 20.11.2024

Рецензовано/Revised 27.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 29.01.2025 ■

Information about authors

Iryna S. Lembryk, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ilembryk@ifnmu.edu.ua; phone: +380 (50) 208-63-50, +380 (342) 53-32-95; https://orcid.org/0000-0001-7584-7407

Iryna O. 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

Oleksandra V. Zhyliak, PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: ozhyliak@ifnmu.edu.ua; https://orcid.org/0000-0003-0152-6277

Emma A. Saretsian, Student, Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: saretsyan_em@ifnmu.edu.ua; https://orcid.org/0009-0009-2441-2417

Dmytro O. Kulynych, Student, Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: Kulynych_dmy@ifnmu.edu.ua; https://orcid.org/0009-0006-9157-8319

Sofia A. Shelever, Student, Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: Shelever_so@ifnmu.edu.ua; https://orcid.org/0009-0002-3327-3155

Yulia T. Khruniak, Student, Department of Pediatrics, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine; e-mail: Khrunyak_Yu@ifnmu.edu.ua; https://orcid.org/0009-0005-5224-5821

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. I.S. Lembryk — research concept and design, data collection and analysis, editing, responsibility for statistical analysis, writing the article; I.O. Kostitska — editing, critical review, final approval of the article; O.V. Zhyliak — data analysis, statistical analysis, text correction; E.A. Saretsian — collection of statistical data, preparation of literary sources; D.O. Kulynych, S.A. Shelever, Yu.T. Khruniak — acquisition of data and processing of material.

I.S. Lembryk, I.O. Kostitska, O.V. Zhyliak, E.A. Saretsian, D.O. Kulynych, S.A. Shelever, Yu.T. Khruniak
Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Pubertal hypothalamic dysfunction: epidemiology, risk factors, features of the clinical course and consequences of pathology in adults

Abstract. Background. Pubertal hypothalamic dysfunction is a common endocrine metabolic disease that accompanies the formation of sexual function, becomes a background or cause for the development of somatic pathology with consequences in adulthood. Aim: to study the epidemiology, risk factors, and clinical features of hypothalamic dysfunction and consequences of this pathology in adults. **Materials and methods.** We analyzed 701 scientific papers in Latin script according to the PubMed scientometric search engine and 82 sources in Cyrillic over the past 10 years. A retrospective analysis of medical records and treatment outcomes of adolescents ($n = 130$; 88 (67.7 %) boys and 42 (32.3 %) girls, mean age 15.10 ± 1.03 years) with pubertal hypothalamic dysfunction was performed. The consequences of pubertal hypothalamic dysfunction were studied in adult patients ($n = 40$ patients: 28 (70.0 %) men and 12 (30.0 %) women, mean age 18.10 ± 0.03 years) who received medical care at the clinical bases of Ivano-Frankivsk National Medical University from January 2014 to December 2024. **Results.** Among the risk factors for hypothalamic pubertal syn-

drome in children of the Carpathian region, stress (90.0 %) and chronic infections of the ear, nose, and throat (83.0 %) prevail. The most common clinical forms of the disease are vegetative-vascular (32.0 %) and mixed (44.0 %). The main symptoms include: headache (100.0 %), overweight (98.0 %) and dizziness (95.0 %). In patients over the age of 18, prognostically unfavorable factors were identified, including eating disorders, in particular, night eating syndrome (20.0 %), accompanied by overweight (12.5 %) or obesity (87.5 %), as well as carbohydrate metabolism disorders (prediabetes in 7.5 % of subjects, type 2 diabetes in 5.0 %). A particular danger is the development of morbid obesity, which was found in 30.0 % of adult patients with hypothalamic dysfunction. **Conclusions.** A personalized approach to the early diagnosis and management of patients with hypothalamic dysfunction allows to improve therapeutic algorithms and increase the effectiveness of treatment of comorbid pathology in young patients. **Keywords:** adolescence; hypothalamic dysfunction; obesity; pre-diabetes; type 2 diabetes

Зв'язок глікованого гемоглобіну з рівнем гемоглобіну і параметрами еритроцитів

Резюме. Актуальність. У пацієнтів з цукровим діабетом відбуваються зміни в багатьох органах і системах, у патогенезі яких беруть участь запальні реакції. Хронічний запальний процес може призводити до розвитку анемії, а низка змін з боку еритроцитів впливають на процеси глікування гемоглобіну, ускладнюючи діагностування порушень вуглеводного обміну. **Мета:** проаналізувати взаємозв'язки між рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c), з одного боку, та концентрацією гемоглобіну і параметрами еритроцитів — з іншого. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз клітинного складу крові і рівня HbA1c у 756 осіб (443 жінки і 313 чоловіків), що проходили обстеження в лабораторії «MeDiC» (м. Львів) у 2020 році. Статистичне опрацювання отриманих даних здійснювали, використовуючи критерії t Стюдента, r Пірсона, хі-квадрат і точний критерій Фішера. **Результати.** В обстежених осіб виявлено позитивні зв'язки HbA1c із рівнем гемоглобіну ($r = 0,10$, $p = 0,015$), кількістю нейтрофілів ($r = 0,08$, $p = 0,036$) і швидкістю осідання еритроцитів (ШОЕ) ($r = 0,15$, $p < 0,001$). Встановлено негативний зв'язок ШОЕ з концентрацією гемоглобіну ($r = -0,42$, $p < 0,01$). За рівнем HbA1c обстежених осіб було розподілено на три групи: група 1 — $< 5,7\%$ ($n = 431$), група 2 — $5,7-6,4\%$ ($n = 166$) і група 3 — $\geq 6,5\%$ ($n = 159$). Позитивну кореляцію між рівнями HbA1c і гемоглобіну підтверджено лише у групі 1 ($r = 0,37$, $p < 0,001$), а також назагал у жінок ($r = 0,14$, $p = 0,002$). ШОЕ була вищою у групах 2 і 3 порівняно з групою 1 ($p < 0,05$). Анемію виявлено у 132 (17,5%) осіб. Серед пацієнтів з анемією у групах 1, 2 і 3 гіпохромна анемія траплялася, відповідно, у 30,0, 66,7 і 58,1% випадків ($p = 0,001$). Середній вміст гемоглобіну в еритроциті був нижчим у групі 3 порівняно з групою 1 ($p = 0,028$). У всіх 100 жінок з анемією простежували негативну кореляцію між HbA1c та рівнем гемоглобіну ($r = -0,24$, $p = 0,016$), середнім об'ємом еритроцита ($r = -0,34$, $p = 0,001$) і середнім вмістом гемоглобіну в еритроциті ($r = -0,31$, $p = 0,002$). **Висновки.** Підвищення показника HbA1c асоціюється з наростанням ознак системної запальної відповіді та розвитком гіпохромної анемії. Рівні HbA1c і гемоглобіну різноспрямовано корелюють між собою залежно від статі, глікемічного статусу і наявності анемії.

Ключові слова: глікований гемоглобін; цукровий діабет; гемоглобін; параметри еритроцитів; запалення; анемія

Вступ

Для ретроспективної оцінки глікемії в діагностуванні хвороб, асоційованих із розладами вуглеводного обміну, і передусім цукрового діабету (ЦД), дослідження глікованого гемоглобіну (HbA1c) вважається базовим, бо воно віддзеркалює середню концентрацію глюкози у крові за попередні 60–90 днів. Показник HbA1c $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль) вважається загально визначним діагностичним критерієм ЦД [1]. Він також дозволяє оціню-

вати ефективність цукрознижувального лікування та прогнозувати розвиток ускладнень у пацієнтів із ЦД [2].

ЦД часто супроводжується анемією, яка підвищує ризик виникнення мікро- і макросудинних ускладнень [3]. Причинами анемії у пацієнтів із ЦД, звичайно, є дефіцит заліза або виникнення хронічної хвороби нирок (ХХН) із нестачею еритропоєтину [4]. Системне запалення відіграє важливу роль як чинник ризику розвитку анемії у хворих на ЦД не тільки внаслідок ХХН,

але й через ожиріння, інфекції, атеросклеротичні серцево-судинні хвороби й застійну серцеву недостатність, часті в цих пацієнтів [3, 5]. Хронічний запальний процес асоціюється з ожирінням, інсулінорезистентністю й ЦД 2-го типу та сприяє розвитку діабетичних ускладнень [6].

Анемію, спричинену тривалим запаленням, називають анемією хронічної хвороби. Вона, звичайно, нормохромна й нормоцитна [7]. Прозапальні цитокіни і гепсидин (головний регулятор гомеостазу заліза) блокують всмоктування заліза в тонкій кишці і спричиняють його затримку в ретикулоендотеліальних клітинах, що призводить до порушень еритропоєзу. Крім того, скорочення періоду напівжиття еритроцитів, пригнічення відповіді еритропоєтину на анемію та диференціації еритроїдних клітин під впливом медіаторів запалення сприяють розвитку анемії хронічної хвороби [5]. Така анемія може поєднуватися з нестачею заліза.

За даними літератури, залізодефіцитна анемія, яка за параметрами еритроцитів є гіпохромною та мікроцитною, частіше виникає в пацієнтів із ЦД порівняно з особами без діабету [8]. Нестача заліза може порушувати гомеостаз глюкози, негативно впливати на глікемічний контроль і схильність до ускладнень у хворих на ЦД. Одним з патогенетичних механізмів виникнення дефіциту заліза у таких пацієнтів є значна частота в них ожиріння, у разі якого зростає рівень у крові гострофазового реактанта гепсидину і виникає системне запалення. Запалення сприяє зниженню всмоктування заліза внаслідок гальмування експресії феропортину у дванадцятипалій кишці [9].

Дослідження показали, що в пацієнтів із залізодефіцитною анемією підвищується рівень HbA1c [10, 11]. Вплив залізодефіцитної анемії на рівень HbA1c є багатофакторним і недостатньо вивченим. Зокрема, зміни обороту еритроцитів, їх якість і гетерогенність можуть порушувати швидкість глікації гемоглобіну. Дані літератури демонструють збільшення тривалості життя еритроцитів у разі цього типу анемії [12], яке може призвести до зростання концентрації HbA1c. Крім того, у пацієнтів із залізодефіцитною анемією збільшується рівень малонового діальдегіду, який безпосередньо підвищує швидкість глікації гемоглобіну [13, 14].

У пацієнтів з анемією, зокрема залізодефіцитною, використання лише одного показника HbA1c для встановлення ЦД може призвести до помилкового діагнозу [15, 16]. У частини пацієнтів низькі або високі показники середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті (СВГЕ) або середнього об'єму еритроцита (СОЕ) асоціюються з підвищеним ризиком помилкового визначення глікемічного статусу на основі рівня HbA1c [17]. Тому треба проводити комплексну оцінку вуглеводного обміну, а перед вимірюванням HbA1c потрібно нормалізувати рівень гемоглобіну.

Таким чином, результати досліджень показують, що показник HbA1c чутливий до змін концентрації гемоглобіну [13, 18], а взаємозв'язок між цими показниками та параметрами еритроцитів достатньо не вивчений.

Мета: проаналізувати взаємозв'язки між рівнем HbA1c, з одного боку, та концентрацією гемоглобіну і параметрами еритроцитів — з іншого.

Матеріали та методи

У роботі використано базу даних медичної лабораторії «MeDiC» (Львів) 2020 року, яка містила нумерацію результатів аналізів без персональних даних осіб, яким вони проводилися. Критеріями включення в дослідження були всі випадки з одночасно проведеним визначенням клітинного складу крові і HbA1c. Таким чином, у дослідження включено результати аналізів 756 осіб: 313 чоловіків і 443 жінок. Оскільки в базі даних лабораторії не зберігали інформацію про вік обстежених і не фіксували їхніх діагнозів, і беручи до уваги те, що їм визначали HbA1c, можна вважати, що це переважно були дорослі особи з ЦД, метаболічним синдромом, серцево-судинними хворобами атеросклеротичного походження або чинниками ризику їх розвитку, обстежувані амбулаторно (тобто не під час гострого перебігу хвороб). Когорта обстежених була прийнятною для дослідження, бо нашою метою була оцінка загальних закономірностей і зв'язків між показниками HbA1c і параметрами еритроцитів незалежно від стану здоров'я.

Визначення рівня HbA1c проводили на автоматичному аналізаторі Cobas 6000 (біохімічний модуль c501) ROCHE, Hitachi High Technologies Corporation (Токуо, Японія) із використанням реактивів фірми ROCHE (Швейцарія). Рівень HbA1c до 5,7 % вважали нормальним, у межах від 5,7 до 6,4 % він відповідав визначенню предіабету, а 6,5 % і вище — ЦД [1, 2, 19].

Дослідження клітинного складу крові здійснювали за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора MINDRAY 6000 (Китай). Аналізували такі параметри еритроцитів, як їх кількість, СВГЕ, середня концентрація гемоглобіну в еритроциті (СКГЕ) і СОЕ.

Для статистичного опрацювання отриманих даних було використано пакет програм Statistica for Windows 6.0 (Statsoft, USA). Розподіл показників у обстежених осіб був нормальним, тому застосовували критерій t Стьюдента для порівняння абсолютних їхніх значень і критерій r Пірсона для визначення кореляційних зв'язків. Відносні показники порівнювали за критерієм χ^2 -квадрат і точним критерієм Фішера. Параметри описової статистики подані в тексті й таблиці як медіана (міжквартильний інтервал).

Результати

Показник HbA1c у загальній групі обстежених 756 осіб перебував у межах від 3,82 до 16,54 % і становив за медіаною і міжквартильним інтервалом 5,50 (5,10–6,145) %. Рівень HbA1c у загальній групі значущо позитивно корелював із такими показниками клітинного складу крові, як кількість нейтрофілів і швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), та негативно зі співвідношенням між кількістю тромбоцитів і лімфоцитів — тромбоцитно-лімфоцитним індексом (Тр/Лі) (табл. 1). Ці результати вказують на зв'язок хронічної гіперглікемії з системним запаленням.

У загальній групі обстежених виявлено значущі позитивні зв'язки HbA1c із кількістю еритроцитів, концентрацією гемоглобіну й гематокритом.

За рівнем HbA1c усіх обстежених осіб було розподілено на три групи, а саме: група 1 — до 5,7 % (n = 431) —

без порушень вуглеводного обміну, група 2 — у межах від 5,7 до 6,4 % (n = 166) — із порушенням вуглеводного обміну на рівні предіабету і група 3 — 6,5 % і вище (n = 159) — із рівнем, діагностичним щодо ЦД. У 122 пацієнтів групи 3 (76,7 %) виявлено незадовільний глікемічний контроль за рівнем HbA1c понад 7 %. Показник HbA1c становив у групі 1 — 5,13 (4,92–5,36) %, у групі 2 — 5,87 (5,73–6,08) % і у групі 3 — 7,91 (7,03–9,19) %.

Дослідивши кореляції HbA1c із кількістю еритроцитів, рівнем гемоглобіну й гематокриту у групах 1, 2 і 3, ми встановили їх наявність лише у групі 1, а саме: $r = 0,37, p < 0,001$; $r = 0,37, p < 0,001$ і $r = 0,39, p < 0,001$ відповідно (рис. 1А).

Рівень гемоглобіну й параметри еритроцитів у групах обстежених осіб подано в табл. 2.

Порівняно з групою 1 у групі 2 значущо більший гематокрит ($p = 0,010$), а у групі 3 — і гематокрит ($p = 0,049$), і кількість еритроцитів ($p = 0,020$). Порівняно з групою 1 у групі 2 нижчий показник СКГЕ ($p = 0,0002$), а у групі 3 — нижчі СВГЕ ($p = 0,028$) і СКГЕ

Таблиця 1. Кореляційні зв'язки рівня глікованого гемоглобіну з показниками клітинного складу крові в обстежених осіб, n = 756

Показники	R	P
Ер, $\times 10^{12}/л$	$r = 0,13$	0,001
Гг, г/л	$r = 0,10$	0,015
Гк, %	$r = 0,12$	0,004
Ле, $\times 10^9/л$	$r = 0,17$	0,09
Не, $\times 10^9/л$	$r = 0,08$	0,036
Мо, $\times 10^9/л$	$r = 0,04$	0,38
Лі, $\times 10^9/л$	$r = 0,13$	0,18
Тр, $\times 10^9/л$	$r = -0,03$	0,51
Тр/Лі	$r = -0,09$	0,020
ШОЕ, мм/год	$r = 0,15$	< 0,001

Примітки: Ер — еритроцити; Гг — гемоглобін; Ле — лейкоцити; Лі — лімфоцити; Мо — моноцити; Не — нейтрофіли; Тр — тромбоцити.

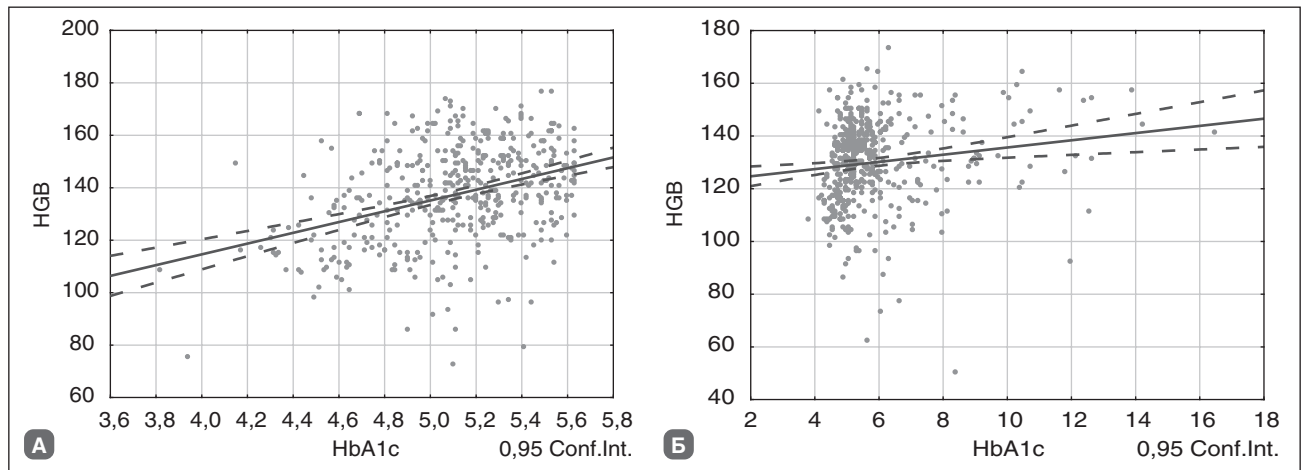


Рисунок 1. Кореляція між рівнями HbA1c і гемоглобіну (HGB): А — у групі 1, n = 431 ($r = 0,37, p < 0,001$); Б — у жінок, n = 443 ($r = 0,14, p = 0,002$)

Таблиця 2. Рівень гемоглобіну й параметри еритроцитів в обстежених осіб

Показники	Група 1	Група 2	Група 3
Ер, $\times 10^{12}/л$	4,63 (4,32–5,01)	4,71 (4,40–5,06)	4,76 (4,44–5,11) ¹
Ер, $\times 10^{12}/л$, у чоловіків	5,05 (4,78–5,31)	4,99 (4,73–5,32)	4,94 (4,58–5,23)
Ер, $\times 10^{12}/л$, у жінок	4,46 (4,08–4,69)*	4,52 (4,30–4,77)*	4,63 (4,37–4,97) ^{1*}
Гг, г/л	138 (125–150)	141 (129–153)	142 (125–154)
Гг, г/л, у чоловіків	153 (146–161)	154 (143–161)	150 (138–163)
Гг, г/л, у жінок	131 (119–139)*	133 (125–142)*	131 (121–146)*
Гк, %	41,6 (37,5–44,7)	42,40 (39,10–45,90) ¹	42,40 (38,30–46,70) ¹
Гк, %, у чоловіків	44,7 (42,6–47,5)	45,7 (42,6–48,6)	45,7 (40,1–47,9)
Гк, %, у жінок	39,1 (35,5–41,9)*	40,3 (37,7–43,1) ^{1*}	40,6 (36,1–43,8)*
СОЕ, фл	88,9 (85,2–93,1)	90,35 (85,7–95,5)	89,7 (84,2–93,9)
СВГЕ, пг	30,0 (28,6–31,0)	30,0 (28,6–31,6)	29,7 (28,0–31,0) ¹
СКГЕ, г/л	334 (325–343)	330 (321–338) ¹	332 (319–340) ¹
ШОЕ, мм/год	6 (4–14)	10 (5–16) ¹	10 (5–20) ¹

Примітки: Ер — еритроцити; Гг — гемоглобін; Гк — гематокрит; ¹ — $p < 0,05$ порівняно з групою 1, * — $p < 0,001$ порівняно з аналогічним показником у чоловіків.

($p = 0,002$), тобто з розвитком хронічної гіперглікемії за рівнем HbA1c наростає гіпохромія еритроцитів. Встановлено, що у групах 2 і 3 була значущо більшою ШОЕ, ніж у групі 1 ($p = 0,030$ і $p = 0,00004$ відповідно), що свідчить про активацію системного запалення поряд зі збільшенням HbA1c.

Оскільки референтні показники еритроцитів відрізняються в чоловіків і жінок, їх було досліджено окремо в осіб різних статей. Число чоловіків і жінок у групах було, відповідно, таким: у групі 1 — 165 і 266, у групі 2 — 73 і 93, у групі 3 — 75 і 84 ($\chi^2 = 4,36$, $df = 2$, $p = 0,11$).

Рівні гемоглобіну й параметри еритроцитів в осіб різної статі відображено в табл. 2. У жінок, закономірно, показники значущо нижчі, ніж у чоловіків. Між чоловіками різних груп істотної різниці не виявлено. У жінок групи 1 були меншими показники кількості еритроцитів, ніж у групі 3, і гематокриту, ніж у групі 2.

У загальній групі HbA1c позитивно корелював із кількістю еритроцитів, рівнем гемоглобіну й гематокритом лише в жінок ($r = 0,21$, $p < 0,001$; $r = 0,14$, $p = 0,002$ і $r = 0,15$, $p = 0,002$ відповідно) (рис. 1Б), у групі 1 — і в чоловіків ($r = 0,27$, $p = 0,009$; $r = 0,20$, $p = 0,009$ і $r = 0,22$, $p = 0,004$ відповідно), і в жінок ($r = 0,31$, $p < 0,001$; $r = 0,34$, $p < 0,001$ і $r = 0,37$, $p < 0,001$ відповідно), а у групі 3 — із рівнем гемоглобіну в жінок ($r = 0,22$, $p = 0,042$). У групі 2 значущих кореляцій не було.

Анемію, а саме рівень гемоглобіну до 120 г/л у жінок і 130 г/л у чоловіків, виявлено у 132 (17,5 %) осіб загальної групи, частіше в жінок ($n = 100$, 22,6 %), ніж у чоловіків ($n = 32$, 10,2 %), $p < 0,0001$ (табл. 3). Серед осіб з анемією 52 пацієнти (30,4 %) мали порушення вуглеводного обміну (належали до груп 2 і 3), частіше чоловіки (20 випадків, 62,5 %), ніж жінки (32 випадки, 32,0 %), $p = 0,003$.

Частота виявлення анемії у групах 1, 2 і 3 та в жінок у цих групах значущо не відрізнялася. Натомість анемія істотно частіше траплялася в чоловіків групи 3 порівняно з чоловіками групи 1. Також у жінок групи 1 анемія була значущо частіше, ніж у чоловіків цієї групи.

У кожній групі було виділено підгрупу з анемією: 80 осіб у підгрупі 1, 21 особа в підгрупі 2 і 31 особа в підгрупі 3. Розподіл анемії за СОЕ і СВГЕ подано в табл. 4. За цими параметрами еритроцитів макроцитоз і гіперхромія траплялися рідко, найчастіше — у підгрупі 2 (у 19,0 і 4,8 % випадків відповідно). Різниця між підгрупами пацієнтів з анемією за частотою мікро- і нормоцитозу значуща, а саме: у підгрупах 2 і 3 мікроцитоз виявлено частіше, а нормоцитоз — рідше, ніж у підгрупі 1. Різниця між розподілом анемії за СОЕ у підгрупах 1 і 3 значуща, анемія в цих підгрупах найчастіше нормоцитна.

Різниця між підгрупами пацієнтів з анемією за частотою гіпо- і нормохромії значуща, а саме: у підгрупах 2 і 3 гіпохромію виявлено частіше, а нормохромію — рід-

Таблиця 3. Частота анемії у групах обстежених осіб залежно від статі

Групи	Обидві статі		Чоловіки		Жінки		p*
	n	%	n	%	n	%	
1	80	18,6	12	7,3	68	25,6	$\chi^2 = 21,3$, $df = 1$, $p < 0,0001$
2	21	12,65	6	8,2	15	16,1	$p = 0,16$
3	31	19,5	14	18,7 ¹	17	20,2	$p = 0,84$
P	$\chi^2 = 3,48$, $df = 2$, $p = 0,18$		$\chi^2 = 7,71$, $df = 2$, $p = 0,021$		$\chi^2 = 3,83$, $df = 2$, $p = 0,15$		

Примітки: * — різниця між підгрупами чоловіків і жінок; ¹ — $p = 0,013$ порівняно з групою 1.

Таблиця 4. Розподіл анемії за середнім об'ємом еритроцита і за середнім вмістом гемоглобіну в еритроцитах, n (%)

Показники	Підгрупа 1 n = 80	Підгрупа 2 n = 21	Підгрупа 3 n = 31	P
Мікроцитоз	10 (12,5)	7 (33,3) ¹	11 (35,5) ¹	$\chi^2 = 9,3$, $df = 2$, $p = 0,01$
Нормоцитоз	66 (82,5)*	10 (47,6) ¹	19 (61,3) ¹	$\chi^2 = 12,3$, $df = 2$, $p = 0,002$
Макроцитоз	4 (5,0) [^]	4 (19,0)	1 (3,2)* [^]	$\chi^2 = 6,0$, $df = 2$, $p = 0,05$
P	$\chi^2 = 131,6$, $df = 2$, $p < 0,0001$	$\chi^2 = 3,9$, $df = 2$, $p = 0,15$	$\chi^2 = 23,6$, $df = 2$, $p < 0,0001$	
Гіпохромія	24 (30,0)	14 (66,7) ¹	18 (58,1) ¹	$\chi^2 = 13,2$, $df = 2$, $p = 0,001$
Нормохромія	55 (68,75)**	6 (28,6) ^{1**}	13 (41,9) ¹	$\chi^2 = 14,2$, $df = 2$, $p = 0,0008$
Гіперхромія	1 (1,25)**	1 (4,8)**	0 (0)**	$\chi^2 = 2,0$, $df = 2$, $p = 0,12$
p	$\chi^2 = 82,6$, $df = 2$, $p < 0,0001$	$\chi^2 = 18,4$, $df = 2$, $p < 0,0001$	$\chi^2 = 25,1$, $df = 2$, $p < 0,0001$	

Примітки: ¹ — $p < 0,05$ порівняно з підгрупою 1; [^] — $p < 0,0001$ порівняно з частотою нормоцитозу в підгрупах; * — $p < 0,005$ порівняно з частотою мікроцитозу в підгрупах; ** — $p < 0,05$ порівняно з частотою гіпохромії в підгрупах.

ше, ніж у підгрупі 1. Різниця між розподілом анемії за СВГЕ у всіх підгрупах значуща, анемія в підгрупі 1 найчастіше нормохромна, а в підгрупі 2 — гіпохромна. Частота гіпо- і нормохромії в підгрупі 3 значущо не відрізняється. Також істотно не різняться частота мікроцитозу, нормоцитозу, гіпохромії та нормохромії між підгрупами 2 і 3. Щодо абсолютної гіпохромії за СКГЕ, меншої від 315 г/л, то її виявлено в підгрупах 1 (10), 2 (7) і 3 (9) — 12,5, 33,3 і 29,0 % осіб відповідно ($\chi^2 = 6,8$, $df = 2$, $p = 0,033$), тобто найчастіше в підгрупі 2 (різниця між підгрупами 1 і 2 значуща, $p = 0,044$).

У підгрупі 1 анемії переважно нормоцитні й нормохромні, очевидно пов'язані з хронічними запальними хворобами (анемія хронічної хвороби), оскільки інші причини такого типу анемії є значно рідшими, зокрема, у нашому географічному регіоні рідкісними є спадкові гемолітичні анемії. Натомість у підгрупі 2 анемії переважно гіпохромні й нормо- або мікроцитні, тобто найімовірніше залізодефіцитні. У підгрупі 3 частота мікроцитозу й нормоцитозу, гіпохромії та нормохромії суттєво не відрізняються, тому тут анемія хронічної хвороби й анемія від нестачі заліза трапляються з подібною частотою. Підгрупи 2 і 3 істотно не відрізняються між собою за частотою, ймовірно, анемії хронічної хвороби й залізодефіцитної.

Простежено кореляції між рівнем HbA1c і параметрами еритроцитів у загальній групі 756 обстежених, вони вказують на зв'язок між його зростанням і виникненням гіпохромії за СКГЕ назагал у чоловіків ($r = -0,12$, $p = 0,036$) і за СВГЕ назагал у жінок ($r = -0,10$, $p = 0,043$). Такий зв'язок простежували лише у групі 2 — за СВГЕ ($r = -0,26$, $p = 0,001$), а також у цій групі виявлено кореляцію між зростанням HbA1c і розвитком мікроцитозу за СОЕ ($r = -0,22$, $p = 0,005$). Такі залежності знайдено як у чоловіків, так і в жінок групи 2. У всіх 100 жінок з анемією виявлено тісніші кореляції між HbA1c та СВГЕ ($r = -0,31$, $p = 0,002$) і СОЕ ($r = -0,34$, $p = 0,001$), чого не траплялося в чоловіків з анемією. Це вказує на те, що виникнення залізодефіциту пов'язане з порушеннями вуглеводного обміну, особливо в осіб із цими порушеннями на рівні предіабету, а також у жінок з анемією.

У групі 1 обстежених осіб, які мали анемію ($n = 80$), рівень HbA1c був нижчим — 4,85 (4,59–5,09), ніж у 351 особи без анемії — 5,19 (5,00–5,39), $p = 0,00001$ (рис. 2А). У 100 жінок з анемією рівень HbA1c був нижчим — 5,03 (4,65–5,99), ніж у 343 жінок без анемії — 5,49 (5,12–6,09), $p = 0,006$ (рис. 2Б).

Зв'язок між системним запаленням і виникненням анемії підтверджують виявлені кореляційні зв'язки

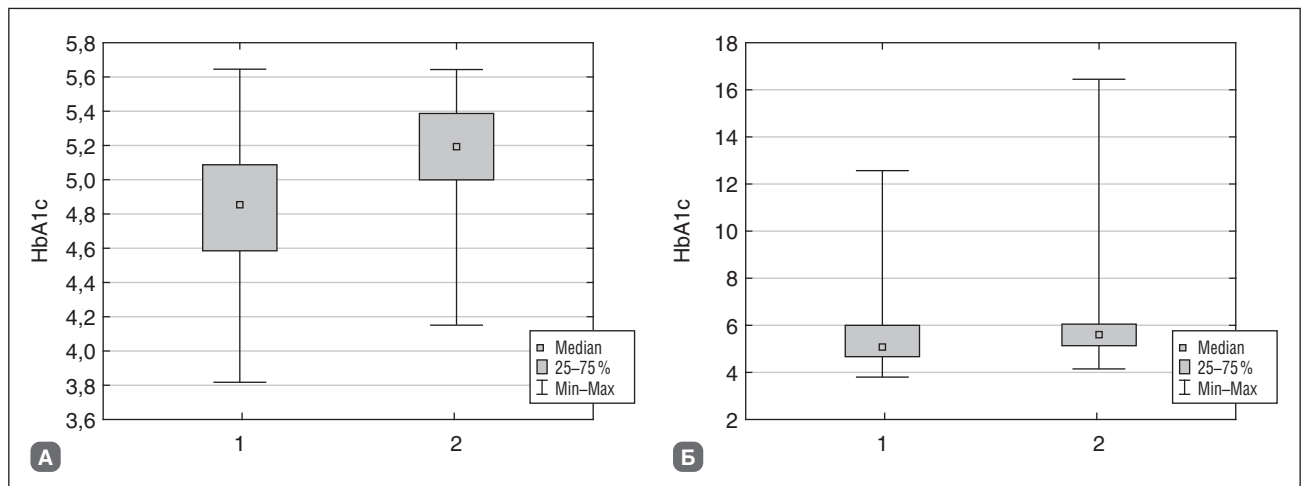


Рисунок 2. Рівень HbA1c в осіб з анемією (1) та без анемії (2): А — у групі 1 ($p = 0,00001$); Б — у жінок ($p = 0,006$)

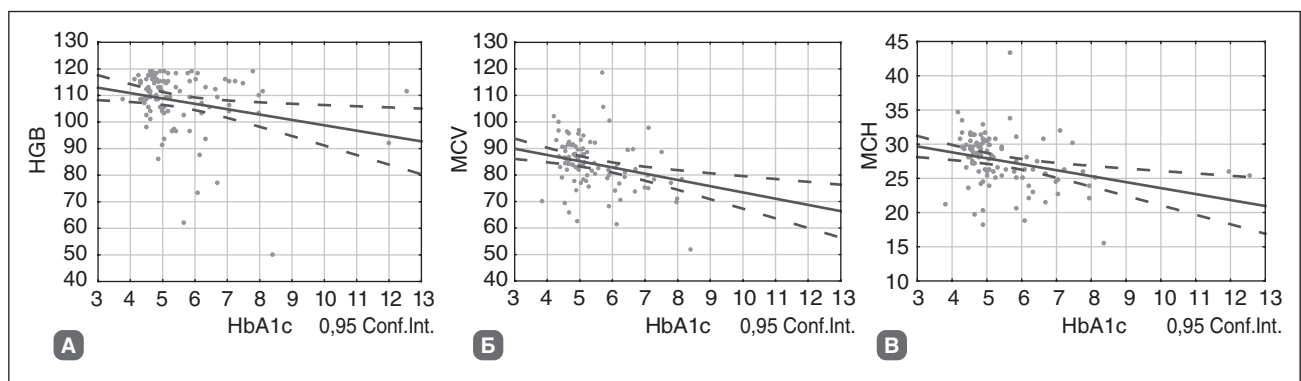


Рисунок 3. Кореляції між рівнем HbA1c і концентрацією гемоглобіну (HGB), $r = -0,24$, $p = 0,016$ (А), середнім об'ємом еритроцита (MCV), $r = -0,34$, $p = 0,001$ (Б) і середнім вмістом гемоглобіну в еритроциті (MCH), $r = -0,31$, $p = 0,002$ (В), у жінок з анемією ($n = 100$)

між ШОЕ і рівнем гемоглобіну. Такі негативні значущі зв'язки простежували як у загальній групі ($r = -0,42$, $p < 0,01$), так і в чоловіків ($r = -0,39$, $p < 0,001$) та жінок загальної групи ($r = -0,36$, $p < 0,001$), а також у чоловіків і жінок груп 1, 2 і 3. Тобто розвиток анемії супроводжується підвищенням ШОЕ. Зокрема, в осіб з анемією підгруп 1 і 3 також виявлено негативну кореляцію між ШОЕ і кількістю еритроцитів ($r = -0,59$, $p < 0,001$ і $r = -0,45$, $p = 0,011$ відповідно), а в підгрупі 1 — між кількістю лейкоцитів і еритроцитів ($r = -0,24$, $p = 0,032$). У загальній групі обстежених простежено кореляційні зв'язки між рівнем гемоглобіну та кількістю нейтрофілів ($r = -0,13$, $p = 0,001$).

Виявлені зв'язки між параметрами еритроцитів і запальними маркерами в обстежених пацієнтів свідчать про те, що розвиток у них анемії асоціюється із системною запальною відповіддю слабкої інтенсивності, яка пов'язана з хронічною гіперглікемією в пацієнтів з предіабетом і ЦД (табл. 1 і 2).

У всіх 100 жінок з анемією вона була гіпохромною в 42 (42,0 %) випадках, а зниження рівня гемоглобіну значущо співвідносилось зі зростанням HbA1c, а також із наростанням мікроцитозу за СОЕ ($r = -0,34$, $p = 0,001$) і гіпохромії за СВГЕ ($r = -0,31$, $p = 0,002$) (рис. 3). Натомість у 32 чоловіків з анемією подібних значущих кореляцій не виявлено.

Обговорення

HbA1c і концентрація гемоглобіну позитивно корелюють між собою в нескорегованій моделі. Але, дослідивши цю кореляцію залежно від HbA1c на рівні норми, предіабету і ЦД, а також залежно від статі й наявності анемії, ми виявили значущу позитивну кореляцію назагал у жінок, в осіб без порушень вуглеводного обміну, як у чоловіків, так і в жінок, а також у жінок із ЦД. Ця кореляція стає негативною у жінок з анемією, у яких підвищення HbA1c також асоціюється зі схильністю до гіпохромії та мікроцитозу. Описані взаємозв'язки вказують на неоднозначність залежностей між рівнями HbA1c і гемоглобіну, на які впливають різноманітні, часто різноспрямовані процеси.

Анемію виявлено частіше в жінок, ніж у чоловіків, як у загальній групі, так і у групі осіб без порушень вуглеводного обміну. В Європі частота анемії більша в жінок (близько 8 %) порівняно з чоловіками (близько 4 %) [20], як і в нашому дослідженні. Але така закономірність зникла в обстежених осіб з HbA1c на рівні предіабету й ЦД, суттєво не відрізняючись в осіб різних статей. А в чоловіків із ЦД анемія траплялася істотно частіше, ніж у чоловіків без порушень вуглеводного обміну. Ці дані можуть опосередковано свідчити про вплив хронічної гіперглікемії на розвиток анемії.

Можна припустити, що особи, у яких не виявлено порушень вуглеводного обміну, зверталися до лабораторії для обстеження з приводу різноманітних хвороб, зокрема запальних, які супроводжувалися в 18,6 % випадків анемією, частіше в жінок (у 25,6 % випадків), переважно нормоцитною (у 82,5 % випадків) і нормохромною (у 68,75 % випадків), яку, очевидно, можна вважати в більшості випадків анемією хронічної хво-

роби. В осіб із порушеннями вуглеводного обміну на рівні предіабету переважає анемія гіпохромна (у 66,7 % випадків), що відповідає ознаці залізодефіцитної анемії. Між особами з HbA1c на рівні предіабету і хворими на ЦД немає істотної різниці за величиною показників СВГЕ і СОЕ, а за наявності в них анемії частота гіпохромії та нормохромії, мікроцитозу і нормоцитозу суттєво не відрізняється. Тобто можна припустити, що причиною анемії в них може бути як нестача заліза, так і системне запалення.

Проведене дослідження виявило, що розлади вуглеводного обміну за типом предіабету й ЦД призводять до системного запального процесу низької інтенсивності, що узгоджується з даними літератури [21, 22]. Дослідження О.М. Радченка і О.Я. Королюка [2] встановило, що рівень HbA1c співвідноситься з активністю синдрому запалення, про що свідчив істотно вищий рівень високочутливого С-реактивного протеїну за умов підвищення HbA1c. За даними Т.С.Т. Fong [23], ожиріння, яке часто трапляється в пацієнтів з предіабетом і ЦД, активує продукцію С-реактивного протеїну, який посилює процеси глікозилювання гемоглобіну. Тривале системне запалення, своєю чергою, спричиняє анемію хронічної хвороби [5]. Також виявлена нами негативна кореляція між HbA1c і індексом Тр/Лі може вказувати на зв'язок між хронічною гіперглікемією та запаленням, яке призводить до зниження кількості тромбоцитів унаслідок їх піроптозу [24].

Порушення вуглеводного обміну також асоціюється з розвитком анемії від нестачі заліза. Нами встановлено, що зі зростанням рівня HbA1c збільшується частота гіпохромної анемії, що може бути спричинене як розладами обміну заліза внаслідок системного запалення, так і іншими причинами залізодефіциту в пацієнтів із ЦД [25–27]. S.V. Madhu et al. [28] виявили в пацієнтів із залізодефіцитною анемією значущо вищі рівні HbA1c порівняно зі здоровими людьми, а також негативні кореляції між HbA1c і концентрацією гемоглобіну, гематокритом, кількістю еритроцитів, СВГЕ, СКГЕ і рівнем феритину сироватки. Не тільки СВГЕ, але й СОЕ негативно корелює з HbA1c, за даними S. Rodriguez-Segade et al. [17].

Виявлений нами позитивний зв'язок між HbA1c і концентрацією гемоглобіну простежувався в обстежених жінок, зокрема в жінок із ЦД, і в чоловіків без порушень вуглеводного обміну. У дослідженні Y. Lai et al. [29] такий зв'язок між HbA1c і гемоглобіном у нескорегованій моделі також був позитивним в осіб без ЦД і анемії. У нашому дослідженні в жінок і в осіб без порушень вуглеводного обміну, у яких встановлено анемію, рівень HbA1c нижчий, ніж у відповідних осіб без анемії. Тобто виявлено, що зв'язок між рівнями HbA1c і гемоглобіну залежить від статі, стану вуглеводного обміну і наявності анемії.

Позитивний зв'язок між рівнем гемоглобіну і HbA1c можна пояснити тим, що вищий рівень гемоглобіну забезпечує більше молекул для глікозилювання, що збільшує можливість утворення HbA1c. До того ж зв'язок глюкози з гемоглобіном змінює його структуру,

знижуючи здатність гемоглобіну зв'язуватися з киснем і доставляти його до клітин, що може призводити до гіпоксемії, тканинної гіпоксії та компенсаторної стимуляції еритропоезу зі збільшенням рівня гемоглобіну в крові. З іншого боку, гемолітичні анемії та період після гострої крововтрати призводять до зниження рівня HbA1c [1].

У дослідженні Y. Lai et al. [29] позитивний зв'язок між HbA1c і гемоглобіном став негативним, коли регресійну модель певним чином скорегували. Проведене нами дослідження підтверджує літературні дані про залежність між зниженням гемоглобіну й зростанням HbA1c у разі нестачі заліза в організмі [11, 30]. Таку негативну кореляцію було виявлено лише в жінок з анемією, яка в 42 % випадків була гіпохромною. У них підвищення HbA1c асоціювалося з розвитком гіпохромії й мікроцитозу, характерних для залізодефіцитної анемії. Точно невідомо, чи причина такого зв'язку полягала у прискореному глікуванні гемоглобіну внаслідок впливу чинників, пов'язаних саме з анемією, зокрема залізодефіцитною, чи розвиток предіабету й ЦД призвів до виникнення анемії через низку патогенетичних механізмів (32 % жінок з анемією мали порушення вуглеводного обміну). Проте таку залежність треба враховувати, оцінюючи стан вуглеводного обміну в цієї категорії пацієнтів, оскільки можливе хибне діагностування предіабету чи ЦД через оманливо завищений показник HbA1c.

Таким чином, наявність анемії може впливати на рівень HbA1c як у бік хибно завищеного, так і хибно заниженого показника. Це залежить від типу анемії. У таких випадках для встановлення предіабету і ЦД треба застосовувати рівень глюкози у плазмі крові, а тест на HbA1c використовувати для контролю за лікуванням уже після нормалізації рівня гемоглобіну. Для цього передусім треба з'ясувати етіологію анемії, визначаючи, зокрема, рівень сироваткового заліза, феритину, швидкість клубочкової фільтрації, гострофазові показники тощо.

З іншого боку, ускладнення декомпенсованого ЦД можуть спричиняти анемію. Наприклад, уремія, до якої може призводити діабетична нефропатія, спричиняє як анемію, так і хибно підвищений рівень HbA1c. Треба зважати і на можливість наявності в пацієнтів із ЦД низки супутніх станів, як-от гіпертригліцеридемія, гіпербілірубінемія, хронічний алкоголізм, тривале вживання саліцилатів і опіатна залежність, які також можуть спричинити хибне збільшення рівня HbA1c [25].

В умовах хронічної гіперглікемії зміни показників клітинного складу крові, зокрема запальні, можуть виникати як внаслідок процесів, спрямованих на підтримку вуглеводного гомеостазу, так і через метаболічні розлади, що має молекулярно-генетичне підґрунтя. Відомо, що між обміном вуглеводів, заліза, гематопоезом і прозапальними реакціями існує тісний зв'язок через спільні сигнальні шляхи, як-от NF- κ B, mTOR, JAK-STAT і HIF-1 α тощо [19]. Це свідчить про високий ступінь взаємодії та координації між цими процесами, а їхній дисбаланс в умовах гіперглікемії може прояв-

лятися системними розладами, зокрема гематопоезу. Окрім цього, низка генів, пов'язаних з обміном вуглеводів і кровотворенням, мають близьке просторове розташування, зокрема SLC2A1, MPL і CSF3R у локусі 1p34.2-p34.3; TP53 і SLC2A4 у локусі 17p13.1; INSR і EPOR у локусі 19p13.2 [13]. Таке сусідство генів сприяє утворенню генетичних комплексів, які взаємно впливають на рівень їх експресії як через спільні регуляційні й епігенетичні механізми, так і через прямі взаємодії між генами.

З'ясування на молекулярно-генетичному рівні взаємовпливів розладів вуглеводного обміну, метаболізму заліза, гематопоезу і запалення дозволить краще зрозуміти особливості анемії в осіб із хронічною гіперглікемією.

Висновки

Взаємозалежність між рівнями HbA1c і гемоглобіну змінюється залежно від стану вуглеводного обміну, статі й наявності анемії. В осіб без порушень вуглеводного обміну і назагал у жінок цей зв'язок є позитивним, а наявність у них анемії асоціюється з нижчими показниками HbA1c. У жінок же з анемією негативний зв'язок між HbA1c, з одного боку, і рівнем гемоглобіну, СВГЕ, ШОЕ, з іншого, треба розглядати як ознаку впливу нестачі заліза на підвищення показника HbA1c. Таким чином, наявність анемії ускладнює інтерпретацію показника HbA1c, який може бути як хибно заниженим, так і хибно завищеним.

Хронічна гіперглікемія асоціюється із системним запаленням, схильністю до гіпохромії еритроцитів, а в пацієнтів з анемією — з більшою частотою гіпохромної мікроцитної анемії. Це свідчить про зв'язок між системним запаленням і нестачею заліза в пацієнтів з предіабетом і ЦД, що може призводити як до анемії хронічної хвороби, так і до залізодефіцитної та потребує диференційної діагностики між ними для проведення адекватного лікування.

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

Інформація про фінансування. Дослідження є фрагментом планової наукової роботи кафедри внутрішньої медицини № 2 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на тему: «Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки», № держреєстрації: 0122U000165.

Подяки. Автори дякують Петруху Андрію Васильовичу, керівникові діагностичного центру «MeDiC», за надану для наукового опрацювання базу потрібних лабораторних аналізів.

Внесок авторів. Дзись Є.І. — концепція і дизайн дослідження, аналіз отриманих даних, написання тексту; Дзись І.Є., Томашевська Н.Я. — збирання й обробка матеріалів; Томашевська О.Я. — збирання й обробка матеріалів, аналіз отриманих даних, написання тексту.

Список літератури

1. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2023 Oct 1;46(10):e151–e199. doi: 10.2337/dci23-0036.
2. Radchenko OM, Korolyuk OYa. Glycated hemoglobin: mechanisms of formation and clinical significance (literature review and own researches). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2020;16(1):69–75. doi: 10.22141/2224-0721.16.1.2020.199132. (in Ukrainian).
3. Fu S, Huang J, Feng Z, Wang H, Xu H, Wu M, et al. Inflammatory indexes and anemia in chronic kidney disease: correlation and survival analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2018. *Ren Fail*. 2024 Dec;46(2):2399314. doi: 10.1080/0886022X.2024.2399314.
4. Sahay M, Kalra S, Badani R, Bantwal G, Bhoraskar A, Das AK, et al. Diabetes and Anemia: International Diabetes Federation (IDF) – Southeast Asian Region (SEAR) position statement. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Dec;11 Suppl 2:S685–S695. doi: 10.1016/j.dsx.2017.04.026.
5. Weiss G, Ganz T, Goodnough LT. Anemia of inflammation. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):40–50. doi: 10.1182/blood-2018-06-856500.
6. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022 Jan 11;55(1):31–55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013.
7. De Las Cuevas Allende R, Díaz de Entresotos L, Conde Díez S. Anaemia of chronic diseases: Pathophysiology, diagnosis and treatment. *Med Clin (Barc)*. 2021 Mar 12;156(5):235–242. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2020.07.035.
8. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Soliman N. Iron deficiency anemia and glucose metabolism. *Acta Biomed*. 2017 Apr 28;88(1):112–118. doi: 10.23750/abm.v88i1.6049.
9. Björklund G, Peana M, Pivina L, Dosa A, Aaseth J, Semenova Y, et al. Iron Deficiency in Obesity and after Bariatric Surgery. *Biomolecules*. 2021 Apr 21;11(5):613. doi: 10.3390/biom11050613.
10. Bindayel IA. Influence of iron deficiency anemia on glycated hemoglobin levels in non-diabetic Saudi women. *J Int Med Res*. 2021 Feb;49(2):300060521990157. doi: 10.1177/0300060521990157.
11. Katwal PC, Jirjees S, Htun ZM, Aldawudi I, Khan S. The effect of anemia and the goal of optimal HbA1c control in diabetes and non-diabetes. *Cureus*. 2020;12(6):e8431. doi: 10.7759/cureus.8431.
12. Hirota Y, Xu Y, Yamamoto A, Matsuoka A, Dunn TC, Oga-wa W. Type 1 diabetes iron-deficiency anaemia case report and the clinical relevance of red blood cell lifespan-adjusted glycated haemoglobin. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jan;25(1):319–322. doi: 10.1111/dom.14860.
13. Guo W, Zhou Q, Jia Y, Xu J. Increased Levels of Glycated Hemoglobin A1c and Iron Deficiency Anemia: A Review. *Med Sci Monit*. 2019 Nov 7;25:8371–8378. doi: 10.12659/MSM.916719.
14. Zaka-Ur-Rab Z, Adnan M, Ahmad SM, Islam N. Effect of Oral Iron on Markers of Oxidative Stress and Antioxidant Status in Children with Iron Deficiency Anaemia. *J Clin Diagn Res*. 2016 Oct;10(10):SC13–SC19. doi: 10.7860/JCDR/2016/23601.8761.
15. AlQarni AM, Alghamdi AA, Aljubran HJ, Bamalan OA, Abuzaid AH, AlYahya MA. The Effect of Iron Replacement Therapy on HbA1c Levels in Diabetic and Nondiabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023 Nov 24;12(23):7287. doi: 10.3390/jcm12237287.
16. Attard SM, Herring AH, Wang H, Howard AG, Thompson AL, Adair LS, et al. Implications of iron deficiency/anemia on the classification of diabetes using HbA1c. *Nutr Diabetes*. 2015 Jun 22;5(6):e166. doi: 10.1038/nutd.2015.16.
17. Rodriguez-Segade S, Garcia JR, García-López JM, Gude F, Casanueva FF, Rs-Alonso S, et al. Impact of Mean Cell Hemoglobin on Hb A1c-Defined Glycemia Status. *Clin Chem*. 2016 Dec;62(12):1570–1578. doi: 10.1373/clinchem.2016.257659.
18. Bindayel IA. Influence of iron deficiency anemia on glycated hemoglobin levels in non-diabetic Saudi women. *J Int Med Res*. 2021 Feb;49(2):300060521990157. doi: 10.1177/0300060521990157.
19. Echouffo-Tcheugui JB, Perreault L, Ji L, Dagogo-Jack S. Diagnosis and Management of Prediabetes: A Review. *JAMA*. 2023 Apr 11;329(14):1206–1216. doi: 10.1001/jama.2023.4063.
20. Knowles J, Walters T, Yarparvar A, Brown R. A Review of Anemia Prevalence, and Prevention and Control Strategies, in the Eastern Europe and Central Asia Region. *Curr Dev Nutr*. 2024 Oct 15;8(12):104477. doi: 10.1016/j.cdnut.2024.104477. PMID: 39717538; PMCID: PMC11663958.
21. Esser N, Legrand-Poels S, Piette J, Scheen AJ, Paquot N. Inflammation as a link between obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Aug;105(2):141–50. doi: 10.1016/j.diabres.2014.04.006.
22. Ghemiş L, Goriuc A, Minea B, Botnariu GE, Mârţu MA, Enţuc M, et al. Myeloid-Derived Suppressor Cells (MDSCs) and Obesity-Induced Inflammation in Type 2 Diabetes. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Nov 1;14(21):2453. doi: 10.3390/diagnostics14212453.
23. Fong TCT. Indirect effects of body mass index growth on glucose dysregulation via inflammation: causal moderated mediation analysis. *Obes Facts*. 2019;12(3):316–327. doi: 10.1159/000500422.
24. Su Y, Zhang T, Qiao R. Pyroptosis in platelets: Thrombocytopenia and inflammation. *J Clin Lab Anal*. 2023 Apr;37(4):e24852. doi: 10.1002/jcla.24852.
25. Dubey P, Thakur V, Chattopadhyay M. Role of Minerals and Trace Elements in Diabetes and Insulin Resistance. *Nutrients*. 2020 Jun 23;12(6):1864. doi: 10.3390/nu12061864.
26. González-Domínguez Á, Visiedo-García FM, Domínguez-Riscart J, González-Domínguez R, Mateos RM, Lechuga-Sancho AM. Iron Metabolism in Obesity and Metabolic Syndrome. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 1;21(15):5529. doi: 10.3390/ijms21155529.
27. Parham M, Tavasoli GR, Arsang-Jang S, Habibi MA, Damesghi DO, Pashaei MR, et al. Effect of Iron Deficiency Anemia on Blood Glucose and Insulin Resistance in Women with Type II Diabetes: A Single-group, Clinical Interventional Study. *Rev Recent Clin Trials*. 2024;19(3):215–220. doi: 10.2174/0115748871297808240308102327.
28. Madhu SV, Raj A, Gupta S, Giri S, Rusia U. Effect of iron deficiency anemia and iron supplementation on HbA1c levels — Implications for diagnosis of prediabetes and diabetes mellitus in Asian Indians. *Clin Chim Acta*. 2017 May;468:225–229. doi: 10.1016/j.cca.2016.10.003.
29. Lai Y, Lin Z, Zhu Z. Association between hemoglobin within the normal range and hemoglobin A1c among Chinese non-diabetes adults. *BMC Endocr Disord*. 2021 Feb 27;21(1):35. doi: 10.1186/s12902-021-00704-x.
30. Aydın B, Özçelik S, Kilit TP, Eraslan S, Çelik M, Onbaşı K. Relationship between glycosylated hemoglobin and iron deficiency anemia: A common but overlooked problem. *Prim Care Diabetes*. 2022 Apr;16(2):312–317. doi: 10.1016/j.pcd.2022.01.002.

Отримано/Received 05.11.2024

Рецензовано/Revised 20.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 31.01.2025 ■

Information about authors

Yevhen Dzis, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 2, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: yevhendzis@gmail.com; phone: +380 (50) 673-47-40, +380 (32) 275-76-32; <https://orcid.org/0000-0003-2064-4957>

Oleksandra Tomashevska, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Internal Medicine 2, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: le.tomash@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2164-9285>

Ivan Dzis, 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: ivandzis@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5750-9276>

Nataliya Tomashevska, 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: natalija.tomashevska@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0006-3104-7153>

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

Information about funding. The study is a fragment of the planned scientific work of the Department of Internal Medicine No. 2 of the Danylo Halatsky Lviv National Medical University on the topic: "Features and markers of the course of internal diseases in combination with metabolic syndrome and metabolically associated fatty liver disease", state registration number: 0122U000165.

Acknowledgments. The authors thank Petrukh Andriy Vasylyovych, head of the diagnostic center "MeDiS", for providing the database of necessary laboratory tests for scientific processing.

Authors' contribution. Ye.I. Dzis — research concept and design; O.Ya. Tomashevska, I.Ye. Dzis, N.Ya. Tomashevska — collection and processing of materials; Ye.I. Dzis, O.Ya. Tomashevska — analysis of the received data, writing the text.

Ye.I. Dzis, O.Ya. Tomashevska, I.Ye. Dzis, N.Ya. Tomashevska
Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Associations of glycosylated hemoglobin with hemoglobin levels and erythrocyte parameters

Abstract. Background. In patients with diabetes mellitus, pathologic changes occur in multiple organs and systems, the pathogenesis of which involves inflammatory reactions. The chronic inflammatory process can lead to the development of anemia. Several changes in red blood cells have been found to affect the processes of hemoglobin glycation, making it difficult to diagnose carbohydrate metabolism disorders. The aim of the present study was to analyze the relationship between the level of glycosylated hemoglobin (HbA1c) and the concentration of hemoglobin and erythrocyte parameters. **Materials and methods.** A complete blood count and HbA1c levels were analyzed in 756 subjects (443 women and 313 men) who underwent examination at the MeDiS laboratory (Lviv) in 2020. Statistical processing of the data was performed using Student's *t*, Pearson's *r*, chi-square, and Fisher's exact test. **Results.** Positive correlations of HbA1c with hemoglobin levels ($r = 0.10$, $p = 0.015$), neutrophil count ($r = 0.08$, $p = 0.036$), and erythrocyte sedimentation rate (ESR) ($r = 0.15$, $p < 0.001$) were found in the examined subjects. There was a negative correlation between ESR and hemoglobin levels ($r = -0.42$, $p < 0.01$). The subjects were divided into three groups according to

HbA1c levels: group 1 — $< 5.7\%$ ($n = 431$), group 2 — $5.7-6.4\%$ ($n = 166$), and group 3 — $\geq 6.5\%$ ($n = 159$). A positive correlation between HbA1c and hemoglobin levels was confirmed only in group 1 ($r = 0.37$, $p < 0.001$) and in women in general ($r = 0.14$, $p = 0.002$). ESR was higher in groups 2 and 3 compared to group 1 ($p < 0.05$). Anemia was detected in 132 (17.5%) patients. The prevalence of hypochromic anemia was 30.0, 66.7, and 58.1% in groups 1, 2, and 3, respectively ($p = 0.001$). Mean corpuscular hemoglobin was lower in group 3 compared to group 1 ($p = 0.028$). In all 100 women with anemia, there was a negative correlation between HbA1c and hemoglobin levels ($r = -0.24$, $p = 0.016$), mean corpuscular volume ($r = -0.34$, $p = 0.001$), and mean corpuscular hemoglobin ($r = -0.31$, $p = 0.002$). **Conclusions.** An increase in HbA1c is associated with increased signs of systemic inflammatory response and the development of hypochromic anemia. HbA1c and hemoglobin levels are inversely correlated with each other depending on gender, glycemic status, and the presence of anemia.

Keywords: glycosylated hemoglobin; diabetes mellitus; hemoglobin; erythrocyte parameters; inflammation; anemia

Сергієнко О.О.¹, Долинай Т.Т.², Сегін В.Б.¹, Сергієнко В.О.¹¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна² Мукачівський державний університет, м. Мукачево, Україна

Вітамін В₆, серцево-судинні захворювання і цукровий діабет

Резюме. Вітамін В₆ — це загальний термін для шести взаємоперетворюваних водорозчинних вітамерів: піридоксалу, піридоксину і піридоксаміну, а також їх 5-фосфорильованих форм: піридоксаль-5'-фосфату (pyridoxal 5'-phosphate, PLP), піридоксин-5'-фосфату і піридоксамін-5'-фосфату. PLP, біологічно активна форма вітаміну В₆, діє як кофермент у різних ферментативних процесах, які каталізують найважливіші метаболічні реакції, зокрема синтез, перетворення та деградацію амінів і амінокислот, постачання одновуглецевих одиниць, транссульфування, синтез тетрапіролових сполук та поліамінів. PLP також чинить значний вплив на метаболізм гомоцистеїну, біосинтез різноманітних нейромедіаторів; пригнічує утворення активних форм кисню (АФК) і кінцевих продуктів глікування, генотоксичних сполук, пов'язаних зі старінням і цукровим діабетом (ЦД), отже, виконує функцію антиоксидантної молекули. Крім того, PLP функціонує як модулятор факторів транскрипції, впливає на активність низки ферментів і може зв'язуватися з рецепторами стероїдних гормонів, відіграючи певну роль у мембранному транспорті. Повідомляється, що у хворих на ЦД 2-го типу з серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) відзначається нижчий рівень вітаміну В₆, тоді як прийом лікарських препаратів вітаміну В₆ знижує ризик виникнення діабету та його судинних ускладнень. Механізми, що лежать в основі взаємозв'язку між вітаміном В₆ і ЦД, остаточно не з'ясовані. Натомість все більше даних вказує на те, що вітамін В₆ може захищати від ускладнень ЦД завдяки його ролі поглинача АФК. Дефіцит вітаміну В₆ пов'язують із низкою клінічно значущих захворювань, як-от аутизм, шизофренія, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, епілепсія, синдром Дауна, ЦД і рак, хоча процеси, що лежать в їх основі, здебільшого залишаються нез'ясованими. Метою цього огляду було обговорити роль і особливості взаємозв'язків вітаміну В₆ з ССЗ та цукровим діабетом, а також проаналізувати нові тенденції й напрямки майбутніх досліджень. Особливу увагу приділено аналізу особливостей біологічної ролі вітаміну В₆, метаболізму триптофану, взаємозв'язків між вітаміном В₆, ССЗ, ЦД та пошкодженнями ДНК при діабеті. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, разом з базами даних Medline. Використані ключові слова «вітамін В₆», «серцево-судинні захворювання», «цукровий діабет». Для виявлення результатів дослідження, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: вітамін В₆; серцево-судинні захворювання; цукровий діабет; огляд

Вступ

2023 року опубліковано результати проведеного у Великобританії популяційного дослідження за участю 115 664 осіб і присвяченого аналізу структури серцево-судинних захворювань (ССЗ) залежно від особливостей споживання вітамінів групи В. Продемонстровано, що збільшення споживання вітаміну В₆ (фолатів) сприяло зниженню ризику ССЗ на 5 %, а частки ССЗ у структурі смертності — на 10 %. Таким чином, було

зроблено припущення, що споживання фолатів може бути корисним як частина стратегії первинної профілактики ССЗ [1].

Відомо, що фолієва кислота впливає на метаболізм гомоцистеїну (homocysteine, Hcy), процеси кровотворення, регулює ріст і функції клітин. Підвищений рівень Hcy вважається сильним маркером ССЗ, а вітамін В₆ є важливим компонентом у регуляції метаболізму гомоцистеїну [2]. Результати низки досліджень виявили

антиоксидантний та протизапальний потенціал, а також судинорозширювальні та вазодилататорні ефекти вітаміну B_6 [3, 4]. Отже, вітаміни групи В, що сприяють зниженню рівня Нсу, можуть бути частиною стратегії профілактики ССЗ [5].

Вітамін B_6 є важливою молекулою, яка бере участь у метаболізмі та передачі клітинних сигналів. Він також може чинити антиоксидантну дію та знижувати рівень кінцевих продуктів глікування (КПГ) — глікованих білків і ліпідів, біомаркерів різних захворювань, зокрема атеросклеротичних ССЗ і цукрового діабету (ЦД) [6]. Повідомляється, що у пацієнтів літнього віку, а також хворих на ЦД 2-го типу з ССЗ відзначається нижчий рівень вітаміну B_6 [7, 8]. Дефіцит вітаміну B_6 пов'язують із низкою клінічно значущих захворювань, як-от аутизм, шизофренія, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, епілепсія, синдром Дауна, ЦД і рак, хоча процеси, що лежать в їх основі, здебільшого залишаються нез'ясованими [9].

Метою цього огляду було обговорити роль і особливості взаємозв'язків вітаміну B_6 із серцево-судинними захворюваннями та цукровим діабетом, а також проаналізувати нові тенденції й напрямки майбутніх досліджень.

Біологічна роль вітаміну B_6 в організмі

Вітамін B_6 — це загальний термін для шести взаємоперетворюваних водорозчинних вітамерів: піридоксалу (pyridoxal, PL), піридоксину (pyridoxine, PN) і піридоксаміну (pyridoxamine, PM), а також їх 5-фосфорильованих форм: піридоксаль-5'-фосфату (pyridoxal 5'-phosphate, PLP), піридоксин-5'-фосфату (pyridoxine 5'-phosphate, PNP) і піридоксамін-5'-фосфату (pyridoxamine 5'-phosphate, PMP) [10]. Це незамінний вітамін, оскільки бере участь у численних ферментативних реакціях, зокрема метаболізмі білків, утворенні нейромедіаторів, а також перетворенні триптофану (tryptophan, TRP) на ніацин і Нсу на метіонін [11].

Піридоксаль-5'-фосфат, біологічно активна форма вітаміну B_6 , діє як кофермент у приблизно 200 різних ферментативних процесах, які каталізують найважливіші метаболічні реакції, як-от синтез, перетворення та деградація амінів і амінокислот, постачання одновуглецевих одиниць, транссульфування, синтез тетрапіролових сполук (зокрема, гемів) та поліамінів [12]. Піридоксаль-5'-фосфат також чинить значний вплив на біосинтез і деградацію різноманітних нейромедіаторів; пригнічує утворення активних форм кисню (АФК) і КПГ, генотоксичних сполук, пов'язаних зі старінням і ЦД, отже, виконує функцію антиоксидантної молекули. Крім того, PLP функціонує як модулятор факторів транскрипції, впливає на активність низки ферментів і може зв'язуватися з рецепторами стероїдних гормонів, відіграючи певну роль у мембранному транспорті [13, 14].

Вітамін B_6 бере активну участь в адипогенезі. У висцеральній жировій тканині людей з ожирінням, порівняно з підшкірною, виявлено нижчий вміст PLP, а також значно знижена експресія піридоксалькінази (pyridoxal kinase, PDXK), що пов'язана з рівнем ек-

спресії генів адипогенезу. Крім того, продемонстровано, що під час диференціації адипоцитів за умов хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) рівень мРНК PDXK знижувався, а 4-дезоксипіридоксин(4-deoxyuridoxine, 4-DP)—опосередковане пригнічення активності PDXK супроводжувалося зменшенням експресії генів адипогенезу [15]. Припущено, що PLP здатний активувати рецептор, активований проліфератором пероксисом- γ (peroxisome proliferator-activated receptor- γ , PPAR- γ), один із головних ядерних рецепторів, залучених до експресії генів адипогенезу [16]. Крім того, PLP може кон'югувати з рецептор-взаємодіючим білком 140 (receptor interacting protein 140, RIP140), ядерним фактором транскрипції, посилює його корепресивну активність та фізіологічну функцію у процесах диференціювання адипоцитів [17]. Повідомляється, що змінений рівень метилювання ДНК при ЦД 2-го типу пов'язаний із дисфункцією жирової тканини [18]. Вітамін B_6 може сприяти підтримці адекватного рівня метилювання, оскільки PLP є кофактором серин-гідроксиметилтрансферази (serine hydroxymethyl-transferase, SHMT) [19]. Зниження рівня вітаміну B_6 може підвищувати вміст Нсу, оскільки PLP є кофактором для цистатіонін- β -синтази (cystathionine beta synthase, CBS) і цистатіонін- γ -ліази (cystathionine γ -lyase, CTH), які залучені до процесів метаболізму гомоцистеїну [20]. Підвищений рівень Нсу асоціюється з ожирінням, крім того, може погіршувати функцію ендотелію та призводити до накопичення ліпідів у печінці [21]. Повідомляється, що використання вітаміну B_6 зменшувало накопичення ліпідів у печінці мишей лінії Арое-/-, які перебували на високожировій дієті (high fat diet, HFD) [13]. Водночас виявлено, що у пацієнтів зі стеатогепатитом, пов'язаним із метаболічною дисфункцією, спостерігається зниження рівня піридоксаль-5'-фосфату [22]. Механізм, який пов'язує PLP з накопиченням ліпідів у печінці, потребує подальших досліджень, проте необхідно зауважити, що вітамін B_6 може впливати на ці процеси шляхом порушення інтерконверсії поліненасичених жирних кислот (polyunsaturated fatty acids, PUFAs) [13, 23].

P. Calder et al. (2020), описуючи складові оптимального харчового статусу у контексті імунітету, згадують вітамін B_6 як сполуку, що бере участь у функціонуванні всієї імунної системи [24]. Не менш важливими для підтримки імунітету є вітаміни А, B_{12} , С, D і Е, фолієва кислота та мікроелементи, зокрема цинк, залізо, селен, магній і мідь. Всі ці сполуки підтримують як вроджений, так і набутий імунітет [25]. На думку P. Calder et al. (2020), більшість населення має численні дефіцити цих біофакторів, тому рекомендується їх поповнення [24]. Про роль вітаміну B_6 у полегшенні симптомів інфекції COVID-19 та ускладнень, як-от ЦД і ССЗ, повідомляють Т. Kumrungsee et al. (2020) [8]. Можливі механізми пом'якшення можуть охоплювати пригнічення запалення (зупинка цитокінового шторму) і оксидантного стресу (ОС), регуляцію рівня Ca^{2+} , підвищення рівня карнозину (кардіопротекторна функція) та поліпшення функції імунної системи. Вітамін B_6 відіграє ключову роль у виробленні Т-лімфоцитів та інтерлейкінів

(ІЛ). Його дефіцит призводить до зниження імунітету, утворення сироваткових антитіл, зниження вироблення ІЛ-2 і підвищення ІЛ-4 [7].

Надзвичайно цікаво, що PLP також впливає на формування мікробіоти кишечника. Відомо, що склад мікробіоти впливає на імунітет людини. Ссавці не синтезують вітамін В₆ і отримують його з їжею та деякими кишковими бактеріями, які створюють шляхи для синтезу вітаміну (наприклад, *Bacteroides fragilis*, *Prevotella copri*, *Bifidobacterium longum*, *Collinsella aerofaciens* або *Helicobacter pylori*). Деякі організми мікробіоти також потребують отримання вітамінів з їжі, яку споживає їхній хазяїн, або від інших кишкових бактерій. До бактерій, які не синтезують вітамін В₆, належать, зокрема, *Veillonella*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium* та деякі *Lactobacillus* spp., у яких відсутній шлях біосинтезу вітаміну В₆ [26]. Тестування 2229 пацієнтів на рівень PLP виявило, що найнижчий рівень вітаміну В₆ був у людей з ХЗНІ. І навпаки, люди з високим рівнем цього вітаміну мали низький рівень ХЗНІ [6]. Деякі дослідники повідомляють також, що дефіцит вітаміну В₆ в організмі може мати серйозні наслідки для імунної системи, зокрема, сприяти порушенню балансу Т-хелперів (Т helper, Th) Th1-Th2 у бік надмірної Th2-відповіді [7, 27]. A. Gombart et al. (2020) наводять приклади ролі вітаміну В₆ в інфекціях, імунній відповіді, посиленні імунітету в кишечнику та зростанні цитотоксичної активності природних кілерів (natural killer cells, NK) [13, 28].

Рівень вітаміну В₆ зазвичай оцінюється шляхом вимірювання концентрації PLP у плазмі крові, і неадекватний статус вітаміну В₆, як правило, асоціюється з концентрацією нижче за рівень відсікання у 30 нмоль/л. Інші методи охоплюють вимірювання вмісту PL, загального вітаміну В₆ у плазмі крові, показників 4-піридоксिनкової кислоти (4-pyridoxic acid, 4-PA) у сечі, а також співвідношення PLP/PL [29].

Вітамін В₆ та метаболізм триптофану

Один із можливих шляхів впливу PLP на розвиток низки захворювань стосується метаболізму TRP, незамінної амінокислоти, яка, зокрема, є субстратом для біосинтезу серотоніну, N-ацетилсеротоніну і мелатоніну [30]. Близько 95 % TRP метаболізується через кінуреніновий (kynurenine, KYN) шлях. TRP-2,3-діоксигеназа (tryptophan 2,3-dioxygenase, TDO) або індоламін-2,3-діоксигеназа (indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO) перетворюють TRP на KYN, причому активність цих ферментів збільшується під впливом гормонів стресу або запальних факторів. Надалі KYN, під впливом кінуренін-3-монооксигенази (kynurenin-3-monooxygenase, KMO), перетворюється на 3-гідроксикінуренін (3-hydroxykynurenine, 3-HKYN). Кінуренін і 3-HKYN за допомогою PLP-залежних кінуренінамінотрансфераз (kynurenine aminotransferase, KAT) можуть перетворюватися, відповідно, на кінуренову кислоту (kynurenic acid, KYNA) і ксантенову кислоту (xanthurenic acid, XA). Перетворення 3-HKYN на 3-гідроксиантраніловоу кислоту (3-hydroxyanthranilic acid, 3-HAA) здійснюється кінуреніназою (kynureninase, KYNU), активність якої також залежить від піридоксаль-5'-фосфату. Оскільки

кінуреніназа є більш чутливою до дефіциту PLP порівняно з кінуренінамінотрансферазою, дефіцит PLP змінює метаболізм 3-HKYN з утворенням 3-гідроксиантранілової кислоти на накопичення KYNA та ксантенової кислоти [30, 31].

Дефіцит PLP перешкоджає катаболізму TRP до окисненої форми нікотинамідаденіндинуклеотиду (nicotinamide adenine dinucleotide, NAD⁺), знижує утворення енергії та стійкість до стресу [32]. Метаболіти KYN, що накопичуються при дефіциті PLP (зокрема, KYN, KYNA і 3-HKYN), діють через рецептор ароматичних вуглеводнів (aryl hydrocarbon receptor, AhR) і беруть участь у запаленні. Рецептор ароматичних вуглеводнів — це фактор транскрипції, який бере участь у регуляції рівня цитохрому р450 (cytochrome P450, CYP), а також у регуляції імунітету та диференціації клітин. Кінуренін індукуює імуносупресію, знижує активність природних кілерів і рівень Т-лімфоцитів, що призводить до підвищення рівня їх апоптозу [33]. Кінуренова кислота може стимулювати продукцію цитокінів, зокрема ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-10 та фактора некрозу пухлини α, а також посилювати вісь сигнального шляху ІЛ-6/янус-кіназа/сигнальний трансдуктор і активатор транскрипції (janus kinase/signal transducer and activator of transcription, JAK/STAT), діючи за принципом позитивного зворотного зв'язку зі стимуляцією ІЛ-6. Це, у свою чергу, може стимулювати запалення [33]. PLP знижує продукцію інтерлейкіну-1 бета (ІЛ-1β), який є потужним прозапальним цитокіном, та продукцію АФК шляхом інгібування кріопіріну (cryopyrin, NLR family pyrin domain containing 3, NLRP3) інфламасоми. Дефіцит вітаміну В₆ може призвести до підвищеної продукції ІЛ-1β та пошкодження тканин через наявність вільних радикалів [13, 34]. Інша цікава роль PLP полягає в регуляції серин-гідроксиметилтрансферази 2 (serine hydroxymethyl-transferase 2, SHMT2), яка бере участь у метаболізмі фолатів, а також регулює вироблення інтерферонів І типу [35]. Крім того, PLP належить важливе значення в НСус-шляху як кофактора цистатіонін-β-синтази і цистатіонін-γ-ліази, ферментів, що беруть участь у перетворенні НСус на цистатіонін, а також у синтезі цистеїну з цистатіоніну. Нестача цього кофактора призводить до підвищення рівня НСус, що має серйозні наслідки для розвитку атеросклеротичних ССЗ (ACCЗ) [6, 13].

Вітамін В₆ і серцево-судинні захворювання

Високий рівень споживання вітамінів групи В асоціюється зі значним зниженням ризику ACCЗ серед недиабетичної популяції [36]. Результати метааналізу 11 проспективних когортних досліджень у загальній популяції продемонстрували, що збільшення споживання фолатів на 250 мкг/добу або збільшення споживання вітаміну В₆ на 0,5 мг/добу асоціюється зі зниженням ризику хронічного коронарного синдрому (ХКС) на 21 % (95% довірчий інтервал (ДІ): 11–31 %) та 13 % (95% ДІ: 4–22 %), але не виявили кардіопротективних ефектів вітаміну В₁₂ [36]. Інше велике проспективне дослідження, у якому взяли участь 43 732 здорові чоловіки, показало, що обстежені з найвищим квінтилем споживання

фолатів і вітаміну B_{12} мають на 29 % (95% ДІ: 4–48 %) і 27 % (95% ДІ: 1–47 %) нижчий ризик ішемічного інсульту, ніж учасники з найнижчим квінтилем, але не виявило значущих зв'язків для вітаміну B_6 [37]. Кілька метааналізів, які вивчали зв'язок споживання фолатів і вітаміну B_6 з ризиком ССЗ у загальній популяції, показали, що високе споживання фолатів і вітаміну B_6 може знизити ризик ССЗ із відносним ризиком (relative risk, RR) для найвищої порівняно з найнижчою категорією в діапазоні від 0,79 до 0,94 для фолатів і від 0,87 до 0,94 для вітаміну B_6 [36, 38].

Інше рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження Women's Antioxidant and Folic Acid Cardiovascular Study (WAFACS) не виявило позитивного впливу вживання фолієвої кислоти, вітаміну B_6 і вітаміну B_{12} на зменшення частоти серцево-судинних подій серед жінок з високим ризиком АССЗ, незважаючи на значне зниження рівня гомоцистеїну. Можливими причинами неоднорідності даних між дослідженнями можуть бути відмінності у дизайні дослідження та популяції, розмірі вибірки, коваріаційних поправках тощо [39].

Припускають, що вітаміни групи В, зокрема фолат, вітамін B_{12} і вітамін B_6 , пов'язані з одноуглецевим метаболізмом і виявляють метаболічні ефекти головним чином через вплив на метаболізм гомоцистеїну [40]. Гомоцистеїн шляхом одноуглецевого метаболізму за участю метильної групи, отриманої з 5-метилтетрагідрофолату (5-methyltetrahydrofolate, 5-МТНФ), активної форми фолату, а також вітаміну B_{12} як коферменту може бути зворотно конвертований у метіонін або далі розщеплюватися до цистеїну за допомогою вітамін- B_6 -залежних реакцій [41]. Підвищений рівень Нсу у плазмі крові асоціюється з артеріальним тромбозом і АССЗ, а патофізіологічні механізми, що лежать в основі цього (ОС, ендотеліальна дисфункція, ХЗНІ, проліферація клітин гладеньких м'язів судин, підвищена адгезивність тромбоцитів тощо) потенційно сприяють прогресуванню АССЗ [37].

Відомо, що у патогенезі ССЗ беруть участь два основні фактори: ОС і підвищення внутрішньоклітинної концентрації Ca^{2+} (intracellular Ca^{2+} , $[Ca^{2+}]_i$) або перевантаження кардіоміоцитів Ca^{2+} [42, 43]. Результати експериментальних досліджень повідомляють про дефекти в регуляції $[Ca^{2+}]_i$ в кардіоміоцитах, а також функції саркоплазматичних K^+ -аденозинтрифосфат (adenosine triphosphate, АТР)-залежних каналів ((sarcolemmal АТР-sensitive K^+ (sarcoАТР) channel)), розвиток АССЗ, ХКС, підвищення артеріального тиску та посилення симпатичної нервової активності у щурів, які перебували на B_6 -дефіцитній дієті [44]. Ці зміни були повністю оборотними при використанні екзогенного вітаміну B_6 [45].

Припущено, що артеріальна гіпертензія при дефіциті вітаміну B_6 може бути опосередкована підвищеною активністю симпатичної нервової системи [42, 46, 47]. Індукція артеріальної гіпертензії внаслідок дефіциту вітаміну B_6 може бути пов'язана зі збільшенням надходження Ca^{2+} у клітини гладеньких м'язів судин [48]. Зокрема, повідомляється, що KCl -індуковане збільшення вмісту $[Ca^{2+}]_i$ відбувається без будь-яких змін

його базального рівня. Таке підвищення $[Ca^{2+}]_i$, внаслідок деполяризації кардіоміоцитів KCl , може індукувати внутрішньоклітинне перевантаження Ca^{2+} та призводити до розвитку дисфункції міокарда у B_6 -дефіцитних щурів [48].

Щоб перевірити цю гіпотезу, клітини гістіоцитарної лімфоми людини U937, що є класичною моделлю диференціювання моноцитів, культивували з піридоксином, PLP, піридоксаміном і пероксидом водню (hydrogen peroxide, H_2O_2). Отримані результати демонструють, що сполуки вітаміну B_6 можуть запобігати H_2O_2 -зумовленому утворенню кисневих радикалів і перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), а захисний ефект вітаміну B_6 може відбуватися через модифікацію функцій мітохондрій. Зокрема, продемонстровано, що преінкубація кардіоміоцитів з 1-50 μM PLP здатна зменшувати АТР-індуковане збільшення $[Ca^{2+}]_i$ в кардіоміоцитах і зв'язування АТР з мембраною сарколеми. Крім того, змінам поглинання та вивільнення Ca^{2+} у саркоплазматичному ретикулумі, а також ішемічно-реперфузійному пошкодженню міокарда запобігали піридоксаль-5'-фосфатом. PLP сприяв зменшенню як високо-, так і низькоафінних сайтів для зв'язування АТР у мембранах сарколеми. Ці спостереження підтверджують думку про те, що PLP може чинити кардіопротекторну дію при ХКС, послаблюючи виникнення внутрішньоклітинного перевантаження Ca^{2+} , ймовірно, внаслідок блокади пуринаргічних рецепторів [48, 49]. Отже, можна припустити, що дефіцит вітаміну B_6 здатен бути одним із чинників розвитку АССЗ, а PLP має кардіопротекторні властивості [45, 50].

Дефіцит вітаміну B_6 може сприяти розвитку АССЗ внаслідок безпосереднього впливу на судинну тканину або опосередкованих ефектів збільшення рівня Нсу у плазмі крові [3, 51]. Повідомлялося, що у пацієнтів із захворюваннями коронарних та периферичних артерій і дефіцитом вітамінів B_6 та B_{12} спостерігалось збільшення вмісту гомоцистеїну [45, 51]. У зв'язку з цим слід зазначити, що гіпергомоцистеїнемія вважається добре відомим фактором ризику ХКС, інфаркту міокарда та серцевої недостатності [52]. Кілька повідомлень також вказують на зв'язок між дефіцитом вітаміну B_6 , підвищеним рівнем Нсу і ХКС [53]. Низький рівень вітаміну B_6 або PLP і підвищений рівень Нсу також спостерігався у пацієнтів з ревматоїдним артритом і хворобою Альцгеймера [49]. Дефіцит вітаміну B_6 впливає на механізми антиоксидантного захисту в серці, отже, може сприяти виникненню ОС [6]. Також повідомлялося, що низький рівень вітаміну B_6 або PLP пов'язаний з підвищеним рівнем біомаркерів системного запалення, зокрема С-реактивного білка (СРБ) [54]. Таким чином, дефіцит вітаміну B_6 , гіпергомоцистеїнемія, ОС і СРБ можуть бути незалежними маркерами ХКС [55].

Отже, позитивний вплив споживання фолатів і вітаміну B_6 на ризик ССЗ залишається дещо спекулятивним, але біологічно правдоподібним, оскільки вони є незамінними поживними речовинами, що беруть участь в одноуглецевому метаболізмі, який відіграє важливу роль у метаболізмі гомоцистеїну [40, 56]. Кілька попередніх інтервенційних досліджень надали перекон-

ливі докази того, що прийом вітамінів групи В значно знижує рівень Нсу у крові [57, 58]. Метааналіз обсерваційних досліджень продемонстрував, що зниження концентрації Нсу в сироватці крові на 3 мкмоль/л асоціюється зі зниженням ризику ХКС на 11 % (OR 0,89; 95% ДІ: 0,83, 0,96) і зниженням ризику інсульту на 19 % (OR 0,81; 95% ДІ: 0,69, 0,95). Таким чином, захисна роль фолатів і вітаміну В₆ при ССЗ, можливо, пов'язана з впливом на статус гомоцистеїну [23]. З одного боку, Нсу значно індукуює експресію мРНК і білка СРБ у клітинах м'язів судин, що ініціює запальну відповідь [59]. З іншого боку, вважається, що роль Нсу в ендотеліальній дисфункції опосередкована активацією ядерного транскрипційного фактора NF-каппа-В (nuclear factor kappa B, NF-κB), ХЗНІ, ОС та інгібуванням ендотеліальної синтази оксиду азоту (endothelial nitric oxide synthase, eNOS), які сприяють розвитку АССЗ [60].

Крім того, підвищений рівень Нсу сприяє адгезії тромбоцитів до ендотеліальних клітин, а також асоціюється з високим рівнем протромботичних факторів, що призводить до посилення тромбоутворення [61]. На додаток до Нсу-знижувальних ефектів фолати і вітамін В₆ можуть знижувати ризик АССЗ завдяки іншим антиатеросклеротичним властивостям, як-от поліпшення метаболізму інсуліну та ліпідів, а також запобігати утворенню кисневих радикалів і ПОЛ [13, 37].

Інтервенційні дослідження на добровольцях також надали переконливі докази того, що прийом дієтичних (харчових) добавок з фолатом, як окремо, так і в поєднанні з вітаміном В₆ та/або В₁₂, або вживання їжі, багатой на вітаміни групи В, значно знижує концентрацію Нсу у крові [57, 62].

Вітамін В₆ і цукровий діабет

Відомо, що активація ОС і пригнічення антиоксидантної здатності посідають одне з чільних місць у патогенезі нейрональних, судинних, ниркових і офтальмологічних ускладнень, пов'язаних з діабетом [63–65]. Тривала гіперглікемія призводить до збільшення АФК, індукуює продукцію КППГ, які слугують маркерами ОС у плазмі крові [67]. Продемонстровано, що активність антиоксидантних ферментів, зокрема супероксиддисмутази (superoxide dismutase, SOD) і каталази (catalase, CAT), у тканинах міокарда діабетичних щурів підвищена [68, 69]. Ці ферменти відіграють захисну роль при АФК-індукованому пошкодженні. Таким чином, підвищена активність супероксиддисмутази і каталази може бути інтерпретована як адаптивна відповідь на підвищений ОС [70, 71]. Повідомляється, що внутрішньоперитонеальне введення діабетичним самцям щурів лінії Wistar піридоксину протягом 28 дб сприяло зниженню активності каталази [72]. Автори вважають, що це може бути пов'язано з тим, що піридоксин поглинає Н₂О₂ і, отже, видаляє субстрат каталази. Показано, що вітамін В₆ інгібує утворення супероксидних радикалів (superoxide radicals, O₂⁻), діє як синглетний поглинач кисню і безпосередньо взаємодіє з пероксидними радикалами (peroxyl radicals, ROO[•]), пригнічує ПОЛ. Крім того, вітамін В₆ впливає на перетворення Нсу в цистеїн, що є ключовим етапом у глутатіон-залежній системі

антиоксидантного захисту [3]. Однак хімічний механізм його антиоксидантної дії до кінця не відомий [72]. Загалом АФК можуть знешкоджуватися гідроксильними й амінними групами, які є електронодонорними [73]. Вітамін В₆ складається з піридинового кільця з заміщенням як гідроксильної, так і аміної груп. Тому не виключено, що антиоксидантний потенціал вітаміну В₆ зумовлений наявністю цих двох груп у його структурі. Незалежно від цього, як вважають S. Mutavdzin Krneta та співавт. (2024), необхідно підкреслити позитивний вплив застосування піридоксину на складну взаємодію між ОС, антиоксидантними ферментами та метаболічними змінами при діабетичній кардіоміопатії [72].

Повідомляється, що у пацієнтів з ЦД 2-го типу виявлено збільшення вмісту Нсу, і вважається, що це посилює інсулінорезистентність та дисфункцію судинного ендотелію [74]. Крім того, у хворих на ЦД 2-го типу з мікро- або макросудинними ускладненнями верифіковані вищі показники поширеності гіпергомоцистеїнемії, а взаємозв'язок між високим рівнем Нсу та ЦД 2-го типу щодо ризику ССЗ може бути клінічно значущим [75].

Вищі рівні Нсу у хворих на ЦД, ніж у відповідних за віком контрольних осіб, свідчать про те, що рівень Нсу є потенційним маркером серцево-судинного ризику в осіб з ЦД 2-го типу [21]. Таким чином, можна припустити, що достатня кількість вітамінів групи В може відігравати важливу роль у профілактичних заходах і в осіб з ЦД 2-го типу. Велике проспективне рандомізоване дослідження Heart Outcomes Prevention Evaluation 2 (HOPE 2) продемонструвало, що зниження рівня Нсу шляхом додаткового прийому фолієвої кислоти, вітамінів В₆ і В₁₂ протягом 5 років знижує ризик інсульту у пацієнтів із ССЗ і/або ЦД 2-го типу та додатковими факторами ризику на 25 % [37]. Отже, результати цього дослідження «випадок — контроль» показали, що високе споживання фолатів і вітаміну В₆, але не вітаміну В₁₂ пов'язане з низьким ризиком ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Отримані результати обґрунтовують доцільність запровадження відповідної дієтичної програми з метою профілактики ССЗ у пацієнтів із ЦД 2-го типу. Однак ці докази повинні бути підтверджені подальшими дослідженнями [37].

Результати низки досліджень дозволили пов'язати низький рівень В₆ з розвитком діабетичних ускладнень, зокрема нейропатії та ретинопатії [76, 77]. Повідомляється, що вживання лікарських препаратів вітаміну В₆ сприяло значному поліпшенню клінічного перебігу діабетичної нейропатії [78, 79] та зменшенню прогресування хронічної хвороби нирок [80, 81]. С. Nogikawa et al. (2020) виявили, що високий рівень споживання вітаміну В₆ у когорті японських пацієнтів із ЦД 2-го типу асоціюється з меншою частотою розвитку діабетичної ретинопатії [82]. Подібні результати були отримані й в експериментальних дослідженнях, зокрема, захисні ефекти піридоксаміну описані при моделюванні стрептозотоцинового діабету в щурів [72]. Продемонстровано, що у мишей лінії C57Bl/6J, які протягом 12 тижнів перебували на HFD і дієті з високим вмістом фруктози (high-fructose diet, HFr), збільшилася маса тіла і погіршилася толерантність до глюкози; спосте-

рігалися виражена дегенерація вакуолярної системи та втрата щіткової облямівки каналцевого нефротелію, пов'язані з різким збільшенням вмісту КПП і рецепторів КПП (receptor for advanced glycation end-products, RAGE's). Додавання у питну воду мишей піридоксаміну (150 мг/кг/добу) значно поліпшило чутливість до інсуліну та зменшило HFD/HFr-індуковане підвищення вмісту креатиніну в сироватці крові й альбуміну в сечі. Крім того, морфологічні зміни нирок були суттєво нівельовані піридоксаміном, що сприяло зменшенню HFD/HFr-індукованої надмірної активації NF- κ B та Rho-асоційованої кінази (Rho-kinase/ROCK/ROK). Отже, застосування піридоксаміну шляхом втручання у профібротичні сигнальні та запальні каскади може зменшити ранні стадії HFD/HFr-залежного пошкодження та дисфункції нирок [83, 84].

Вважається, що вітамін B_6 позитивно впливає на перебіг діабетичних ускладнень переважно завдяки своїм антиоксидантним властивостям [77, 85]. Продемонстровано, що використання піридоксаміну при алоксан-індукованому діабеті в щурів супроводжувалося зменшенням вмісту препрандіальної глюкози, значним відновленням активності супероксиддисмутази, вмісту відновленого глутатіону (reduced glutathione, GSH), показників ПОЛ та перекисного окиснення білків (protein peroxidation, PPO). Крім того, гістопатологічні дослідження тканин печінки й нирок, а також аналіз особливостей пошкодження клітинної ДНК теж підтверджують захисну роль вітаміну B_6 при діабеті [86, 87].

Припущено, що PLP може захоплювати 3-дезоксиглюкозу (3-deoxyglucosone, 3-DG), один із метаболітів шляху КПП, і завдяки цьому перешкоджає їх утворенню. Ліпідний бішар клітинної мембрани, стінки судин, білки, ліпіди та навіть нуклеїнові кислоти клітини можуть бути пошкоджені цим вільним радикалом, якщо 3-дезоксиглюкоза не буде швидко нейтралізована антиоксидантами. *In vitro* продемонстровано, що інкубація з PLP помітно знижувала концентрацію 3-дезоксиглюкози у дозозалежний спосіб [77]. Крім того, піридоксамін може утворювати стабільні комплекси з іонами металів, які каталізують окиснювальні реакції, пов'язані з кінцевими стадіями каскаду КПП. Більше того, використання теорії функціонала густини (density-functional theory, DFT) дозволяє припустити, що піридоксамін може реагувати з реакційноздатними карбонільними сполуками, що утворюються як побічні продукти глікування білків і, таким чином, протидіє їх подальшому пошкодженню [84, 88].

Вітамін B_6 та пошкодження ДНК при діабеті

Цукровий діабет асоціюється зі зниженим рівнем антиоксидантів, як-от відновлений глутатіон, вітамін С і вітамін Е, а також з низькою ефективністю систем репарації ДНК [89, 90]. Повідомляється, що у хворих на ЦД як 1-го, так і 2-го типу спостерігаються окиснювальні пошкодження та розриви ланцюгів ДНК [91, 92]. Показано, що у тканинах діабетичних щурів і сечі хворих на ЦД 1-го та 2-го типів виявлено підвищений

рівень 8-оксо-7,8-дигідро-2'-дезоксигуанозину (8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine, 8-oxodG), чутливого маркера пошкодження ДНК, спричиненого АФК [93]. Крім того, у пацієнтів з ЦД 2-го типу виявлено вищу частоту обміну сестринськими хроматидами [94]. Відомо, що ідентифікація мікроядер у лімфоцитах може свідчити про пошкодження ДНК або хромосомну нестабільність і є біомаркером генотоксичних ефектів. Повідомляється, що підвищена частота мікроядер виявлена у пацієнтів з ЦД 2-го типу без мікросудинних або макросудинних ускладнень і позитивно пов'язана із вмістом глікованого гемоглобіну (glycated hemoglobin A1c, HbA1c), рівнем глюкози у плазмі крові натще [95, 96].

Піридоксаль-5'-фосфат є антиоксидантною молекулою і одночасно кофактором для ферментів, які беруть участь у метаболізмі ДНК. Отже, ймовірно, знижена доступність PLP може сприяти збільшенню пошкодження ДНК, пов'язаного з діабетом. Дослідження на культурах клітин *Drosophila melanogaster* та людини допомогли отримати докази на підтримку цієї гіпотези, продемонструвавши, що дефіцит PLP може спричинити пошкодження ДНК на всіх етапах формування КПП [97, 98]. Зокрема, показано, що дефіцит PLP у культурі клітин *Drosophila melanogaster* та людини призводить до утворення хромосомних аберацій (chromosome aberrations, SABs). Зокрема, мутації в гені *піридоксалькінази* (*pyridoxal kinase gene, dPdxk1*), а також застосування методу РНК-інтерференції для пригнічення (RNA interference (RNAi)-induced silencing) гена *піридоксин-5'-фосфатоксидази* (*pyridoxine 5'-phosphate oxidase gene, sgl1*) призводили до SABs у клітинах мозку [97, 98]. Аналогічно, SABs вироблялися в *Drosophila melanogaster* дикого типу за допомогою інгібіторів PLP, як-от дезоксипіридоксин, циклосерин, ізоніазид і пеніциламін. У всіх цих випадках частота SAB значно зростала при використанні глюкози, фруктози або сахарози, тоді як цукор не індукував SAB у мозку плодової мушки дикого типу [98]. Ці дані є доказами зв'язку між вітаміном B_6 , пошкодженням ДНК і гіперглікемією, які також вказують на те, що низький вміст PLP і високий рівень глюкози можуть синергічно впливати на процеси SABs [97].

Показово, що PLP-дефіцитні клітини накопичували значні рівні КПП, утворення яких посилювалося при інкубації з глюкозою. Інкубація цих клітин з α -ліпоевою кислотою сприяла пригніченню утворення КПП і розвитку SABs [84, 99], що ще більше підкреслює причинно-наслідковий зв'язок між високим вмістом глюкози та SABs в умовах низького рівня PLP. Ці дані дозволили побудувати модель, згідно з якою зниження рівня PLP індукує гіперглікемію, яка, у свою чергу, сприяє продукції КПП і утворенню АФК, відповідальних за пошкодження ДНК. Ця модель може бути застосована до людини з огляду на такі міркування: ген *PDXK* людини, вбудований у геном *dPdxk1* мутантної лінії *Drosophila melanogaster*, здатний знижувати гіперглікемію, SABs та накопичення КПП [84, 100]; RNAi-індуковане пригнічення експресії гена *PDXK* людини призводить до утворення АФК у фібробластах та клітинах лінії «безсмертних» клітин (HeLa cells, HeLa); α -ліпоева кислота

запобігає пошкодженню ДНК, індукованому виснаженням PDXK; експресія гена *dPdxk1* мутантної лінії *Drosophila melanogaster* чотирьох варіантів PDXK людини зі зниженою або порушеною каталітичною активністю не впливає на САВс і утворення КПП [101]. У сукупності ці дані свідчать про те, що низький рівень PLP може сприяти пошкодженню ДНК у «діабетичних» клітинах протягом процесів утворення КПП. Однак важливішим є те, що пацієнтам із ЦД з метою профілактики можливості приєднання САВс необхідно контролювати вміст піридоксаль-5'-фосфату [84].

Висновки

Отже, вітамін B₆ і діабет тісно пов'язані між собою через численні механізми та шляхи. Знижена доступність вітаміну B₆ при ЦД 2-го типу не лише сприяє розвитку ускладнень, але й здатна сприяти виникненню діабету. Зокрема, підвищений попит на вітамін B₆ з боку специфічних PLP-залежних ферментів, а також ініціація шляхів ХЗНІ можуть зменшити його доступність при вагітності та ожирінні. У той же час зниження рівня вітаміну B₆ негативно впливає на секрецію або біологічну активність інсуліну і може спровокувати розвиток діабету. У цьому випадку механізми, що включають посилений катаболізм триптофану через кінуреніновий шлях, зниження швидкості адипогенезу, порушення ліпідного обміну або зниження здатності протидіяти атеросклеротичним процесам, можуть сприяти виникненню цукрового діабету. Крім того, порушення антиоксидантної активності вітаміну B₆ також можуть сприяти розвитку ускладнень діабету. Враховуючи роль, яку відіграє PLP у підтримці цілісності хромосом, а також високий ризик раку, пов'язаний з діабетичною патологією, важливо провести подальші дослідження для повного з'ясування молекулярних механізмів, які пов'язують вітамін B₆ з діабетом.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування МОН України за планом науково-дослідної роботи «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (№ держреєстрації 0120U002142).

Внесок авторів. Сергієнко О.О. — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; Долиной Т.Т. — написання тексту, редагування; Сегін В.Б. — концепція, аналіз літератури, редагування; Сергієнко В.О. — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

1. Zhang B, Dong H, Xu Y, Xu D, Sun H, Han L. Associations of dietary folate, vitamin B₆ and B₁₂ intake with cardiovascular outcomes in 115664 participants: a large UK population-based cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2023 Mar;77(3):299-307. doi: 10.1038/s41430-022-01206-2.

2. Azzini E, Ruggeri S, Polito A. Homocysteine: its possible emerging role in at-risk population groups. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 20;21(4):1421. doi: 10.3390/ijms21041421.

3. Bajic Z, Sobot T, Skrbic R, et al. Homocysteine, vitamins B₆ and folic acid in experimental models of myocardial infarction and heart failure-how strong is that link? *Biomolecules.* 2022 Apr 1;12(4):536. doi: 10.3390/biom12040536.

4. Kumrungsee T, Peipei Zhang, Yanaka N, Suda T, Kato N. Emerging cardioprotective mechanisms of vitamin B₆: a narrative review. *Eur J Nutr.* 2022 Mar;61(2):605-613. doi: 10.1007/s00394-021-02665-2.

5. Smith AD, Refsum H. Homocysteine — from disease biomarker to disease prevention. *J Intern Med.* 2021 Oct;290(4):826-854. doi: 10.1111/joim.13279.

6. Stach K, Stach W, Augoff K. Vitamin B6 in health and disease. *Nutrients.* 2021 Sep 17;13(9):3229. doi: 10.3390/nu13093229.

7. Qian B, Shen S, Zhang J, Jing P. Effects of vitamin B6 deficiency on the composition and functional potential of T cell populations. *J Immunol Res.* 2017;2017:2197975. doi: 10.1155/2017/2197975.

8. Kumrungsee T, Zhang P, Charikul M, Yanaka N, Kato N. Potential role of vitamin B6 in ameliorating the severity of COVID-19 and its complications. *Front Nutr.* 2020 Oct 29;7:562051. doi: 10.3389/fnut.2020.562051.

9. Baviera-Muñoz R, Buigues-Lafuente A, Campins-Romeu M, Garcés-Sánchez M, Martínez-Torres I. Refractory status epilepticus due to vitamin B₆ deficit in a Parkinson's disease patient in treatment with levodopa/carbidopa intestinal gel. *Neurologia (Engl Ed).* 2022 Sep;37(7):608-609. doi: 10.1016/j.nrleng.2021.10.002.

10. Ito T, Ogawa H, Hemmi H, Downs DM, Yoshimura T. Mechanism of pyridoxine 5'-phosphate accumulation in pyridoxal 5'-phosphate-binding protein deficiency. *J Bacteriol.* 2022 Mar 15;204(3):e0052121. doi: 10.1128/JB.00521-21.

11. Hossain KS, Amaraseena S, Mayengbam S. B vitamins and their roles in gut health. *Microorganisms.* 2022 Jun 7;10(6):1168. doi: 10.3390/microorganisms10061168.

12. Verni F. Vitamin B6 and diabetes and its role in counteracting advanced glycation end products. *Vitam Horm.* 2024;125:401-438. doi: 10.1016/bs.vh.2024.02.005.

13. Mascolo E, Verni F. Vitamin B6 and diabetes: relationship and molecular mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2020 May 23;21(10):3669. doi: 10.3390/ijms21103669.

14. Islam Z, Aldous N, Choi S, et al. Flavin adenine dinucleotide (FAD) and pyridoxal 5'-phosphate (PLP) bind to Sox9 and alter the expression of key pancreatic progenitor transcription factors. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 14;23(22):14051. doi: 10.3390/ijms232214051.

15. Moreno-Navarrete JM, Jove M, Ortega F, et al. Metabolomics uncovers the role of adipose tissue PDXK in adipogenesis and systemic insulin sensitivity. *Diabetologia.* 2016 Apr;59(4):822-32. doi: 10.1007/s00125-016-3863-1.

16. Sharma V, Patial V. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and its natural agonists in the treatment of kidney diseases. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 21;13:991059. doi: 10.3389/fphar.2022.991059.

17. Bird RP. The emerging role of vitamin B6 in inflammation and carcinogenesis. *Adv Food Nutr Res.* 2018;83:151-194. doi: 10.1016/bs.afnr.2017.11.004.

18. Serhiyenko VA, Oliynyk AYU, Pavlovskiy YaI, Kruk OS, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder and metabolic syndrome: the role of some antioxidants in treatment. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnal.* 2024;20(6):470-480. doi: 10.22141/2224-0721.20.6.2024.1445.

19. Baca P, Barajas-Olmos F, Mirzaeicheshmeh E, et al. DNA methylation and gene expression analysis in adipose tissue to identify new loci associated with T2D development in obesity. *Nutr Diabetes*. 2022 Dec 19;12(1):50. doi: 10.1038/s41387-022-00228-w.
20. Liu Z, Li P, Zhao ZH, Zhang Y, Ma ZM, Wang SX. Vitamin B₆ prevents endothelial dysfunction, insulin resistance, and hepatic lipid accumulation in Apoe (-/-) mice fed with high-fat diet. *J Diabetes Res*. 2016;2016:1748065. doi: 10.1155/2016/1748065.
21. Ala OA, Akintunde AA, Ikem RT, Kolawole BA, Ala OO, Adediji TA. Association between insulin resistance and total plasma homocysteine levels in type 2 diabetes mellitus patients in south west Nigeria. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Dec;11 Suppl 2:S803-S809. doi: 10.1016/j.dsx.2017.06.002.
22. Li FJ, Zheng SR, Wang DM. Adrenomedullin: an important participant in neurological diseases. *Neural Regen Res*. 2020 Jul;15(7):1199-1207. doi: 10.4103/1673-5374.272567.
23. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: A review. In: Moore SJ, editor. *Omega-3: Dietary sources, biochemistry and impact on human health*. New York, NY: Nova Science Publishers; 2017. 79-154 pp.
24. Calder PC, Carr AC, Gombart AF, Eggersdorfer M. Optimal nutritional status for a well-functioning immune system is an important factor to protect against viral infections. *Nutrients*. 2020 Apr 23;12(4):1181. doi: 10.3390/nu12041181.
25. 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.
26. Yoshii K, Hosomi K, Sawane K, Kunisawa J. Metabolism of dietary and microbial vitamin B family in the regulation of host immunity. *Front Nutr*. 2019 Apr 17;6:48. doi: 10.3389/fnut.2019.00048.
27. Elmadfa I, Meyer AL. The role of the status of selected micronutrients in shaping the immune function. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019;19(8):1100-1115. doi: 10.2174/1871530319666190529101816.
28. Gombart AF, Pierre A, Maggini S. A Review of micronutrients and the immune system-working in harmony to reduce the risk of infection. *Nutrients*. 2020 Jan 16;12(1):236. doi: 10.3390/nu12010236.
29. Wang P, Huang J, Xue F, Abuduaini M, Tao Y, Liu H. Associations of serum vitamin B6 status with the risks of cardiovascular, cancer, and all-cause mortality in the elderly. *Front Immunol*. 2024 Apr 18;15:1354958. doi: 10.3389/fimmu.2024.1354958.
30. Badawy AA. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism: regulatory and functional aspects. *Int J Tryptophan Res*. 2017 Mar 15;10:1178646917691938. doi: 10.1177/1178646917691938.
31. Muneer A. Kynurenine pathway of tryptophan metabolism in neuropsychiatric disorders: pathophysiologic and therapeutic considerations. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2020 Nov 30;18(4):507-526. doi: 10.9758/cpn.2020.18.4.507.
32. Hajsl M, Hlavackova A, Broulikova K, et al. Tryptophan metabolism, inflammation, and oxidative stress in patients with neurovascular disease. *Metabolites*. 2020 May 19;10(5):208. doi: 10.3390/metabo10050208.
33. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JL. Kynurenines: Tryptophan's metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science*. 2017 Jul 28;357(6349):eaaf9794. doi: 10.1126/science.aaf9794.
34. Zhang P, Tsuchiya K, Kinoshita T, et al. Vitamin B6 prevents IL-1 β protein production by inhibiting NLRP3 inflammasome activation. *J Biol Chem*. 2016 Nov 18;291(47):24517-24527. doi: 10.1074/jbc.M116.743815.
35. Walden M, Tian L, Ross RL, et al. Metabolic control of BRISC-SHMT2 assembly regulates immune signalling. *Nature*. 2019 Jun;570(7760):194-199. doi: 10.1038/s41586-019-1232-1.
36. Jayedi A, Zargar MS. Intake of vitamin B6, folate, and vitamin B₁₂ and risk of coronary heart disease: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(16):2697-2707. doi: 10.1080/10408398.2018.1511967.
37. Wu S, Feng P, Li W, et al. Dietary folate, vitamin B6, and vitamin B12 and risk of cardiovascular diseases among individuals with type 2 diabetes: A case-control study. *Ann Nutr Metab*. 2023;79(1):5-15. doi: 10.1159/000527529.
38. Chen L, Li Q, Fang X, Wang X, Min J, Wang F. Dietary intake of homocysteine metabolism-related B-vitamins and the risk of stroke: A dose-response meta-analysis of prospective studies. *Adv Nutr*. 2020 Nov 16;11(6):1510-1528. doi: 10.1093/advances/nmaa061.
39. Stone KL, Lui LY, Christen WG, et al. Effect of combination folic acid, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ supplementation on fracture risk in women: A randomized, controlled trial. *J Bone Miner Res*. 2017 Dec;32(12):2331-2338. doi: 10.1002/jbmr.3229.
40. Lyon P, Strippoli V, Fang B, Cimmino L. B vitamins and one-carbon metabolism: implications in human health and disease. *Nutrients*. 2020 Sep 19;12(9):2867. doi: 10.3390/nu12092867.
41. McCaddon A, Miller JW. Homocysteine — a retrospective and prospective appraisal. *Front Nutr*. 2023 Jun 13;10:1179807. doi: 10.3389/fnut.2023.1179807.
42. Dhalla NS, Shah AK, Tappia PS. Role of oxidative stress in metabolic and subcellular abnormalities in diabetic cardiomyopathy. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 31;21(7):2413. doi: 10.3390/ijms21072413.
43. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko AA. Questionnaire “Composite assessment of autonomic symptoms 31” (COMPASS 31): validation and possibilities of application in the diagnostics of autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2024;29(4):338-346. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.338.
44. Liu Y, Bao C, Wang H, Wei D, Zhang Z. Appraising the role of circulating concentrations of micronutrients in hypertension: A two-sample, multivariable Mendelian randomization study. *Glob Heart*. 2024 Oct 29;19(1):81. doi: 10.5334/gh.1367.
45. Tappia PS, Shah AK, Dhalla NS. The efficacy of vitamins in the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2024 Sep 10;25(18):9761. doi: 10.3390/ijms25189761.
46. Toriumi K, Miyashita M, Suzuki K, et al. Vitamin B6 deficiency hyperactivates the noradrenergic system, leading to social deficits and cognitive impairment. *Transl Psychiatry*. 2021 May 3;11(1):262. doi: 10.1038/s41398-021-01381-z.
47. 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.
48. Dakshinamurti K, Dakshinamurti S, Czubyrt MP. Vitamin B₆: effects of deficiency, and metabolic and therapeutic functions. In: Preedy V, Patel V, editors. *Handbook of Famine, Starvation, and Nutrient Deprivation*. Basel: Springer, Cham. 2017. P. 1-23. doi: 10.1007/978-3-319-40007-5_81-1.
49. Wang Q, Zhao J, Chang H, Liu X, Zhu R. Homocysteine and folic acid: risk factors for Alzheimer's disease—An updated meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2021 May 26;13:665114. doi: 10.3389/fnagi.2021.665114.

50. Haesen S, Jager MM, Brillouet A, et al. Pyridoxamine limits cardiac dysfunction in a rat model of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Jan 17;13(1):112. doi: 10.3390/antiox13010112.
51. Hu L, Li Y, Liu Z, et al. Association of plasma vitamin B₆ with coronary heart disease in patients undergoing diagnostic coronary angiography: new insight on sex differences. *Front Cardiovasc Med*. 2021 Dec 15;8:789669. doi: 10.3389/fcvm.2021.789669.
52. Karadeniz M, Sarak T, Duran M, et al. Hyperhomocysteinemia predicts the severity of coronary artery disease as determined by the SYNTAX score in patients with acute coronary syndrome. *Acta Cardiol Sin*. 2018 Nov;34(6):458-463. doi: 10.6515/ACS.201811_34(6).20180528B.
53. Kataria N, Yadav P, Kumar R, et al. Effect of Vitamin B₆, B₉, and B₁₂ supplementation on homocysteine level and cardiovascular outcomes in stroke patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cureus*. 2021 May 11;13(5):e14958. doi: 10.7759/cureus.14958.
54. Dugué PA, Hodge AM, Ulvik A, et al. Association of markers of inflammation, the kynurenine pathway and B vitamins with age and mortality, and a signature of inflammaging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2022 Apr 1;77(4):826-836. doi: 10.1093/gerona/ghab163.
55. Pusceddu I, Herrmann W, Kleber ME, et al. Subclinical inflammation, telomere shortening, homocysteine, vitamin B₆, and mortality: the Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health Study. *Eur J Nutr*. 2020 Jun;59(4):1399-1411. doi: 10.1007/s00394-019-01993-8.
56. Chaturvedi S, Hoffman RM, Bertino JR. Exploiting methionine restriction for cancer treatment. *Biochem Pharmacol*. 2018 Aug;154:170-173. doi: 10.1016/j.bcp.2018.05.003.
57. Fezeu LK, Ducros V, Guéant JL, et al. MTHFR 677C → T genotype modulates the effect of a 5-year supplementation with B-vitamins on homocysteine concentration: The SU.FOL.OM3 randomized controlled trial. *PLoS One*. 2018 May 29;13(5):e0193352. doi: 10.1371/journal.pone.0193352.
58. Maruyama K, Eshak E, Kinuta M, et al. Association between vitamin B group supplementation with changes in % flow-mediated dilatation and plasma homocysteine levels: a randomized controlled trial. *J Clin Biochem Nutr*. 2019 May;64(3):243-249. doi: 10.3164/jcbn.17-56.
59. Moretti R, Caruso P. The controversial role of homocysteine in neurology: from labs to clinical practice. *Int J Mol Sci*. 2019 Jan 8;20(1):231. doi: 10.3390/ijms20010231.
60. Yuan D, Chu J, Lin H, et al. Mechanism of homocysteine-mediated endothelial injury and its consequences for atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jan 16;9:1109445. doi: 10.3389/fcvm.2022.1109445.
61. Wang J, Zhang Y, Ren K, Li Y, Ying K. Hyperhomocysteinemia is associated with the risk of venous thromboembolism in patients with mental illness: a case-control study. *Front Psychiatry*. 2024 May 17;15:1340138. doi: 10.3389/fpsy.2024.1340138.
62. Christen WG, Cook NR, Van Denburgh M, Zaharris E, Albert CM, Manson JE. Effect of combined treatment with folic acid, vitamin B₆, and vitamin B₁₂ on plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in women. *J Am Heart Assoc*. 2018 May 18;7(11):e008517. doi: 10.1161/JAHA.117.008517.
63. Serhiyenko V, Serhiyenko A. Diabetic Cardiac Autonomic Neuropathy. In: Rodriguez-Saldana J.R., editors. *The Diabetes Textbook: Clinical Principles, Patient Management and Public Health Issues*. 2nd ed. Basel: Springer, Cham: Springer Nature Switzerland AG; 2023. 939-966 pp. doi: 10.1007/978-3-031-25519-9_57
64. González P, Lozano P, Ros G, Solano F. Hyperglycemia and oxidative stress: An integral, updated and critical overview of their metabolic interconnections. *Int J Mol Sci*. 2023 May 27;24(11):9352. doi: 10.3390/ijms24119352.
65. Zhu Y, Ying T, Xu M, Chen Q, Wu M, Liu Y, He G. Joint B vitamin intake and type 2 diabetes risk: the mediating role of inflammation in a prospective Shanghai Cohort. *Nutrients*. 2024 Jun 16;16(12):1901. doi: 10.3390/nu16121901.
66. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Mižnarodnj endokrinologični žurnal*. 2022;18(1):57-69. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146.
67. Pellegrini V, La Grotta R, Carreras F, et al. Inflammatory trajectory of type 2 diabetes: novel opportunities for early and late treatment. *Cells*. 2024 Oct 8;13(19):1662. doi: 10.3390/cells13191662.
68. Mutavdzin S, Gopcevic K, Stankovic S, Jakovljevic Uzelać J, Labudovic Borovic M, Djuric D. The effects of folic acid administration on cardiac oxidative stress and cardiovascular biomarkers in diabetic rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2019 Jun 11;2019:1342549. doi: 10.1155/2019/1342549.
69. 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 R.P., editors. *Circadian Rhythms and Their Importance*. New York, NY: Nova Science Publishers; 2022. 279-341 pp. doi: 10.52305/GXME8274
70. Dawood MH, Abdulridha MK, Qasim HS. Assessing pyridoxine adjuvant therapy effects on blood glucose levels in type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *J Med Life*. 2023 Oct;16(10):1474-1481. doi: 10.25122/jml-2023-0178.
71. Yilgor A, Demir C. Determination of oxidative stress level and some antioxidant activities in refractory epilepsy patients. *Sci Rep*. 2024 Mar 20;14(1):6688. doi: 10.1038/s41598-024-57224-6.
72. Mutavdzin Krneta S, Gopcevic K, Stankovic S, et al. Insights into the cardioprotective effects of pyridoxine treatment in diabetic rats: A study on cardiac oxidative stress, cardiometabolic status, and cardiovascular biomarkers. *Diagnostics (Basel)*. 2024 Jul 12;14(14):1507. doi: 10.3390/diagnostics14141507.
73. Chen X, Zhang Y, Yu W, Zhang W, Tang H, Yuan WE. In situ forming ROS-scavenging hybrid hydrogel loaded with polydopamine-modified fullerene nanocomposites for promoting skin wound healing. *J Nanobiotechnology*. 2023 Apr 13;21(1):129. doi: 10.1186/s12951-023-01879-2.
74. Hu Y, Xu Y, Wang G. Homocysteine levels are associated with endothelial function in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019 Jul/Aug;17(6):323-327. doi: 10.1089/met.2019.0011.
75. Muzurović E, Kraljević I, Solak M, Dragnić S, Mikhailidis DP. Homocysteine and diabetes: role in macrovascular and microvascular complications. *J Diabetes Complications*. 2021 Mar;35(3):107834. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107834.
76. Nix WA, Zirwes R, Bangert V, et al. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015 Jan;107(1):157-65. doi: 10.1016/j.diabres.2014.09.058.
77. Khobrani M, Kandasamy G, Vasudevan R, et al. Impact of vitamin B₆ deficiency on the severity of diabetic peripheral neuropathy — A cross sectional study. *Saudi Pharm J*. 2023 May;31(5):655-658. doi: 10.1016/j.jsps.2023.03.005.
78. Essa NS, Mohammed I, Aladul MI. Role of neurotropic B vitamins in the treatment of diabetic neuropathy: narrative review. *Iraq J Pharm*. 2022;19(1):98-111. doi: 10.33899/iph.2022.174805.

79. Muhamad R, Akrivaki A, Papagiannopoulou G, Zavridis P, Zis P. The role of vitamin B₆ in peripheral neuropathy: A systematic review. *Nutrients*. 2023 Jun 21;15(13):2823. doi: 10.3390/nu15132823.
80. Elbarbary NS, Ismail EAR, Zaki MA, Darwish YW, Ibrahim MZ, El-Hamamsy M. Vitamin B complex supplementation as a homocysteine-lowering therapy for early stage diabetic nephropathy in pediatric patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Clin Nutr*. 2020 Jan;39(1):49-56. doi: 10.1016/j.clnu.2019.01.006.
81. Wu HHL, McDonnell T, Chinnadurai R. Physiological associations between vitamin B deficiency and diabetic kidney disease. *Biomedicines*. 2023 Apr 11;11(4):1153. doi: 10.3390/biomedicines11041153.
82. Horikawa C, Aida R, Kamada C, et al.; Japan Diabetes Complications Study Group. Vitamin B6 intake and incidence of diabetic retinopathy in Japanese patients with type 2 diabetes: analysis of data from the Japan Diabetes Complications Study (JDACS). *Eur J Nutr*. 2020 Jun;59(4):1585-1594. doi: 10.1007/s00394-019-02014-4.
83. Chiazza F, Cento AS, Collotta D, et al. Protective effects of pyridoxamine supplementation in the early stages of diet-induced kidney dysfunction. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2682861. doi: 10.1155/2017/2682861.
84. Mascolo E, Amoroso N, Saggio I, Merigliano C, Verni F. Pyridoxine/pyridoxamine 5'-phosphate oxidase (Sgl/PNPO) is important for DNA integrity and glucose homeostasis maintenance in *Drosophila*. *J Cell Physiol*. 2020 Jan;235(1):504-512. doi: 10.1002/jcp.28990.
85. Baltrusch S. The Role of neurotropic B vitamins in nerve regeneration. *Biomed Res Int*. 2021 Jul 13;2021:9968228. doi: 10.1155/2021/9968228.
86. Kim HH, Kang YR, Lee JY, Chang HB, Lee KW, Apostolidis E, Kwon YI. The postprandial anti-hyperglycemic effect of pyridoxine and its derivatives using in vitro and in vivo animal models. *Nutrients*. 2018 Feb 28;10(3):285. doi: 10.3390/nu10030285.
87. Abdullah KM, Abul Qais F, Hasan H, Naseem I. Anti-diabetic study of vitamin B6 on hyperglycaemia induced protein carbonylation, DNA damage and ROS production in alloxan induced diabetic rats. *Toxicol Res (Camb)*. 2019 Jun 11;8(4):568-579. doi: 10.1039/c9tx00089e.
88. Ramis R, Ortega-Castro J, Caballero C, et al. How does pyridoxamine inhibit the formation of advanced glycation end products? The role of its primary antioxidant activity. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Sep 1;8(9):344. doi: 10.3390/antiox8090344.
89. Zhong A, Chang M, Yu T, et al. Aberrant DNA damage response and DNA repair pathway in high glucose conditions. *J Can Res Updates*. 2018;7(3):64-74. PMID: 30498558; PMCID: PMC6258084.
90. Liu J, Qin L, Zheng J, et al. Research progress on the relationship between vitamins and diabetes: systematic review. *Int J Mol Sci*. 2023 Nov 15;24(22):16371. doi: 10.3390/ijms242216371.
91. 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.
92. Tay VSY, Devaraj S, Koh T, Ke G, Crasta KC, Ali Y. Increased double strand breaks in diabetic β -cells with a p21 response that limits apoptosis. *Sci Rep*. 2019 Dec 18;9(1):19341. doi: 10.1038/s41598-019-54554-8.
93. Giri B, Dey S, Das T, Sarkar M, Banerjee J, Dash SK. Chronic hyperglycemia mediated physiological alteration and metabolic distortion leads to organ dysfunction, infection, cancer progression and other pathophysiological consequences: An update on glucose toxicity. *Biomed Pharmacother*. 2018 Nov;107:306-328. doi: 10.1016/j.biopha.2018.07.157.
94. Pappuswamy M, Rajesh N, Philip AM. Analysis of chromosomal aberrations and micronuclei in type 2 diabetes mellitus patients. *Asian Pac J Cancer Biol*. 2020;5(1):15-18. doi: 10.31557/APJCB.2020.5.1.15-18.
95. 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/ntsh2021.02.05.
96. Smail HO. Identification of micronuclei in the lymphocytes of the type 2 diabetes mellitus according to the period of diagnosis as a biomarker. *Polytechnic Journal* 2023;13(2):1-6. doi: 10.59341/2707-7799.1720.
97. Mascolo E, Liguori F, Merigliano C, et al. Vitamin B6 rescues insulin resistance and glucose-induced DNA damage caused by reduced activity of *Drosophila* PI3K. *J Cell Physiol*. 2022 Sep;237(9):3578-3586. doi: 10.1002/jcp.30812.
98. Pilesi E, Tesoriere G, Ferriero A, et al. Vitamin B6 deficiency cooperates with oncogenic RAS to induce malignant tumors in *Drosophila*. *Cell Death Dis*. 2024 Jun 3;15(6):388. doi: 10.1038/s41419-024-06787-3.
99. Merigliano C, Mascolo E, La Torre M, Saggio I, Verni F. Protective role of vitamin B6 (PLP) against DNA damage in *Drosophila* models of type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2018 Jul 30;8(1):11432. doi: 10.1038/s41598-018-29801-z.
100. 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.
101. Mascolo E, Barile A, Mecarelli LS, et al. The expression of four pyridoxal kinase (PDXK) human variants in *Drosophila* impacts on genome integrity. *Sci Rep*. 2019 Oct 2;9(1):14188. doi: 10.1038/s41598-019-50673-4.

Отримано/Received 01.11.2024

Рецензовано/Revised 06.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 10.01.2025 ■

Information about authors

Alexandr Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0001-7519-2279>
 Tyberiy Dolynay, PhD-student of the Department of Psychology, Mukachevo State University, Mukachevo, Ukraine; <http://orcid.org/0009-0008-3256-8932>
 Volodymyr Sehin, PhD-student of the Department of Endocrinology, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-8046-8011>
 Victoria Serhiyenko, MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; <http://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

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

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

Authors' contribution. A.A. Serhiyenko — concept and design, text writing, editing; T.T. Dolynay — writing the text, editing; V.B. Sehin — concept, literature analysis, editing; V.A. Serhiyenko — literature analysis, text writing, editing.

A.A. Serhiyenko¹, T.T. Dolinay², V.B. Sehin¹, V.A. Serhiyenko¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Mukachevo State University, Mukachevo, Ukraine

Vitamin B₆, cardiovascular diseases, and diabetes mellitus

Abstract. Vitamin B₆ is a broad term for six water-soluble vitamins that can change forms. These include pyridoxal, pyridoxine, pyridoxamine, and their 5-phosphorylated forms, which are pyridoxal 5'-phosphate (PLP), pyridoxine 5'-phosphate, and pyridoxamine 5'-phosphate. PLP is the biologically active form of vitamin B₆. It works as a coenzyme in many enzymatic processes that speed up the body's most important metabolic reactions, including the synthesis, conversion and degradation of amines and amino acids, the supply of one-carbon units, transsulfuration, the synthesis of tetrapyrrole compounds and polyamines. PLP also has a big impact on the metabolism of homocysteine and the biosynthesis of different neurotransmitters. It inhibits the production of reactive oxygen species and advanced glycation end products, which are genotoxic compounds linked to aging and diabetes mellitus (DM), so it works as an antioxidant. In addition, PLP functions as a modulator of transcription factors, affects the activity of a number of enzymes, and can bind to steroid hormone receptors, playing a role in membrane transport. Researchers have reported that patients with type 2 DM and cardiovascular disease (CVD) exhibit lower levels of vitamin B₆, whereas taking vitamin B₆ supplements lowers the risk of diabetes and its vascular complications. We still don't fully understand the

mechanisms underlying the relationship between vitamin B₆ and DM. Instead, a growing body of evidence suggests that vitamin B₆ may protect against diabetes complications through its role as a scavenger of reactive oxygen species. Vitamin B₆ deficiency has been linked to a number of clinically significant diseases, including autism, schizophrenia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, Down syndrome, DM, and cancer, although the underlying processes remain largely unclear. The purpose of this review was to discuss the role and specifics of the relationship between vitamin B₆ and CVD and diabetes mellitus, as well as to analyze new trends and directions for future research. The analysis focused on the biological role of vitamin B₆, tryptophan metabolism, and the correlation between vitamin B₆, CVD, diabetes, and DNA damage in diabetes. The search was conducted in Scopus, Science Direct (from Elsevier) and PubMed, including MEDLINE databases. The keywords used were "vitamin B₆", "cardiovascular disease", and "diabetes mellitus". A manual search of the bibliography of publications was used to identify study results that could not be found during the online search.

Keywords: vitamin B₆; cardiovascular diseases; diabetes mellitus; review

УДК 616.441-002-02-07-08(048.8)

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1494>

Шідловський О.В., Морозович І.І.

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

Роль оксидативного стресу в розвитку автоімунного тиреоїдиту: сучасний стан проблеми (огляд літератури)

Резюме. Наведений огляд літератури з питань патогенезу автоімунного тиреоїдиту (АІТ). Аналізуючи сучасні наукові дані, можна констатувати зростання кількості випадків цього захворювання, що сягає 6–11 % у світі серед дорослого населення. Назріває необхідність у подальших дослідженнях для розуміння його етіології, діагностики та лікування. У цьому огляді розглядається оксидативний стрес, який є накопиченням активних шкідливих агентів (вільних радикалів, прооксидантів, активних форм кисню), які ініціюють пошкодження клітин і призводять до розвитку різних патологічних станів. Дослідження механізму вільнорадикального пошкодження, спричиненого активними формами кисню, відкриє можливість для впровадження та оптимізації антиоксидантної терапії для хворих на АІТ із метою сповільнення прогресування захворювання. У виникненні пошкодження клітин щитоподібної залози (ЩЗ) важливе значення надається утворенню антитіл і лімфоїдній інфільтрації залози. Відзначено, що генетичні фактори передують виникненню патологічних змін. Втрата імунної толерантності до автоантигенів ЩЗ — тиреоїдної пероксидази (ТПО), тиреоглобуліну (ТГ) є основою для розвитку АІТ. Зазначена важлива роль оксидативного стресу і реактивних форм кисню в патогенезі захворювання. Показано, що на початку АІТ перебігає безсимптомно, утворення антитіл до ТПО та ТГ передують виникненню захворювання і може свідчити про латентний АІТ. Поширеність латентного АІТ відрізняється в різних країнах світу і сягає від 2 до 20 %, причому серед жінок вона була в 4–6 разів вища, ніж у чоловіків. Згодом латентний АІТ переходить у субклінічний та явний тиреоїдит із гіпотиреозом. Захворюваність на маніфестний АІТ у різних країнах становить від 27 до 273 на 100 000 населення. Діагноз АІТ встановлюють за клінічними ознаками, позитивним результатом сироваткових антитіл проти ТПО, ТГ та лімфоцитарною інфільтрацією при цитологічному дослідженні. Основним напрямком лікування гіпотиреозу є замісна терапія. Зв'язок між АІТ і можливим злоякісним перетворенням був запропонований у декількох дослідженнях і включає імунологічні/гормональні патогенні зв'язки, хоча конкретна кореляція все ще обговорюється та потребує подальшого вивчення за допомогою проспективних досліджень.

Ключові слова: щитоподібна залоза; автоімунний тиреоїдит; антитиреоїдні антитіла; оксидативний стрес; огляд

Вступ

Автоімунний тиреоїдит (АІТ) є одним із найпоширеніших автоімунних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), яке виникає внаслідок порушення імунологічної толерантності до власних антигенів ЩЗ [1]. Вважається, що АІТ є проявом загального автоімунного процесу, а не локальним автоімунним захворюванням [2].

Проблема АІТ є актуальною через зростання кількості його випадків серед населення та загалом збільшення уваги до автоімунних захворювань [3, 4]. Діагностується АІТ приблизно щорічно в 0,3–1,5/1000 осіб, причому в 4–10 разів частіше у жінок [5]. Поширеність АІТ оцінюється в 6–11 % у світі серед дорослого населення [6]. Вказується, що захворюваність на АІТ більша в йодозабезпечених регіонах, ніж в йододефіцитних

© «Міжнародний ендокринологічний журнал» / «International Journal of Endocrinology» («Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal»), 2025

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2025

Для кореспонденції: Шідловський Олександр Вікторович, доктор медичних наук, професор кафедри загальної хірургії, Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, Майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна; e-mail: shydlovskyow@tdmu.edu.ua, тел.: +380 (67) 370-80-04

For correspondence: Alexandr Shydlovsky, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of General Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maidan Voli sq., 1, Ternopil, 46001, Ukraine; e-mail: shydlovskyow@tdmu.edu.ua; phone: +380 (67) 370-80-04

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

(у регіонах із високим споживанням йоду частота АІТ вища, зокрема в Японії, Греції); поширеність антитиреоїдних антитіл залежить від раси (біла раса демонструє більшу захворюваність), підвищується з віком [7].

АІТ — захворювання, що стає основною причиною гіпотиреозу серед населення, порушень у роботі інших систем (серцево-судинної, нервової, травної, опорно-рухової), призводить до зниження якості життя [8].

Згідно з дослідженнями, однією з теорій патогенезу АІТ вважаються перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) та порушення окиснювально-антиоксидантного балансу — оксидативний стрес (ОС), що слугують механізмом пошкодження клітин ЩЗ та посилюють автоімунний процес [9, 10]. У хворих на АІТ у стані клінічного гіпотиреозу відзначається зниження активності антиоксидантної системи [11]. Відомо, що гіпотиреоз призводить до посилення процесів вільнорадикального окиснення ліпідів зі зниженням функції антиоксидантної системи, зокрема каталази та пероксидази [12]. Визначення активності антиоксидантних ферментів, маркерів оксидативного стресу, дозволяє вивчити стан антиоксидантного захисту.

Багато соціально значущих захворювань супроводжуються окисним стресом із подальшим ураженням тканин. Вільні радикали відіграють провідну роль у розвитку цих захворювань. Подібні процеси відбуваються під впливом іонізуючого випромінювання та бактеріальних інфекцій. Останнім часом вказано на значну роль ОС у розвитку АІТ [13]. Вважають, що синтез тиреоїдних гормонів залежить від концентрації пероксиду водню H_2O_2 . Чимало біохімічних процесів відбуваються на апікальній мембрані тиреоцитів, що дозволяє обмежити дію вільних радикалів і уникнути руйнування клітин. Однак при патологічних станах ферментативні системи порушуються, і їх компоненти аномально активуються в цитоплазмі, що призводить до функціональних і морфологічних порушень [14].

Глибше розуміння оксидативного стресу та його ролі в розвитку АІТ може сприяти розширенню підходів до лікування.

За своїм етіологічним походженням на сьогодні виділяють шість форм первинного АІТ, для яких не виявлено причини: класична, родинна, ювенільна форми; хашитоксикоз; безболісна, що виникає у вагітних та в післяпологовому періоді. Вторинні форми АІТ, в яких можна ідентифікувати етіологічний фактор, пов'язують із застосуванням імуномодулювальних препаратів, впливом інфекції, деяких лікарських препаратів та екологічних факторів. Загалом АІТ є багатофакторним захворюванням, що в основі має генетичні, екологічні, гормональні фактори [15, 16].

Внаслідок імунних змін у ЩЗ хворих на АІТ виникають запальні клітини, до яких належать переважно В- та Т-клітини. Лімфоцити вступають у щільний контакт із тиреоцитами, частково проникають у цитоплазму та викликають їх руйнування. Інколи тиреоцити збільшуються в розмірі, мають гіперхромне ядро; цитоплазма переповнюється мітохондріями та набуває інтенсивно рожевого кольору при забарвленні еозином. Ці клітини зветься клітинами Гюртле та мають важливе діагностичне значення [17].

Втрата імунної толерантності до автоантигенів ЩЗ тиреоїдної пероксидази (ТПО), тиреоглобуліну (ТГ) та рецептора тиреотропного гормону (ТТГ) є основою розвитку АІТ.

ОС, опосередкований активними формами оксигену (reactive oxygen species, ROS), є важливим чинником патогенезу автоімунного запалення, у тому числі при АІТ. У малих кількостях, що вважаються фізіологічними, ROS залучені в таких процесах, як індукція стресових білків і ферментів; синтез і розпад цитокінів; ріст, поділ і диференціювання клітин; антимікробний, противірусний, протипухлинний ефекти; старіння і загибель клітин; руйнування пошкоджених молекул, міжклітинної речовини; регуляція репаративних процесів тощо [18]. При запальних захворюваннях поліморфні ядерні нейтрофіли (PMN) мають велику здатність пошкоджувати клітини тканин шляхом їх неадекватної активації («респіраторного вибуху») та вивільнення токсичних продуктів — ROS, протеаз та інших молекул, а також за участю нейтрофільних позаклітинних пасток (neutrophil extracellular traps, NET), які зазвичай служать для знешкодження мікроорганізмів. Під час утворення NET відбувається деградація продуктів гранул PMN (мієлопероксидаза, протеаза, дефензини тощо), які прикріплені до сітки ядерної чи мітохондріальної ДНК, що вивільняється, та здійснення цитотоксичної дії PMN [19].

Крім того, активовані PMN можуть секретувати широкий спектр цитокінів і хемокінів, які можуть регулювати практично кожний елемент імунної системи. При автоімунному запаленні (зокрема, васкулітах) через вивільнення з PMN ферментів гранул і ROS, зміну властивостей компонентів їх плазматичної мембрани в результаті активації або апоптозу, а також через вивільнення NET можуть виникати неопітопи (антигенні детермінанти) PMN. Ці неопітопи мають потенціал для порушення імунної толерантності та генерації антинейтрофільних цитоплазматичних антитіл (ANCA), спрямованих проти протеїнази-3, або мієлопероксидази, які є автоантигенами PMN [20].

Для синтезу тиреоїдних гормонів потрібна йодизація тиреоїдних залишків на ТГ, запаси якого є у тиреоїдному фолікулі. Йодизація каталізується ТПО і потребує високої концентрації перекису водню (H_2O_2), що потенційно небезпечна для тиреоцита. Своєю чергою, утворення H_2O_2 регулюється ТТГ через низку взаємодіючих вторинних месенджерів [21]. Йодизація тиреоглобуліну і генерація H_2O_2 відбуваються на поверхні апікальної мембрани тиреоцита, що забезпечує їх подальшу участь у реакціях йодизації. Надмірна кількість H_2O_2 , що дифундує в тиреоцит і має шкідливу дію, знижується внутрішньоклітинними селеновмісними та каталазними системами [22].

При підвищенні продукції тиреоїдних гормонів надходить сигнал у ТТГ-рецептори, зменшується синтез H_2O_2 на апікальній мембрані, лімітується деградація пероксиду. Цитотоксична дія H_2O_2 на тиреоцит включає каспазо залежний апоптоз, що відбувається при такій концентрації H_2O_2 , яка є недостатньою для некрозу. За умов дефіциту селену апоптотична здатність H_2O_2 зростає [22]. При адекватному надходженні селену внутрішньоклітинні системи захищають тиреоцити від цих пероксидів [22].

АІТ характеризується тиреоїдними специфічними аутоантитілами. Хоча точна етіологія не була повністю з'ясована, АІТ пов'язаний з взаємодією між генетичними елементами, факторами навколишнього середовища та епігенетичними впливами [23]. Ключову роль у розвитку захворювання відіграє клітинний і гуморальний імунітет; таким чином, часто виявляється запальна інфільтрація Т- і В-клітин. Гістопатологічні ознаки захворювання включають лімфоплазмозитарну інфільтрацію, утворення лімфоїдних фолікулів із зародковими центрами та атрофію паренхіми. Крім того, поява великих фолікулярних клітин, оксифільних клітин або клітин Асканазі часто асоціюється з АІТ.

Клінічно АІТ характеризується переважно системними проявами внаслідок ураження ЩЗ, розвивається первинний гіпотиреоз. Діагноз АІТ Хашимото встановлюють за клінічними ознаками, позитивним результатом сироваткових антитіл проти тиреоїдних антигенів (тиреоїдної пероксидази та тиреоглобуліну) та лімфоцитарною інфільтрацією при цитологічному дослідженні. Основним напрямком лікування гіпотиреозу є замісна терапія. Зв'язок між тиреоїдитом Хашимото та можливим злоякісним перетворенням був запропонований у кількох дослідженнях і включає імунологічні/гормональні патогенні зв'язки, хоча конкретна кореляція все ще обговорюється та потребує подальшого вивчення за допомогою проспективних досліджень.

Визначення генетичних маркерів важливе, проте генетична схильність не завжди призводить до розвитку АІТ. Виключно комбінація генетичної схильності та факторів зовнішнього середовища може викликати АІТ в окремих осіб. Важливим чинником патогенезу захворювання є розвиток оксидативного стресу, зумовлений активацією процесів вільнорадикального окиснення ліпідів та зниженням активності антиоксидантної системи. Вивчення процесів ПОЛ при АІТ може дозволити запровадити антиоксидантну терапію з метою сповільнення прогресування хвороби.

АІТ не має патогномонічних симптомів, перебігає під масками інших захворювань ЩЗ. Зазвичай захворювання розпочинається короткою фазою тиреотоксикозу, на яку хворі не звертають увагу, а звертаються до лікаря в стадії клінічного гіпотиреозу. АІТ може поєднуватися з іншими аутоімунними захворюваннями (цукровий діабет 1-го типу, системний червоний вовчак, аутоімунний гепатит, ревматоїдний артрит) та бути у складі поліендокринних аутоімунних синдромів [15]. Встановлення правильного діагнозу потребує обов'язкового визначення рівня циркулюючих антитіл (головним чином до ТПО та ТГ), гормонів ЩЗ, ультразвукового дослідження та за показаннями тонкогіркової аспіраційної пункційної біопсії (при вузлуотворенні) [8].

Визначення рівня циркулюючих антитіл до ТПО можна використовувати для прогнозування переходу АІТ від субклінічного гіпотиреозу до маніфестного [11]. Проте в літературі не вказується про можливість визначення антитіл до ТПО для прогнозування термінів виникнення гіпотиреоїдної фази у хворих, в яких не змінена функція ЩЗ. Встановлено, що стан тиреоїдної дисфункції корелює з важкістю ОС (вищий показник

ТТГ зазвичай є маркером вираженіших порушень перекисно-антиоксидантного балансу) [21].

Натепер традиційним методом ведення хворих залишається замісна терапія препаратами левотироксину для усунення наслідку АІТ — гіпотиреозу [19]. Патогенетичного лікування, скерованого на зменшення впливу аутоімунного процесу на тиреоцити як причини розвитку гіпотиреозу, на сьогодні не існує [20]. Розглядається можливість застосування антиоксидантних препаратів, які нормалізують функцію імунної системи, захищають клітини від вільнорадикального ушкодження кисню [21].

Залишається актуальною проблема незадовільних результатів лікування пацієнтів, які отримують адекватну замісну терапію. Дана ситуація більш характерна для АІТ з екстратиреоїдною симптоматикою [22, 23].

Питання про показання та оптимальний об'єм хірургічного лікування залишається предметом дискусій [24]. Хірургічне втручання виконується при здавленні органів ший збільшеною залозою; при вузлуотворенні з цитологічним результатом Bethesda III–VI, із косметичних причин, на прохання пацієнта [25].

Висновки

Проведений аналіз літературних даних засвідчує, що АІТ залишається однією з важливих проблем у галузі ендокринології та становить значущий виклик для медичної громадськості, потребуючи поєднання зусиль науковців і клініцистів для подальших досліджень, розуміння його причин і вдосконалення методів діагностики та лікування. Зростання уваги до цієї проблеми може призвести до появи нових підходів, що поліпшать якість життя пацієнтів та зменшать вплив АІТ на громадське здоров'я. Дослідження механізму впливу вільнорадикального ушкодження активними формами кисню дозволить впровадити та оптимізувати антиоксидантну терапію у хворих на АІТ.

На нашу думку, для розв'язання цих проблем необхідно оцінити активність перебігу АІТ та, враховуючи показники аутоімунного процесу, застосувати антиоксидантні препарати за ефективною схемою для впливу на активність аутоімунного процесу, сповільнення прогресування захворювання та поліпшення якості життя.

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

Інформація про фінансування. Джерела підтримки відсутні.

Список літератури

1. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev.* 2015 Feb;14(2):174–80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016. Epub 2014 Oct 25. PMID: 25461470.
2. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2019 Dec;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31812326.

3. Brix TH, Hegedüs L. Twin studies as a model for exploring the aetiology of autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012 Apr;76(4):457-64. doi: 10.1111/j.1365-2265.2011.04318.x. PMID: 22168537.
4. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiase A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020 Oct;19(10):102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649. Epub 2020 Aug 15. PMID: 32805423.
5. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Apr;3(4):286-95. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70225-6. Epub 2015 Jan 13. PMID: 25591468.
6. Van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, Carter B, Pijl H. Selenium Supplementation for Hashimoto's Thyroiditis: Summary of a Cochrane Systematic Review. *Eur Thyroid J*. 2014 Mar;3(1):25-31. doi: 10.1159/000356040. Epub 2013 Nov 21. PMID: 24847462; PMID: PMC4005265.
7. Pasyechko N, Kulchinska V. The effect of the combined use of myo-inositol, vitamin D and selenium on the cytokine status in women of reproductive age with autoimmune thyroiditis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(3):188-193. doi: 10.22141/2224-0721.19.3.2023.1270.
8. Rostami R, Aghasi MR, Mohammadi A, Nourooz-Zadeh J. Enhanced oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: inter-relationships to biomarkers of thyroid function. *Clin Biochem*. 2013 Mar;46(4-5):308-12. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2012.11.021. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23219737.
9. Reddy VS, Gouroju S, Suchitra MM, Suresh V, Sachan A, Srinivasa Rao PV, et al. Antioxidant defense in overt and subclinical hypothyroidism. *Horm Metab Res*. 2013 Sep;45(10):754-8. doi: 10.1055/s-0033-1348262. Epub 2013 Jul 4. PMID: 23828125.
10. Mancini A, Festa R, Di Donna V, Leone E, Littarru GP, Silvestrini A, et al. Hormones and antioxidant systems: role of pituitary and pituitary-dependent axes. *J Endocrinol Invest*. 2010 Jun;33(6):422-33. doi: 10.1007/BF03346615. PMID: 20631494.
11. Alijani S, Ghadir M, Gargari BP. The association between dietary inflammatory index and dietary total antioxidant capacity and Hashimoto's thyroiditis: a case-control study. *BMC Endocr Disord*. 2024 Sep 5;24(1):177. doi: 10.1186/s12902-024-01708-z. PMID: 39232746; PMID: PMC11375830.
12. Pankiv V. Coexistence of accompanying autoimmune diseases in adolescents with autoimmune thyroiditis. *Child's Health*. 2024;19(7):429-433. doi: 10.22141/2224-0551.19.7.2024.1754.
13. Kristensen B. Regulatory B and T cell responses in patients with autoimmune thyroid disease and healthy controls. *Dan Med J*. 2016 Feb;63(2):B5177. PMID: 26836805.
14. Pyzik A, Grywalska E, Matyjaszek-Matuszek B, Roliński J. Immune disorders in Hashimoto's thyroiditis: what do we know so far? *J Immunol Res*. 2015;2015:979167. doi: 10.1155/2015/979167. Epub 2015 Apr 27. PMID: 26000316; PMID: PMC4426893.
15. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):883-890. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332019; PMID: PMC8049926.
16. Parajuli S, Bhatt N, Regmi A, Chapagain S, Panday P, Singh A, et al. Hashimoto's Thyroiditis among Patients with Thyroid Disorders Visiting a Tertiary Care Centre. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2023 Aug 1;61(264):630-632. doi: 10.31729/jnma.8236. PMID: 38289816; PMID: PMC10566609.
17. Kravchenko V, Tovkay O, Rakov O, Tronko M. Epidemiology of autoimmune thyroiditis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;17(2):136-144. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230568.
18. Schmeltz LR, Blevins TC, Aronoff SL, Ozer K, Leffert JD, Goldberg MA, et al. Anatabine supplementation decreases thyroglobulin antibodies in patients with chronic lymphocytic autoimmune (Hashimoto's) thyroiditis: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Jan;99(1):E137-42. doi: 10.1210/jc.2013-2951. Epub 2013 Dec 20. PMID: 24178792; PMID: PMC3928963.
19. Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, Paschke R, Russ G, Schmitt F, et al. 2023 European Thyroid Association Clinical Practice Guidelines for thyroid nodule management. *Eur Thyroid J*. 2023 Aug 14;12(5):e230067. doi: 10.1530/ETJ-23-0067. PMID: 37358008; PMID: PMC10448590.
20. Ruggeri RM, Trimarchi F, Giuffrida G, Certo R, Cama E, Campenni A, et al. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence. *Eur J Endocrinol*. 2017 Feb;176(2):133-141. doi: 10.1530/EJE-16-0737. Epub 2016 Nov 9. PMID: 27913607.
21. Aversa T, Corica D, Zirilli G, Pajno GB, Salzano G, De Luca F, et al. Phenotypic Expression of Autoimmunity in Children With Autoimmune Thyroid Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Jul 12;10:476. doi: 10.3389/fendo.2019.00476. PMID: 31354636; PMID: PMC6640617.
22. Petnehazy E, Buchinger W. Hashimoto Thyreoiditis, therapeutische Optionen und extrathyreoidale Assoziationen — ein aktueller Überblick. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2019;170(4-5):1-9. DOI: 10.1007/s10354-019-0691-1.
23. Angell TE. Thyroidectomy improves quality of life and fatigue in patients with Hashimoto's. *Clin. Thyroidology*. 2019;31(5):178-81. DOI: 10.1089/ct.2019;31.178-181.
24. Aijan RA, Weetman AP. The Pathogenesis of Hashimoto's Thyroiditis: Further Developments in our Understanding. *Horm Metab Res*. 2015 Sep;47(10):702-10. doi: 10.1055/s-0035-1548832. Epub 2015 Apr 16. PMID: 26361257.
25. Шідловський О.В., Шідловський В.О., Шеремет М.І., Лазарук О.В., Нецюк О.Г., Привроцький В.М. Показання до гемітиреоїдектомії з приводу вузлового зоба на тлі автоімунного тиреоїдиту і прогнозування віддалених результатів. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine)*. 2021;3:14-20. DOI: 10.30978/CEES-2021-3-14.

Отримано/Received 10.10.2024

Рецензовано/Revised 08.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 15.01.2025 ■

Information about authors

Alexandr Shydlovsky, MD, DSc, PhD, Professor at the Department of General Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: shydlovskyow@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-1646-2042>

Ihor Morozovych, PhD-student at the Department of General Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: morozovych_ii@tdmu.edu.ua, <https://orcid.org/0000-0001-6897-351X>

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

Information about funding. There are no resources of funding.

A.V. Shydlovsky, I.I. Morozovych
I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

**The role of oxidative stress in the development of autoimmune thyroiditis:
current state of the problem
(literature review)**

Abstract. The review article examines the issues of autoimmune thyroiditis (AIT) pathogenesis. Analysis of current scientific data revealed an increase in the number of cases of this disease (6–11 % worldwide among the adult population), and the need for further research to understand its etiology, diagnosis and treatment is emerging. This review considers oxidative stress that is the accumulation of active harmful agents (free radicals, prooxidants, reactive oxygen species), which initiate cell damage and lead to the development of various pathological conditions. The study on the mechanism of free-radical damage caused by reactive oxygen species will open opportunities for the introduction and optimization of antioxidant therapy of patients with AIT in order to slow down the progression of the disease. In the occurrence of damage to thyroid cells, the formation of antibodies and lymphocytic infiltration of the gland play an important role. It has been noted that genetic factors precede the occurrence of pathological changes. Loss of immune tolerance to thyroid autoantigens such as thyroid peroxidase (TPO), thyroglobulin (TG) is the basis for the development of AIT. The important role of oxidative stress and reactive

oxygen species in the pathogenesis of the disease has been noted. It has been shown that at its onset, AIT is asymptomatic, the formation of antibodies to TPO and TG precedes disease occurrence and may indicate latent AIT. The prevalence of latent AIT varies in different countries of the world and ranges from 2 to 20 %, and among women, it was 4–6 times higher than in men. Over time, latent AIT turns into subclinical and overt thyroiditis with hypothyroidism. The incidence of overt AIT in different countries ranges from 27 to 273 per 100,000 population. Diagnosis of AIT is made by clinical signs, positivity to serum antibodies against TPO, TG and lymphocytic infiltration on cytological examination. The main treatment direction is the management of hypothyroidism with hormone replacement therapy. A relationship between AIT and a possible malignant transformation has been suggested in several studies and involves immunological/hormonal pathogenic links although specific correlation is still debated and needs to be further investigated in prospective studies.

Keywords: thyroid gland; autoimmune thyroiditis; antithyroid antibodies; oxidative stress; review

Сергієнко В.О.¹, Чемерис О.М.¹, Головач С.Ю.², Сергієнко О.О.¹¹ Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна² Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів, Україна

Посттравматичний стресовий розлад, цукровий діабет і альфа-ліпоєва кислота

Резюме. Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) є прогностичним фактором для розвитку метаболічного синдрому (МС), цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, підвищує ризик виникнення кардіометаболічних патологій і нейродегенеративних захворювань (НДЗ). Водночас ЦД 2-го типу та МС також здатні спричиняти розвиток основних неврозоподібних та психіатричних симптомів, притаманних для ПТСР. Їхній вплив може проявлятися через негативні ефекти на центральну нервову систему, зокрема розвиток НДЗ. Оксидантний стрес (ОС) і хронічне запалення низької інтенсивності (ХЗНІ) відіграють важливу роль у патофізіології ПТСР, МС та ЦД 2-го типу, роблячи їх основними терапевтичними мішенями. Цілеспрямований вплив на ОС, ХЗНІ та порушення мітохондріального метаболізму, використання антиоксидантів, зокрема α -ліпоєвої кислоти (α -lipoic acid, ALA), може позитивно вплинути не лише на перебіг коморбідних захворювань, але й на основні прояви ПТСР. *In vitro* та *in vivo* продемонстровано, що ALA модулює низку шляхів, пов'язаних із ОС. Крім того, результати клінічних досліджень підтверджують антиоксидантний механізм дії ALA у пацієнтів з ожирінням, МС, ЦД 1-го та 2-го типів. Нейропротекторна активність ALA активно вивчається і засвідчує свою перспективність як терапевтичний підхід в лікуванні ПТСР та НДЗ. Попри значний терапевтичний потенціал ALA, її клінічне застосування обмежене низкою суттєвих бар'єрів. Зокрема, клінічним дослідженням бракує стандартизованих протоколів лікування, а також детальної оцінки ефективності ALA як монотерапії. Крім того, фармакокінетичний профіль ALA залишається обмеженим, що є одним із основних факторів, які ускладнюють її використання. У цьому контексті прослідковуються певні перспективи щодо створення систем транспортування ALA на основі наночастинок, які потенційно здатні вирішити низку зазначених проблем. Крім того, технології застосування твердих ліпідних наночастинок, зокрема ніосом, ліпосом, наноструктурованих ліпідних носіїв і міцел, забезпечують можливість місцевого або системного використання ALA. Проте для остаточного визначення клінічної доцільності та терапевтичного потенціалу ALA необхідне проведення подальших доклінічних і клінічних досліджень. Пошук проводився в Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline. Використані ключові слова « α -ліпоєва кислота», «посттравматичний стресовий розлад», «цукровий діабет», «метаболічний синдром». Для виявлення результатів досліджень, які не вдалося знайти під час онлайн-пошуку, використовувався ручний пошук бібліографії публікацій.

Ключові слова: α -ліпоєва кислота; посттравматичний стресовий розлад; цукровий діабет; метаболічний синдром; огляд літератури

Вступ

Активізація запальних процесів і супутнє оксидантне пошкодження відіграють ключову роль у розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) при цукровому діабеті (ЦД) [1]. Обидва явища є наслідком дисфункції клітинної антиоксидантної системи через надмірне утворення вільних радикалів, що ви-

никає внаслідок порушень метаболізму глюкози та ліпопротеїнів [2]. Водночас психічні розлади, такі як депресія та тривога, є досить поширеними серед пацієнтів із метаболічними захворюваннями, включаючи ЦД, дисліпідемію та ССЗ. Ці стани часто співіснують, створюючи замкнене коло взаємного погіршення [3].

Посилена увага науковців зосереджена на зв'язку між метаболічною дисфункцією та психічними розладами, зокрема посттравматичним стресовим розладом (ПТСР). ПТСР, окрім власне психологічних травм, асоціюється із ССЗ, метаболічним синдромом (МС), ЦД 2-го типу, автоімунними станами та, ймовірно, «пришвидшеним біологічним старінням» [4]. Коморбідність при ПТСР є поширеним явищем, зокрема результати масштабного популяційного дослідження у Великій Британії серед 7403 дорослих осіб показали, що поширеність ПТСР становила 2,9 %, при цьому частота коморбідних станів — 78,5 % [5]. В Україні понад 20 % внутрішньо переміщених осіб страждають від ССЗ, а кожен двадцятий з них — від ЦД [6]. Емоційні реакції на психосоціальний стрес сприяють розвитку оксидантного стресу (ОС), хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ), дисфункції вегетативної нервової системи, які є предикторами інсулінорезистентності (ІР) та прогресування ЦД 2-го типу [7, 8].

Дослідження коморбідних станів залишається важливим напрямом, оскільки своєчасне їх виявлення може бути ефективним для зменшення рівня захворюваності, запобігання хронізації та втраті функціональних можливостей. На особливу увагу заслуговує оцінка потенційних модерованих факторів, зокрема біологічного характеру, таких як зв'язок між імунологічними порушеннями і стресовими реакціями, що може пояснити особливості взаємин між ПТСР і певними коморбідними розладами [9]. ОС та ХЗНІ є ключовими факторами цих процесів, роблячи їх основними терапевтичними мішенями [10, 11]. Цілеспрямований вплив на ОС, ХЗНІ та порушення мітохондріального метаболізму, використання антиоксидантів, зокрема α -ліпоевої кислоти (α -lipoic acid, ALA), може позитивно вплинути не лише на соматичні супутні захворювання, але й на основні симптоматичні прояви ПТСР.

Метою огляду було встановлення взаємозв'язку ПТСР та порушень вуглеводного обміну, можливості застосування α -ліпоевої кислоти як терапевтичного агента, а також аналіз нових тенденцій та напрямків подальших досліджень.

Посттравматичний стресовий розлад і порушення вуглеводного обміну

ПТСР розглядається як значущий фактор ризику розвитку метаболічних порушень і ССЗ [12, 13]. Це підтверджується результатами низки досліджень, згідно з якими встановлено тісний зв'язок між ПТСР, МС і ожирінням [14]. Метааналітичні дані свідчать про високу спорідненість цих станів і підкреслюють необхідність їх детального вивчення. ПТСР часто асоціюється з розвитком ІР, що спонукало деяких дослідників охарактеризувати його як «замаскований метаболічний розлад» [9]. Крім того, одним із найбільш поширених біологічних явищ при ПТСР є підвищені рівні запальних маркерів, що слугує основою для гіпотези про імунологічну природу даного розладу [15, 16]. Новітні дослідження вказують на ключову роль гліальних клітин у зв'язку між ОС та нейрозапальними реакціями. Зокрема, оксидантне пошкодження гліальних елементів сприяє

підвищенню секреції прозапальних цитокінів, активуючи мембранні рецептори нейронів. Це призводить до активації прозапальних шляхів і спричинює розвиток нейрозапалення [17, 18].

Мітохондрії займають центральне місце у збереженні клітинного гомеостазу, енергетичному метаболізмі та регуляції ОС. Ці двомембранні органели не лише забезпечують внутрішньо- та міжклітинну комунікацію і синтез стероїдних гормонів, але й беруть участь у детоксикації, регуляції апоптозу та секвестрації внутрішньоклітинного Ca^{2+} [19]. У пацієнтів із ПТСР встановлені численні метаболічні порушення, серед яких — ХЗНІ, ІР, зменшення кількості копій мітохондріальної ДНК та модифікації процесів ДНК-метилування в ділянках глюкокортикоїдних рецепторів [4]. Крім того, виявлені диференційовані метильовані гени, що корелюють з дисфункцією мітохондрій, неврологічними й психічними розладами, а також процесами стресових реакцій і ендокринно-нейронної сигналізації [20].

ПТСР є прогностичним фактором для розвитку МС, що супроводжується зменшенням товщини кори головного мозку. Повідомляється, що ПТСР підвищує ризик виникнення кардіометаболічних патологій і нейродегенеративних захворювань (НДЗ). Це призводить до значного погіршення фізичних і когнітивних функцій [21]. Зміни стосуються різних біологічних систем, зокрема гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової осі, вегетативної нервової системи, ОС, ХЗНІ та мікробіому [22]. Системні біохімічні та патофізіологічні зміни сприяють як появі соматичних супутніх захворювань, так і формуванню основних психіатричних симптомів ПТСР, які тісно пов'язані з діяльністю центральної нервової системи (ЦНС) та поведінкою. Причини порушень функціонування ЦНС часто становлять комбінацію факторів, таких як ОС, ХЗНІ й цитотоксичність [23, 24]. Важливо зазначити, що ХЗНІ може бути наслідком ендотеліальної дисфункції, ІР, ОС і артеріальної гіпертензії (АГ) або ж виконувати роль одного з їхніх ключових збудників [25]. Це дає змогу розглядати ПТСР не лише як хронічне порушення психічного стану, але й як системне захворювання, що має багатовимірну природу [26, 27]. Такий підхід підкреслює складний характер ПТСР, спільний із численними біохімічними та молекулярно-клітинними процесами, що зумовлює необхідність міждисциплінарного підходу до аналізу факторів ризику та розробки терапевтичних стратегій.

Порушення вуглеводного обміну, психосоматичні та соматопсихічні розлади

МС виступає значущим фактором ризику розвитку ССЗ та ЦД, суттєво підвищуючи ймовірність їхнього виникнення. За актуальними даними, близько 25 % представників світової популяції виявляють ознаки МС. До основних механізмів його розвитку належать ремоделювання жирової тканини внаслідок ожиріння, ІР, порушення секреції інсуліну, гіперглікемія та АГ [11]. МС і ПТСР характеризуються спільними нейробіологіч-

ними та клінічними ознаками. Це зумовлено загальними патогенетичними механізмами, які сприяють розвитку ССЗ та ускладнюють перебіг ПТСП. Однією з ключових складових частин цього патогенезу є прозапальні шляхи, що спричиняють нейрозапалення і супроводжуються пошкодженням нервової тканини [9, 28].

Існує доказова база, що свідчить про роль порушення гомеостазу глюкози на предіабетичній стадії у патогенезі ХЗНІ [29]. Такі дисфункції супроводжуються підвищенням активності мітохондріального аеробного дихання, електронтранспортного ланцюга та продукцією активних форм кисню (АФК), які активують ОС. Останній ініціює запальні каскади через активацію ядерного фактора NF-каппа-В (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, nuclear factor kappa B, NF-κB), транскрипційного фактора CREB (cAMP-regulated element-binding protein, CREB) та білка-активатора-1 (activator protein-1, AP-1) [30]. Подібні патологічні процеси виявляються в різних системах організму: серцево-судинній, нейронній і нейросудинній [10]. Наприклад, судинна дисфункція спричиняє гіпоксію, яка стимулює активацію імунних клітин ЦНС для синтезу прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1β (ІЛ-1β) та ІЛ-6. Це сприяє проникненню прозапальних факторів і клітин імунної системи через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), активуючи нейрозапальні процеси [31].

ЦД 2-го типу та МС також здатні спричинити розвиток основних неврозоподібних та психіатричних симптомів, характерних для ПТСП. Їхній вплив може проявлятися у негативних ефектах ЦНС, зокрема розвитку НДЗ, зменшенні товщини кори головного мозку та погіршенні когнітивних функцій [21, 26]. Крім того, можливі такі симптоми: нейрозапалення, активація мікроглії, ОС, зміни метаболізму серотоніну, зниження рівня мозкового нейротрофічного фактора (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), порушення довготривалого потенціювання в гіпокампі, дисфункція ГЕБ, зміни енергетичного обміну, вмісту вільних жирних кислот і холестерину в нейронах, дисбаланс у системі адипоцитокінового каскаду [32, 33].

Отже, можна стверджувати, що ключовими факторами цих процесів є ОС та ХЗНІ. Ці механізми відіграють важливу роль у патофізіології ПТСП, МС та ЦД 2-го типу, роблячи їх основними терапевтичними мішенями [10, 11]. Цілеспрямований вплив на ОС, ХЗНІ та порушення мітохондріального метаболізму може позитивно вплинути не лише на соматичні супутні захворювання, але й на основні симптоматичні прояви ПТСП.

Можливості лікування коморбідних психосоматичних, соматопсихічних розладів і порушень вуглеводного обміну

Ефективність антидіабетичних лікарських засобів (ЛЗ) у комплексному лікуванні ПТСП не досліджувалася, однак є дані випробувань щодо їх застосування при великому депресивному розладі (ВДР) [34], хворобі Альцгеймера та легких когнітивних порушеннях [35]. Вважається, що такі засоби, як тіазолідиндіони, інші

сенсibilізатори інсуліну, метформін, а також піролохінолінхінон (Pyrroloquinoline Quinone, PQQ), який містить ALA, потребують подальших досліджень для оцінки їхньої ефективності у лікуванні психосоматичних і соматопсихічних розладів [36, 37]. На особливу увагу завдяки протизапальній дії заслуговують агоністи пероксисомних проліфератор-активованих рецепторів у [23]. Нещодавній метааналіз, що включав дослідження ефектів антидіабетичних ЛЗ на перебіг депресивних розладів, демонструє, що піоглітазон позитивно впливає на симптоми ВДР [38]. Це підкреслює доцільність подальшого вивчення таких ЛЗ у лікуванні коморбідних ПТСП, МС і ЦД 2-го типу.

Протизапальні ЛЗ, такі як нестероїдні протизапальні препарати, інгібітори циклооксигенази-2 та інші, які можуть потенційно застосовуватися для лікування психосоматичних і соматопсихічних розладів, досі не вивчалися в рандомізованих клінічних дослідженнях (РКД) щодо ПТСП [39]. Це особливо дивно з огляду на те, що протизапальна терапія демонструє антидепресивний ефект у пацієнтів із ВДР, які до лікування мали підвищений рівень маркерів запалення. Зокрема, експерименти на тваринах свідчать про те, що ібупрофен знижує рівень цитокінів, що супроводжується зменшенням тривожної поведінки [40]. Гідрокортизон як потужний протизапальний препарат вже досліджувався при ПТСП і надав певні докази ефективності. Однак слід враховувати його численні небажані побічні ефекти [41]. Іншим потенційним напрямком є використання ω-3 поліненасичених жирних кислот, які також мають протизапальну дію і вивчалися щодо різних психіатричних розладів. Наприклад, одне з РКД щодо ефективності докозагексаєнової кислоти при ПТСП не продемонструвало її значних переваг. Однак при вторинному аналізі було встановлено, що у пацієнтів з вищими рівнями ейкозапентаєнової кислоти в мембранах еритроцитів спостерігались кращі клінічні результати [42, 43]. Зважаючи на відносно високий профіль безпеки деяких протизапальних ЛЗ, подібні дослідження можна розглядати як пріоритетний напрям у вивченні терапії ПТСП. Особливу увагу слід приділити пацієнтам з вихідною імунною гіперактивністю. Наприклад, було доведено, що інфліксимаб — химерне моноклональне антитіло до фактора некрозу пухлини α (ФНП-α) — значно зменшує симптоми депресії лише у пацієнтів із ВДР і підвищеним рівнем маркерів запалення до початку лікування [23, 40].

Потенційна роль фармакологічної індукції мітохондріального біогенезу продемонстрована в контексті окремих соматичних захворювань [30], хоча її застосування при ПТСП залишається недостатньо вивченим. Такі сполуки, як айкар (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide, AICAR), що є аналогом аденозинмонофосфату (adenosine monophosphate, AMP) та активує AMP-залежну протеїнкіназу (AMP activated protein kinase, AMPK), а також метформін, кверцетин, ресвератрол, безафібрат, тіазолідиндіони та PQQ, можуть сприяти посиленню мітохондріального біогенезу та покращувати низку показників МС [44, 45]. Крім того, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту

(ІАПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) здатні активувати процес мітохондріального біогенезу і демонструють протизапальні властивості в доклінічних моделях [46]. ІАПФ та БРА також показали ефективність у зменшенні симптомів депресії та тривоги [47]. Зокрема, повідомляється про позитивну динаміку симптомів ПТСР у пацієнтів, які отримували ІАПФ або БРА. Водночас слід зазначити, що РКД у цій сфері є обмеженими за кількістю [23].

ОС є однією з ключових мішеней, які мають безпосередній зв'язок із функціонуванням мітохондрій. Низка антиоксидантів, зокрема ацетил-L-карнітин, коензим Q10 (CoQ10) та мітохондріальний антиоксидант MitoQ, спрямована на доставку активних форм CoQ10 безпосередньо до мітохондрій [30]. Дослідження демонструють, що застосування 100 мг/добу CoQ10 у ветеранів війни з ПТСР сприяло деякому покращенню клінічної симптоматики [48]. Крім того, показано, що застосування 2400 мг/добу N-ацетилцистеїну у ветеранів війни з ПТСР і розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин, спричинило більш виражене поліпшення клінічної симптоматики порівняно із хворими, яким призначалася лише психотерапія або комбінація плацебо з психотерапією [49]. Проте слід враховувати потенційні ризики надмірної активації мітохондріального біогенезу. Зокрема, гіперрегуляція мітохондріальної маси може спричинити негативний ефект, який описується кривою з інверсним U-подібним характером [23, 50]. Серед терапевтичних засобів для оптимізації функцій мітохондрій за умов ХЗНІ та/або ОС пропонують кверцетин, PQQ, N-ацетилцистеїн, вітаміни С та Е, натрію піруват і ALA [30].

Альфа-ліпоєва кислота: основні біологічні властивості

ALA є амфіфільною сполукою і завдяки цій властивості легко поглинається тканинами, в тому числі нервовою, оскільки може перетинати ГЕБ [51]. Окиснена та відновлена форми (ALA/dihydrolipoic acid, DHLA) діють як потужні антиоксиданти, а саме інактивують вільні радикали та АФК і посилюють активність інших ендогенних антиоксидантів [52, 53]. Шляхи біосинтезу ALA повністю не з'ясовані, однак існують докази синтезу ALA в мітохондріях клітин ссавців [53, 54]. ALA існує у двох енантіомерних формах: R-ALA, природній формі, що синтезується в мітохондріях, та S-ALA, синтетичній. Відомо, що два енантіомери ALA мають різну фармакологічну активність в організмі людини. R-ALA є активною формою ALA з біологічною активністю [55, 56]. Багато досліджень *in vitro* показали, що R-ALA сприяє транслокації глюкозного транспортера 1-го типу (glucose transporter type 1, GLUT1) і GLUT4 на плазматичну мембрану клітин скелетних м'язів і адипоцитів. ALA має кілька важливих функцій в експресії та активації AMPK в ЦНС і периферичних тканинах [57, 58]. AMPK залучена до багатьох внутрішньоклітинних шляхів, пов'язаних з клітинним циклом, реакцією на стрес, метаболізмом і старінням. ALA може опосередковано стимулювати AMPK шляхом активації Ca²⁺/кальмодулін-залеж-

ної протеїнкінази (Ca²⁺/calmodulin dependent protein kinase, CAMK). ALA здатна модулювати активність AMPK в ЦНС, оскільки позитивно впливає на перебіг метаболічних стресів (ОС, депривація глюкози, гіпоксія, ішемія), які пригнічують вироблення аденозинтрифосфату [20, 56].

Альфа-ліпоєва кислота та оксидантний стрес

ALA серед антиоксидантних речовин є унікальною сполукою, оскільки вона виконує захисні функції як в окисненій (ALA), так і в відновленій (DHLA) формах [59]. Форми ALA і DHLA створюють потужну окисно-відновну пару, яка має стандартний окисно-відновний потенціал $-0,32$ V. DHLA здатна регенерувати інші ендогенні антиоксиданти (наприклад, вітаміни Е і С) і нейтралізувати вільні радикали [60]. ALA і DHLA мають здатність запобігати утворенню карбонільних груп у білках, поглинаючи гіпохлорит (hypochlorite, ClO⁻), можуть поглинати гідроксильні радикали (hydroxyl radical, HO•) і гіпохлоритну кислоту (hypochlorous acid, HOCl) [53]. Водночас ALA і DHLA не виявляють активності відносно пероксиду водню (hydrogen peroxide, H₂O₂), якщо H₂O₂ присутній у високих концентраціях [61]. Отже, ALA і DHLA здатні об'єднувати активність антиоксидантів у мембранах і в цитоплазмі, потенціюють потужність внутрішньоклітинної антиоксидантної мережі [62].

Окисно-відновна пара ALA/DHLA може бути визначена як чудовий антиоксидант, причому необхідно зауважити, що антиоксидантний потенціал ALA нижчий, ніж у DHLA, яка здатна інгібувати перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) [57]. DHLA ефективно поглинає пероксильні радикали (peroxyl radicals, ROO•) як у мембрані, так і у водній фазі, не потребуючи глутатіону (glutathione, GSH) або α -токоферолу для здійснення своєї антиоксидантної активності [54]. Також продемонстровано, що DHLA зменшує кількість аскорбінових радикалів (ascorbyl free radical, A•), що утворюються під час окиснення аскорбату α -токофероксильними радикалами (α -tocopheroxyl radical, α -TO•) [62].

ALA/DHLA також можуть підтримувати антиоксидантний статус клітин опосередковано, індукуючи поглинання інших антиоксидантних молекул або збільшуючи синтез ендогенних антиоксидантів, як-от вітаміни С і Е, антиоксидантних ферментів та співвідношення GSH/окисненого глутатіону (oxidized glutathione, GSSG) [62]. Продемонстровано, що ALA підвищує рівень GSH в експериментальних моделях як *in vitro*, так і *in vivo* [63, 64]. ALA підвищує і підтримує клітинний рівень GSH, діє як індуктор транскрипції генів, що регулюють його синтез, і збільшує доступність субстрату [65].

Хронічна гіперглікемія, як відомо, сприяє утворенню АФК, що призводить до погіршення функцій β -клітин, внаслідок чого підвищується ІР, або нечутливість до інсуліну. ОС і ЦД пов'язані з широким спектром маркерів запалення, таких як С-реактивний білок (СРБ), ФНП- α та ІЛ-6, і в хронічних станах ці мар-

кери запалення можуть бути підвищеними, зокрема через шлях активації NF-κB [29]. ALA та DHLA мають потужний ефект знешкодження різноманітних АФК шляхом пригнічення активації NF-κB [66]. Дослідження на клітинних лініях показали, що ALA у фізіологічних кількостях пригнічує ядерну транслокацію NF-κB, запобігаючи його впливу на експресію генів-мішеней [67, 68]. Також цей ефект може бути пов'язаний з антиоксидантною дією ALA або дією інших антиоксидантів, активованих DHLA [69, 70]. ALA завдяки синергічному впливу на інші антиоксиданти може проявляти антиоксидантну дію ще протягом тривалого часу після виведення з організму [71, 72].

Альфа-ліпоєва кислота і окисно-відновні метали

Відомо, що ALA і DHLA є органічними сірковмісними сполуками, що поряд з наявністю в будові карбонильної групи дозволяє хелатувати окисно-відновні метали [73]. Мідь і залізо — це окисно-відновні метали, необхідні для регуляції клітинних шляхів, які є важливими для роботи ЦНС, включаючи синтез і вивільнення нейромедіаторів, нейротрансмісію і білковий обмін. Вміст Cu та Fe жорстко регулюється складними гомеостатичними системами, які налаштовують рівні та локалізацію цих окисно-відновних металів [74]. Регуляція Cu та Fe вимагає їх координації з невеликими органічними молекулами та білками-шаперонами металів, які обмежують їх реакції специфічними білковими центрами, де Cu та Fe циркулюють між відновленими (Fe^{2+} , Cu^{+}) та окисненими станами (Fe^{3+} , Cu^{2+}). Порушення цієї регуляції очевидне в мозку, ураженому нейродегенерацією [75].

In vitro показано, що DHLA, окрім Co^{2+} , Ni^{2+} , Cd^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} , Pb^{2+} та Hg^{2+} , також хелатує Fe^{3+} (його комплекс є більш стабільним, ніж той, що утворюється з Fe^{2+}), тоді як ALA переважно зв'яже Mn^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} та Pb^{2+} , але не може хелатувати Fe^{3+} . ALA здатна утворювати ліпофільний комплекс з Cu^{2+} і захищати від Cu^{2+} -індукованого ПОЛ. За таким же механізмом DHLA запобігає Cu^{2+} - і Cd^{2+} -індукованому ПОЛ [62, 76]. Продемонстровано, що хелатування Cu^{2+} і Fe^{3+} за допомогою DHLA в мозку зменшує вільнорадикальне пошкодження і може чинити захисну дію в патофізіології хвороби Альцгеймера [77].

Протизапальна активність альфа-ліпоєвої кислоти

Результати експериментальних і клінічних досліджень дозволяють припустити, що антиоксидантний потенціал ALA відповідає за її протизапальну активність. Завдяки цьому ALA має потужні протизапальні властивості, що дозволяє використовувати її як ЛЗ при МС, ЦД, НДЗ, онкологічних захворюваннях [78].

In vitro продемонстровано, що ALA в клітинах мозку та ендотелію аорти здатна запобігати ФНП-α-індукованій активації експресії молекули міжклітинної адгезії-1 (intercellular adhesion-molecule-1, ICAM-1) та молекули адгезії судинних клітин-1 (vascular cell adhesion-molecule-1, VCAM-1) [78]. Вважається, що ін-

гібуючий вплив ALA на ФНП-α-індуковану активацію ендотелію зумовлений її металохелатуючою активністю, а не загальним антиоксидантним ефектом. Водночас гальмування експресії NF-κB відбувається внаслідок пригнічення деградації IκB — цитозольного інгібітора NF-κB [62]. NF-κB неактивний у цитозолі, однак будь-який запальний процес сприяє фосфорилуванню та подальшій деградації IκB. NF-κB (p65 і p50) після деградації IκB звільняється, транслокується в ядро і впливає на експресію відповідних генів, пов'язаних із ХЗНІ і ОС [62, 78].

Альфа-ліпоєва кислота як нейропротектор

ЦНС споживає більше кисню, ніж інші органи, містить більше поліненасичених жирних кислот і має низьку активність каталази. Водночас супероксиддисмутаза локалізована переважно в нейронах, а глутатіонпероксидаза — переважно в астроцитах [53]. Така локалізація антиоксидантних ферментів означає, що нейрони можуть бути особливо вразливими до H_2O_2 , АФК, які, як відомо, беруть участь у патогенезі низки гострих і хронічних патологічних станів у ЦНС [62].

ALA розглядається як природний тіоловий антиоксидант, який знаходиться в центрі механізму антиоксидантного захисту в тканинах нервової системи [62]. ALA і DHLA, що надходять з їжею, здатні перетинати ГЕБ. Отже, як ALA, так і DHLA є ідеальними сполуками для лікування окиснювальних розладів ЦНС і периферичної нервової системи, пов'язаних з вільнорадикальними процесами [66]. Крім того, DHLA підвищує активність холін О-ацетилтрансферази (choline O-acetyltransferase, CHAT) — ферменту, необхідного для забезпечення когнітивних функцій і гомеостазу нейронів [79, 80]. ALA і DHLA інгібують інфламасоми в нервових тканинах шляхом зменшення прозапальних медіаторів, таких як ІЛ-2, інтерферон γ і ФНП-α, збільшення протизапальних цитокінів, таких як ІЛ-10, і регулювання ядерних факторів транскрипції Nrf2 і NF-κB [66]. Зокрема, продемонстровано, що призначення пацієнтам із ЦД 2-го типу та хронічним коронарним синдромом 600 мг/добу ALA протягом 12 тижнів сприятливо впливає на показники шкали депресії Бека, високочутливого СРБ, загальної антиоксидантної здатності плазми крові, малонового діальдегіду та експресії генів ІЛ-1 і трансформуючого фактора бета (transforming growth factor beta, TGFβ) [81]. Таким чином, ALA і DHLA, впливаючи на різні механізми, що беруть участь у патогенезі нейродегенеративних розладів, можна вважати нейропротекторами ширшого спектра дії [62].

ALA може відігравати життєво важливу роль у лікуванні різних захворювань нервової системи шляхом боротьби з вільними радикалами, виступаючи кофактором у багатьох ферментних комплексах, підтримуючи зниження ПОЛ та регенерацію пошкоджених тканин [62]. Завдяки своєму потужному антиоксидантному ефекту ALA може пригнічувати АФК-опосередковане пошкодження нейронів при НДЗ. ALA

асоціюється з НДЗ через протизапальну активність і здатність хелатувати метали, що зменшує окиснювальні процеси [72]. Окрім зменшення ПОЛ та підвищення рівня антиоксидантів і нейромедіаторів у мозку, ALA також підтримує регуляцію фактора росту нервів (nerve growth factor, NGF). Крім того, ALA забезпечує експресію гена супероксиддисмутази і допомагає підтримувати баланс глюкози в крові, впливаючи на сигнальні шляхи інсуліну [53]. Отже, зменшення ОС та підтримання балансу глюкози в крові за допомогою ALA може запобігати розвитку НДЗ [82].

ALA чинить певний захисний вплив на тканини та в такий спосіб може протистояти нейротоксичності. ALA також має антиапоптичний вплив на нейрони гіпокампа. Зокрема, ALA сприяє інгібуванню апоптозу нейронів за допомогою активації каспази-3 (caspase-3, CASP3) та NF- κ B-залежного шляху [83]. ALA сповільнює швидкість атрофії ЦНС, зменшує демієлінізацію та втрату аксонів у спинному мозку та стабілізує ГЕБ [84]. Завдяки нейропротекторним ефектам ALA вважається терапевтичним агентом у багатьох нейротравматичних моделях [62].

Обмеження та застереження щодо лікарських форм α -ліпоєвої кислоти

ALA хоча і демонструє широкий спектр позитивних ефектів, однак має певні недоліки. Зокрема, пероральне застосування ALA пов'язане з обмеженим фармакокінетичним профілем, який включає короткий період напіввиведення, досягнення максимальної концентрації в плазмі протягом ≈ 30 хв і низьку біодоступність, що становить близько 30 % [55, 85]. Особливо це стосується застосування ALA у вигляді рацемічної суміші. Стереохімічні особливості значно впливають на абсорбцію, розподіл, деградацію та елімінацію енантіомерів ALA. При цьому R(+)-ALA демонструє кращу біодоступність порівняно з S(+)-енантіомером, що, ймовірно, пов'язано з відмінностями у механізмах всмоктування в шлунково-кишковому тракті [58]. Проблеми у фармакокінетичному профілі ALA також пояснюються її низькою розчинністю у воді та кислому середовищі, що знижує стабільність речовини, а також високою інтенсивністю метаболізму першого проходження [86, 87].

У деяких випадках зафіксовано побічні ефекти, зокрема шлунково-кишкові розлади, які пов'язують із високими дозами ALA [88]. Крім того, великі дози ALA можуть негативно впливати на активність печінкових ферментів і викликати пошкодження печінки [89]. Також відомо, що в осіб із генетичною схильністю прийом ALA може знижувати рівень глюкози в крові, що створює додаткові ризики для хворих на діабет [56]. Окремо важливо зазначити, що ALA може вступати у взаємодію з певними ЛЗ, такими як хіміотерапевтичні, ЛЗ для лікування захворювань щитоподібної залози та антидіабетичні ЛЗ [90]. Дослідження *in vitro* та *in vivo* також свідчать про прооксидантний потенціал ALA і DHLA. Наслідки цього ефекту залежать від конкретних фізіологічних умов і можуть бути як корисними, так і

шкідливими. Прооксидантна активність ALA пов'язується з можливими ураженнями серцево-судинної системи, нирок і печінки [62]. З хімічної точки зору ALA є чутливою до факторів навколишнього середовища. За підвищення температури ALA поступово полімеризується, утворюючи еластичну структуру [91]. Крім того, ALA демонструє світлочутливість: вплив ультрафіолетового випромінювання може викликати небажану полімеризацію [92].

Наномедицина як стратегія підвищення ефективності α -ліпоєвої кислоти

Для подолання обмежень природних і синтетичних антиоксидантів досліджувалися наноносії на основі різних полімерних матеріалів, створення кон'югатів і комплексів з метою поліпшення стабільності, збільшення періоду напіввиведення, забезпечення транспортування до ЦНС та тривалого підтримання їхнього впливу у тканинах-мішенях [93, 94].

Одним із найефективніших сучасних підходів для підвищення біодоступності, ефективності та спрямованої доставки ЛЗ до важкодоступних органів, зокрема ЦНС, є застосування наночастинок (nanoparticles, NPs) [85]. Завдяки NPs можна покращити фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості ЛЗ, водночас мінімізуючи ризики побічних ефектів [95]. Додатково полімерні покриття, наприклад поліетиленгліколь, знижують зв'язування NPs з опсонінами плазми, забезпечуючи їхню невидимість для макрофагального кліренсу. Нещодавнє впровадження NPs із антиоксидантними властивостями демонструє їхній потенціал як інноваційних терапевтичних засобів для боротьби з НДЗ, ССЗ та іншими захворюваннями [73].

З метою посилення біологічної активності ALA, окрім традиційних ЛЗ, представлених на фармацевтичному ринку, активно вивчається використання наноносіїв. Останніми роками були опрацьовані різноманітні методи, включаючи використання NPs на основі металів, полімерів і ліпідів. Тверді ліпідні наночастинок (solid lipid nanoparticles, SLNs) обрані як модель для оцінки ефективності цієї комбінації щодо цитотоксичності, апоптотичного потенціалу та здатності до абсорбції [96]. Крім того, наносфери продемонстрували високий рівень фізичної та хімічної стабільності, що дозволяє їм діяти як терапевтичний агент з антиоксидантними властивостями. Інкапсуляція ALA в SLNs відкриває перспективний підхід до профілактики та лікування захворювань, пов'язаних із ОС [97].

Наночастинок

Комбінація ALA із наноматеріалами, зокрема металевими та полімерними NPs, активно вивчається. Наприклад, дослідження M. Tudose et al. (2019) передбачало ковалентне закріплення ALA на поверхні NPs кремнезему, вкритих срібними NPs (silver nanoparticles-decorated silica nanoparticles, SiO₂@Ag), з подальшою оцінкою їх антиоксидантних, цитотоксичних та антимікробних властивостей. Продемонстровано, що

функціоналізація SiO₂@Ag за допомогою ALA підвищує специфічність взаємодії з клітинними культурами ссавців та збільшує антиоксидантну активність, водночас знижує цитотоксичність [98]. Інше дослідження показало, що поєднання ALA із наночастинками золота (gold nanoparticles, AuNPs) забезпечує більш виражений нейропротекторний ефект у порівнянні з використанням окремих компонентів. Комплекс демонстрував здатність пригнічувати радіаційно-індуковані пошкодження мозку у щурів *in vivo* [99]. Комбінація пегільованих порожнистих AuNPs (PEGylated hollow gold nanoparticles, mPEG@HAuNPs) з ALA (mPEG@HAuNPs-ALA) демонструє здатність протидіяти ОС при розвитку остеопорозу. Зокрема, mPEG@HAuNPs-ALA виявили високу біосумісність, ефективно усували АФК та стимулювали проліферацію остеобластів [100]. Досліджували також вплив ALA в поєднанні з NPs хітозану, збагаченими кофеїном (caffeine-loaded chitosan nanoparticles, CAF-CS NPs), на моделі ожиріння у щурів, спричиненого високожировою дієтою (high-fat diet, HFD). Показано, що CAF-CS NPs-ALA сприяє зменшенню маси тіла, покращує функцію печінки та нирок і нівелює гістопатологічні порушення. Автори припускають, що ефекти CAF-CS NPs-ALA зумовлені їхніми антиоксидантними та протизапальними властивостями [101]. Зазначена наносистема була протестована на її здатність полегшувати серцево-судинні ускладнення, спричинені HFD-індукованим ожирінням у щурів. Використання CAF-CS NPs-ALA сприяло нормалізації або тенденції до нормалізації показників ліпідного обміну, концентрації ІЛ-1 β та ФНП- α , активності лактатдегідрогенази і креатинкінази МВ, а також відновленню гістопатологічних змін. Отримані результати свідчать про те, що ALA у складі CAF-CS NPs завдяки антиатерогенній, антиоксидантній та протизапальній дії може стати ефективним терапевтичним підходом у лікуванні ССЗ, пов'язаних з ожирінням [102].

Наночастинки на основі ліпідів

Значний потенціал SLNs серед NPs з субмікронними розмірами від 50 до 1000 нм привертає до себе особливу увагу [103]. Лімфатичні шляхи завдяки унікальним розмірам SLNs здатні сприяти їх транспортуванню в системний кровообіг. Цей механізм запобігає ферментативній деградації в печінці, що призводить до підвищення біодоступності інкапсульованого препарату і зниження дозозалежної токсичності [97].

SLNs, що застосовуються для ALA, включають міцели та наноемульсії. У моделі ранньої стадії хвороби Паркінсона, індукованої одноразовим інтраназальним введенням 1-метил-4-феніл-1,2,3,6-тетрагідропіридину (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine, MPTP) у щурів лінії Вістар, було продемонстровано нейропротекторну дію водорозчинного наноміцелярного комплексу карнозину (carnosine, CAR) та ALA (комплексу CAR/ALA) [72]. Відомо, що CAR як природний нейропептид є перспективним антиоксидантом. Антиоксидантні й нейропротекторні властивості CAR підтверджені на різних експериментальних моделях захво-

рювань ЦНС, які супроводжуються окиснювальними ушкодженнями мозку [104]. Показано, що гостре внутрішньоочеревинне введення CAR, ALA та CAR/ALA у формі наноміцел при MPTP-індукованій нейротоксичності сприяє нормалізації загальної антиоксидантної здатності у тканинах ЦНС. CAR/ALA продемонстрував здатність до відновлення метаболізму дофаміну (dopamine, DA) та серотоніну (5-hydroxytryptamine, 5-HT). CAR/ALA ефективно регулював рівні метаболітів DA, таких як 3,4-дигідроксифенілоцтова кислота (3,4-dihydroxyphenylacetic acid, DOPAC) та гомованілінова кислота (homovanillic acid, HVA). Крім цього, застосування CAR/ALA продемонструвало тенденцію до покращення інтегральних показників метаболізму DA у смугастому тілі (*corpus striatum*), включаючи співвідношення DOPAC/DA, HVA/DA, а також співвідношення 5-гідроксиіндолоцтової кислоти (5-hydroxyindole acetic acid, 5-HIAA) до 5-HT. Таким чином, комплекс CAR/ALA сприяє відновленню антиоксидантної активності у тканинах ЦНС і нормалізації метаболізму DA та 5-HT, що може свідчити про перспективність його використання [72].

Інша водорозчинна міцелярна система, відома як α -ліпоактивна, була створена у вигляді міцел, що містять ALA у поєднанні з неіонною поверхнево-активною речовиною, при цьому поверхня міцел була модифікована солями неорганічних металів. Експерименти на безшерстих мишах і морських свинках продемонстрували, що розроблена система характеризується високою проникністю через епідерміс, а також дозозалежно сприяє стимуляції проліферації та диференціації кератиноцитів. Отримані результати свідчать про ефективність наноінкапсульованої форми ALA для місцевого застосування [105].

Ö. Çoban et al. (2022) створили та проаналізували ефективність кількох наноемульсій, що містять ALA. Для їхнього приготування використовували рицинову або соняшникову олії, застосовуючи різні методи змішування, такі як магнітне перемішування або диспергування за допомогою Ultra-Turrax. У складі емульсій комбінували ALA із ціанокобаламіном. Результати показали, що наноемульсія на основі рицинової олії виявилася найстабільнішою за усіх досліджених умов. Майже вся кількість ALA і ціанокобаламіну вивільнилася з препарату протягом п'яти годин, хоча вітамін B₁₂ вивільнявся дещо повільніше. Водночас фармакологічні випробування розроблених наноемульсій не проводилися [106].

Наночастинки металів

Одним із найпоширеніших нанотехнологічних підходів із використанням металів є кон'югація ALA з NPs золота (gold nanoparticles, GNP). Проте більшість досліджень, які висвітлювали цю технологію, обмежувалися вивченням її властивостей *in vitro*. A. Crescenzo et al. (2017) зосередилися на синтезі GNP за допомогою борогідриду натрію (NaBH₄). Згодом отримані NPs модифікували шляхом покриття проліками L-дигідрофенілаланіну L-dopa-ALA, або DA-ALA. Для оцінювання життєздатності клітин застосовували МТТ-

тест, який базується на здатності клітин відновлювати 3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-дифенілтетразолій бромід (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide). Оптимізована формула L-dopa-ALA забезпечила повне вивільнення препарату протягом однієї години, а також продемонструвала високу біосумісність із клітинною лінією SH-SY5Y — тричі субклонованими клітинами лінії нейробластоми SK-N-SH [107]. У дослідженні M. Piersimoni et al. (2020) було синтезовано GNP, капсульовані ALA та вивчено їхню антиоксидантну активність *in vitro* на моделі хвороби Паркінсона із застосуванням клітин SH-SY5Y. GNP були детально досліджені з морфологічної точки зору, а їх цитотоксичність оцінювалася за допомогою МТТ-тесту з метою визначення концентрацій, що забезпечують відсутність токсичного впливу GNP і GNP-ALA. Також було проведено аналіз здатності GNP у комплексі з α -синукліном індукувати ОС. Встановлено, що GNP-ALA захищає живі клітини SH-SY5Y завдяки антиоксидантним механізмам, запобігає АФК-зумовленому uszkodженню, зберігає структурну цілісність мікротрубочок і підтримує біофізичні властивості клітинної мембрани. Ці результати свідчать про перспективність використання GNP [108]. Однак M. Viana (2022) застерігає, що дослідження *in vivo* слід проводити обережно, оскільки тривале введення GNP, особливо у високих дозах, може спричинити залишкове накопичення у тканинах і токсичні ефекти [72].

Полімерні наночастинки

M. Naidar et al. (2020) створили композитну наноплатформу на основі ALA та аторвастатину для оцінки ефективності подвійної терапії у лікуванні пошкоджень периферичних нервів *in vivo* на моделі uszkodження сідничного нерва у шурів лінії Спрег-Дуолі. Аторвастатин заздалегідь інкапсулювали у хітозанові NPs, які в подальшому одночасно з ALA завантажувалися у розчин сополімеру полімолочної та полігліколевої кислот (polylactic-co-glycolic acid, PLGA). Отриманий матеріал подавали електропрядінню для формування нановолокон. Вивчені нановолокна продемонстрували багатоступеневий профіль вивільнення: ALA вивільнялася за одноступеневою схемою, тоді як аторвастатин мав двоступеневий профіль. Близько 83 % ALA вивільнилося протягом першої години. Дослідження підтвердило біосумісність нановолокон із двома типами клітинних ліній: фібробластів миші L-929 та нейробластоми B35. Нейропротекторний потенціал цих нових композитних волокон був підтверджений після локального імплантування листів, що включали ALA та аторвастатин. Зокрема, спостерігалось відновлення моторних і сенсорних функцій, а також тенденція до регенерації сідничного нерва [109].

Висновки

Оскільки ОС є універсальним патофізіологічним процесом, характерним для багатьох захворювань, дієва антиоксидантна система повинна мати широке терапевтичне застосування у клінічній практиці [110]. ALA демонструє плейотропні ефекти на регуляцію глюкоз-

ного метаболізму, частина з яких продовжує активно вивчатися [20]. Однак доступні докази її ефективності як антигіперглікемічного ЛЗ виявляються досить обмеженими. Натомість є дані про позитивну динаміку у випадках комбінованого використання ALA з інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу та агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 [111]. З огляду на це ALA, ймовірно, більше підходить для профілактичного застосування, ніж для корекції змін чутливості до інсуліну, які часто передують розвитку діабету [56].

Ефективне лікування НДЗ залишається нагальною клінічною проблемою. Наявні переконливі докази вказують на ключову роль ОС у прогресуванні цих патологій. У зв'язку з цим антиоксидантна терапія розглядається як перспективний підхід для лікування. Проте використання антиоксидантів у клінічній практиці супроводжується низкою обмежень, таких як недостатнє дозування, низька біодоступність, обмежений транспорт через ГЕБ, а також недостатня ефективність у нейтралізації шкідливого впливу вільних радикалів [110]. Доклінічні дослідження, виконані методами *in vitro* та *in vivo*, демонструють, що ALA модулює низку шляхів, пов'язаних із ОС. Крім того, результати клінічних досліджень підтверджують антиоксидантний механізм дії ALA у пацієнтів з ЦД 1-го та 2-го типів, діабетичною нейропатією, синдромом полікістозних яєчників, ожирінням та низкою інших патологій [56]. Нейропротекторна активність ALA активно вивчається і засвідчує свою перспективність як терапевтичний підхід в лікуванні ПТСР, НДЗ та низки інших захворювань [78].

Попри значний терапевтичний потенціал ALA, її клінічне використання стикається з деякими суттєвими бар'єрами. Зокрема, фармакокінетичний профіль ALA залишається обмеженим, що є одним із основних факторів, які ускладнюють її подальше використання. Крім того, клінічним дослідженням бракує стандартизованих протоколів лікування, включно з чітким визначенням дозувань, інтервалів між прийомами, а також детальної оцінки ефективності ALA як монотерапії. У цьому контексті певні перспективи надають системи доставки ЛЗ на основі NPs, які потенційно здатні вирішити низку зазначених проблем. Інкапсуляція ALA у полімерні NPs може забезпечити контрольоване вивільнення речовини та покращити її абсорбцію. Крім того, технології SLNs, ніосом, ліпосом, наноструктурованих ліпідних носіїв і міцел забезпечують можливість місцевого або системного введення ALA [112]. Проте для остаточного визначення клінічної доцільності та терапевтичного потенціалу ALA необхідне проведення подальших доклінічних і клінічних досліджень.

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

Інформація про фінансування. Стаття підготовлена в рамках виконання стипендіальної роботи Верховної Ради України.

Внесок авторів. В.О. Сергієнко — концепція та дизайн, написання тексту, редагування; О.М. Чемерис — концепція, написання тексту, редагування; С.Ю. Головач — аналіз літератури, редагування; О.О. Сергієнко — аналіз літератури, написання тексту, редагування.

Список літератури

- Ye J, Li L, Wang M, et al. Diabetes mellitus promotes the development of atherosclerosis: The role of NLRP3. *Front Immunol.* 2022 Jun 29;13:900254. doi: 10.3389/fimmu.2022.900254.
- Caturano A, D'Angelo M, Mormone A, et al. Oxidative stress in type 2 diabetes: impacts from pathogenesis to lifestyle modifications. *Curr Issues Mol Biol.* 2023 Aug 12;45(8):6651-6666. doi: 10.3390/cimb45080420.
- Ghulam A, Bonaccio M, Costanzo S, et al. Psychological resilience, cardiovascular disease, and metabolic disturbances: A systematic review. *Front Psychol.* 2022 Feb 24;13:817298. doi: 10.3389/fpsyg.2022.817298.
- American Psychiatric Association (APA). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing. 2013:280. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
- Qassem T, Aly-ElGabry D, Alzarouni A, Abdel-Aziz K, Arnone D. Psychiatric co-morbidities in post-traumatic stress disorder: detailed findings from the adult psychiatric morbidity survey in the English population. *Psychiatr Q.* 2021 Mar;92(1):321-330. doi: 10.1007/s11126-020-09797-4.
- Pandey A, Wells CR, Stadnytskyi V, et al. Disease burden among Ukrainians forcibly displaced by the 2022 Russian invasion. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023 Feb 21;120(8):e2215424120. doi: 10.1073/pnas.2215424120.
- Serhiyenko V, Sehin V, Pankiv V, Serhiyenko A. Post-traumatic stress disorder, dyssomnias, and metabolic syndrome. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2024;20(1):58-67. doi: 10.22141/2224-0721.20.1.2024.1359.
- 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.
- Michopoulos V, Powers A, Gillespie CF, Ressler KJ, Jovanovic T. Inflammation in fear- and anxiety-based disorders: PTSD, GAD, and beyond. *Neuropsychopharmacology.* 2017 Jan;42(1):254-270. doi: 10.1038/npp.2016.146.
- Bakkar NZ, Dwaib HS, Fares S, Eid AH, Al-Dhaheiri 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.
- Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiek RA, El-Banna HA, Emam SR, Bakr AF. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chem. Adv.* 2023 Dec 23;3:100335. doi: 10.1016/j.focha.2023.100335.
- Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, et al. Type 2 diabetes among people with posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med.* 2016 May;78(4):465-473. doi: 10.1097/PSY.0000000000000297.
- Edmondson D, von Känel R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Lancet Psychiatry.* 2017 Apr;4(4):320-329. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30377-7.
- Bartoli F, Crocarno C, Carrà G. Metabolic dysfunctions in people with post-traumatic stress disorder. *J Psychopathol.* 2020;26(1):85-91. doi: 10.36148/2284-0249-372.
- Wang Z, Caughron B, Young MRI. Posttraumatic stress disorder: An immunological disorder? *Front Psychiatry.* 2017 Nov 6;8:222. doi: 10.3389/fpsyg.2017.00222.
- Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and chronic low-grade inflammation: A narrative review. *Problemi Endocrinologii.* 2024;81(1):77-83. doi: 10.21856/j-PEP.2024.1.10.
- Kibler JL, Ma M, Tursich M, et al. Cardiovascular risks in relation to posttraumatic stress severity among young trauma-exposed women. *J Affect Disord.* 2018 Dec 1;241:147-153. doi: 10.1016/j.jad.2018.08.007.
- Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system. *Endokrynologia.* 2023;28(4):377-392. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.
- Yan W, Diao S, Fan Z. The role and mechanism of mitochondrial functions and energy metabolism in the function regulation of the mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Feb 17;12(1):140. doi: 10.1186/s13287-021-02194-z.
- Serhiyenko VA, Oliynyk AYU, 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.
- Wolf EJ, Bovin MJ, Green JD, et al. Longitudinal associations between post-traumatic stress disorder and metabolic syndrome severity. *Psychol Med.* 2016 Jul;46(10):2215-26. doi: 10.1017/S0033291716000817.
- Oroian BA, Ciobica A, Timofte D, Stefanescu C, Serban IL. New metabolic, digestive, and oxidative stress-related manifestations associated with posttraumatic stress disorder. *Oxid Med Cell Longev.* 2021 Dec 20;2021:5599265. doi: 10.1155/2021/5599265.
- Bersani FS, Mellon SH, Lindqvist D, et al. Novel pharmacological targets for combat PTSD-metabolism, inflammation, the gut microbiome, and mitochondrial dysfunction. *Mil Med.* 2020 Jan 7;185(Suppl 1):311-318. doi: 10.1093/milmed/usz260.
- Bellavite P. Neuroprotective potentials of flavonoids: experimental studies and mechanisms of action. *Antioxidants (Basel).* 2023 Jan 27;12(2):280. doi: 10.3390/antiox12020280.
- Rani M, Aggarwal R, Vohra K. Effect of N-acetylcysteine on metabolic profile in metabolic syndrome patients. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020 Sep;18(7):341-346. doi: 10.1089/met.2020.0017.
- Mellon SH, Bersani FS, Lindqvist D, et al. Metabolomic analysis of male combat veterans with post traumatic stress disorder. *PLoS One.* 2019 Mar 18;14(3):e0213839. doi: 10.1371/journal.pone.0213839.
- Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetes mellitus and congestive heart failure. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2022;18(1):57-69. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146.
- Aaseh J, Roer GE, Lien L, Bjørklund G. Is there a relationship between PTSD and complicated obesity? A review of the literature. *Biomed Pharmacother.* 2019 Sep;117:108834. doi: 10.1016/j.biopha.2019.108834.
- Galicía-García U, Benito-Vicente A, Jebari S, et al. Pathophysiology of type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Sci.* 2020 Aug 30;21(17):6275. doi: 10.3390/ijms21176275.
- Zong Y, Li H, Liao P, et al. Mitochondrial dysfunction: mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduct Target Ther.* 2024 May 15;9(1):124. doi: 10.1038/s41392-024-01839-8.

31. Guo Q, Jin Y, Chen X, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduct Target Ther*. 2024 Mar 4;9(1):53. doi: 10.1038/s41392-024-01757-9.
32. Najafi N, Mehri S, Ghasemzadeh Rahbardar M, Hosseinzadeh H. Effects of alpha lipoic acid on metabolic syndrome: A comprehensive review. *Phytother Res*. 2022 Jun;36(6):2300-2323. doi: 10.1002/ptr.7406.
33. Serhiyenko VA, Sehin VB, Serhiyenko AA. Questionnaire "Composite assessment of autonomic symptoms 31" (COMPASS 31): validation and possibilities of application in the diagnostics of autonomic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2024;29(4):338-346. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.338.
34. Watson K, Nasca C, Aasly L, McEwen B, Rasgon N. Insulin resistance, an unmasked culprit in depressive disorders: promises for interventions. *Neuropharmacology*. 2018 Jul 1;136(Pt B):327-334. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.11.038.
35. Khan MA, Alam Q, Haque A, et al. Current progress on peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonist as an emerging therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease: An update. *Curr Neuropharmacol*. 2019;17(3):232-246. doi: 10.2174/1570159X16666180828100002.
36. Akagawa M, Nakano M, Ikemoto K. Recent progress in studies on the health benefits of pyrroloquinoline quinone. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2016;80(1):13-22. doi: 10.1080/09168451.2015.1062715.
37. Jonscher KR, Chowanadisai W, Rucker RB. Pyrroloquinoline-Quinone Is more than an antioxidant: A vitamin-like accessory factor important in health and disease prevention. *Biomolecules*. 2021 Sep 30;11(10):1441. doi: 10.3390/biom11101441.
38. Moulton CD, Hopkins CWP, Ismail K, Stahl D. Repositioning of diabetes treatments for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Psychoneuroendocrinology*. 2018 Aug;94:91-103. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.05.010.
39. Naguy A. Omega-3 use in psychiatry: evidence-based or elegance-based? *J Diet Suppl*. 2018 Jan 2;15(1):124-128. doi: 10.1080/19390211.2017.1326432.
40. Osimo EF, Pillinger T, Rodriguez IM, Khandaker GM, Pariente CM, Howes OD. Inflammatory markers in depression: A meta-analysis of mean differences and variability in 5,166 patients and 5,083 controls. *Brain Behav Immun*. 2020 Jul;87:901-909. doi: 10.1016/j.bbi.2020.02.010.
41. Kothgassner OD, Pellegrini M, Goreis A, et al. Hydrocortisone administration for reducing post-traumatic stress symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2021 Apr;126:105168. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105168.
42. Matsuoka YJ, Hamazaki K, Nishi D, Hamazaki T. Change in blood levels of eicosapentaenoic acid and posttraumatic stress symptom: A secondary analysis of data from a placebo-controlled trial of omega3 supplements. *J Affect Disord*. 2016 Nov 15;205:289-291. doi: 10.1016/j.jad.2016.08.005.
43. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Ezetimibe and diabetes mellitus: a new strategy for lowering cholesterol. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2022;18(5):63-75. doi: 10.22141/2224-0721.18.5.2022.1190.
44. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia*. 2017 Sep;60(9):1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
45. Kirchner J, Brüne B, Namgaladze D. AICAR inhibits NF κ B DNA binding independently of AMPK to attenuate LPS-triggered inflammatory responses in human macrophages. *Sci Rep* 2018;8:7801. doi: 10.1038/s41598-018-26102-3.
46. Alcocer LA, Bryce A, De Padua Brasil D, et al. The pivotal role of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in hypertension management and cardiovascular and renal protection: A critical appraisal and comparison of international guidelines. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2023 Nov;23(6):663-682. doi: 10.1007/s40256-023-00605-5.
47. van Sloten TT, Souverein PC, Stehouwer CD, Driessen JH. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and risk of depression among older people with hypertension. *J Psychopharmacol*. 2022 May;36(5):594-603. doi: 10.1177/02698811221082470.
48. Serhiyenko VA, Serhiyenko AA. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. In: Rodriguez-Saldana J, editor. *The diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues*. 2nd ed. Cham: Springer. 2023:939-966. doi: 10.1007/978-3-031-25519-9_57.
49. Back SE, McCauley JL, Korte KJ, et al. A double-blind, randomized, controlled pilot trial of N-acetylcysteine in veterans with posttraumatic stress disorder and substance use disorders. *J Clin Psychiatry*. 2016 Nov;77(11):e1439-e1446. doi: 10.4088/JCP.15m10239.
50. Liu L, Li Y, Chen G, Chen Q. Crosstalk between mitochondrial biogenesis and mitophagy to maintain mitochondrial homeostasis. *J Biomed Sci*. 2023 Oct 12;30(1):86. doi: 10.1186/s12929-023-00975-7.
51. Wu D, Chen Q, Chen X, Han F, Chen Z, Wang Y. The blood-brain barrier: structure, regulation, and drug delivery. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 May 25;8(1):217. doi: 10.1038/s41392-023-01481-w.
52. Maciejczyk M, Żebrowska E, Nesterowicz M, Żendzian-Piotrowska M, Zalewska A. α -lipoic acid strengthens the antioxidant barrier and reduces oxidative, nitrosative, and glycation damage, as well as inhibits inflammation and apoptosis in the hypothalamus but not in the cerebral cortex of insulin-resistant rats. *Oxid Med Cell Longev*. 2022 Mar 29;2022:7450514. doi: 10.1155/2022/7450514.
53. Chaudhary P, Janmeda P, Docea AO, et al. Oxidative stress, free radicals and antioxidants: potential crosstalk in the pathophysiology of human diseases. *Front Chem*. 2023 May 10;11:1158198. doi: 10.3389/fchem.2023.1158198.
54. 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 Dec 7;55(4):224-233. doi: 10.2478/enr-2021-0024.
55. Salehi B, Berkay YY, et al. Insights on the use of α -lipoic acid for therapeutic purposes. *Biomolecules*. 2019 Aug 9;9(8):356. doi: 10.3390/biom9080356.
56. Capece U, Moffa S, Improta I, et al. Alpha-lipoic acid and glucose metabolism: A comprehensive update on biochemical and therapeutic features. *Nutrients*. 2022 Dec 21;15(1):18. doi: 10.3390/nu15010018.
57. Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Neuroprotective properties of α -lipoic acid in patients with diabetes. *Problems of Endocrine Pathology*. 2021;78(4):146-158. doi: 10.21856/j-PEP.2021.4.19.
58. Kravchun N, Dunaieva I, Kravchun P. R-enantiomer of α -lipoic acid. Opportunities and prospects for clinical use. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2021;17(3):258-270. doi: 10.22141/2224-0721.17.3.2021.232661.
59. Shanaida M, Lysiuk R, Mykhailenko O, et al. Alpha-lipoic acid: an antioxidant with anti-aging properties for disease therapy. *Curr Med Chem*. 2024 Apr 19. doi: 10.2174/0109298673300496240416114827.

60. Dieter F, Esselun C, Eckert GP. Redox active α -lipoic acid differentially improves mitochondrial dysfunction in a cellular model of Alzheimer and its control cells. *Int J Mol Sci.* 2022 Aug 16;23(16):9186. doi: 10.3390/ijms23169186.
61. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol.* 2023 Oct;97(10):2499–2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9.
62. Superti F, Russo R. Alpha-lipoic acid: biological mechanisms and health benefits. *Antioxidants (Basel).* 2024 Oct 12;13(10):1228. doi: 10.3390/antiox13101228.
63. Luo X, Xie D, Wu T, et al. Evaluation of the protective roles of alpha-lipoic acid supplementation on nanomaterial-induced toxicity: A meta-analysis of in vitro and in vivo studies. *Front Nutr.* 2022 Sep 6;9:991524. doi: 10.3389/fnut.2022.991524.
64. Kabin E, Dong Y, Roy S, et al. α -lipoic acid ameliorates consequences of copper overload by up-regulating selenoproteins and decreasing redox misbalance. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2023 Oct 3;120(40):e2305961120. doi: 10.1073/pnas.2305961120.
65. Skibska B, Kochan E, Stanczak A, Lipert A, Skibska A. Antioxidant and anti-inflammatory effects of α -lipoic acid on lipopolysaccharide-induced oxidative stress in rat kidney. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2023 Jun 28;71(1):16. doi: 10.1007/s00005-023-00682-z.
66. Jeffrey S, Isaac Samraj P, Sundara Raj B. Therapeutic benefits of alpha-lipoic acid supplementation in diabetes mellitus: A narrative review. *J Diet Suppl.* 2022;19(4):566–586. doi: 10.1080/19390211.2021.2020387.
67. Rochette L, Ghibu S. Mechanics insights of alpha-lipoic acid against cardiovascular diseases during COVID-19 infection. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 26;22(15):7979. doi: 10.3390/ijms22157979.
68. Jibril AT, Jayedi A, Shab-Bidar S. Efficacy and safety of oral alpha-lipoic acid supplementation for type 2 diabetes management: a systematic review and dose-response meta-analysis of randomized trials. *Endocr Connect.* 2022 Sep 26;11(10):e220322. doi: 10.1530/EC-22-0322.
69. Tibullo D, Li Volti G, Giallongo C, et al. Biochemical and clinical relevance of alpha lipoic acid: antioxidant and anti-inflammatory activity, molecular pathways and therapeutic potential. *Inflamm Res.* 2017 Nov;66(11):947–959. doi: 10.1007/s00011-017-1079-6.
70. Mousavi SM, Shab-Bidar S, Kord-Varkaneh H, Khorshidi M, Djafarian K. Effect of alpha-lipoic acid supplementation on lipid profile: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Nutrition.* 2019 Mar;59:121–130. doi: 10.1016/j.nut.2018.08.004.
71. Haghghatdoost F, Hariri M. Does alpha-lipoic acid affect lipid profile? A meta-analysis and systematic review on randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2019 Mar 15;847:1–10. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.01.001.
72. Viana MDM, Lauria PSS, Lima AA, Opretzka LCF, Marcelino HR, Villarreal CF. Alpha-lipoic acid as an antioxidant strategy for managing neuropathic pain. *Antioxidants (Basel).* 2022 Dec 8;11(12):2420. doi: 10.3390/antiox11122420.
73. Bellini C, Mancin F, Papini E, Tavano R. Nanotechnological approaches to enhance the potential of α -lipoic acid for application in the clinic. *Antioxidants (Basel).* 2024 Jun 9;13(6):706. doi: 10.3390/antiox13060706.
74. Kim N, Lee HJ. Redox-Active metal ions and amyloid-degrading enzymes in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 19;22(14):7697. doi: 10.3390/ijms22147697.
75. Acevedo K, Masaldan S, Opazo CM, Bush AI. Redox active metals in neurodegenerative diseases. *J Biol Inorg Chem.* 2019 Dec;24(8):1141–1157. doi: 10.1007/s00775-019-01731-9.
76. Monreal-Corona R, Biddlecombe J, Ippolito A, Mora-Diez N. Theoretical study of the iron complexes with lipoic and dihydrolipoic acids: exploring secondary antioxidant activity. *Antioxidants (Basel).* 2020 Jul 28;9(8):674. doi: 10.3390/antiox9080674.
77. Olufunmilayo EO, Gerke-Duncan MB, Holsinger RMD. Oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative disorders. *Antioxidants (Basel).* 2023 Feb 18;12(2):517. doi: 10.3390/antiox12020517.
78. Tripathi AK, Ray AK, Mishra SK, Bishen SM, Mishra H, Khurana A. Molecular and therapeutic insights of alpha-lipoic acid as a potential molecule for disease prevention. *Rev Bras Farmacogn.* 2023;33(2):272–287. doi: 10.1007/s43450-023-00370-1.
79. Khan A, Khan SU, Khan A, et al. Anti-inflammatory and anti-rheumatic potential of selective plant compounds by targeting TLR-4/AP-1 signaling: A comprehensive molecular docking and simulation approaches. *Molecules.* 2022 Jul 5;27(13):4319. doi: 10.3390/molecules27134319.
80. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Serhiyenko AA. Features of circadian rhythms of heart rate variability, arterial stiffness and out-patient monitoring of blood pressure in diabetes mellitus: data, mechanisms and consequences. In: Sinha RP, editor. *Circadian rhythms and their importance.* New York: Nova Science Publishers. 2022:279–341. doi: 10.52305/GXME8274.
81. Ostadmohammadi V, Raygan F, Asemi Z. Alpha-lipoic acid administration affects psychological status and markers of inflammation and oxidative damage in patients with type 2 diabetes and coronary heart disease. *J Diabetes Metab Disord.* 2022 Jun 4;21(2):1283–1291. doi: 10.1007/s40200-022-01031-1.
82. Çekici H, Bakırhan YE. Potential therapeutic agent in psychiatric and neurological diseases: Alpha lipoic acid. *Acta Psychopathol.* 2018 Apr;4(2):9. doi: 110.4172/2469-6676.100165.
83. Zhao H, Bu M, Li B, Zhang Y. Lipoic acid inhibited desflurane-induced hippocampal neuronal apoptosis through Caspase3 and NF-KappaB dependent pathway. *Tissue Cell.* 2018 Feb;50:37–42. doi: 10.1016/j.tice.2017.12.001.
84. Spain R, Powers K, Murchison C, et al. Lipoic acid in secondary progressive MS: A randomized controlled pilot trial. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 Jun 28;4(5):e374. doi: 10.1212/NXI.0000000000000374.
85. Metwaly HH, Fathy SA, Abdel Moneim MM, et al. Chitosan and solid lipid nanoparticles enhance the efficiency of alpha-lipoic acid against experimental neurotoxicity. *Toxicol Mech Methods.* 2022 May;32(4):268–279. doi: 10.1080/15376516.2021.1998275.
86. Dugbartey GJ, Alornyo KK, Dapaa-Addo CO, Botchway E, Kwashie EK, Harley Y. Alpha-lipoic acid: A promising pharmacotherapy seen through the lens of kidney diseases. *Curr Res Pharmacol Drug Discov.* 2024 Oct 26;7:100206. doi: 10.1016/j.crphar.2024.100206.
87. Lalić-Popović MN, Vuković MM, Jovičić-Bata JN, Čanji-Panić JM, Todorović NB. Comparison of formulation characteristics of drugs and dietary supplements containing alpha-lipoic acid relevant to therapeutic efficacy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Apr;27(7):3159–3170. doi: 10.26355/eurrev_202304_31950.
88. Fogacci F, Rizzo M, Krogager C, et al. Safety Evaluation of α -lipoic acid supplementation: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical studies. *Antioxidants (Basel).* 2020 Oct 19;9(10):1011. doi: 10.3390/antiox9101011.
89. Gumral N, Aslankoc R, Senol N, Cankara FN. Protective Effect of alpha-lipoic acid against liver damage induced by cigarette smoke: An in vivo study. *Saudi J Med Med Sci.* 2021 May-Aug;9(2):145–151. doi: 10.4103/sjmms.sjmms_387_20.

90. Yan S, Lu J, Chen B, et al. The multifaceted role of alpha-lipoic acid in cancer prevention, occurrence, and treatment. *Antioxidants (Basel)*. 2024 Jul 25;13(8):897. doi: 10.3390/antiox13080897.
91. Choudhary P, Dutta S, Moses JA, Anandharamakrishnan C. Recent developments in encapsulation of α -lipoic acid for enhanced bioavailability and stability. *Qual Assu. Saf Crops Foods*. 2023;15(1):123-138. doi: 10.15586/qas.v15i1.1081.
92. Lan X, Boetje L, Pelras T, Ye C, Silvianti F, Loos K. Lipoic acid-based vitrimer-like elastomer. *Polym Chem*. 2023;14(44):5014-5020. doi: 10.1039/d3py00883e.
93. De Matteis V, Rinaldi R. Toxicity assessment in the nanoparticle era. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1048:1-19. doi: 10.1007/978-3-319-72041-8_1.
94. Malik S, Muhammad K, Waheed Y. Emerging applications of nanotechnology in healthcare and medicine. *Molecules*. 2023 Sep 14;28(18):6624. doi: 10.3390/molecules28186624.
95. Gupta D, Roy P, Sharma R, Kasana R, Rathore P, Gupta TK. Recent nanotheranostic approaches in cancer research. *Clin Exp Med*. 2024 Jan 19;24(1):8. doi: 10.1007/s10238-023-01262-3.
96. Kothari IR, Mazumdar S, Sharma S, Italiya K, Mittal A, Chitkara D. Docetaxel and alpha-lipoic acid co-loaded nanoparticles for cancer therapy. *Ther Deliv*. 2019 Apr;10(4):227-240. doi: 10.4155/tde-2018-0074.
97. Mosallaei N, Malaekheh-Nikouei A, Sarraf Shirazi S, Behmadi J, Malaekheh-Nikouei B. A comprehensive review on alpha-lipoic acid delivery by nanoparticles. *Bioimpacts*. 2024;14(6):30136. doi: 10.34172/bi.2024.30136.
98. Tudose M, Culita DC, Musuc AM, et al. Lipoic acid functionalized SiO₂@Ag nanoparticles. Synthesis, characterization and evaluation of biological activity. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*. 2017 Oct 1;79:499-506. doi: 10.1016/j.msec.2017.05.083.
99. Abdelkader NF, El-Batal AI, Amin YM, Hawas AM, Hassan SHM, Eid NI. Neuroprotective effect of gold nanoparticles and alpha-lipoic acid mixture against radiation-induced brain damage in rats. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 25;23(17):9640. doi: 10.3390/ijms23179640.
100. Xi Y, Pan W, Liu Y, et al. α -lipoic acid loaded hollow gold nanoparticles designed for osteoporosis treatment: preparation, characterization and in vitro evaluation. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2023 Dec;51(1):131-138. doi: 10.1080/21691401.2022.2149542.
101. Sawie HG, Khadrawy YA, El-Gizawy MM, Mourad HH, Omara EA, Hosny EN. Effect of alpha-lipoic acid and caffeine-loaded chitosan nanoparticles on obesity and its complications in liver and kidney in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2023 Nov;396(11):3017-3031. doi: 10.1007/s00210-023-02507-4.
102. Hosny EN, Sawie HG, Abou-Seif HS, Khadrawy YA. Effect of caffeine-chitosan nanoparticles and α -lipoic acid on the cardiovascular changes induced in rat model of obesity. *Int Immunopharmacol*. 2024 Mar 10;129:111627. doi: 10.1016/j.intimp.2024.111627.
103. Mendoza-Muñoz N, Urbán-Morlán Z, Leyva-Gómez G, Zambrano-Zaragoza ML, Piñón-Segundo E, Quintanar-Guerrero D. Solid Lipid Nanoparticles: An Approach to Improve Oral Drug Delivery. *J Pharm Pharm Sci*. 2021;24:509-532. doi: 10.18433/jpps31788.
104. Solana-Manrique C, Sanz FJ, Martínez-Carrión G, Paricio N. Antioxidant and neuroprotective effects of carnosine: therapeutic implications in neurodegenerative diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Apr 26;11(5):848. doi: 10.3390/antiox11050848.
105. Kubota Y, Musashi M, Nagasawa T, Shimura N, Igarashi R, Yamaguchi Y. Novel nanocapsule of α -lipoic acid reveals pigmentation improvement: α -lipoic acid stimulates the proliferation and differentiation of keratinocyte in murine skin by topical application. *Exp Dermatol*. 2019;28(Suppl. 1):55-63.
106. Çoban Ö, Yıldırım S, Bakır T. Alpha-lipoic acid and cyanocobalamin co-loaded nanoemulsions: Development, characterization, and evaluation of stability. *J Pharm Innov*. 2022;17(2):510-520. doi: 10.1007/s12247-020-09531-4.
107. Crescenzo AD, Cacciatore I, Petrini M, et al. Gold nanoparticles as scaffolds for poor water soluble and difficult to vehiculate antiparkinson drugs. *Nanotechnology*. 2017 Jan 13;28(2):025102. doi: 10.1088/1361-6528/28/2/025102.
108. Piersimoni ME, Teng X, Cass AEG, Ying L. Antioxidant lipoic acid ligand-shell gold nanoconjugates against oxidative stress caused by α -synuclein aggregates. *Nanoscale Adv*. 2020 Oct 21;2(12):5666-5681. doi: 10.1039/d0na00688b.
109. Haidar MK, Timur SS, Kazanci A, et al. Composite nanofibers incorporating alpha lipoic acid and atorvastatin provide neuroprotection after peripheral nerve injury in rats. *Eur J Pharm Biopharm*. 2020 Aug;153:1-13. doi: 10.1016/j.ejpb.2020.05.032.
110. Ashok A, Andrabi SS, Mansoor S, Kuang Y, Kwon BK, Labhasetwar V. Antioxidant therapy in oxidative stress-induced neurodegenerative diseases: Role of nanoparticle-based drug delivery systems in clinical translation. *Antioxidants (Basel)*. 2022 Feb 17;11(2):408. doi: 10.3390/antiox11020408.
111. DI Giuseppe G, Ciccarelli G, Cefalo CM, et al. Prediabetes: how pathophysiology drives potential intervention on a subclinical disease with feared clinical consequences. *Minerva Endocrinol (Torino)*. 2021 Sep;46(3):272-292. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03405-9.
112. Pop AL, Crişan S, Bârca M, et al. Evaluation of dissolution profiles of a newly developed solid oral immediate-release formula containing alpha-lipoic Acid. *Processes*. 2021;9(1):176. doi: 10.3390/pr9010176.

Отримано/Received 11.11.2024

Рецензовано/Revised 20.01.2025

Прийнято до друку/Accepted 24.01.2025 ■

Information about authors

Victoria A. Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Vice-Rector for Science, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: serhiyenko@gmail.com; phone: +380 (98) 746-33-15; <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

Orest M. Chemerys, MD, DSc, PhD, Professor, Rector, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: rector@meduniv.lviv.ua; <https://orcid.org/0000-0001-8550-6980>

Solomiia Y. Holovach, MD, Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lychakivska st., 26, Lviv, 79010, Ukraine; e-mail: vmkczr@post.mil.gov.ua; <https://orcid.org/0009-0007-6637-1858>

Alexandr A. Serhiyenko, MD, DSc, PhD, Professor, Department of Endocrinology, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska st., 69, Lviv, 79010, 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; O.M. Chemerys — concept, writing the text, editing; S.Y. Holovach — literature analysis, editing; A.A. Serhiyenko — literature analysis, text writing, editing.

V.A. Serhiyenko¹, O.M. Chemerys¹, S.Y. Holovach², A.A. Serhiyenko¹

¹ Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Military Medical Clinical Center of the Western Region, Lviv, Ukraine

Post-traumatic stress disorder, diabetes mellitus, and alpha-lipoic acid

Abstract. Post-traumatic stress disorder (PTSD) is a prognostic factor for the development of metabolic syndrome (MetS), type 2 diabetes mellitus (T2DM), increases the risk of cardiometabolic pathologies and neurodegenerative diseases. At the same time, T2DM and MetS can also cause the development of major neurosis-like and psychiatric symptoms characteristic of PTSD. Their influence can be manifested through negative effects on the central nervous system, in particular the development of neurodegenerative diseases. Oxidative stress and chronic low-grade inflammation play an important role in the pathophysiology of PTSD, MetS, and T2DM, making them the main therapeutic targets. Targeted effects on oxidative stress, chronic low-grade inflammation and mitochondrial metabolism disorders, the use of antioxidants, in particular α -lipoic acid (ALA), can positively affect not only the course of comorbidities but also the main manifestations of PTSD. *In vitro* and *in vivo* studies have demonstrated that ALA modulates a number of pathways associated with oxidative stress. In addition, the results of clinical trials confirm the antioxidant mechanism of ALA action in patients with obesity, MetS, diabetes type 1 and 2. The neuroprotective activity of ALA is being actively studied and is proving promising as a therapeutic approach in the treatment of PTSD and neurodegenerative diseases. Despite the

significant therapeutic potential of ALA, its clinical application is limited by several significant barriers. In particular, clinical trials lack standardized treatment protocols, as well as a detailed assessment of the effectiveness of ALA alone. In addition, the pharmacokinetic profile of ALA remains limited, which is one of the main factors that hinder its use. In this context, there are certain prospects for the development of ALA transportation systems based on nanoparticles, which can potentially solve a number of these problems. In addition, the technologies of solid lipid nanoparticles such as niosomes, liposomes, nanostructured lipid carriers and micelles provide the possibility of local or systemic use of ALA. However, further preclinical and clinical studies are needed to definitively determine the clinical feasibility and therapeutic potential of ALA. The search was conducted in Scopus, Science Direct (from Elsevier) and PubMed, including MEDLINE databases. The keywords used were “ α -lipoic acid”, “post-traumatic stress disorder”, “diabetes mellitus”, “metabolic syndrome”. A manual search of the bibliography of publications was used to identify study results that could not be found during the online search.

Keywords: α -lipoic acid; post-traumatic stress disorder; diabetes mellitus; metabolic syndrome; literature review

S. Sheptukha¹, V. Khoperiya^{1,2}, O. Mostiuk², V. Kolotusha²

¹ State Scientific Institution "Center of Innovative Healthcare Technologies" of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine

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

Multifocal metastatic papillary thyroid carcinoma: a case report and literature review

Abstract. Background. Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common form of malignant tumor of the thyroid gland, accounting for about 1 % of all newly diagnosed malignant neoplasms. The average age of onset for PTC is 50 years, with a predominance of female patients (3 : 1). In most cases, a long course and a favorable prognosis characterize PTC. However, certain pathological features may indicate aggressive metastatic disease. The results of diagnosis and treatment are described in a clinical case of multifocal metastatic PTC. The presence of vascular, extra-organic invasion and metastases necessitate the selection of more aggressive treatment and monitoring. **Materials and methods.** We analyzed primary medical documentation, the surgical protocol, the results of blood examination, instrumental, cytological and pathohistological studies in a 34-year-old female. **Results.** The patient was diagnosed with PTC based on the results of preoperative fine-needle aspiration biopsy (FNAB) and underwent thyroidectomy, central and lateral neck dissection. Pathological examination confirmed multifocal PTC on the background of chronic thyroiditis, with metastases to the central lymph nodes. In the postoperative period, the patient underwent ablation with ¹³¹I. **Conclusions.** Performing FNAB with subsequent cytological analysis in the preoperative period is critical in establishing the diagnosis of thyroid carcinoma and determining the extent of surgery. Effective surgical treatment followed by pathological examination is crucial for determining subsequent radioiodine therapy.

Keywords: papillary thyroid carcinoma; lymph node metastases; thyroidectomy; clinical and pathological features; clinical case

Introduction

Papillary thyroid carcinoma (PTC) is the most common form of thyroid cancer and accounts for about 80–85 % of all thyroid malignant tumors. The average age of patients with PTC is 50 years, and it occurs three times more often in female patients [1]. PTC is commonly identified as a palpable nodule or, frequently, as an incidental finding during an ultrasound examination. Metastases to regional lymph nodes and multifocal tumor growth in PTC are common. In most cases, PTC has a favorable prognosis with a 10-year survival rate of more than 90 % [2]. However, the presence of clinical signs of invasiveness and metastasis require more aggressive treatment [3].

The purpose of the work was to assess the effectiveness of morphological diagnostic methods during pre- and post-operative periods, along with evaluating the clinical and diagnostic features and treatment outcomes in a patient with PTC.

Materials and methods

A 34-year-old female presented to the surgery department with complaints of a nodular formation in the thyroid region of the neck. Physical examination revealed multiple dense nodules in the thyroid gland. Laboratory data: routine blood test is normal. Hormone levels: thyroid-stimulating hormone (TSH) — 1.47 μ IU/ml; T4 — 1.16 nmol/L; T3 — 2.93 nmol/L.

The ultrasound examination showed that the echogenicity of both lobes is moderately reduced, the structure is heterogeneous due to the alternation of areas of reduced and increased echogenicity. In both lobes of the thyroid gland, formations are detected: in the right — one measuring 11 \times 7 mm, in the left — two measuring 5 \times 7 and 9 \times 8 mm. The formations had an irregular shape with unclear hydrophilic boundaries, with hyperechoic inclusions. Multiple enlarged lymph nodes were visualized: pretracheal, right and left paratracheal, ranging in size from 12.0 to 30.0 mm, without changes in parenchymal echostructure.

Results

Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) of right and left lobe nodules was performed under ultrasound control. Final cytological diagnosis: aspirates from the nodules of the right (11 mm) and left lobe (9 mm) of the thyroid are identical. Papillary thyroid carcinoma. Bethesda category VI.

In cytological specimens, follicular epithelial cells with pronounced signs of proliferation and atypia characteristic of PTC were identified, having branched and disordered papillary structures. In the enlarged nuclei of the follicular epithelial cells, nuclear grooves, chromatin rarefaction, and intranuclear pseudoinclusions were found.

Based on clinical data and cytological conclusion after FNAB, total thyroidectomy with central neck dissection was performed.

During a pathological examination, five nodules measuring 3, 5, 15, 6, 2 mm of similar structure were found in the tissue of the right and left lobes of the thyroid on the background of chronic thyroiditis. These nodules had a mixed structure. Areas of papillary, solid structure, as well as areas formed by small follicles were determined. Follicular epithelium with pronounced signs of proliferation and atypia is characteristic of PTC. The nodules had a dense fibrous capsule. Signs of invasion into the surrounding glandular tissue and vascular invasion (in the form of psammoma bodies) were determined. Thyroid metastases were found in one of 11 paratracheal lymph nodes (metastatic deposit size was 3 mm). Others thyroid nodules formed by medium-sized follicles lined with epithelium with signs of oncocytic metaplasia were detected. The nodules were encapsulated by dense fibrous tissue.

Final pathological diagnosis: papillary thyroid cancer, contralateral multifocal growth (3, 5, 15, 6, 2 mm) on the background of multinodular goiter with concomitant thyroiditis. Metastases to the paratracheal lymph nodes (1/11, size 3 mm). According to the 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: pT1bN1aM0, stage I, clinical group II.

The postoperative period was without complications. The patient was discharged 2 days after surgery without any symptoms of hypoparathyroidism and recurrent laryngeal nerve injury. The patient was prescribed treatment with radioactive iodine (¹³¹I) at a dose of 150 mCi and thyroxine (150 mcg) with monitoring of the TSH level. Six months after surgery, the patient underwent computed tomography, ultrasound examination, and blood tests, including thyroglobulin and antithyroglobulin antibodies, — no signs of recurrence were detected.

Discussion

A review of the literature indicates an increased incidence of PTC, attributed to advancements and wider accessibility of imaging technologies. However, in general, the prognosis for PTC is favorable [1]. PTC is the most common type of thyroid cancer, accounting for approximately 70–80 % [2]. Lymphogenic spread of PTC is one of the ways of metastasis, the frequency of which can reach 40–90 % [3]. It usually occurs through the abundant lymphatic networks of the thyroid gland. Pathological examination of metastatic cases reveals signs of vascular invasion at the tumor periphery. The likelihood of a tumor spreading increases with its size [4].

Psamoma bodies are usually associated with classic papillary thyroid carcinoma in 25 % of cases and are found in various subtypes of PTC. Their presence is considered a reliable diagnostic marker for PTC and correlates with aggressive tumor behavior such as multifocality, extra-thyroidal invasion, and lymph node metastasis, but does not correlate with patient age, gender, or tumor size [5].

Multifocal papillary thyroid carcinoma should be distinguished from PTC with internal spread and poorly differentiated papillary carcinoma. Multifocal thyroid carcinoma is characterized by multiple carcinomas with extra-organic invasion, lymphatic metastases and recurrences [6]. The aggressiveness of PTC with multifocal growth is higher compared to single tumor lesions. The incidence of multifocal thyroid carcinoma growth varies and ranges from 18–87 % [7], and the frequency of lymphatic metastases reaches 60 % of cases. Many scientists suggest multifocal PTC develops from discrete clones with irrelevant genetic backgrounds [8]. In addition, disseminated tumor lesions usually occur as microcarcinomas less than 1 cm in size [9].

Clinical statistics reflect a higher incidence of MTC in combination with Hashimoto's thyroiditis and hereditary thyroid cancer [10]. Hashimoto's thyroiditis involves all thyroid parenchyma, resulting in diffuse cell destruction and elevated TSH levels, which can stimulate the proliferation of thyroid gland cells. Malignant tumors that develop on the background of diffuse lesions are similar to each other and have no direct connection [11].

Poorly differentiated thyroid cancer often occurs as a combination of areas of different histological structures in different proportions. The tumor cells disseminate through the lymphatic vessels and do not have the characteristics of PTC, which are typical for thyroid follicles.

Internally spreading PTC is a distinct subtype characterized by smaller lesions, detectable only through microscopic examination [12]. Pathological examination reveals tumor nodules surrounded by several radial "cancer nests". The number of small nodules and the degree of their accumulation decrease with distance from large nodules, indicating the internal spread of thyroid cancer [13].

While it is easy to make a preoperative diagnosis of PTC, the form of PTC is difficult to distinguish. Ultrasound examination is the most effective method of visualizing thyroid diseases [14]. The following ultrasound features of thyroid nodules are considered suspicious for malignancy: decreased echogenicity, irregular shape, unclear borders, and small calcifications. According to the analysis of clinical data, when any three of the above signs are detected in the nodule, more than 90 % of the literature indicates its malignant nature [15].

FNAB under ultrasound control is the most effective diagnostic method during the perioperative period if thyroid cancer is suspected, metastases to the lymph nodes are detected, and when determining the extent of surgical intervention. Studies show high diagnostic accuracy of FNAB in PTC. Cytological analysis of aspirates of the thyroid nodules revealed papillary structures of follicular epithelial cells with pronounced nuclear grooves and clear chromatin [16].

In some cases, ultrasound may be insensitive to small foci of carcinoma. Thus, for the diagnosis of PTC, it is important to combine several diagnostic methods based on the correct assessment of the spread of the primary nodule, signs of invasion and

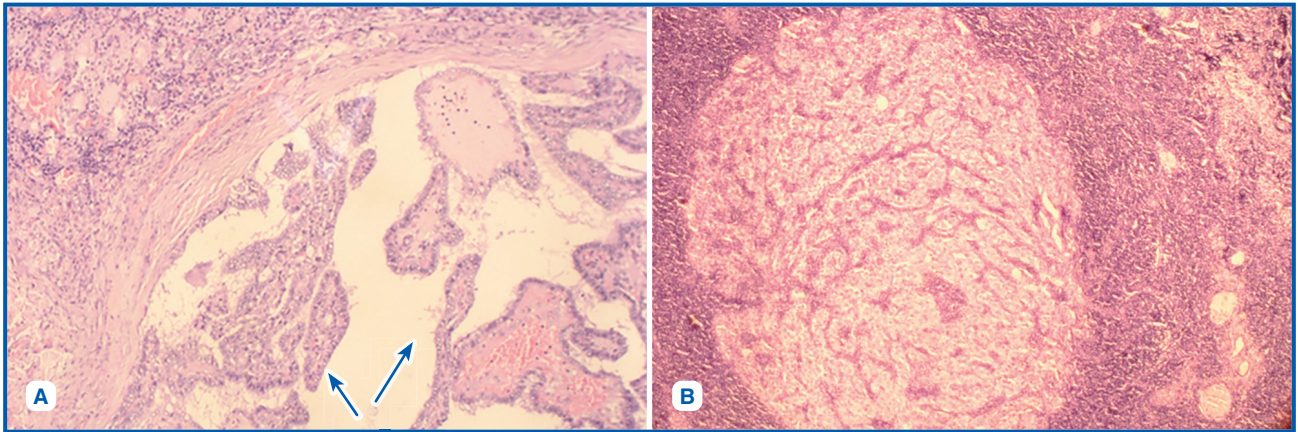


Figure 1. A — histological features of papillary thyroid carcinoma (papillary structures are indicated by blue arrows), B — metastasis of papillary thyroid cancer to the lymph node H & E, objective 20x

metastasis to the neck lymph nodes. Computed tomography is a useful adjunct to ultrasound to evaluate invasion into adjacent tissues and involvement of the cervical lymph nodes [17].

Multifocal carcinoma is a risk factor for lymphatic metastasis (both central and lateral) [18]. In addition, recurrence in multifocal thyroid cancer develops more frequently [19]. The presence of multifocality is considered as an unfavorable sign, implying deterioration of the tumor condition, poorer therapeutic effect and prognosis [20] compared to unifocal disease [21]. The extent of surgical treatment for multifocal thyroid carcinoma is no different from that for the intradisminated form [22].

According to many studies, metastases to the cervical lymph nodes are the main cause of local recurrence of thyroid cancer [23]. Studies have shown that reoperation for recurrent PTC can significantly increase complications, which will affect the patient's quality of life. Therefore, treatment of the cervical lymph nodes during primary surgery is important for the prognosis of patients with PTC [24]. Surgical extent is determined by the results of preoperative examination and histological confirmation of PTC. To exclude lymphatic metastases, functional dissection of the lymph nodes should also be performed [25]. After effective radionuclide scanning and hormone replacement therapy, the prognosis for thyroid cancer is usually favorable [26].

Conclusions

The natural evolution and specific clinical significance of multifocal PTC remain controversial. The presented clinical case summarizes its clinical and pathological features. The most characteristic type of PTC structure is papillary, although it's usually mixed. In approximately one third of the foci in our patient, the tumors had mostly papillary growth pattern, while another two thirds were of predominantly follicular and solid nature. Regardless of the type of tumor growth, nuclear signs of atypia characteristic of PTC were found in follicular epithelial cells. As in other literature data, the described case of multifocal PTC is associated with metastasis to the lymph nodes, which confirms higher cumulative risks of disease progression. Accordingly, a more aggressive treatment strategy is recommended for multifocal PTC. Based on the American Thyroid Association (ATA) recommendations, risk factors for metastasis and recurrence (older/younger age, larger tumor size, multifocality, extra-thyroidal invasion, and regional lymph node metastases) should be

carefully considered before prophylactic neck dissection. It is noteworthy that multifocal PTC is classified into the intermediate- and high-risk groups. Additionally, recent ATA guidelines do not recommend aggressive approaches to multifocal PTC such as postoperative radioiodine ablation, except for multifocal PTC larger than 1 cm. In the described clinical case, the size of one of the PTC foci was more than 1.5 cm.

In summary, this study showed that multifocal PTCs are prone to metastasis. Recurrences are usually observed during the first years of follow-up, but may be detected later. In this case, no relapse was noted within six months after surgery. Regular monitoring is important to detect recurrence. Personalized therapy and lifelong monitoring are recommended for patients with PTC.

References

1. Saravana-Bawan B, Amandeep Bajwa A, Paterson J, et al. Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: A meta-analysis. *Surgery*. 2020;167:46-55. doi: 10.1016/j.surg.2019.03.040.
2. Likun Cui, Dongdong Feng, Chaofan Zhu, Qiuyu Li, Wenqing Li, Baoguo Liu M. Clinical outcomes of multifocal papillary thyroid cancer: A systematic review and meta-analysis. *Investigative Otolaryngology*. 2022 Jun 21.
3. Li D, Li J, Zhou J, Xiao Q, Gao H. Metastatic papillary thyroid carcinoma with no primary tumor in the thyroid gland: a case report and review of literature. *Transl Cancer Res*. 2022;11(1):299-305.
4. Shin CH, Roh JL, Song DE, et al. Prognostic value of tumor size and minimal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Am J Surg*. 2020;220:925-931.
5. Ferreira LB, Gimba E, Vinagre J. Molecular aspects of thyroid calcification. *Int J Mol Sci*. 2020;21:7718.
6. Zhang T, He L, Wang Z, et al. The differences between multifocal and unifocal papillary thyroid carcinoma in unilateral lobe: a meta-analysis. *Front Oncol*. 2021;11:657237.
7. Shaha AR, Poorten VV, Tuttle RM. Multifocality in papillary thyroid carcinoma — an unresolved controversy. *Eur J Surg Oncol*. 2020;46:1777-1778.
8. Yang D, Denny SK, Greenside PG, et al. Intertumoral heterogeneity in SCLC is influenced by the cell type of origin. *Cancer Discov*. 2018;8:1316-1331.
9. Siddiqui S, White MG, Antic T, et al. Clinical and pathologic predictors of lymph node metastasis and recurrence in papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*. 2016;26:807-815.

10. Hu X, Wang X, Liang Y, et al. Cancer risk in Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:937871.
11. Tam AA, Ozdemir D, Cuhaci N, et al. Association of multifocality, tumor number, and total tumor diameter with clinicopathological features in papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2016;53:774-783.
12. Hui Jin, Huanhuan Yan, Huamei Tang, Miao Zheng, Chaojie Wu, Jun Liu. Internal Spreading of Papillary Thyroid Carcinoma: A Case Report and Systemic Review. *Case Reports in Endocrinology*. 2018. Article ID 7618456. 5 p.
13. Baloch ZW, Livolsi VA. Histopathology of the thyroid gland. In: Braverman LE, Cooper DS, eds. *Werner & Ingbar's The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. 11th ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2021. 332-51.
14. Ha EJ, Na DG, Moon W-J, Lee YH, Choi N. Correction to: Diagnostic performance of ultrasound-based risk-stratification systems for thyroid nodules: comparison of the 2015 American Thyroid Association Guidelines with the 2016 Korean Thyroid Association/Korean Society of Thyroid Radiology and 2017 American College of Radiology Guidelines. *Thyroid*. 2018;28:1532-1537. doi: 10.1089/thy.2018.0094.
15. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid Cancer: A Review. *JAMA*. 2024;331(5):425-435. doi: 10.1001/jama.2023.26348.
16. Sturgeon C, Elaraj D, Yang A. Management of Differentiated Thyroid Cancer. *Cham: Springer*; 2017. Clinical presentation and diagnosis of papillary thyroid cancer. 79-91.
17. Cavaco D, Martin AF, Cabrera F. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: outcomes of 33 cases. *Eur Thyroid J*. 2022;19(11e):210020.
18. Xu Y, Xu L, Wang J. Clinical predictors of lymph node metastasis and survival rate in papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 3607 patients at a single institution. *J Surg Res*. 2018;221:128-134.
19. Woo J, Kim H, Kwon H. Impact of multifocality on the recurrence of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Med*. 2021;10:5144.
20. Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. Multifocality as a prognostic factor in thyroid cancer: a meta-analysis. *Int J Surg*. 2018;50:121-125.
21. Gui CY, Qiu SL, Peng ZH, Wang M. Clinical and pathologic predictors of central lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective cohort study. *J Endocrinol Invest*. 2018;41:403-409.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN guidelines — head and neck cancers (version 2.2023)*.
23. Choi WR, Roh JL, Gong G, et al. Multifocality of papillary thyroid carcinoma as a risk factor for disease recurrence. *Oral Oncol*. 2019;94:106-110.
24. Wang TS, Sosa JA. Thyroid surgery for differentiated thyroid cancer — recent advances and future directions. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14:670-683.
25. Jiang LH, Yin KX, Wen QL, Chen C, Ge MH, Tan Z. Predictive risk-scoring model for central lymph node metastasis and predictors of recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Sci Rep*. 2020;10:710.
26. Póvoa AA, Teixeira E, Bella-Cueto MR, et al. Clinicopathological features as prognostic predictors of poor outcome in papillary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):20201029.

Received 10.11.2024

Revised 21.12.2024

Accepted 04.01.2025 ■

Information about authors

Serhii Sheptukha, PhD in Medicine, State Scientific Institution "Center of Innovative Healthcare Technologies" of the State Management of Affairs, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-5553-5377>
 Viktoriya Khoperiya, MD, DSc, PhD, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-1911-7984>
 Olena Mostiuk, PhD in Medicine, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0002-7486-762X>
 Valeria Kolotusha, Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0009-0002-4054-8057>

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' contributions. Serhii Sheptukha — formal analysis, visualization, writing original draft, review and editing; Viktoriya Khoperiya — conceptualization, data management, formal analysis, review and editing; Olena Mostiuk — writing original draft, statistical analyses, supervision, review and editing, critical revision of the manuscript, final approval; Valeria Kolotusha — formal analysis, visualization, preparation of slides, review and editing.

Шептуха С.¹, Хоперія В.^{1,2}, Мостюк О.², Колотуша В.²

¹ Державна наукова установа «Центр інноваційних технологій охорони здоров'я» Державного управління справами, м. Київ, Україна

² Київській національний університет імені Тараса Шевченка, м. Київ, Україна

Мультифокальна метастатична папілярна карцинома щитоподібної залози: клінічний випадок з оглядом літератури

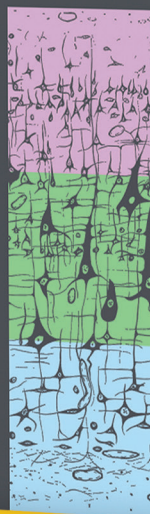
Резюме. Актуальність. Папілярна карцинома щитоподібної залози (ПКЩЗ) є найпоширенішою формою злоякісних пухлин цього органа, на яку припадає близько 1 % усіх вперше виявлених злоякісних новоутворень. Середній вік дебюту — 50 років, переважають пацієнти жіночої статі (3 : 1). У більшості випадків ПКЩЗ характеризується тривалим перебігом і сприятливим прогнозом, але іноді розвивається агресивне метастазування. Описано клінічний випадок мультифокальної ПКЩЗ із метастазами в регіонарні лімфатичні вузли. Наявність судинної, екстраорганної інвазії та метастазів зумовлює необхідність вибору більш агресивної тактики лікування й моніторингу. **Мета:** оцінити ефективність морфологічних методів діагностики, клініко-діагностичні особливості й результати лікування хворої на ПКЩЗ. **Матеріали та методи.** Проаналізовано історію хвороби, протокол операції, результати лабораторних, інструментальних, морфологічних досліджень 34-річної пацієнтки. **Результати.** За результатами тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ), у передопераційному періоді хворій діагностовано ПКЩЗ, виконано екстрафасціальну тиреоїдектомію з центральною та латеральною дисекцією. Під час патоморфологічного дослідження підтверджено діагноз мультифокальної ПКЩЗ з метастазами в лімфовузлі на фоні хронічного тиреоїдиту. У післяопераційному періоді хворій проведено абляцію йодом-131. **Висновки.** ТАПБ із цитологічним аналізом у передопераційному періоді має велике значення для встановлення діагнозу раку щитоподібної залози й визначення обсягу оперативного втручання. Вирішальною у виборі подальшої радіоїодотерапії є оптимальна тактика хірургічного лікування.

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози; метастази в лімфатичні вузли; тиреоїдектомія; клініко-патологічні особливості; клінічний випадок

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ

ТОПІЧНА ДІАГНОСТИКА ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"



Топічна діагностика — альфа і омега неврологічної науки, це універсальний ключ до успішної роботи кожного фахівця у цій надскладній галузі знань.

AKSIMED.UA



(044) 390-0055

О. СІДЕЛКОВСЬКИЙ, О. ОВСЯННИКОВ,
В. МАРУСІЧЕНКО, М. САВЧУК



ДІАГНОСТИЧНІ ШКАЛИ І ТЕСТИ

В НЕВРОЛОГІЇ, НЕЙРОХІРУРГІЇ
І НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЇ

КЛІНІКА СУЧАСНОЇ
НЕВРОЛОГІЇ "АКСІМЕД"

**ДРУГЕ
ВИДАННЯ**

ДРУГЕ ВИДАННЯ, ДОПОВНЕНО
ТА ПЕРЕРОБЛЕНО. **ВЖЕ У ПРОДАЖУ!**

AKSIMED.UA



(044) 390-0055