

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ ДУ "ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН ім. В.П. Комісаренка НАМН УКРАЇНИ"

ISSN 1680-1466

eISSN 2524-0439

Індекс 74172

Ендокринологія

E N D O K R Y N O L O G I A



ТОМ 28

№4

2023

Докучає біль у спині? ДІЙ НА ПРИЧИНУ!



Комбінація вітамінів В1, В6 і В12 впливає як на нейропатичні, так і на ноцицептивні компоненти болю в спині.^{1,2}

Вітамін В1 – забезпечує енергією нервові клітини та діє як специфічний антиоксидант³

Вітамін В6 – бере участь у синтезі ключових нейромедіаторів (серотонін, дофамін та ГАМК)³

- **антиноцицептивна дія**
- **антиоксидантна дія**
- **протизапальна дія**
- **нейропротекторна дія**

Вітамін В12 – чинить анальгезуючу дію і бере участь у синтезі мієлінової оболонки^{3,4}

1. Nava-Mesa MO, Aispuru Lanche GR. Role of B vitamins, thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in back pain and other musculoskeletal conditions: a narrative review. *Semergen*. 2021 Nov-Dec;47(8):551-562. 2. Paez-Hurtado AM, Calderon-Ospina CA, Nava-Mesa MO. Mechanisms of action of vitamin B1 (thiamine), B6 (pyridoxine), and B12 (cobalamin) in pain: a narrative review *Nutr Neurosci*. 2022 Feb 14:1-19. 3. Calderón-Ospina, C. A., & Nava-Mesa, M. O. (2020). B Vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS neuroscience & therapeutics*, 26(1), 5–13. 4. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P, Brancato G, Letizia G. Vitamin B12 in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Rev Med Pharmacy*. Sci. 2000 May-Jun;4(3):53-8

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® ампули. Фармакотерапевтична група. Препарати вітаміну В₁ у комбінації з вітаміном В₆ та/або вітаміном В₁₂. **Склад.** 1 мл розчину містить тіаміну гідрохлориду 50 мг, піридоксину гідрохлориду 50 мг, ціанокобаламіну 500 мкг, лідокаїну 10 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Показання.** Системні неврологічні захворювання, спричинені встановленим дефіцитом вітамінів В₁, В₆ і В₁₂, якщо вони не можуть бути усунені дієтичним харчуванням. **Противпоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату; гостре порушення серцевої провідності; гостра форма декомпенсованої серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.** По 2 мл, глибоко внутрішньом'язово, 1 раз на добу в період загострення, потім 2 мл 2–3 рази на тиждень. Курс лікування триває не менше 1 місяця. **Побічні ефекти.** Довготривале застосування (понад 6–12 місяців) у дозах понад 50 мг вітаміну В₆ щоденно може призвести до периферичної сенсорної нейропатії, нервового збудження, нездужання, запаморочення, головного болю. **З боку травного тракту:** шлунково-кишкові розлади, у тому числі нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. **З боку імунної системи:** реакції гіперчутливості (шкірні висипання, порушення дихання, анафілактичний шок, набряк Квінке), підвищена пітливість. **З боку шкіри:** свербіж, кропив'янка, вугрові висипання; вкрай рідко — генералізований екзfolіативний дерматит, ангіоневротичний набряк. **Категорія відпуску.** За рецептом. Р.П. № UA/8049/02/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. **Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.** Матеріал призначений виключно для працівників охорони здоров'я. **Перед використанням препаратів обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування.**

Представництво компанії «Вьорваг Фарма ГмбХ і Ко.КГ», Німеччина: 04112, м. Київ, вул. Дегтярівська, 62. E-mail: info@woerwagpharma.ua, www.woerwagpharma.ua

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

УДК 612.43/.45:616.43/.45-06-08-084-089.87:616.379-008.64-036.22-053.2.7:312.2:002

2023

ТОМ 28, № 4

VOLUME 28, No. 4

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year

Scopus Google
Scholar

INDEX COPERNICUS
INTERNATIONAL



OAJI Open Academic
.net Journals Index

ICJ JOURNALS
MASTER LIST

Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

Ендокринологія

2023 Том 28, №4

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»
Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008
Наказом Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки)

Наказом Міністерства освіти і науки України від 24.09.2020 р. № 1188 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (біологічні науки)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

ТРОНЬКО М.Д. [головний редактор]
ОРЛЕНКО В.Л., СОКОЛОВА Л.К. [заступники головного редактора з клінічної ендокринології]
КОВЗУН О.І. [заступник головного редактора з експериментальної ендокринології]
ПАСТЕР І.П. [відповідальний редактор]
Богданова Т.І., Болгов М.Ю., Большова О.В., Власенко М.В., Гуда Б.Б., Зінич О.В., Караченцев Ю.І., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Місюра К.В., Попова В.В., Пушкарєв В.М., Резніков О.Г., Скрипник Н.В., Спринчук Н.А., Товкай О.А., Урбанович А.М., Халангот М.Д., Dagogo-Jack S. (Сполучені Штати Америки), Yamashita S. (Японія)

АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна
тел.: (044) 430-36-94, факс: (044) 428-19-96
E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

Повнотекстову версію журналу представлено на сайті
<http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439

Електронні копії опублікованих статей передаються до Національної бібліотеки ім. В.В. Вернадського для вільного доступу в режимі on-line

Затверджено до друку Вченою радою Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка Національної академії медичних наук України» від 28.11.2023 (протокол № 7)

Редакція не завжди поділяє думки авторів статей. Відповідальність за достовірність, добір та викладення фактів у статтях несуть автори.

Правову відповідальність за розміщення, зміст, достовірність та графічне відтворення рекламно-інформаційних матеріалів про лікарські засоби чи пристрої несе виробник, дистриб'ютор або інша структура, яка надала відповідні матеріали.

Передрук та інше відтворення в будь-якій формі в цілому або частково статей, ілюстрацій та інших матеріалів дозволено тільки згідно з попередньою письмовою згодою редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищено.

Видавець: ТОВ «Видавничий дім Медкнига», www.medknyha.com.ua
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи в державний реєстр видавців видавничої продукції ДК № 5123 від 10.06.2016
Керівник проекту — О.П. Влас, тел. (066) 785-11-56
Відділ маркетингу — Т.Г. Овчаренко, тел (066) 753-81-78, (067) 847-85-05
Адреса: вул. Кирилівська, 160, м. Київ, 04124, Україна
Тел.: (044) 587-81-07

Підписано до друку 28.11.2023 р. Наклад 4000 прим.
Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. № 199

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин

ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2023

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2023

ENDOKRYNOLOGIA

2023 Volume 28, No.4

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4

Founder: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»
Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 02.07.2020 N 886, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (medical sciences)
According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 24.09.2020 N 1188, the journal is entered into the List of specific scientific publishings of Ukraine (biological sciences)

EDITORIAL BOARD:

TRONKO M.D. [editor-in-chief]
ORLENKO V.L., SOKOLOVA L.K. [deputy editors of the clinical endocrinology]
KOVZUN O.I. [deputy editor of the experimental endocrinology]
PASTEUR I.P. [executive editor]
Bogdanova T.I., Bolgov M.Yu., Bolshova O.V., Guda B.B., Karachentsev Yu.I., Khalangot M.D., Kravchenko V.I., Luchytskyy Ye.V., Misiura K.V., Popova V.V., Pushkarev V.M., Reznikov O.G., Skrypnyk N.V., Sprynchuk N.A., Tovkai O.A., Urbanovych A.M., Vlasenko M.V., Zynych O.V., Dagogo-Jack S. (United States of America), Yamashita S. (Japan)

EDITORIAL ADDRESS:

SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»,
Vyshgorodska str., 69, Kyiv, 04114, Ukraine
Tel.: +380 (44) 430-36-94, fax: +380 (44) 428-19-96
E-mail: endokrynologia.journal@gmail.com

Full text of the journal presented
on <http://www.endokrynologia.com.ua> eISSN 2524-0439

Electronic copies of the published articles are transmitted to the Vernadsky National Library of Ukraine for free access via Internet.

Approved for publication on the resolution of Scientific Council of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (28 November, 2023, Protocol N 7)

The editorial board is not always shares the author's opinion. The authors are responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the articles.

The manufacturer, distributor or other organization provided the relevant materials have legal responsibility for the publication, content, significance and graphic reproduction of advertising materials about drugs or devices.

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.

Publisher: «Publishing house MEDKNYHA» LLC, www.medknyha.com.ua
Publishing entity certificate DK № 5123 dated 10.06.2016
Project Manager — O.P. Vlas, tel. +38 (066) 785-11-56
Marketing Department — T.G. Ovcharenko, tel. +380 (66) 753-81-78, +380 (67) 847-85-05
Address: Kyrylivs'ka str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
Tel.: +380 (44) 587-81-07

For printing on 28.11.2023. Circulation 4000 copies.

Printer's sheet to 12, standard publisher's signature. Order № 199

© SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2023

© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2023

Айглімет

vildagliptin+metformin



- Вплив на декілька патофізіологічних механізмів¹
- Терапевтично оптимальна комбінація дозувань
- Надійний комплаєнс



Айгліп[®]

Vildagliptin

- Глюкозозалежна регуляція вуглеводного обміну²
- Мінімальний ризик гіпоглікемії³
- Протективний вплив на функцію β -клітин⁴



МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ

Склад. Діючі речовини: вільдагліптин, метформін гідрохлорид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Код АТХ A10B D08. **Показання.** Айглімет показаний для лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу: дорослих пацієнтів, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральним прийомом метформіну як монопрепарату у максимально переносимих дозах, або у пацієнтів, які вже отримували лікування комбінацією вільдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів; у комбінації зі сульфонілсечовиною (трикомпонентна комбінована терапія) як додатковий до дієти та вправ засіб при лікуванні пацієнтів, стан яких не контролюється належним чином при застосуванні метформіну та сульфонілсечовини; для проведення трикомпонентної комбінованої терапії з інсуліном як додатковий до дієти та вправ засіб для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні пацієнтів, у яких застосування стабільної дози інсуліну та метформіну як монотерапії не забезпечує належного контролю рівня глюкози. **Противопоказання.** Підвищена чутливість до вільдагліптину, або метформіну гідрохлориду, або до будь-яких інших компонентів препарату. Діти. Айглімет не рекомендується застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Більшість випадків були легкими та зникли при продовженні застосування вільдагліптину та метформіну, повний перелік побічних дій можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Айглімет не замінює інсулін для інсулінозалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом I типу. **Умови зберігання.** Даний лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Упаковка. По 7 таблеток у блистері, по 4 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/18279/01/01 (наказ МОЗ України від 04 вересня 2020 р. № 2032), **Р.П.** № UA/18310/01/01 (наказ МОЗ України від 17 вересня 2020 р. № 2119). **Виробник.** АТ «Фармак» (первинне та вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk форми-виробника «Оман Фармацевтикал Продактс Компані ЛП», Оман).

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айглімет.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІП

Склад: діюча речовина: вільдагліптин; 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма:** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом типу II. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з: метформіном, сульфонілсечовиною, тіазоліндіоном, у складі потрійної пероральної терапії в комбінації з: сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Противопоказання.** Відома гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліп не рекомендується. **Спосіб застосування та дози** рекомендована добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом типу I або діабетичним кетоацидозом. Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з помірними або тяжкими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ХНЗС на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки Айгліп не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню норму. Контроль рівнів ферментів печінки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері. По 3 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/17556/01/01, від «12» серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від «12» серпня 2019 р. №1772.). **Виробник.** АТ «Фармак».

2. El-Ouaghli A, Rehring E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Nov;92(11):4165-71. doi: 10.1210/nc.2006-1932.3. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 1148—1155. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A. et al. Eff. of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1047—1056. 4. Eur J Pharmacol. 2011 Jan 15;650(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.062. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaroy A1, Voelker F, Merriam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burkey BF.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препаратів. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМО/06/2021/АЙМ/АЙГ/ДМ/001

АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86
e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua

Фармак

АЙЛАР®

ІНСУЛІН ГЛАРГІН

КОНТРОЛЬ ГЛІКЕМІЇ ЗА СУЧАСНИМИ БІОТЕХНОЛОГІЯМИ



- ✓ біосиміляр оригінального лікарського засобу¹
- ✓ використовується в схемах інсулінотерапії для лікування ЦД у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років²
- ✓ 5 років застосування на фармацевтичному ринку України³

Витяг з інструкції для медичного застосування лікарського засобу Айлар® (Ilgar®):

Склад: діюча речовина: інсулін гларгін. Лікарська форма: Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група:** Інсуліни та аналогі тривалої дії для ін'єкцій. Код АТХ А10А Е04. **Показання:** Лікування цукрового діабету у дорослих, підлітків та дітей віком від 2 років. **Противоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини, що входить до складу лікарського засобу. **Застосування у період вагітності та годування груддю.** Препарат Айлар® можна призначати під час вагітності, якщо у цьому є потреба. Жодних метаболічних ефектів, спричинених проникненням інсуліну гларгіну в організм новонародженого/немовля із грудним молоком, не очікується. **Діти.** Застосовується дітям віком від 2 років. **Побічні реакції:** Гіпоглікемія, як правило, є найчастішою побічною реакцією, що спостерігається під час інсулінотерапії. Вона виникає тоді, коли доза введеного інсуліну набагато перевищує потребу у ньому. Як і при застосуванні будь-яких інших препаратів інсуліну, у місці ін'єкційного введення можуть виникати розлади шкіри та підшкірної клітковини – ліподистрофія та амілоїдоз шкіри, внаслідок чого швидкість всмоктування інсуліну у місці ін'єкції зменшується. Постійна зміна місця ін'єкції в межах ділянки ін'єкції може допомогти зменшити або запобігти цим реакціям. **Особливості застосування.** Айлар® не є препаратом вибору для лікування діабетичного кетоацидозу. Замість нього у таких випадках рекомендується внутрішньовенне введення звичайного (регуляр) інсуліну. Якщо у результаті лікування не вдається досягти достатнього контролю рівня глюкози або спостерігається тенденція до збільшення епізодів гіпо- чи гіперглікемії, перед тим як змінювати дозування препарату, слід перевірити, чи дотримується хворий рекомендацій щодо режиму лікування, місця введення препарату, належної техніки ін'єкційного введення, а також оцінити інші важливі фактори, які впливають на ефективність лікування. Перед використанням шприць-ручки слід уважно прочитати інструкцію з її застосування. Айлар® потрібно використовувати відповідно до інструкції. Докладну інформацію про особливості

застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®. **Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці! **Невідкриті картриджі.** Зберігати при температурі від +2 °С до +8 °С (у холодильнику). Не заморозувати! **Умови зберігання див. у розділі «Термін придатності».** **Упаковка.** По 3 мл у картриджі. По 5 картриджів у блістері, по 1 блістеру в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біокон Байолоджикс Лімітед, Biocon Biologics Limited, АТ «Фармак». Р.П. № UA\15749\01\01, наказ МОЗ України № 56, зміни внесені наказом МОЗ України № 1053 від 20.06.2022 р. Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування дивіться в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Айлар®.

1. Оригінальним лікарським засобом є Лантус, ТОВ «Санофі-Авентіс Україна». 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айлар® (Ilgar®). 3. За даними PROXIMA RESEARCH 2023 UKR/ПРОМО/04/2023/АЙЛ/Л/001.

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.

Тел.: +38 (044) 496-87-87;

е-mail: info@farmak.ua;

веб-сайт: www.farmak.ua



ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 311 Діагностика депресивного синдрому у хворих на цукровий діабет за даними різних шкал опитування та можливість її покращення

Ткач С.М.

- 321 Ефективність радіоїоддіагностики в післяопераційному веденні пацієнтів із високодиференційованими карциномами щитоподібної залози

*Болгов М.Ю., Таращенко Ю.М., Тимків А.В.,
Комісаренко І.І., Гулеватий С.В.*

- 327 Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією ендокринного генезу

*Радченко О.М., Урбанович А.М., Комариця О.Й.,
Сяська Л.В., Боровець М.О.*

- 335 Застосування екстракту трави квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.) як компонента комплексної терапії цукрового діабету

*Соколова Л.К., Бельчіна Ю.Б., Цимбал Т.С.,
Червякова С.А., Тронько М.Д.*

ОГЛЯДИ

- 341 Оксидативний стрес – обов'язковий учасник патогенезу стрес-індукованих розладів репродукції

Резніков О.Г.

ORIGINAL PAPERS

- 311 Diagnoses of depressive syndrome in patients with diabetes mellitus according to different survey scales and possibility of its improvement

Tkach S.M.

- 321 Efficiency of radioiodine diagnostics scan in postoperative follow-up patients with well differentiated thyroid cancer

*Bolgov M.Yu., Tarashchenko Yu.M., Tymkiv A.V.,
Komisarenko I.I., Gulevatij S.V.*

- 327 Steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction of endocrine genesis

*Radchenko O.M., Urbanovych A.M., Komarytsya O.Y.,
Syaska L.V., Borovets M.O.*

- 335 Application of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) herb extract as a component of complex therapy for diabetes mellitus

*Sokolova L.K., Belchina Yu.B., Tsymbal T.S.,
Chervyakova S.A., Tronko M.D.*

REVIEW

- 341 Oxidative stress as a mandatory participant in the pathogenesis of stress-induced reproductive disorders

Reznikov A.G.

Зміст / Table of contents

349 Роль брадикініну в розвитку COVID-19 та інших захворювань

*Пушкарьов В.М., Ковзун О.І., Левчук Н.І.,
Пушкарьов В.В., Соколова Л.К., Тронько М.Д.*

363 Синдром ектопічної АКТГ (огляд літератури та випадок із практики)

*Гуда Б.Б., Тарашченко Ю.М., Комісаренко І.І.,
Остафійчук М.В.*

377 Посттравматичний стресовий розлад, метаболічний синдром і вегетативна нервова система

*Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Сергієнко Л.М.,
Сергієнко О.О.*

393 Клінічна значущість компонентів метаболічного синдрому в жінок фертильного віку з різними порушеннями репродуктивної функції

*Власенко М.В., Крохмалюк О.К., Хмельнівська Г.В.,
Крохмалюк К.В.*

349 The role of bradykinin in the development of COVID-19 and other diseases

*Pushkarev V.M., Kovzun O.I., Levchuk N.I.,
Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Tronko M.D.*

363 Ectopic ACTH syndrome (literature review and case from practice)

*Guda B.B., Tarashchenko Yu.M., Komisarenko I.I.,
Ostafiichuk M.V.*

377 Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system

*Serhiyenko V.A., Segin V.B., Serhiyenko L.M.,
Serhiyenko A.A.*

393 Clinical significance of components of metabolic syndrome in women of fertile age with different reproductive function disorders

*Vlasenko M.V., Krokhmalyuk O.K., Khmelnivska H.V.,
Krokhmalyuk K.V.*

ТИЖНЕВИЙ курс D₃ в КАПСУЛІ



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Скорочена інструкція ВІДЕЇН (VIDEYIN)

Склад: діюча речовина: холекальциферол; 1 капсула містить холекальциферолу 500 мкг (вітаміну D₃ — 20000 МО). **Лікарська форма.** Капсули м'які.
Фармакотерапевтична група. Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Холекальциферол. Код АТХ А11С С05. **Показання:** для лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; для профілактики дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D; **Противпоказання:** підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, гіперкальціємія; гіперкальціурія; гіпервітаміноз D; псевдогіпопаратиреоз (потреба у вітаміні D може бути нижча, ніж у період нормальної чутливості до вітаміну, з ризиком тривалого передозування); нефролітаз (сечокам'яна хвороба); ниркова недостатність; саркоїдоз; туберкульоз; додатковий прийом вітаміну D (може призвести до передозування). **Спосіб застосування та дози:** Початкове лікування дефіциту вітаміну D: 40000 МО на тиждень (6–12 тижнів). Лікування дефіциту вітаміну D та підтримка його рівня: від 60000 до 120000 МО на місяць (до 6 місяців). Профілактика дефіциту вітаміну D: 20000–40000 МО на місяць у поєднанні з препаратом кальцію, якщо це є потрібним. **Діти.** Не рекомендується застосування лікарського засобу дітям та підліткам (віком до 18 років). **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаківці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 капсул у блістері; по 2 блістери в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Відеїн - РП МОЗ України № UA/18050/01/01, UA/18050/01/02, UA/18050/01/03, від 23.04.2020; № UA/18050/01/04 від 15.08.2023. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Відеїн-КВ - ТУ У 10.8-35251822-017:2020.

РАЦІОНАЛЬНІ КРОКИ ДЛЯ КОМПЕНСАЦІЇ ЦД 2*



метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг

КОМБІНАЦІЯ
МЕТФОРМІНУ ТА ГЛІМЕПІРИДУ

*Standards of Medical Care in Diabetes—2022

Глімерія-М - Р.П. МОЗ України № UA/19539/01/01 від 18.07.2022. Метафора - Р.П. МОЗ України № UA/18164/01/03 від 26.06.2020.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

ГЛІМЕРІЯ-М® (GLIMERIYA-M) Склад: діючі речовини: метформін, глімепірид; 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, глімепіриду 2 мг; Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою. Основні фізико-хімічні властивості: таблетки продовгуватої форми з двоопуклою поверхнею, вкриті оболонкою білого або майже білого кольору. Фармакотерапевтична група. Антидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемізуючих препаратів. Метформін і сульфонаміди. Код АТХ A10B D02. Клінічні характеристики. Показання. Як доповнення до дієти та фізичних вправ для хворих на інсулінонезалежний цукровий діабет (II типу): • якщо монотерапія глімепіридом або метформіном не забезпечує належного рівня глікемічного контролю; • у разі заміни комбінованої терапії глімепіридом та метформіном. Протипоказання. • Інсулінозалежний цукровий діабет I типу (наприклад, цукровий діабет з кетонемією в анамнезі), діабетична кетонемія, діабетична кома та прекома, гострий або хронічний метаболічний ацидоз. • Гперчутливість до будь-якої з допоміжних речовин, що входять до складу лікарського засобу, або сульфонілсечовини, сульфаніламідів або бігуанідів. • Печінкова недостатність, тяжкі порушення функції печінки, перебування на гемодіалізі (дотепер немає досвіду застосування препарату у таких випадках). У разі тяжких розладів функції печінки та нирок для досягнення належного контролю над рівнем цукру в крові пацієнта необхідно перевести на інсулін. • Вагітність; вірогідна вагітність; період годування груддю. • Схильність до розвитку лактоацидозу, випадки лактоацидозу в анамнезі, ниркова недостатність або порушення функції нирок (про що свідчить, наприклад, показник креатиніну в плазмі крові 1,5 мг/дл у чоловіків та 1,4 мг/дл у жінок або порушення кліренсу креатиніну), що також може бути спричинено такими станами, як серцево-судинний колапс (шок), гострий інфаркт міокарда та септицемія. • Тяжка ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) • 30 мл/хв). • Тяжкі інфекції. • Застійна серцева недостатність, що вимагає медикаментозного лікування, та нещодавно перенесений інфаркт міокарда, тяжка серцево-судинна недостатність або порушення дихання. Спосіб застосування та дози. Лікування рекомендується починати з найменшої ефективної дози та збільшувати дозу з урахуванням препаратів, які наразі отримує пацієнт, а також залежно від рівня глюкози в крові пацієнта. Початкова доза препарату у дослідженні становила 2 мг глімепіриду/500 мг метформіну, яка поступово збільшувалася до 8 мг глімепіриду/2000 мг метформіну, залежно від результатів контролю рівня цукру у крові. Хоча при монотерапії глімепіридом додаткові ефекти зазвичай були мінімальними, коли препарат застосовувався у дозах 4 мг на добу або вище, у деяких пацієнтів спостерігалося поліпшення метаболічного контролю при збільшенні дози до 6 мг (або 8 мг). Препарат застосовують виключно дорослим пацієнтам. Препарат слід застосовувати 1 або 2 рази на добу до або під час вживання їжі. Діти. Безпека та ефективність застосування препарату дітям не встановлені. Дослідження з вивчення лікування препаратом інсулінонезалежного діабету дорослого типу у молодих не проводилися. Термін придатності. 2 роки. Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у паці. Категорія відпуску. За рецептом. **МЕТАФОРА®** Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 500 мг, 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 850 мг; 1 таблетка містить метформіну гідрохлорид 1000 мг. Показання. Цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла; Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад, лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв); печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкогалізм. Максимальна рекомендована доза становить 3000 мг на добу, розподілена на 3 прийоми. Побічні реакції. Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. Термін придатності. 2 роки. Категорія відпуску. За рецептом. **Виробник.** АТ «КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД». Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності. 04073, Україна, м. Київ, вул. Копилівська, 38. Web-сайт: www.vitamin.com.ua



КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.311

Діагностика депресивного синдрому у хворих на цукровий діабет за даними різних шкал опитування та можливість її покращення

С.М. Ткач

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Депресивний синдром (ДС) спостерігається вдвічі частіше у хворих на цукровий діабет (ЦД), ніж у популяції та особливо часто – у стаціонарних хворих з ускладненим перебігом хвороби. Аналогічно частіше ДС зустрічається у хворих з іншою важкою соматичною патологією – після перенесеного інфаркту міокарда і з онкологічними захворюваннями. Для визначення депресивних станів використовують різні опитувальники, які характеризуються високою релевантністю та специфічністю і запропоновані для використання в клінічній практиці з метою діагностики ДС. Однак досі залишається недостатньо вивченою діагностична цінність основних опитувальників у хворих на ЦД та можливості покращення діагностики ДС. Це питання стає особливо актуальним з огляду на важливість своєчасної діагностики ДС, який є одним із факторів, що впливає на перебіг ЦД та призводить до його декомпенсації. **Мета:** визначити поширеність ДС у стаціонарних хворих на ЦД за допомогою різних опитувальників, що використовуються для визначення депресії, та порівняти їх діагностичну цінність. **Матеріал і методи:** опитування з використанням найбільш уживаних у клінічній практиці шкали депресії Бека, опитувальника про стан здоров'я пацієнта-9 (PHQ-9) та шкали самооцінки депресії Занга проведено в 167 хворих на ЦД 1-го (ЦД1) та 2-го (ЦД2) типів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в діабетологічному відділенні клініки. **Результати.** Серед обстежених 167 хворих на ЦД середньої та тяжкої форми було 110 жінок та 57 чоловіків у віці від 18 до 82 років (середній вік $55,3 \pm 1,1$ року). Згідно з результатами опитування ДС спостерігався в 110 з них (65,9%) за шкалою Бека, та в 97 (58,1%) за опитувальником PHQ-9. У цій же групі осіб опитування за шкалою Занга виявило депресивні розлади лише у 24 хворих (14,4%). З урахуванням результатів двох шкал (PHQ-9 і Бека) ДС був виявлений у 124 хворих (74,3%). Це обумовлено тим, що ДС був діагностований одночасно за шкалами опитування PHQ-9 та Бека у 83 хворих (49,7%), а в решти ДС був виявлений за одним з опитувальників: у 27 (16,2%) за шкалою Бека та в 14 (8,4%) за шкалою PHQ-9. Усі хворі з ДС діагностованим за шкалою Занга мали підтвердження діагнозу як за шкалою PHQ-9, так і за шкалою Бека, і тому ці дані не впливали на загальну кількість випадків депресії. Зі 110 хворих із ДС, виявленим за опитувальником

Оригінальні дослідження

Бека, у більшості спостерігалися зміни легкого та помірного ступеня тяжкості – у 49 та 27 осіб відповідно, що становило загалом 69,1%. Серед решти хворих був діагностований ДС вираженого (26 осіб або 23,6%) та тяжкого (8 осіб або 7,3%) ступеня. Серед 97 хворих із ДС, визначеним за опитувальником PHQ-9, у 52 (53,6%) були знайдені мінімальні прояви депресії, у 28 (28,9%) – легка депресія, що становило 82,5%. Лише в 9 хворих (9,3%) виявлені ознаки вираженої депресії (середньої тяжкості) та у 8 (8,2%) – тяжкої. Із 24 хворих із ДС, виявленим за шкалою Занга, у 23 (95,8%) із них депресивні розлади мали легкий ступінь і в 1 (4,2%) хворого – помірний.

Висновки. Визначено, що ДС у госпіталізованих хворих на ЦД виявляється в 65,9% за опитувальником Бека, у 58,1% за опитувальником PHQ-9 та вірогідно нижче, у 14,4%, за шкалою Занга. Одночасне застосування двох опитувальників, PHQ-9 і Бека, дозволило діагностувати ДС у 74,3% хворих. Особливістю ДС у хворих на ЦД є те, що в переважній більшості випадків (69,1% та 82,5% за шкалами Бека та PHQ-9 відповідно) він мав мінімальний, легкий або помірний ступінь тяжкості. ДС у хворих на ЦД діагностується в середньому у 2 рази частіше в жінок, ніж у чоловіків. Найчастіше ДС є в жінок із ЦД2 старшої вікової категорії (60-75 років), у яких нерідко спостерігається тяжка форма депресії. Більшу та однакову діагностичну цінність мають опитування за шкалами Бека та PHQ-9, меншу – за шкалою Занга. Одночасне використання опитувальників Бека та PHQ-9 покращує якість діагностики ДС у хворих на ЦД. Висока частота ДС та її відомий негативний вплив на перебіг ЦД вказують на необхідність проведення обов'язкової діагностики та терапії депресії у хворих на ЦД.

Ключові слова: цукровий діабет, депресивний синдром, шкала депресії Бека, опитувальник PHQ-9, шкала самооцінки депресії Занга.

У хворих на ЦД депресія спостерігається у 22,8-71,2% випадків, що набагато більше, ніж у популяції [1, 2]. Важка соматична патологія призводить до збільшення хворих із депресією до 38,2% у хворих з онкологічною патологією і до 53,3% у хворих із серцево-судинними захворюваннями, негативно впливаючи на прогноз хвороби й тривалість життя [3-6].

Не виняток становлять тяжкі хворі з ускладненнями ЦД. Так, у госпіталізованих до діабетологічного стаціонару хворих, згідно з попередніми нашими дослідженнями, ДС спостерігався в 60,4% випадків [7].

Відомо, що досягнення компенсації ЦД залишається головною сучасною метою при лікуванні хворих у світі [8]. Важливість покращення психоемоційного стану у хворих на ЦД обумовлена не тільки погіршенням якості життя при депресії, але й погіршенням при цьому глікемічного контролю та перебігу ускладнень ЦД [9-11]. До того ж наявність депресії призводить до погіршення самоконтролю ЦД, швидшому прогресуванню ускладнень ЦД та підвищення ризику суїциду. Дослідження показують, що ЦД підвищує ризик самогубства в 1,6-3,6 рази порівняно із загальною популяцією, особливо у хворих на ЦД1 [12]. Тому важливою є рання діагностика ДС у хворих на ЦД та своєчасна її терапія.

Для діагностики та оцінки рівня депресивних розладів в клінічній практиці використовують різні шкали опитування, які характеризуються високою релевантністю, специфічністю та чутливістю. Найбільш відомі: опитувальник здоров'я пацієнта-9 (так званий опитувальник PHQ-9), опитувальник депресії Бека-II (шкала Бека), шкала самооцінки депресії Занга (шкала Занга) [13-15]. Однак досі залишається недостатньо вивченою діагностична цінність кожної з них у хворих на ЦД, як і потребують подальшого розвитку питання удосконалення діагностики депресії у хворих на ЦД.

Мета дослідження: визначити поширеність ДС у стаціонарних хворих із ЦД за допомогою різних опитувальників, що використовуються для визначення депресії та порівняти їх діагностичну цінність при оцінці психоемоційного стану.

Матеріал і методи

Проведене обстеження 167 хворих на ЦД середньої та тяжкої форми, 110 жінок та 57 чоловіків, у віці від 18 до 82 років (середній вік $55,3 \pm 1,1$ року), які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділенні діабетології клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Характеристика хворих наведена в **таблиці 1**.

Таблиця 1. Характеристика хворих на ЦД1 і ЦД2**Table 1.** Characteristics of patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and type 2 diabetes mellitus (T2DM)

Показники Parameters	ЦД DM	ЦД1 T1DM	ЦД2 T2DM
Кількість хворих, n Number of patients, n	167	47	120
Стать, чоловіки/жінки Gender, male/female	57/110	24/23	33/87
Вік, роки Age, years	55,3±1,1 (18-82)	36,1±1,3 (18-50)	62,8±0,7 (51-82)
Цукрознижувальна терапія, n Hypoglycemic therapy, n	167		
Інсулінотерапія, n Insulin therapy, n		47	
Комбінована цукрознижувальна терапія з інсуліном, n Combination hypoglycemic therapy with insulin, n			62
Пероральна цукрознижувальна терапія, n Oral hypoglycemic agents, n			58
Наявність ускладнень ЦД (мікроангіопатія, ретинопатія, нефропатія, нейропатія), n Presence of diabetic complications (microangiopathy, retinopathy, nephropathy, neuropathy), n	167	47	120

Серед обстежених 47 хворіли на ЦД1 та 120 – на ЦД2 з тривалістю хвороби від 4 міс до 33 років. Серед хворих на ЦД2 переважали жінки, у той час, як із ЦД1 їх кількість була майже однакова з чоловіками. Більшість пацієнтів знаходилися в стані декомпенсації (середній глікований гемоглобін становив $9,0\pm 0,2\%$). Усім хворим проводилася цукрознижувальна терапія препаратами інсуліну чи пероральними цукрознижувальними препаратами, або їх комбінацією. У всіх пацієнтів спостерігалися від одного до кількох ускладнень ЦД: мікроангіопатія, макроангіопатія нижніх кінцівок, нефропатія, ретинопатія, дистальна симетрична полінейропатія, катаракта очей.

У всіх хворих було проведено опитування на предмет виявлення ДС з одночасним використанням трьох найбільш уживаних у клінічній практиці шкал опитування: РНQ-9, Бека та Занга [13, 14, 16].

Оцінка результатів опитування за шкалою Бека виражалася в балах та інтерпретувалася згідно з пропозицією авторів:

- 0-9 балів – відсутність депресивних симптомів,
- 10-15 балів – легка депресія (субдепресія),
- 16-19 балів – помірна депресія,
- 20-29 балів – виражена депресія (середньої тяжкості),
- 30-63 бали – тяжка депресія.

Результати отримані за допомогою опитувального РНQ-9 були підраховані в балах та розцінювалися згідно з рекомендаціями:

- 1-4 бали – відсутність депресії,
- 5-9 балів – мінімальні прояви депресії,
- 10-14 балів – легка депресія,
- 15-19 балів – депресія середнього ступеня,
- 20-27 балів – тяжка депресія.

Опитування за шкалою Занга оцінювали в балах та інтерпретували згідно з рекомендаціями:

- <50 балів – депресія відсутня,
- 50-59 балів – легка депресія,
- 60-69 балів – середня (помірна) депресія,
- ≥70 балів – тяжка депресія.

Статистичну обробку отриманих результатів проведено методами варіаційної статистики з використанням критерія t Стьюдента для визначення вірогідності різниці середніх величин і критерія χ^2 для порівняння фактичних числових даних між різними групами. Дані наведені як $M\pm m$. Різницю вважали вірогідною при $p<0,05$.

Дослідження виконане відповідно до стандартів біоетичного комітету ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (дозвіл від 01.04.2021 р., №35/5-КЕ), основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою

Оригінальні дослідження

Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої впродовж 1975-2008 рр., і Наказу МОЗ України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» від 13.02.2006 р. №66 зі змінами за 2006-2008 рр.

Результати та обговорення

Найбільш частими клінічними проявами депресивних розладів в обстежених хворих на ЦД1 і ЦД2 були: погіршення настрою, порушення сну, дратівливість, тривога, почуття втоми або знесилення, труднощі концентрації уваги, загальмованість рухів та мови, зниження зацікавленості від звичайних справ, пригніченість, почуття вини, поганий апетит, почуття тривоги за майбутнє, сексуальні порушення. Слід відмітити що зазначені симптоми турбували хворих довготривалий (>3 місяців) період часу.

Результати аналізу опитування 167 хворих на ЦД одночасно за шкалами Бека, PHQ-9 і Занга наведені в **таблиці 2**.

Згідно з отриманими результатами опитування як за шкалою Бека, так і за шкалою PHQ-9, переважна більшість госпіталізованих хворих мали ДС у 65,9% та 58,1% відповідно. Суттєво від них відрізняються дані отримані за шкалою Занга, згідно з якими ДС був виявлений лише в 14,4% хворих.

Статистичний аналіз порівняння результатів опитування показав, що шкала Бека і шкала

PHQ-9 мали вірогідно більшу діагностичну цінність у хворих на ЦД, ніж шкала Занга ($p < 0,05$). Водночас діагностична цінність опитувань за шкалами Бека та PHQ-9 статистично між собою не відрізнялася ($p > 0,05$).

З урахуванням результатів двох шкал, PHQ-9 і Бека, ДС був виявлений у 74,3% хворих – у 124 зі 167 осіб. Це було обумовлено тим, що ДС був діагностований одночасно за шкалами опитування PHQ-9 та Бека у 83 хворих (49,7%), а в решти ДС був виявлений за одним з опитувальників: у 27 осіб (16,2%) – за шкалою Бека й у 14 (8,4%) – за шкалою PHQ-9. Згідно зі статистичним аналізом використання в діагностиці ДС одночасно двох шкал, PHQ-9 і Бека, суттєво покращує виявлення депресивних розладів у хворих на ЦД порівняно зі застосуванням лише одного опитувальника PHQ-9 – 124 діагностованих проти 97 відповідно ($p < 0,05$).

Усі хворі з діагностованим ДС за шкалою Занга мали також підтвердження діагнозу як за шкалою PHQ-9, так і за шкалою Бека, і тому результати опитування за шкалою Занга не впливали на загальну кількість діагностованих із депресією.

Аналіз результатів опитування хворих із ДС за шкалами Бека, PHQ-9 і Занга за ступенем тяжкості депресивних розладів наведений у **таблиці 3**.

Як показав аналіз за ступенем тяжкості депресивних розладів у хворих на ЦД за даними результатів усіх застосованих шкал у переважної більшості обстежених спостерігався ДС мінімального, легкого або помірного ступеня тяжкості: у 69,1%, 82,5% і 100% хворих, відповідно за даними шкал Бека, PHQ-9 і Занга.

Результати вивчення особливостей розподілу хворих за тяжкістю ДС при ЦД1 і ЦД2 наведені в **таблиці 4**.

Таблиця 2. Результати опитування хворих на ЦД за шкалами Бека, PHQ-9 і Занга

Table 2. Results of a survey of patients with DM according to the BDI-II, PHQ-9 and ZSDS

Симптоматика Symptoms	Шкала Бека Beck Depression Inventory-II (BDI-II)	Опитувальник PHQ-9 Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9)	Шкала Занга Zung Self-Rating Depression Scale (ZSDS)
Відсутність симптомів депресії Absence of depressive symptoms	57 (34,1%)	70 (41,9%)	143 (85,6%)
Всього хворих із депресією Total number of depressed patients	110* (65,9%)	97* (58,1%)	24 (14,4%)
Всього хворих Total patients	167 (100,0%)	167 (100,0%)	167 (100,0%)

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно з даними за шкалою Занга ($p < 0,05$).

Note: * – significant difference compared to the ZSDS data ($p < 0,05$).

Таблиця 3. Розподіл хворих на ЦД за ступенем тяжкості депресії за результатами опитування за шкалами Бека, PHQ-9 і Занга**Table 3.** Distribution of patients with DM according to the severity of depression according to the results of the survey using BDI-II, PHQ-9 and ZSDS

Симптоматика Symptoms	Шкала Бека BDI-II	Опитувальник PHQ-9	Шкала Занга ZSDS
Мінімальні прояви депресії Minimal manifestations of depression		52 (53,6%)	
Легка депресія (субдепресія) Mild depression (subdepression)	49 (44,5%)	28 (28,9%)	23 (95,8%)
Помірна депресія Moderate depression	27 (24,6%)		1 (4,2%)
Середня (виражена) депресія Moderate (pronounced) depression	26 (23,6%)	9 (9,3%)	
Тяжка депресія Severe depression	8 (7,3%)	8 (8,2%)	0 (0,0%)
Всього хворих із депресією Total patients with depression	110 (100,0%)	97 (100,0%)	24 (100,0%)

Таблиця 4. Результати опитування хворих на ЦД1 і ЦД2**Table 4.** Results of a survey of patients with T1DM and T2DM

Симптоматика Symptoms	Шкала Бека BDI-II		Шкала PHQ-9 PHQ-9		Шкала Занга ZSDS	
	ЦД1 T1D	ЦД2 T2DM	ЦД1 T1DM	ЦД1 T1DM	ЦД2 T2DM	ЦД1 T1D
Відсутність симптомів депресії Absence of depressive symptoms	20	37	28	42	40	40
Мінімальні прояви депресії Minimal manifestations of depression	-	-	14	38	-	-
Легка депресія (субдепресія) Mild depression (subdepression)	17	32	4	24	7	7
Помірна депресія Moderate depression	5	22	-	-	0	1
Середня (виражена) депресія Moderate (pronounced) depression	5	21	1	8		
Тяжка депресія Severe depression	0	8	0	8	0	0
Всього хворих із депресією Total patients with depression	27 (57,4%)	83 (69,2%)	19 (40,4%)	78* (65,0%)	7 (14,9%)	17 (14,2%)
Всього хворих Total patients	47	120	47	120	47	120

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно з даними хворих на ЦД1 за шкалою PHQ-9 ($p < 0,05$).

Note: * – significant difference compared to data from patients with T1DM by PHQ-9 ($p < 0,05$).

ДС за результатами опитування за шкалою PHQ-9 частіше спостерігався у хворих на ЦД2.

Що до тяжкості депресивних розладів, то при ЦД1, як і при ЦД2 переважна більшість хворих мали їх у легкій формі, разом із тим тяжка депресія спостерігалася лише серед хворих на ЦД2.

Аналіз результатів щодо зв'язку ДС зі статтю за шкалами Бека, PHQ-9 і Занга, наведений у таблиці 5, показав, що ДС при ЦД вірогідно

частіше спостерігається в жінок, ніж у чоловіків, у середньому в 1,5-2,5 рази. Причому такий зв'язок відмічається за результатами всіх шкал опитування.

Проведений аналіз виявлення депресії в різних вікових групах за шкалами Бека, PHQ-9 і Занга наведений у таблицях 6, 7 і 8.

Проведений аналіз виявлення депресії в осіб різних вікових груп показав, що за результатами опитувань за шкалою Бека ДС спостерігався

Оригінальні дослідження

частіше у хворих вікової групи 60-75 років, ніж в осіб 18-44 років.

Аналіз виявлення ДС залежно від віку за шкалою PHQ-9 показав, що за результатами опитувань він спостерігався частіше у хворих

старших вікових груп: 44-60 та 60-75 років, ніж в осіб 18-44 років.

ДС виявлений за опитувальником Занга не показав зв'язку з певною віковою групою.

Таблиця 5. Результати опитування хворих на ЦД за шкалами Бека, PHQ-9, Занга в залежності від статі

Table 5. The results of the survey of patients with DM according to BDI-II, PHQ-9, ZSDS, depending on gender

Симптоматика Symptoms	Шкала Бека BDI-II		Шкала PHQ-9 PHQ-9		Шкала Занга ZSDS	
	Чоловіки Men	Жінки Women	Чоловіки Men	Жінки Women	Чоловіки Men	Жінки Women
	Відсутність симптомів депресії Absence of depressive symptoms	31	26	33	37	53
Мінімальні прояви депресії Minimal manifestations of depression	-	-	15	37	-	-
Легка депресія (субдепресія) Mild depression (subdepression)	14	35	5	23	4	19
Помірна депресія Moderate depression	5	22	-	-	0	1
Середня (виражена) депресія Moderate (pronounced) depression	6	20	2	7	0	0
Тяжка депресія Severe depression	1	7	2	6	0	0
Всього хворих із депресією Total patients with depression	26 (45,6%)	84* (76,4%)	24 (42,1%)	73* (66,4%)	4 (7,0%)	20* (18,2%)
Всього хворих Total patients	57 (100,0%)	110 (100,0%)	57 (100,0%)	110 (100,0%)	57 (100,0%)	110 (100,0%)

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно з даними чоловіків за шкалами Бека, PHQ-9 і Занга ($p < 0,05$).

Note: * – significant difference compared to data of men by BDI-II, PHQ-9, ZSDS ($p < 0.05$).

Таблиця 6. Результати опитування хворих на ЦД за шкалою Бека залежно від віку

Table 6. Results of a survey of patients with DM according to BDI-II depending on age

Симптоматика Symptoms	Вік хворого Age of patients			
	18-44 років 18-44 ages	44-60 років 44-60 ages	60-75 років 60-75 ages	75-90 років 75-90 ages
	Відсутність симптомів депресії Absence of depressive symptoms	16	22	15
Легка депресія (субдепресія) Mild depression (subdepression)	12	17	16	4
Помірна депресія Moderate depression	3	9	13	2
Середня (виражена) депресія Moderate (pronounced) depression	5	6	11	4
Тяжка депресія Severe depression	0	1	7	0
Всього хворих із депресією Total patients with depression	20 (55,5%)	33 (60,0%)	47* (75,8%)	10 (71,4%)
Всього хворих Total patients	36 (100,0%)	55 (100,0%)	62 (100,0%)	14 (100,0%)

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно з даними хворих віком 18-44 років ($p < 0,05$).

Note: * – significant difference compared to data from patients aged 18-44 years ($p < 0.05$).

Таблиця 7. Результати опитування хворих на ЦД за шкалою PHQ-9 залежно від віку**Table 7.** Results of a survey of patients with DM according to the PHQ-9 scales depending on age

Симптоматика Symptoms	Вік хворого Age of patients			
	18-44 років 18-44 ages	44-60 років 44-60 ages	60-75 років 60-75 ages	75-90 років 75-90 ages
Відсутність симптомів депресії Absence of depressive symptoms	23	23	18	18
Мінімальні прояви депресії Minimal manifestations of depression	9	19	19	19
Легка депресія (субдепресія) Mild depression (subdepression)	3	8	15	15
Середня (виражена) депресія Moderate (pronounced) depression	1	2	5	5
Тяжка депресія Severe depression	0	3	5	5
Всього хворих із депресією Total patients with depression	13 (36,1%)	32* (58,2%)	44* (71,0%)	8 (57,1%)
Всього хворих Total patients	36 (100,0%)	55 (100,0%)	62 (100,0%)	14 (100,0%)

Примітка: * – вірогідна різниця порівняно з даними хворих віком 18-44 років ($p < 0,05$).

Note: * – significant difference compared to data from patients aged 18-44 years ($p < 0,05$).

Таблиця 8. Результати опитування хворих на ЦД за шкалою Занга залежно від віку**Table 8.** Results of a survey of patients with DM to the Zung scales depending on age

Симптоматика Symptoms	Вік хворого Age of patients			
	18-45 років 18-45 ages	45-60 років 45-60 age	60-75 років 60-75 ages	75-90 років 75-90 ages
Відсутність симптомів депресії Absence of depressive symptoms	31	49	52	52
Легка депресія (субдепресія) Mild depression (subdepression)	5	6	9	9
Середня (виражена) депресія Moderate (pronounced) depression	0	0	1	1
Тяжка депресія Severe depression	0	0	0	0
Всього хворих із депресією Total patients with depression	5 (13,9%)	6 (10,9%)	10 (16,1%)	3 (21,4%)
Всього хворих Total patients	36 (100,0%)	55 (100,0%)	62 (100,0%)	14 (100,0%)

Таким чином, проведене опитування показало, що серед стаціонарних хворих на ЦД ДС виявляється досить часто – за даними шкал PHQ-9 та Бека у 58,1% та 65,9% обстежених відповідно. Отримана висока частота ДС може бути обумовлена тяжкістю госпіталізованих хворих, що узгоджується з даними літератури про значну частоту ДС серед хворих із діабетичними ускладненнями [1].

Результати дослідження дозволяють відмітити певні особливості ДС у хворих на ЦД1 і ЦД2.

Так по перше, хоча ДС є частим ураженням при ЦД, у більшості хворих він має легкий або помірний ступінь тяжкості.

Другою особливістю є те, що найчастіше депресія є в жінок старшої вікової групи з ЦД2, 60-75 років, в яких нерідко спостерігається тяжка форма депресії. Ці результати узгоджуються з літературними даними обстеження літніх хворих на ЦД2, серед яких ДС діагностували в 71,2% і в тому числі 17,9% мали тяжку депресію [1].

Оригінальні дослідження

Проведене дослідження підтвердило спостереження, що ДС виявляється в жінок у середньому у 2 рази частіше, ніж у чоловіків [2, 3]. На наш погляд наявне в літературі припущення, що це може бути обумовлене тим, що чоловіки менше звертаються за медичною допомогою не може бути обґрунтованим поясненням, оскільки дане дослідження стосувалося всіх хворих на ЦД госпіталізованих у зв'язку з декомпенсацією діабету та задля лікування його ускладнень. Можливо це обумовлено психологічною особливістю чоловіків більш легковажно ставитися до своїх соматичних проблем.

МОЗ України запровадив «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Депресія (легкий, помірний, тяжкий депресивні епізоди без соматичного синдрому або з соматичним синдромом, рекурентний депресивний розлад, дистимія)», розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини, де розглядаються особливості проведення діагностики та лікування депресії в Україні та де вперше регламентуються підходи щодо проведення діагностики та лікування депресії в закладах охорони здоров'я, що надають первинну медичну допомогу в країні [17]. Метою документа є активне виявлення депресії серед хворих групи ризику до яких крім інших належать особи з наявністю тяжких захворювань із хронічним перебігом – яким є ЦД. В уніфікованому клінічному протоколі рекомендується використання опитувальника PHQ-9, який дає можливість верифікації синдромального діагнозу депресії та визначення тяжкості депресії, що обумовлено доведеною валідністю даного опитувальника [18].

Результати проведеного дослідження підтверджують високу діагностичну цінність опитувальника PHQ-9 для діагностики ДС у хворих на ЦД. Так, опитування за шкалою PHQ-9 виявило ДС у 58,1%, що не відрізнялося статистично від кількості хворих із ДС визначених за шкалою депресії Бека (на відміну від низької діагностичної спроможності опитувальника Занга). На високу валідність обох цих опитувальників вказують літературні дані [15,18]. Водночас, додаткове до опитувальника PHQ-9 одночасне застосування шкали депресії Бека дозволило в нашому дослідженні покращити виявлення ДС в цій же групі хворих до 74,3%.

Враховуючи те, що опитувальник PHQ-9 є інформативним у діагностиці депресії у хворих на ЦД при чутливості 75,7% і специфічності 80,0%, та зважаючи на результати проведеного дослідження, із метою підвищення якості діагностики ДС у хворих на ЦД на нашу думку доцільним є, крім застосування опитувальника PHQ-9, використання шкали депресії Бека, чутливість якої є такою ж високою, як і опитувальника PHQ-9 [18]. Одночасне використання опитувань за шкалою Бека та PHQ-9 дає можливість покращити діагностику ДС у хворих на ЦД на 16,2%. Висока частота ДС та її відомий негативний вплив на перебіг ЦД вказують на необхідність проведення обов'язкової діагностики та терапії ДС у госпіталізованих хворих на ЦД.

Висновки

ДС є досить частим ураженням серед госпіталізованих хворих на ЦД, який виявляється в 65,9% за шкалою депресії Бека, у 58,1% за опитувальником PHQ-9 та в 74,3% хворих при одночасному використанні обох шкал.

Особливістю ДС у хворих на ЦД є те, що переважає більшість обстежених має мінімальний, легкий або помірний ступінь тяжкості, що має бути враховано при виборі терапії.

ДС частіше спостерігається у хворих на ЦД2 у віці 60-75 років, та у 2 рази частіше в жінок.

У хворих на ЦД однакову діагностичну цінність мають опитування за шкалами PHQ-9 та Бека та набагато меншу – за шкалою Занга, що вказує на доцільність використання перших двох у загальній медичній практиці.

Додаткове до опитувальника PHQ-9 використання шкали депресії Бека дозволяє суттєво покращити діагностику ДС у хворих на ЦД.

Список використаної літератури

1. Mut-Vitcu G, Timar B, Timar R, Oancea C, Citu IC. Depression influences the quality of diabetes-related self-management activities in elderly patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *Clin Interv Aging*. 2016 Apr 26;11:471-9. doi: 10.2147/CIA.S104083.
2. Cols-Sagarra C, López-Simarro F, Alonso-Fernández M, Mancera-Romero J, Pérez-Unanua MP, Mediavilla-Bravo JJ, et al. Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes attended in primary care in Spain. *Prim Care Diabetes*. 2016 Oct;10(5):369-75. doi: 10.1016/j.pcd.2016.02.003.
3. Alatawi FO, Albalawi YM, Alzahrani NA, Albalawi KA, Alraman TO, Albalawi MS, et al. A Multicenter cross-sectional study on assessment of depression in cardiac patients. *J Pharm Bioallied Sci*. 2023 Jul;15(Suppl 1):S616-20. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_679_22.

4. Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, Veneti A, Kelesi M, Zyga S, et al. Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients: prevalence and associated factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Jun 25;19(6):1661-9. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1661.
5. De Burgos-Lunar C, Gómez-Campelo P, Cárdenas-Valladolid J, Fuentes-Rodríguez CY, Granados-Menéndez MI, López-López F, et al. Effect of depression on mortality and cardiovascular morbidity in type 2 diabetes mellitus after 3 years follow up. The DIADEMA study protocol. *BMC Psychiatry*. 2012 Jul 30;12:95. doi: 10.1186/1471-244X-12-95.
6. Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J Clin Neurosci*. 2018 Jan;47:1-5. doi: 10.1016/j.jocn.2017.09.022.
7. Ткач СМ, Мілютіна ТЛ. Поширеність депресивних порушень у стаціонарних хворих на цукровий діабет і вплив на них навчальної програми «Accu-Chek Assist». *Ендокринологія*. 2014;19(4):353-4. (Tkach SM, Milyutina TL. Prevalence of depressive disorders in hospitalized patients with diabetes and the effect on them of the educational program «Accu-Chek Assist». *Endokrynologia*. 2014;19(4):353-4. Ukrainian).
8. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic targets: standards of care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S97-S110. doi: 10.2337/dc23-S006. PMID: 36507646; PMCID: PMC9810469.
9. Plener PL, Molz E, Berger G, Schober E, Mönkemöller K, Denzer C, et al. Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015 Feb;16(1):58-66. doi: 10.1111/pedi.12130.
10. Abuhegazy H, Elkeshishi H, Kamel A, Ismail A, Sherra K, Saleh N, et al. Longitudinal effect of depression on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a 3-years prospective study. *Eur Psychiatr*. 2016;33(Suppl.):S404-5. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.01.1461.
11. Ishizawa K, Babazono T, Horiba Y, Nakajima J, Takasaki K, Miura J, et al. The relationship between depressive symptoms and diabetic complications in elderly patients with diabetes: Analysis using the Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University (DIACET). *J Diabetes Complications*. 2016 May-Jun;30(4):597-602. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.004.
12. Sher L. Depression and suicide in patients with diabetes. *Braz J Psychiatry*. 2023 Mar 13;45(1):84. doi: 10.47626/1516-4446-2022-2680.
13. Thurber S, Snow M, Honts CR. The Zung self-rating depression scale: convergent validity and diagnostic discrimination. *Assessment*. 2002 Dec;9(4):401-5. doi: 10.1177/1073191102238471.
14. Lee EH, Lee SJ, Hwang ST, Hong SH, Kim JH. Reliability and validity of the beck depression Inventory-II among Korean adolescents. *Psychiatry Investig*. 2017 Jan;14(1):30-6. doi: 10.4306/pi.2017.14.1.30.
15. Beekman AT, van der Feltz-Cornelis CM. Validation of the PHQ-9 as a screening instrument for depression in diabetes patients in specialized outpatient clinics. *BMC Health Serv Res*. 2010 Aug 12;10:235. doi: 10.1186/1472-6963-10-235.
16. Lupascu N, Timar B, Albai A, Roman D, Potre O, Timar R. Validation and cross-cultural adaptation of the depression Patient's Health Questionnaire – 9 in the Romanian population of patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 May 30;12:841-9. doi: 10.2147/DMSO.S203099.
17. Міністерство охорони здоров'я України. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Депресія (легкий, помірний, тяжкий депресивні епізоди без соматичного синдрому або з соматичним синдромом, рекурентний депресивний розлад, дистимія)». Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25 грудня 2014 року № 1003. Доступно: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1003282-14#Text>. [Цитовано 10 Жов 2023] (Ministry of Health of Ukraine. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care (UKPMD) «Depression (mild, moderate, severe depressive episodes without somatic syndrome or with somatic syndrome, recurrent depressive disorder, dysthymia)». Order of the Ministry of Health of Ukraine dated December 25, 2014 No. 1003. Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1003282-14#Text>. [Cited 10th October 2023].
18. van Steenbergen-Weijenburg KM, de Vroege L, Ploeger RR, Brals JW, Vloedveld MG, Veneman TF, et al. Validation of the PHQ-9 as a screening instrument for depression in diabetes patients in specialized outpatient clinics. *BMC Health Serv Res*. 2010 Aug 12;10:235. doi: 10.1186/1472-6963-10-235.

Список скорочень

ДС – депресивний синдром
 ЦД – цукровий діабет
 ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу
 ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
 BDI-II – Beck Depression Inventory-II
 PHQ-9 – Patient Health Questionnaire-9
 ZSDS – Zung Self-Rating Depression Scale

Diagnoses of depressive syndrome in patients with diabetes mellitus according to different survey scales and possibility of its improvement

S.M. Tkach

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Depressive syndrome (DS) occurs twice as often in patients with diabetes mellitus (DM), while in the general population it is especially common in hospitalized patients with advanced illness. Similarly, DS occurs more often in patients with another important somatic pathology – after a myocardial infarction and/or with oncological diseases. In clinical practice, various questionnaires are used to determine depressive states, which are characterized by high relevance and specificity and are proposed for use in the diagnosis of DS. However, the diagnostic value of the basic questionnaires in patients with DM and the possibility of improving the diagnosis of DS still remain insufficiently studied. This question remains especially relevant considering the importance of timely diagnosis of DS, which is one of the factors contributing to the course of DM and leading to its decompensation. **The aim:** to determine the prevalence of DS in diabetic to patients using different questionnaires for define depression and to compare their diagnostic value. **Material and methods:** a survey using Beck Depression Inventory-II (BDI-II), the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) and the Zung self-rating depression scale (ZSDS), which are most commonly used in clinical practice, was conducted in 167 patients with type 1 diabetes mellitus and type 2 diabetes mellitus who were on inpatient treatment in the diabetology department of clinic. **Results.** Among the examined 167 patients with moderate and severe DM there were 110 women and 57 men aged 18 to 82 years (mean age 55.3±1.1 years). According to the results of the survey, DS was observed in 110 of them (65.9%) according to BDI-II, and in 97 (58.1%) according to PHQ-9. In the same group of people, a survey using ZSDS revealed depressive disorders in only 24 patients (14.4%). Taking into account the results of two scales

Оригінальні дослідження

(PHQ-9 and BDI-II), DS was detected in 124 patients (74.3%). This was due to the fact that DS was diagnosed simultaneously using the PHQ-9 and BDI-II in 83 patients (49.7%), and in the remaining DS was detected using one of the questionnaires: in 27 (16.2%) according to the BDI-II and in 14 (8.4%) according to PHQ-9. All patients with DS diagnosed using ZSDS had confirmation of the diagnosis using both the PHQ-9 and BDI-II, and therefore these data did not affect the total number of cases of depression. Of 110 patients with DS identified by BDI-II, the majority had changes of mild and moderate degree of severity – 49 and 27 people, respectively, which amounted to a total of 69.1%. Among the remaining patients, DS of pronounced (26 people or 23.6%) and severe (8 people or 7.3%) degrees was diagnosed. Among 97 patients with DS, determined by PHQ-9, 52 (53.6%) had minimal manifestations of depression, 28 (28.9%) had mild depression, which amounted to 82.5%. Only 9 patients (9.3%) showed signs of pronounced depression (moderate severity) and 8 (8.2%) – severe. Of 24 patients with DS, identified by ZSDS, 23 (95.8%) of them had mild depressive disorders and 1 (4.2%) patient had moderate depression. **Conclusions.** In hospitalized patients with DM, DS is detected in 65.9% according to BDI-II, in 58.1% according to PHQ-9, and the state is significantly lower, in 14.4%, according to ZSDS. The simultaneous use of two questionnaires, PHQ-9 and BDI-II, made it possible to diagnose DS in 74.3% of patients. A feature of DS in patients with DM is that in the vast majority of cases (69.1% and 82.5% according to BDI-II and PHQ-9, respectively) it was of mild and moderate degree of severity. In patients with DM, DS is diagnosed on average 2 times more often in women than in men. Most often, DS occurs in women with type 2 diabetes of the older age category (60-75 years), who often experience a severe form of depression. Surveys based on BDI-II and PHQ-9 have greater and equal diagnostic value, while surveys using ZSDS have lesser value. The simultaneous use of BDI-II and PHQ-9 improves the quality of diagnosis of DS in patients with DM. The high incidence of DS and its known negative impact on the course of DM indicates the need for timely diagnosis and treatment of depression in patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus, depressive syndrome, Beck Depression Inventory-II, Patient Health Questionnaire-9, Zung Self Rating Depression Scale.

Для цитування: Ткач СМ. Діагностика депресивного синдрому у хворих на цукровий діабет за даними різних шкал опитування та можливість її покращення. *Ендокринологія.* 2023;28(4):311-320. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.311

Адреса для листування: Ткач Сергій Миколайович, Dr_Tkach@ukr.net, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про автора: Ткач Сергій Миколайович, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувач відділення діабетології, ORCID: 0009-0000-9964-0478.

Особистий внесок: Ткач С.М. – повна підготовка статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автор задекларував відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 11.10.2023 р.; перероблена 22.11.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12..2023 р.

For citation: Tkach SM. Diagnoses of depressive syndrome in patients with diabetes mellitus according to different survey scales and possibility of its improvement. *Endokrynologia.* 2023;28(4):311-320. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.311.

Correspondence address: Tkach Sergii Mykolayovych, Dr_Tkach@ukr.net, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the author: Tkach Sergii Mykolayovych, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0009-0000-9964-0478.

Personal contribution: Tkach S.M. – full preparation of the article. Funding: The article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: The author has declared no conflict of interests or financial obligations.

Article: received October 11, 2023; revised November 22, 2023; accepted November 28, 2023; published December 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.321

Ефективність радіойоддіагностики в післяопераційному веденні пацієнтів із високодиференційованими карциномами щитоподібної залози

М.Ю. Болгов,
Ю.М. Таращенко,
А.В. Тимків,
І.І. Комісаренко,
С.В. Гулеватий

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Ефективність діагностичного сканування, яке проводиться після отримання радіоактивного йоду в мінімальних дозах, залишається дискусійною. Деякими авторами заперечується також цінність виконання діагностичного сканування до виконання тиреоїдної абляції з огляду на те, що можливе виникнення ефекту «оглушення» (stunning effect). Отже, продовження досліджень у цьому напрямку є актуальною проблемою ведення пацієнтів із високодиференційованими карциномами щитоподібної залози (ЩЗ). **Мета.** Визначення рівня інформативності радіойоддіагностики (РЙД) порівняно з ультразвуковим дослідженням та лабораторними показниками тиреоглобуліну (ТГ), антитіл до ТГ (АТТГ) щодо діагностики рецидивів високодиференційованого раку ЩЗ у післяопераційному періоді. **Матеріал і методи.** Відбір досліджуваної групи пацієнтів проводився з електронного реєстру клініки ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (12 659 досліджень РЙД у 6589 осіб). Основну групу для вивчення ефективності РЙД становили 35 досліджень, в яких визначали накопичення ізотопу в ділянках яремних колекторів лімфовідтоку. Були використані радіологічні (сканування), лабораторні (визначення гормонів та антитіл) і статистичні методи дослідження. **Результати.** У групі з 35 випадків РЙД із накопиченням на сцинтиграфії в югулярних колекторах лімфовідтоку шиї за нульовими показниками ТГ та АТТГ не виявлено жодного випадку (0%). При ТГ <1 нг/мл та АТТГ <10 Од/мл виявлено 2 випадки (5,7%). Якщо включити до факторів ризику як ТГ (<1 нг/мл) та АТТГ (<10 Од/мл), так і дані ультразвукової діагностики (УЗД), то відсутність будь-яких ознак ризику була зафіксована лише в

Оригінальні дослідження

одному випадку (2,9%). Самостійна ефективність УЗД по виявленню метастатичного ураження за дослідженою групою становила 37,1%, тобто є невисокою. **Висновки:** використання РЙД при нульових рівнях ТГ та АТТГ не має самостійної діагностичної ефективності (0% за нашими даними) і може в цих випадках не використовуватись. При рівнях ТГ <1 нг/мл одночасно з рівнем АТТГ <10 Од/мл самостійна ефективність РЙД у виявленні метастатичного ураження вкрай низька, що дозволяє обмежувати її використання з мінімальним ризиком втрати інформації. Самостійна ефективність УЗД за дослідженою групою, є недостатньою для використання її як самостійного фактора при розв'язанні питання про доцільність проведення РЙД.

Ключові слова: щитоподібна залоза, високодиференційований рак, радіоїоддіагностика, радіоїодтерапія, тиреоглобулін, антитіла до тиреоглобуліну.

Диференційований рак ЩЗ є порівняно рідкісною (0,5-1,5%) злоякісною пухлиною [1], але водночас – це найчастіший рак ендокринних залоз, частка якого становить приблизно 5-36% випадків серед усієї вузлової патології ЩЗ [2].

Диференційовані форми карцином ЩЗ розвиваються з фолікулярного епітелію і представлені здебільшого папілярними та, рідше, фолікулярними карциномами, що становлять 90-95% усіх випадків злоякісних пухлин цього органу [3].

Лікувальна тактика, яка зараз використовується для лікування хворих із цією патологією (тиреоектомія з лімфодисекцією ураженої зони лімфовідтоку та терапія ¹³¹I групам проміжного та високого ризиків і подальшої супресивної терапії препаратами левотироксину, дає високий відсоток ефективності 88,9-89% при фолікулярній карциномі ЩЗ [1, 4-7].

Попри це, ризик рецидиву раку ЩЗ залишається досить високим від 5 до 35% хворих. При цьому найчастіше рецидивують метастази в лімфатичні вузли ший (60-75%) [8-10].

Частота випадків віддаленого метастазування при папілярній карциномі безпосередньо залежить від її гістологічної будови та становить від 10% при типовій папілярній будові пухлини та до 33% при Б-клітинній карциномі [11]. Більшість рецидивів виникає впродовж перших 5-10 років після лікування [12].

Головними методами ранньої діагностики рецидиву раку ЩЗ є УЗД області ший, визначення рівня ТГ та АТТГ, РЙД. Інформативність УЗД ший залежить від будови пухлини та досвіду спеціаліста. Рівень хибно негативних цитологічних результатів (пропущена злоякісність) становив тільки 1,73% [13-18].

ТГ є специфічним та надзвичайно важливим пухлинним маркером для динамічного

спостереження хворих на папілярний та фолікулярний рак ЩЗ. Відомо, що сироватковий ТГ може визначатися ще протягом кількох місяців після операції або лікування радіоактивним йодом. Тому не має клінічного значення у визначенні рівня ТГ у сироватці крові щонайменше протягом 3 місяців після первинного лікування [18, 19], водночас прогностично важливий рівень ТГ при метастазах диференційованого раку ЩЗ варіює, за даними різних авторів. [18-20].

Діагностичне сканування, яке проводиться після отримання радіоактивного йоду в мінімальних дозах 70-180 МБк, як показують численні дослідження, пропускає (тобто не виявляє) до 75% метастазів. Цінність виконання діагностичного сканування до виконання тиреоїдної абляції також заперечується деякими авторами з огляду на те, що можливе виникнення ефекту «оглушення» (stunning effect) при подальшому призначенні терапевтичної активності ¹³¹I, а також на доводах про те, що виконання сканування через 3-5 днів після введення лікувальної дози має більшу чутливість у порівнянні з випадками наявності попереднього діагностичного сканування (тобто, краще цю процедуру проводити без ризику втрати інформації) [21-22].

Також не можна забувати, що будь-яке застосування ¹³¹I збільшує ймовірність сіалоаденітів, гіпозооспермії, більш раннього настання менопаузи в жінок, виникнення вторинних злоякісних процесів, таких як лейкемії, пухлини кісток, товстого кишківника і слинних залоз [23-25].

Мета роботи – визначення рівня інформативності РЙД порівняно з УЗД та лабораторними показниками ТГ, АТТГ під час діагностичного пошуку пролонгування високодиференційованого раку ЩЗ у післяопераційному періоді.

Матеріал і методи

Добір досліджуваної групи пацієнтів провадився за даними госпітального реєстру ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». На момент відбору в реєстрі зафіксовано 12 659 досліджень РЙД, проведених 6589 пацієнтам (сканування після отримання 120-180 МБк ¹³¹I).

Усього з накопиченням у ложі ЩЗ – 344 особи, із накопиченням у регіонарних лімфовузлах – 292 особи, із накопиченням у ложі та лімфовузлах – 566 осіб.

Критеріями для подальшого відбору були наявність у пацієнтів повного діагностичного обстеження на момент РЙД: УЗД, ТГ, АТТГ; а також підтвердження виявленого метастатичного процесу за допомогою тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії ЩЗ, патогістологічного висновку чи радіойодтерапії. Для визначення ефективності лікування обрано пацієнтів із терміном спостереження >1 року від проведеної інформативної РЙД.

Основною групою для вивчення ефективності РЙД було відібрано групу 35 випадків, коли визначалося накопичення в ділянках яремних колекторів лімфовідтоку. Цей вибір був пов'язаний із тим, що ці зони є найбільш типовими при метастазах високодиференційованих карцином ЩЗ і доступні для УЗД, а також не є зоною розташування залишкової тканини ЩЗ.

Аналіз даних було проведено стандартними методами варіаційної статистики.

Дослідження проводилися відповідно до стандартів біоетичного комітету ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (дозвіл від 12.04.2019 р., № 28/1-КЕ), до основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних

випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» №66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр.

Результати та обговорення

Усі 35 випадків накопичення в яремних колекторах лімфовідтоку при виконанні РЙД було проаналізовано на предмет додаткових маркерів, а саме рівня ТГ, АТТГ та даних УЗД. Треба зазначити, що в усіх цих випадках після РЙД було проведено радіойодтерапію та при скануванні підтверджено наявність патологічного накопичення ¹³¹I. При цьому в жодному з 35 випадків не було виявлено одночасно нульових рівнів ТГ та АТТГ. Наявність підозрілих лімфовузлів в яремних колекторах лімфовідтоку була зафіксована за даними УЗД у 8 випадках, що становило 22,9%. При цьому ще в 5 випадках за даними УЗД було зазначено наявність у цих зонах збільшених лімфовузлів без сонографічних ознак метастазування (14,3%). Загалом наявність підозрілих та збільшених лімфовузлів було виявлено в 13 випадках, що становило 37,1%.

Характеристика групи за результатами ТГ та АТТГ наведена в **таблиці 1**.

Таблиця 1. Рівні ТГ та АТТГ у випадках накопичення ¹³¹I в ділянках яремних колекторів лімфовідтоку

Table 1. Levels TG та AbTG in cases of accumulation of ¹³¹I in the areas of jugular lymphatic drainage collectors

Рівень ТГ, нг/мл TG level, ng/mL	Рівень АТТГ, О/мл ATTG level, U/mL			Всього All
	<10	10-50	>50	
<1	2	3	8	13 (37,1%)
1-10	5	4	3	12 (34,3%)
>10	5	2	3	10 (28,6%)
Всього All	12 (34,3%)	9 (25,7%)	14 (40,0%)	35 (100,0%)

Зрозуміло, що найбільший інтерес представили 2 випадки, коли рівень ТГ був <1 та рівень АТТГ – <10. У **таблиці 2** наведено результати випадків по цій групі осіб.

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Найбільш показові випадки самостійної ефективності РЙД

Table 2. The most indicative cases of self-efficacy of RalD

№	Накопичення Accumulation	Рівень ТГ, нг/мл TG level, ng/mL	Рівень АТТГ, Од/мл AbTG level, U/mL	Лімфовузли за даними УЗД Lymph nodes by USD data
1	н/я l/j	0,3	5,5	–
2	в/я l/j	0,3	0	п/щ, в/я, с/я s/m, u/j, m/j

Примітка: в/я – верхньо-яремна група, с/я – середньо-яремна група, н/я – нижньо-яремна група, п/щ – підщелепні.

Note: u/j – upper jugular group, m/j – mid-jugular group, l/j – lower jugular group, s/m – submandibular.

В обох цих випадках рівень ТГ залишався невисоким навіть при наявності накопичення за результатами сцинтиграфії після отримання лікувальної дози ^{131}I . Так, у першому випадку рівень ТГ не підіймався вище 1,6 нг/мл, а в другому – вище 0,5 нг/мл за весь час спостереження. Рівень АТТГ не підіймався вище 29 (у першому випадку) та 20 Од/мл (у другому) також за весь час спостереження, включаючи проведення РЙД, тобто стимульований їх рівень. Водночас, у другому випадку найвищі показники без наявних ознак рецидиву спостерігались протягом 5 років.

Це дозволяє припустити, що саме в цих випадках низький рівень ТГ та АТТГ не мав кореляції з наявністю метастатичного ураження. Крім того, якщо зважати на дані УЗД, то в другому випадку за ними було виявлено збільшення лімфовузлів у відповідній групі, що не дозволяло говорити про повну відсутність підозри на метастатичне ураження за даними всіх додаткових методів (крім РЙД).

В усіх інших випадках (крім зазначених двох) рівень показників ТГ та АТТГ був ≥ 1 нг/мл та ≥ 10 Од/мл відповідно, що дозволяло запідозрити наявність прогресування захворювання.

Отже, навіть якщо вважати два випадки наявності накопичення при виконанні РЙД як такі, що мали самостійну ефективність, вона становить за проаналізованою групою 5,7% (2 випадки). Якщо включати до факторів дані УЗД, то відсутність будь-яких ознак ризику була зафіксована лише в одному випадку, тобто становить за нашими даними 2,9%. За такої умови нульових рівнів одночасно ТГ та АТТГ, як було вже зазначено, не було виявлено жодного разу. Окрема

інформативність даних УЗД за нашою групою була відносно невисокою та становила 37,1% (13 випадків).

Загально визнано, попри можливу радіоїоднечутливість (у середньому, за літературними даними близько 20%), що одним із найефективніших лікувальних заходів при високодиференційованих раках ЩЗ є радіоїодтерапія [26-29]. РЙД, не володіючи лікувальним ефектом, має лише пошукове значення. Раніше, коли ще не було УЗД і коли воно мало незначну роздільну здатність, а також коли не було впроваджено в практику дослідження ТГ та АТТГ, то інформативність РЙД була безперечною і фактично вона служила основним критерієм віднесення пацієнта до групи вилікуваних чи не вилікуваних. Сьогодні, за дуже високої інформативності УЗД та визначення специфічних маркерів, а також враховуючи можливість виявлення різних ускладнень при багаторазовому використанні ^{131}I , виникає закономірне питання щодо порівняльної з ними інформативності РЙД.

Результати дослідження показали мінімальну самостійну ефективність використання РЙД для виявлення рецидивування високодиференційованих карцином ЩЗ у порівнянні з визначенням ТГ та АТТГ та якісним УЗД.

Висновки

Використання РЙД при нульових рівнях ТГ та АТТГ не має самостійної діагностичної ефективності (0% за нашими даними) і може в цих випадках не використовуватись.

При рівнях ТГ < 1 Од/мл одночасно з рівнем АТТГ < 10 нг/мл самостійна ефективність РЙД у виявленні метастатичного ураження складає максимум 5,7%, що дозволяє обмежувати її використання з мінімальним ризиком втрати інформації.

Самостійна ефективність сонографії становить 37,1% за дослідженою групою, тобто є невисокою, що не дозволяє використовувати її як самостійний фактор при розв'язанні питання про доцільність проведення РЙД.

Список використаної літератури

1. Kim S, Wei JP, Braveman JM, Brams DM. Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. Arch Surg. 2004 Apr;139(4):390-4; discussion 393-4. doi: 10.1001/archsurg.139.4.390.

2. Lee CW, Roh JL, Gong G, Cho KJ, Choi SH, Nam SY, et al. Risk factors for recurrence of papillary thyroid carcinoma with clinically node-positive lateral neck. *Ann Surg Oncol*. 2015 Jan;22(1):117-24. doi: 10.1245/s10434-014-3900-6.
3. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun;154(6):787-803. doi: 10.1530/eje.1.02158.
4. Marchesi M, Biffoni M, Biancari F, Berni A, Campana FP. Predictors of outcome for patients with differentiated and aggressive thyroid carcinoma. *Eur J Surg Suppl*. 2003 Jul;(588):46-50.
5. Gemsenjäger E, Heitz PU, Seifert B, Martina B, Schweizer I. Differentiated thyroid carcinoma. Follow-up of 264 patients from one institution for up to 25 years. *Swiss Med Wkly*. 2001 Mar 24;131(11-12):157-63. doi: 10.4414/smw.2001.09679.
6. Cohen JB, Kalinyak JE, McDougall IR. Modern management of differentiated thyroid cancer. *Cancer Biother Radiopharm*. 2003 Oct;18(5):689-705. doi: 10.1089/108497803770418247.
7. Wu MH, Shen WT, Gosnell J, Duh QY. Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head Neck*. 2015 Sep;37(9):1336-43. doi: 10.1002/hed.23747.
8. Grigsby PW, Gal-or A, Michalski JM, Doherty GM. Childhood and adolescent thyroid carcinoma. *Cancer*. 2002 Aug 15;95(4):724-9. doi: 10.1002/cncr.10725.
9. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulos-Sellin R, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003 Dec;134(6):946-54; discussion 954-5. doi: 10.1016/s0039-6060(03)00424-0.
10. McGregor LM, Rosoff PM. Follicle-derived thyroid cancer in young people: the Duke experience. *Pediatr Hematol Oncol*. 2001 Mar;18(2):89-100. doi: 10.1080/088800101300002919.
11. Calò PG, Pisano G, Medas F, Marcialis J, Gordini L, Erdas E, et al. Total thyroidectomy without prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid cancer: is it an adequate treatment? *World J Surg Oncol*. 2014 May 20;12:152. doi: 10.1186/1477-7819-12-152.
12. Shaha AR, Ferlito A, Rinaldo A. Distant metastases from thyroid and parathyroid cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2001 Jul-Aug;63(4):243-9. doi: 10.1159/000055749.
13. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*. 2003 Jan 1;97(1):90-6. doi: 10.1002/cncr.11031.
14. Malandrino P, Latina A, Marescalco S, Spadaro A, Regalbuto C, Fulco RA, et al. Risk-adapted management of differentiated thyroid cancer assessed by a sensitive measurement of basal serum thyroglobulin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 Jun;96(6):1703-9. doi: 10.1210/jc.2010-2695.
15. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*. 2003 Sep 2;139(5 Pt 1):346-51. doi: 10.7326/0003-4819-139-5_part_1-200309020-00010.
16. Thomas D, Liakos V, Vassiliou E, Hatzimarkou F, Tsatsoulis A, Kaldrimides P. Possible reasons for different pattern disappearance of thyroglobulin and thyroid peroxidase autoantibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma following total thyroidectomy and iodine-131 ablation. *J Endocrinol Invest*. 2007 Mar;30(3):173-80. doi: 10.1007/BF03347421.
17. Matthews TJ, Chua E, Gargya A, Clark J, Gao K, Elliott M. Elevated serum thyroglobulin levels at the time of ablative radioactive iodine therapy indicate a worse prognosis in thyroid cancer: an Australian retrospective cohort study. *J Laryngol Otol*. 2016 Jul;130 Suppl 4:S50-3. doi: 10.1017/S0022215116008331.
18. Hou M, Zhao T, Yang X, Li J, Li H, Lin YS. Response to (131)I therapy in non-metastatic differentiated thyroid cancer patients with preablative stimulated thyroglobulin above 10 ng/ml. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. 2016 Feb;38(1):83-7. doi: 10.3881/j.issn.1000-503X.2016.01.015.
19. Moon JH, Choi JY, Jeong WJ, Ahn SH, Lee WW, Kim KM, et al. Recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin level at the time of radioactive iodine ablation is an independent prognostic marker of differentiated thyroid carcinoma in the setting of prophylactic central neck dissection. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 Sep;85(3):459-65. doi: 10.1111/cen.13029.
20. Bertagna F, Albano D, Bosio G, Piccardo A, Dib B, Giubbini R. 18F-FDG-PET/CT in patients affected by differentiated thyroid carcinoma with positive thyroglobulin level and negative ¹³¹I whole body scan. It's value confirmed by a bicentric experience. *Curr Radiopharm*. 2016;9(3):228-34. doi: 10.2174/1874471009666160523145005.
21. Shi JH, Xu YY, Pan QZ, Sui GQ, Zhou JP, Wang H. The value of combined application of ultrasound-guided fine needle aspiration cytology and thyroglobulin measurement for the diagnosis of cervical lymph node metastases from thyroid cancer. *Pak J Med Sci*. 2015 Sep-Oct;31(5):1152-5. doi: 10.12669/pjms.315.6726.
22. Lamonica D. Iodine 131 ((131)I) as adjuvant therapy of differentiated thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2004 Jan;13(1):129-49. doi: 10.1016/S1055-3207(03)00129-7.
23. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*. 2003 Nov 3;89(9):1638-44. doi: 10.1038/sj.bjc.6601319.
24. Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. ¹³¹I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Aug;86(8):3512-5. doi: 10.1210/jcem.86.8.7719.
25. Lee YC, Na SY, Park GC, Han JH, Kim SW, Eun YG. Occult lymph node metastasis and risk of regional recurrence in papillary thyroid cancer after bilateral prophylactic central neck dissection: A multi-institutional study. *Surgery*. 2017 Feb;161(2):465-71. doi: 10.1016/j.surg.2016.07.031.
26. Gyory F, Balazs G, Nagy EV, Juhász F, Mezosi E, Szakall S, et al. Differentiated thyroid cancer and outcome in iodine deficiency. *Eur J Surg Oncol*. 2004 Apr;30(3):325-31. doi: 10.1016/j.ejso.2003.11.017.
27. Das DK. Functional state of cells during their life and on their journey toward inactivity and death: search for morphological evidence in thyroid fine needle aspiration smears. *J Cytol*. 2018 Jul-Sep;35(3):131-8. doi: 10.4103/JOC.JOC_43_18.
28. Zhang Y, Mei F, He X, Ma J, Wang S. Reconceptualize tall-cell variant papillary thyroid microcarcinoma: From a "sonographic histology" perspective. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Nov 8;13:1001477. doi: 10.3389/fendo.2022.1001477.
29. Chung SR, Choi YJ, Lee SS, Kim SO, Lee SA, Jeon MJ, et al. Interobserver reproducibility in sonographic measurement of diameter and volume of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*. 2021 Mar;31(3):452-8. doi: 10.1089/thy.2020.0317.

Список скорочень

АТГ – антитіла до тиреоглобуліну

РІД – радіойоддіагностика

ТГ – тиреоглобулін

УЗД – ультразвукова діагностика

ЩЗ – щитоподібна залоза

Efficiency of radioiodine diagnostics scan in postoperative follow-up patients with well differentiated thyroid cancer

M.Yu. Bolgov, Yu.M. Tarashchenko, A.V. Tymkiv, I.I. Komisarenko, S.V. Gulevatiy

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The effectiveness of diagnostic scanning, which is carried out after receiving radioactive iodine in minimal doses, remains

Оригінальні дослідження

debatable. Some authors also deny the value of performing a diagnostic scan before thyroid ablation taking into account that a «stunning» effect may occur. Thus, continuing research in this direction is an urgent problem in the management of patients with well differentiated thyroid cancers. **The aim.** Determination of the level of information content of radioiodine diagnostics (RaID) in comparison with ultrasound and laboratory parameters of thyroglobulin (TG), antithyroglobulin antibodies (AbTg) for the diagnosis of relapses of well-differentiated thyroid cancer in the postoperative period. **Material and methods.** The study group of patient was selected from the electronic register of the clinic of the State Institute «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (12 659 RaID researches in 6589 people). The main group for studying the efficiency of RaID consisted of 35 cases, in which the accumulation of the isotope was determined in areas of the jugular lymphatic drainage collectors. Radiological (scanning), laboratory (determination of hormones and antibodies) and statistical research methods were used. **Results.** In a group of 35 cases of RaID with accumulation in scintigraphy in the jugular collectors of lymph drainage of the neck with zero TG and AbTG values did not reveal a single case (0%). With TG up to 1 ng/mL and AbTG up to 10 U/mL, 2 cases (5.7%) were identified. If we include both TG (<1 ng/mL) and AgTG (<10 U/mL) and ultrasound diagnostic data in the risk factors, then the absence of any risk signs was recorded in only one case (2.9%). The independent effectiveness of ultrasound for detecting metastatic lesions in the studied group was 37.1%, that is, low. **Conclusion:** the use of RaID at zero levels of TG and AbTG does not have independent diagnostic efficiency (0% according to our data) and may not be used in these cases. At TG levels <1 ng/mL simultaneously with AgTG levels <10 U/mL, the independent efficiency of RaID in detecting metastatic lesions is extremely low, which allows limiting its use with a minimal risk of information loss. The independent effectiveness of ultrasound in the studied group is not enough to use it as an independent factor when deciding on the advisability of performing RaID.

Keywords: thyroid gland, well differentiated cancer, radioiodine diagnostics, radioiodine therapy, thyroglobulin, antibodies to thyroglobulin.

Для цитування: Болгов МЮ, Тарашченко ЮМ, Тимків АВ, Комісаренко ІІ, Гулеватий СВ. Ефективність радіоїоддіагностики в післяопераційному веденні пацієнтів із високодиференційованими карциномами щитоподібної залози. *Ендокринологія.* 2023;28(4):321-326. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.321

Адреса для листування: Болгов Михайло Юрійович, mikebolgov@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Тарашченко Юрій Миколайович, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0003-4787-359X; Тимків Андрій Васильович, лікар-хірург відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0001-9209-6596; Комісаренко Ігор Ігорович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Гулеватий Сергій Васильович, завідувач відділенням радіонуклідної діагностики та терапії радіофармацевтичними препаратами, ORCID: 0000-0002-2382-2950.

Особистий внесок: Болгов М.Ю. – ідея, участь в обробці матеріалу та оформленні статті; Тимків А.В. – аналіз літератури, збір та аналіз даних, участь в оформленні статті; Тарашченко Ю.М. – участь в обробці матеріалу та редагуванні статті; Комісаренко І.І. – участь в обробці матеріалу та редагуванні статті; Гулеватий С.В. – участь в обробці матеріалу та переклад реферату.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 02.11.2023 р.; перероблена 23.11.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12.2023 р.

For citation: Bolgov MYu, Tarashchenko YuM, Tymkiv AV, Komisarenko II, Gulevatiy SV. Efficiency of radioiodine diagnostics scan in postoperative follow-up patients with well differentiated thyroid cancer. *Endokrynologia.* 2023;28(4):321-326. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.321.

Correspondence address: Bolgov Mychailo Yuriyovich, mikebolgov@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Bolgov Mychailo Yuriyovich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Endocrine Surgery Department, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Tarashchenko Yuriy Mykolayovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0003-4787-359X; Tymkiv Andriy Vasyliovych, Surgeon of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-9209-6596; Komisarenko Igor Igorovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Sugrery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Gulevatiy Sergiy Vasyliovych, Head of the Department of the Radionuclide Diagnostics and Radiopharmaceutical Therapy, ORCID: 0000-0002-2382-2950.

Personal contribution: Bolgov M.Yu. – research concept and design, analysis of results; Tarashchenko Yu.M. – preparation and writing of the article; Tymkiv A.V. – collection of literature data; Komisarenko I.I. – preparation and writing of the article; Gulevatiy S.V. – processing and interpretation of results, and abstract translation.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interests and financial obligations.

Article: received November 02, 2023; revised November 23, 2023; accepted November 28, 2023; published December 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.327

Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією ендокринного ґенезу

О.М. Радченко,
А.М. Урбанович,
О.Й. Комариця,
Л.В. Сяська,
М.О. Боровець

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Із гормоноцентричною теорією патогенезу, що асоціюється з метаболічною дисфункцією стеатотичної хвороби печінки (МДСХП), пов'язують не тільки ожиріння/надвага та цукровий діабет 2-го типу, а й гіпотиреоз (ГТ), синдром полікістозних яєчників (СПКЯ), гіпогонадизм та дефіцит гормону росту. МДСХП, що асоціюється з ГТ, синдромом полікістозних яєчників, гіпогонадизмом та дефіцитом гормону росту має специфічні механізми прогресування, що зумовлюють погіршення метаболічного фону; вона швидко прогресує до цирозу, що вимагає уваги лікарів. Зміна стилю життя та замісна терапія гормонами зменшують ліпідну інфільтрацію печінки (крім дефіциту гормону росту). Водночас відомості про МДСХП неоднозначні, що зумовило доцільність нашого дослідження. **Мета роботи:** охарактеризувати особливості МДСХП при ГТ та пояснити їхні провідні механізми. **Матеріал і методи.** 36 обстежених пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ), компенсованим ГТ та надвагою/ожирінням (медіана віку – 56,0 років, 33 жінки) склали основну (пацієнти з МДСХП, n=23) та контрольну (пацієнти з інтактною печінкою, n=13) групи. Обстеження проводили за стандартними протоколами з додатковим визначенням лептину. Дані опрацьовані статистично, подані як медіана [нижній квартиль; верхній квартиль], вірогідність визначена за Манном-Уїтні, кореляції – за Кендаллом; поріг вірогідності – $p < 0,05$.

Результати. У 23 пацієнтів із ГТ та АГ була наявна ендокринна МДСХП, що проявлялось істотним збільшенням правої частки печінки та діаметру порталної вени, більшими морфофункціональними характеристиками ожиріння, гіршим тиреоїд-гормональним профілем та гіперлептинемією в 19 осіб. **Висновки.** Крім цукрового діабету та ожиріння, МДСХП асоціюється з ГТ, СПКЯ, гіпогонадизмом та дефіцитом гормону росту, коли вона виникає за гормонозалежними механізмами та швидко прогресує, що погіршує перебіг ендокринної патології. У пацієнтів із ГТ МДСХП супроводжувалась гіршими характеристиками ожиріння, тиреоїд-гормонального профілю та гіперлептинемією.

Ключові слова: пов'язана з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки, гіпотиреоз, синдром полікістозних яєчників, гіпогонадизм, дефіцит гормону росту.

Коли печінка стає депо жирних відкладень, які не зумовлені її функцією, запускається каскад патофізіологічних та клінічних наслідків – розвивається МДСХП (раніше – «неалкогольна жирова хвороба печінки»), поширеність якої постійно зростає [1] внаслідок величезної кількості

станів (хронічне застосування стеатогенних препаратів, вірусні інфекції, парентеральне харчування, спадкові порушення, хірургія), серед яких чільне місце займають ендокринні хвороби. У 2006 р. Lonardo A. зі співавт. запропонували термін «ендокринна жирова хвороба печінки»

Оригінальні дослідження

(ЕЖХП) з гормоноцентричною теорією її патогенезу [2]. Найбільш тісно з розвитком ЕЖХП зараз пов'язують ожиріння/надвагу, цукровий діабет 2-го типу, порушення толерантності до глюкози, метаболічний синдром [3, 4]. Менш відомими є інші недіабетичні ендокринні форми ЕЖХП, які вимагають особливої уваги до прицільної діагностики [5].

На метаболізм ліпідів і вуглеводів та на виникнення МДСХП впливають статеві гормони [5, 6]. СПКЯ, супроводжується розвитком ожиріння в 40% [7]. У молодих пацієнок із СПКЯ була збільшена у 2 рази частота МДСХП (відношення шансів 2,25), зокрема з вираженим фіброзом та у формі цирозу, що дозволило дослідникам говорити про існування гепато-яєчникової осі, коли ЕЖХП супроводжувалась більш вираженими дисгормональними порушеннями, а сама швидко прогресувала з фіброзуванням та розвитком цирозу печінки [8, 9].

Причинні зв'язки СПКЯ та ЕЖХП мультифакторіальні, включають ожиріння/надвагу, системну інсулінорезистентність (ІР), хронічне запалення та гіперандрогенізм [8]. Експериментальні дослідження показали ключову роль інсуліну в активації біосинтезу андрогенів в яєчниках та в пригніченні печінкового синтезу гормону, що зв'язує статеві гормони (SHBG) при СПКЯ. З одного боку, специфічна блокада інсуліном та лютеїнізуючим гормоном фосфоїнозитид-3-кінази (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) в нормальних тека-клітинах яєчників значно пригнічує активності цитохрому P450c17 [10], тоді як з іншого – інсулін через мітоген-активовану протеїн-кіназу (mitogen-activated protein kinase, MAPK) стимулює активність цитохрому P450c17 через мітоген-активовану протеїн-кіназу/екстраклітинну сигнал-регульовану кіназу (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MEK/ERK). Тобто, описано три шляхи впливу інсуліну на промоцію андрогенезу через: 1) фосфоїнозитид-3-кіназу (PI3K), 2) мітоген-активовану протеїн-кіназу-3 (МКК3/p38) та мітоген-активовану протеїн-кіназу-4/с-Jun N-термінальна кіназу (МКК4/JNK), а також 3) через вплив лютеїнізуючого та адренокортикотропного гормонів (LH/АСТН) [11].

Андрогени можуть викликати розповсюдження жирової тканини з її дисфункцією та негативним впливом на метаболізм ліпідів і чутливість до інсуліну, що відіграє провідну роль у

патогенезі ЕЖХП [12]. В експерименті у тварин жіночої статі тестостерон збільшував експресію ліпогенних генів і ліпогенез *de novo* в гепатоцитах. Як надлишок андрогенів у жінок, так і їхній дефіцит у чоловіків призводять до метаболічного фенотипу, який характеризується абдомінальним ожирінням, надвагою, гіперглікемією, ІР та ЕЖХП [12].

Гіпогонадізм, незалежно від причини, також двонаправлено пов'язаний із розвитком ЕЖХП як у чоловіків, так і в жінок. Частина гормональних ефектів залежить від статі. Так, дефіцит естрогенів у чоловіків чітко пов'язаний із МДСХП, тоді як жінки є більш опірними щодо наслідків активації окисного стресу через антиоксидантні властивості естрогенів, тому частота МДСХП у них зростає в менопаузі [13].

В експерименті оварієктомія призводила до зменшення кількості фактора росту фібробластів (FGF)-21, який захищає гепатоцити від ліпотоксичності та активації макрофагів [14]. Також підтверджений вплив кишкової мікробіоти у тварин із гіпогонадізмом: у кастрованих мишей-самців спостерігались збільшення відношення Firmicutes/Bacteroidetes та кількості штамів *Lactobacillus* [15]. Дегідроепіандростерон (dehydroepiandrosterone, DHEA) регулює ІР, окисний стрес, процеси метаболізму та фіброгенезу. Тому в пацієнтів із пангіпопітуїтаризмом та дефіцитом DHEA спостерігалось дуже швидке прогресування ЕЖХП до цирозу печінки [16], докази чого отримані в багатьох дослідженнях [5].

Гормон росту та його головний медіатор – інсуліноподібний фактор росту-1 (insulin-like growth factor-1, IGF-1), що синтезується значною мірою і в печінці, регулюють глюкозний та ліпідний метаболізм, структуру тіла, його ріст, відіграють ключову роль у метаболізмі печінки, жирової та м'язової тканини. Гормон росту посилює вивільнення вільних жирних кислот через ліполіз у вісцеральній жировій тканині, стимулює синтез білків, викликає анаболічні ефекти в м'язах та кістках, стимулює глікогенез та глікогеноліз у печінці, пригнічує захоплення глюкози в жировій тканині на відміну від інсуліну.

Неочікувано дефіцит гормону росту визначав ІР через збільшену продукцію вільних жирних кислот та пригнічення синтезу глюкагону [17]. Дефіцит гормону росту в дорослих через пошкодження гіпоталамуса, гіпофіза чи їх лікування призводить до метаболічних порушень

та розвитку ЕЖХП [18]. Такий зв'язок є двобічним, оскільки в пацієнтів з ЕЖХП виявлені нижчі рівні гормону росту та IGF-1. Також дефіцит гормону росту викликає збільшену продукцію прозапальних цитокінів (ФНП-альфа та C–C motif chemokine ligand-3)[19].

В експерименті дефіцит гормону росту викликав зміну структури та функцій мітохондрій у гепатоцитах, окисний стрес із гіперпродукцією активованих форм кисню та зміну кількості мелатоніну, який необхідний для інсулін-стимульованої активності фосфатидилінозитол-3-кінази (phosphatidylinositol 3-kinase, P13K)-протеїн-кінази-В. Це пригнічує продукцію глюкози печінкою, активує синтез глікогену через протеїн-кіназа-С-АКТ-глікоген-синтазу кіназу-3бета (protein kinase C (PKC)ζ–АКТ–glycogen synthase kinase-3β, GSK3β) [20]. У пацієнтів із дефіцитом гормону росту ЕЖХП швидко прогресує і викликає потребу в трансплантації печінки, а зміна стилю життя не призводила до зворотного розвитку МДСХП за умов дефіциту гормону росту та *IGF-1* на відміну від інших гормонодефіцитних станів, де зміна стилю життя мала позитивний ефект [5].

Часто з розвитком ЕЖХП пов'язаний ГТ. Особливістю такої ЕЖХП є те, що вона також може швидко прогресувати до гепатоцелюлярної карциноми [5], однак опис ЕЖХП за умов ГТ дотепер є фрагментарним, що зумовило наше дослідження.

Мета роботи – охарактеризувати особливості МДСХП при ГТ та пояснити провідні їхні патогенетичні механізми.

Матеріал і методи

До дослідження залучені 36 амбулаторних пацієнтів з АГ, компенсованим ГТ та надмірною масою тіла/ожирінням віком 56,0 [50,5; 67,5] років, більшість з яких (92%) становили жінки. Пацієнти поділені на основну групу (n=23) з сонографічно підтвердженою МДСХП та контрольну групу (n=13) з інтактною печінкою, які обстежені за стандартними протоколами з дотриманням усіх міжнародних та вітчизняних нормативних документів, що підтверджено висновком Комісії з питань біомедичної етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (протокол

№2 від 21.02.2022). Додатково визначений лептин крові твердофазовим ферментозв'язаним імуносорбентним аналізом (реагент «DRG Лептин ELISA», Німеччина) та розраховані антропоморфометричні характеристики ожиріння (загальний об'єм жирової тканини: ЗОЖТ=(1,36×маса тіла)/(зріст/100)–42 (л); маса вісцеральної жирової тканини: МВЖТ=ЗОЖТ×0,923 (кг); відносна частка жиру в організмі (%ЖТ=МВЖТ/маса тіла×100%), індекс маси тіла (ІМТ)). Групи були співставні за основною патологією, їх тривалістю, гендерним та віковим складом, вмістом трансаміназ, характером лікування (усі p>0,05) (табл. 1).

Цифрові дані опрацьовані статистично, подані як медіана [нижній кuartиль; верхній кuartиль], істотність визначена за Манном-Уїтні, кореляції оцінені за В. Кендаллом (τ); за поріг істотності прийнято p<0,05.

Результати та обговорення

У пацієнтів із ГТ та супутньою МДСХП (63,8±8,0%) на відміну від групи з ГТ та інтактною печінкою (36,1±8,0%) були більшими антропометричні характеристики ожиріння: ІМТ (32,8 [29,7; 36,6] проти 28,7 [27,5; 31,2] кг/м²) у них відповідав значенню ожиріння, тоді як у контролі – надвазі. Крім того, у них були вищими ЗОЖТ (31,5 [24,3; 39,8] проти 23,6 [19,8; 27,5] л (референтне значення: <23,4 л), МВЖТ (29,1 [22,5; 36,7] проти 21,8 [18,3; 25,4] кг (референтне значення: <20,0 кг); %Ж (32,3 [28,1; 37,2] проти 26,9 [24,4; 30,2] % (референтне значення: <25%); розміри печінки (права частка: 158,0 [153,0; 170,0] проти 145,0 [137,0; 150,0] мм (референтне значення: <150 мм); діаметр портальної вени: 10,0 [10,0; 10,8] проти 7,5 [5,9; 10,0] мм (референтне значення <12,0 мм), усі p<0,05.

Звертає увагу факт, що діаметр ворітної вени за умов ЕЖХП корелював із відношенням тиреотропного гормону (ТТГ)/трийодтиронін (τ=0,77; p=0,029), значення якого в пацієнтів основної групи становило 2,13 [0,29; 2,56]. Крім того, стеатоз печінки в пацієнтів із ГТ та АГ супроводжувався гіршим гормональним профілем: ТТГ (7,89 [3,44; 14,65] проти 4,86 [3,13; 13,50] мМО/мл; референтне значення: 0,3–4,0 мМО/мл), вільний трийодтиронін (3,36 [3,14; 3,79] проти 4,06 [3,26; 4,53] пмоль/л), вільний тироксин (0,83 [0,71; 1,84] проти 1,25 [0,53;

Оригінальні дослідження

9,90] пмоль/л), усі $p < 0,05$. Також ми підтвердили дані [21] про те, що ГТ супроводжується гіперлептинемією, яка виявлялась у $84,21 \pm 8,37\%$. Вміст основного адипоцитокіну лептину в пацієнтів із ГТ та МДСХП становив $29,93 [14,04; 59,36]$ нг/мл та був істотно вищим порівняно з групою з інтактною печінкою ($12,04 [5,64; 21,20]$ нг/мл), $p < 0,05$.

Таблиця 1. Клінічна характеристика груп хворих

Table 1. Clinical characteristics of patient groups

Параметри Parameters	Контрольна група Control group (n=13)	Основна група Main group (n=23)
Чоловіки, % Males, %	7,69±7,39	8,70±5,88
Жінки, % Females, %	92,31±7,39	91,30±5,88
Вік, років Age, years	55,0 [50,0; 68,0]	58,0 [52,0; 64,0]
Ступінь АГ Arterial hypertension level	2,0 [1,0; 2,0]	2,0 [1,0; 2,0]
Систолічний тиск, мм рт. ст. Systolic blood pressure, mm Hg	160,0 [140,0; 160,0]	170,0 [160,0; 180,0]
Пульсовий тиск, мм рт.ст. Pulse pressure, mm Hg	60,0 [50,0; 65,0]	70,0 [60,0; 75,00]
ІМТ, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	28,7 [27,5; 31,2]	32,8 * [29,7; 36,6]
Аланінамінотрансфераза, МО/л Alaninaminotransferase, IU/L	21,3 [16,0; 28,3]	28,0 [27,6; 31,0]
Аспартатамінотрансфераза, МО/л Aspartataminotransferase, IU/L	28,0 [26,6; 33,0]	28,0 [21,3; 35,5]
Аспартатамінотрансфераза/ аланінамінотрансфераза Aspartataminotransferase to Alaninaminotransferase ratio	1,2 [0,9; 2,75]	0,9 [0,7; 1,0]
ТТГ, мМО/мл Thyrotropic hormone, mIU/ml	4,86 [3,13; 13,50]	7,89 [3,44; 14,65]
Вільний Т ₃ , пмоль/л Free Т ₃ , pmol/L	4,06 [3,26; 4,53]	3,36 [3,14; 3,79]
Вільний Т ₄ , пмоль/л Free Т ₄ , pmol/L	1,25 [0,53; 9,90]	0,83 [0,71; 1,84]

Примітка: * – вірогідність різниці порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Note: * – significant difference compared to the control group ($p < 0.05$).

За кореляційним аналізом, наявність жирової інфільтрації печінки істотно корелювала з характеристиками ожиріння (ІМТ, %Ж), гемодинамічними (систоличний артеріальний тиск, серцево-судинний ризик, відносна товщина стінки лівого шлуночка, діаметр вихідної аорти), гематологічними (гемоглобін, гематокрит, базофіли, час рекальцифікації) параметрами та характеристиками гепато-біліарно-панкреатичної системи (табл. 2). Обвід талії в таких

Таблиця 2. Істотні кореляції жирової інфільтрації печінки з клінічними, лабораторними та інструментальними параметрами

Table 2. Significant correlations fatty infiltration of the liver with clinical, laboratory and instrumental parameters

Друга складова кореляції Second component of correlation	τ	p
ІМТ Body mass index	0,27	0,019
% Ж Fat percentage	0,24	0,042
Систоличний артеріальний тиск Systolic blood pressure	0,32	0,005
Серцево-судинний ризик Cardiovascular risk	0,25	0,030
Гемоглобін Hemoglobin	0,26	0,038
Гематокрит Hematocrit	-0,41	0,049
Базофіли крові Blood basophils	-0,28	0,038
Активовані час рекальцифікації Activated time of recalcification	-0,67	0,021
Сонографічний діаметр вихідної аорти Sonographic diameter of the exiting aorta	0,47	0,056
Відносна товщина стінки лівого шлуночка The relative thickness of the left ventricular wall	-0,53	0,047
Сонографічний розмір печінки Sonographic liver size	0,46	< 0,001
Ехогенність печінки Liver echogenicity	0,67	< 0,001
Довжина жовчного міхура Gall bladder length	0,58	0,014
Ширина жовчного міхура Gall bladder width	0,56	0,017
Ехогенність підшлункової залози Pancreas echogenicity	0,33	0,043

пацієнтів був прямо пропорційним тривалості ГТ ($\tau=0,44$; $p=0,002$), об'єму щитоподібної залози ($\tau=0,89$; $p=0,028$) та тривалості інтервалу PQ, який вказує на атріовентрикулярну провідність ($\tau=0,36$; $p=0,027$).

Таким чином, у 63,8% пацієнтів із ГТ була наявна ЕЖХП, що проявлялось істотним збільшенням правої частки печінки та діаметру порталної вени, супроводжувалось вірогідно більшими морфофункціональними характеристиками ожиріння, гіршим тиреоїдгормональним профілем та гіперлептинемією у 84,21%.

Відомо, що тиреоїдні гормони мають безпосередній вплив на печінку та жирову тканину. Зокрема, трийодтиронін контролює експресію генів, що відповідають за печінковий ліпогенез, та генів, що забезпечують окиснення вільних жирних кислот через рецептор тиреоїдних гормонів-бета на гепатоцитах, тоді як рецептор тиреоїдних гормонів-альфа розташований головним чином у серці та бурій жировій тканині [21]. Потенційними механізмами, які зв'язують ГТ з ЕЖХП є дисліпідемія, зменшення кліренсу холестерину, IP та пряма дія ТТГ на гепатоцити [22, 23]. Також до механізмів зв'язку ГТ з ЕЖХП відноситься підвищена продукція

адипоцитокінів (лептин, вісфатин, ТНФ-альфа, ІЛ1), що було виявлено й у нашому дослідженні, та окисний стрес із підвищенням кількості активних форм кисню та продуктів пероксидації ліпідів, які безпосередньо викликають ураження печінки (рис.).

Негативний вплив зменшення продукції тиреоїдних гормонів та збільшення рівня ТТГ на внутрішньопечінковий ліпідний та вуглеводний метаболізм призводять до процесів ліпогенезу *de novo* [21, 23]. Біологічна дія ТТГ здійснюється через тиреотропін-рецептор, який розташований не лише на тироцитах, але й на гепатоцитах [23]. Активація цих рецепторів безпосередньо викликає збільшення внутрішньогепатоцитарної кількості тригліцеридів [23, 24], відкладення ефірів яких і зумовлює ЕЖХП. До молекулярних механізмів виникнення ЕЖХП при ГТ відносяться активація ТТГ печінкового стерол-регуляторного фактора-1 (sterol regulatory element-binding transcription factor-1, SREBP-1c) через циклічну аденозинмонофосфат/протеїн-кіназу-А/пероксисом-проліфератор-активований рецептор-альфа (cyclic AMP/protein kinase A/peroxisome proliferator-activated receptor- α , PPAR α), що асоціюється з пригніченням активності

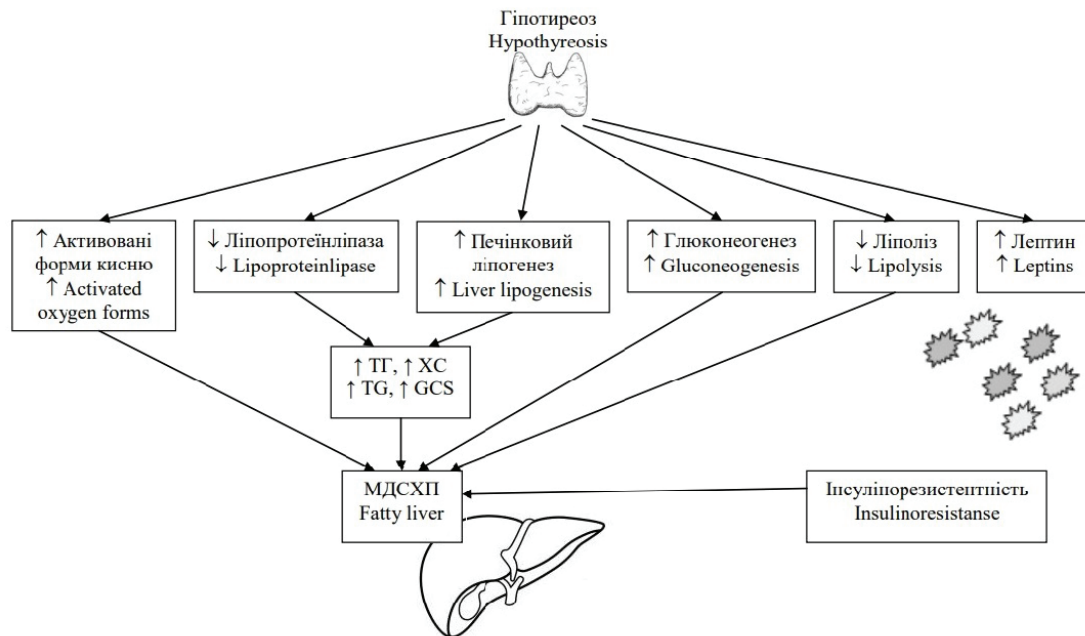


Рис. Механізм розвитку стеатозу печінки за умов гіпотиреозу.

Примітка: ТГ – тригліцериди, ХС – холестерол.

Fig. The mechanism of development of hepatic steatosis in hypothyroidism.

Note: TG – triglycerides, GCS – general cholesterol.

Оригінальні дослідження

АМР-активованої протеїн-кінази (AMP-activated protein kinase, АМРК) і надалі збільшує експресію генів та викликає стеатогенез печінки [23,25].

Особливості лікування ЕЖХП за умов ГТ остаточно не описані, хоча модифікація стилю життя та замісна гормональна терапія вважаються обов'язковими. Магнітно-резонансне дослідження виявило зменшення внутрішньопечінкового вмісту жиру за умов терапії левотироксином через півтора року терапії та навіть в еутиреодних пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які приймали невеликі дози левотироксину 4 місяці, а також під дією новітнього препарату – агоністу тиреоїдних гормонів-бета (MGL-3196) [26, 27]. Тобто, застосування агоніста тиреоїдних рецепторів-бета (THR-β) для лікування дисліпідемії та ЕЖХП вважається перспективним [21].

Висновки

ЕЖХП часто асоціюється з ГТ, СПКЯ, гіпогонадизмом та дефіцитом гормону росту. За умов цих гормонодефіцитів вона швидко прогресує до цирозу та навіть гепатоцелюлярної карциноми, що вимагає прицільної уваги лікарів. Зміна способу життя та замісна терапія гормонами зменшують ліпідну інфільтрацію печінки (крім дефіциту гормону росту).

За власними даними, у 63,8% пацієнтів із ГТ та АГ була наявна ЕЖХП, що проявлялось істотним збільшенням правої частки печінки та діаметру портальної вени, супроводжувалось вірогідно більшими морфофункціональними характеристиками ожиріння, гіршим тиреоїд-гормональним профілем та гіперлептинемією у 84,21%. Провідним механізмом розвитку ЕЖХП при ГТ вважають активацію тиреотропін-рецепторів на гепатоцитах, що викликає збільшення внутрішньогепатоцитарної кількості тригліцеридів.

Список використаної літератури

- Isaacs S. Nonalcoholic fatty liver disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2023 Mar;52(1):149-164. doi: 10.1016/j.ecl.2022.06.007.
- Lonardo A, Carani C, Carulli N, Loria P. 'Endocrine NAFLD' a hormonocentric perspective of nonalcoholic fatty liver disease pathogenesis. *J Hepatol.* 2006 Jun;44(6):1196-207. doi: 10.1016/j.jhep.2006.03.005.
- Quek J, Chan KE, Wong ZY, Tan C, Tan B, Lim WH, et al. Global prevalence of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in the overweight and obese population: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2023 Jan;8(1):20-30. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00317-X.
- Xie J, Huang H, Liu Z, Li Y, Yu C, Xu L, et al. The associations between modifiable risk factors and nonalcoholic fatty liver disease: A comprehensive Mendelian randomization study. *Hepatology.* 2023 Mar 1;77(3):949-64. doi: 10.1002/hep.32728.
- Lonardo A, Mantovani A, Lugari S, Targher G. NAFLD in some common endocrine diseases: prevalence, pathophysiology, and principles of diagnosis and management. *Int J Mol Sci.* 2019 Jun 11;20(11):2841. doi: 10.3390/ijms20112841.
- Shen M, Shi H. Sex hormones and their receptors regulate liver energy homeostasis. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:294278. doi: 10.1155/2015/294278.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004 Jan;19(1):41-7. doi: 10.1093/humrep/deh098.
- Targher G, Rossini M, Lonardo A. Evidence that non-alcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome are associated by necessity rather than chance: a novel hepato-ovarian axis? *Endocrine.* 2016 Feb;51(2):211-21. doi: 10.1007/s12020-015-0640-8.
- Wu J, Yao XY, Shi RX, Liu SF, Wang XY. A potential link between polycystic ovary syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: an update meta-analysis. *Reprod Health.* 2018 May 10;15(1):77. doi: 10.1186/s12978-018-0519-2.
- Munir I, Yen HW, Geller DH, Torbati D, Bierden RM, Weitsman SR, et al. Insulin augmentation of 17alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells. *Endocrinology.* 2004 Jan;145(1):175-83. doi: 10.1210/en.2003-0329.
- Abbott DH, Dumesic DA, Levine JE. Hyperandrogenic origins of polycystic ovary syndrome - implications for pathophysiology and therapy. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019 Mar;14(2):131-43. doi: 10.1080/17446651.2019.1576522.
- Schiffer L, Kempgowda P, Arlt W, O'Reilly MW. Mechanisms in endocrinology: the sexually dimorphic role of androgens in human metabolic disease. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep;177(3):R125-43. doi: 10.1530/EJE-17-0124.
- Kander MC, Cui Y, Liu Z. Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *J Cell Mol Med.* 2017 May;21(5):1024-32. doi: 10.1111/jcmm.13038.
- Liu C, Schönke M, Spooenberg B, Lambooi JM, van der Zande HJP, Zhou E, et al. FGF21 protects against hepatic lipotoxicity and macrophage activation to attenuate fibrogenesis in nonalcoholic steatohepatitis. *Elife.* 2023 Jan 17;12:e83075. doi: 10.7554/eLife.83075.
- Harada N, Hanaoka R, Hanada K, Izawa T, Inui H, Yamaji R. Hypogonadism alters cecal and fecal microbiota in male mice. *Gut Microbes.* 2016 Nov;7(6):533-9. doi: 10.1080/19490976.2016.1239680.
- Koehler E, Swain J, Sanderson S, Krishnan A, Watt K, Charlton M. Growth hormone, dehydroepiandrosterone and adiponectin levels in non-alcoholic steatohepatitis: an endocrine signature for advanced fibrosis in obese patients. *Liver Int.* 2012 Feb;32(2):279-86. doi: 10.1111/j.1478-3231.2011.02637.x.
- Kim SH, Park MJ. Effects of growth hormone on glucose metabolism and insulin resistance in human. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2017 Sep;22(3):145-52. doi: 10.6065/apem.2017.22.3.145.
- Dichtel LE, Cordoba-Chacon J, Kineman RD. Growth hormone and insulin-like growth factor 1 regulation of nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jun 16;107(7):1812-24. doi: 10.1210/clinem/dgac088.
- Fan Y, Fang X, Tajima A, Geng X, Ranganathan S, Dong H, et al. Evolution of hepatic steatosis to fibrosis and adenoma formation in liver-specific growth hormone receptor knockout

- mice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014 Dec 18;5:218. doi: 10.3389/fendo.2014.00218.
20. Karamitri A, Jockers R. Melatonin in type 2 diabetes mellitus and obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 Feb;15(2):105-25. doi: 10.1038/s41574-018-0130-1.
 21. Mavromati M, Jornayvaz FR. Hypothyroidism-associated dyslipidemia: potential molecular mechanisms leading to NAFLD. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 26;22(23):12797. doi: 10.3390/ijms222312797.
 22. Byrne CD, Patel J, Scorletti E, Targher G. Tests for diagnosing and monitoring non-alcoholic fatty liver disease in adults. *BMJ*. 2018 Jul 12;362:k2734. doi: 10.1136/bmj.k2734.
 23. Lugari S, Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A. Hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease - a chance association? *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018 Oct 26;41(1):j/hmbci.2020.41.issue-1/hmbci-2018-0047/hmbci-2018-0047.xml. doi: 10.1515/hmbci-2018-0047.
 24. Yan F, Wang Q, Lu M, Chen W, Song Y, Jing F, et al. Thyrotropin increases hepatic triglyceride content through upregulation of SREBP-1c activity. *J Hepatol*. 2014 Dec;61(6):1358-64. doi: 10.1016/j.jhep.2014.06.037.
 25. Bril F, Kadiyala S, Cusi K. Re: "Association between primary hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis" by Mantovani et al. (*Thyroid* 2018;28:1270-1284). *Thyroid*. 2019 Mar;29(3):452. doi: 10.1089/thy.2018.0622.
 26. Liu L, Yu Y, Zhao M, Zheng D, Zhang X, Guan Q, et al. Benefits of levothyroxine replacement therapy on nonalcoholic fatty liver disease in subclinical hypothyroidism Patients. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:5753039. doi: 10.1155/2017/5753039.
 27. Mantovani A, Nascimbeni F, Lonardo A, Zoppini G, Bonora E, Mantzoros CS, et al. Association between primary hypothyroidism and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2018 Oct; 28(10):1270-84. doi: 10.1089/thy.2018.0257.

Список скорочень

АГ – артеріальна гіпертензія

ГТ – гіпотиреоз

ЕЖХП – ендокринна жирова хвороба печінки

ЗОЖТ – загальний об'єм жирової тканини

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

МВЖТ – маса вісцеральної жирової тканини

МДСХП – пов'язана з метаболічною дисфункцією стеатотична хвороба печінки

СПКЯ – синдром полікістозних яєчників

ТГ – тригліцериди

%Ж – відносна частка жиру в організмі

Steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction of endocrine genesis

O.M. Radchenko, A.M. Urbanovych, O.Y. Komarytsya, L.V. Syaska, M.O. Borovets

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract. Not only obesity/overweight and type 2 diabetes, but also hypothyroidism (HT), polycystic ovary syndrome (PCOS), hypogonadism, and hormone deficiency are associated with the hormone-centric theory of the pathogenesis of metabolic dysfunction-related steatotic liver disease (MDSLD). MDSLD is often associated with hypothyroidism, polycystic ovary syndrome,

hypogonadism, and growth hormone deficiency. It has specific mechanisms of progression, which lead to metabolic background deterioration. Such MDSLD quickly progresses to cirrhosis, which requires the doctors attention. Lifestyle changes and hormone replacement therapy reduce liver lipid infiltration (except for growth hormone deficiency). Information about MDSLD is ambiguous, what determined the expediency of our research. **The aim of the work:** to characterize the features of the MDSLD in HT and to explain their leading mechanisms. **Material and methods.** 36 examined patients with arterial hypertension, compensated HT and overweight/obesity (median age - 56.0 years, 33 women) completed the main (patients with MDSLD, n=23) and control (patients with an intact liver, n=13) groups. Data processed statistically, presented as median [lower; upper quartile], significance determined by Mann-Whitney, correlations – by Kendall; significance threshold – p<0.05.

Results and their discussion. In 23 patients with hypothyroidism and hypertension, endocrine MDSLD was present, which was manifested by a significant increase in the right lobe of the liver and the diameter of the portal vein, greater morpho-functional characteristics of obesity, a worse thyroid-hormonal profile, and hyperleptinemia in 19 people. **Conclusions.** In addition to diabetes mellitus and obesity, MDSLD is often associated with HT, polycystic ovary syndrome, hypogonadism and growth hormone deficiency when it occurs by hormone-dependent mechanisms and quickly progresses, worsening the course of endocrine pathology. In patients with HT, MDSLD was accompanied by worse characteristics of obesity, and thyroid hormone profile, as well as hyperleptinemia.

Keywords: steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction, hypothyroidism, polycystic ovary syndrome, hypogonadism.

Для цитування: Радченко ОМ, Урбанович АМ, Комариця ОЙ, Сяська ЛВ, Боровець МО. Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією ендокринного генезу. *Ендокринологія*. 2023;28(4):327-334. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.327.

Адреса для листування: Урбанович Аліна Мечиславівна, alinaur@dr.com; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна.

Відомості про авторів: Радченко Олена Мирославівна, д-р мед. наук, професор кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID 0000-0003-1108-963X; Урбанович Аліна Мечиславівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0003-3676-7345; Комариця Орест Йосифович, канд. мед. наук, доцент, завідувач кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID 0000-0002-5822-8281; Сяська Любов Володимирівна, канд. мед. наук, асистент кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID 0000-0002-8622-1626; Боровець Мирослава Олегівна, аспірант кафедри внутрішньої медицини №2, ORCID: 0000-0003-4096-355X.

Особистий внесок: Радченко О.М. – аналіз проблеми, розробка концепції статті, Урбанович А.М. – аналіз проблеми, розробка концепції статті, Комариця О.Й. – аналіз літератури, пошук та аналіз даних, Сяська Л.В. – аналіз літератури, пошук

Оригінальні дослідження

та аналіз даних, Боровець М.О. – аналіз літератури, пошук та аналіз даних.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках виконання планової НДР кафедри внутрішньої медицини №2 ЛНМУ ім. Данила Галицького «Особливості та маркери перебігу внутрішніх хвороб за умов поєднання з метаболічним синдромом та метаболічно асоційованою жировою хворобою печінки» (№ держреєстрації 0122U00165) та кафедри ендокринології ЛНМУ ім. Данила Галицького «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (№ держреєстрації 0120U002142).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів та фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 21.11.2023 р.; перероблена 28.11.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12.2023 р.

For citation: Radchenko OM, Urbanovych AM, Komarytsya OY, Syaska LV, Borovets MO. Steatotic liver disease associated with metabolic dysfunction of endocrine genesis. *Ендокринологія*. 2023;28(4):327-334. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.327.

Correspondence address. Urbanovych Alina, alinaur@dr.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarska street, 69, Lviv, 79010, Ukraine.

Information about the authors: Radchenko Olena Myroslavivna, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Internal Medicine №2, ORCID: 0000-0003-1108-963X; Urbanovych Alina Mechyslavivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department

of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-3676-7345; Komarytsya Orest Yosyfovych, Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine №2, ORCID: 0000-0002-5822-8281; Syaska Lyubov Volodymyrivna, PhD (Medicine), Assistant Professor at the Department of Internal Medicine №2, ORCID: 0000-0002-8622-1626; Borovets Myroslava Olehivna, PhD-student at the Department of Internal Medicine №2, ORCID: 0000-0003-4096-355X.

Personal contribution: Radchenko O.M. – analysis of the problem, development of the concept of the article, Urbanovych A.M. – analysis of the problem, development of the concept of the article, Komarytsya O.Y. – literature analysis, data search and analysis, Syaska L.V. – literature analysis, data search and analysis, Borovets M.O. – literature analysis, data search and analysis.

Funding: the article was prepared within the budgetary funding of the Ministry of Education and Science of Ukraine under the plans of research work «Features and markers of internal diseases in combination with metabolic syndrome and metabolically associated fatty liver disease» of the Department of Internal Medicine №2 of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (state registration number 0122U00165) and «Features of pathogenesis, diagnosis and treatment of cardiovascular, digestive, endocrine and respiratory system diseases in clinic and experiment» of the Department of Endocrinology of Danylo Halytsky Lviv National Medical University (state registration number 0120U002142).

Declaration of ethics: the authors declared the absence of a conflict of interests and financial obligations.

Article: received November 21, 2023; revised November 28, 2023; accepted November 28, 2023; published December 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.335

Застосування екстракту трави квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.) як компонента комплексної терапії цукрового діабету

Л.К. Соколова,
Ю.Б. Бельчіна,
Т.С. Цимбал,
С.А. Червякова,
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Велика кількість рослин є багатим джерелом біологічно активних сполук зі специфічними фармакологічними властивостями, причому вони не викликають небажаних побічних ефектів. У літературі представлено багато лікарських рослин із протидіабетичною або цукрознижувальною дією. Так, наприклад, квасоля звичайна (КЗ) (*Phaseolus vulgaris* L.) містить велику кількість сполук із гіпоглікемічною, антиоксидантною та гіполіпідемічною дією і використовується для лікування цукрового діабету (ЦД), метаболічного синдрому, гіпертонії, ожиріння тощо. Також КЗ знижує резистентність до інсуліну, пригнічує α -амілазу та активність ферменту дипептидилпептидази-4. Нова вдосконалена технологія одержання кишковорозчинної капсульованої форми сухого екстракту трави КЗ дозволяє досягти повнішої екстракції біологічно активних компонентів.

Мета роботи. Клінічна апробація сухого стандартизованого екстракту трави КЗ (дієтична добавка «Омнідія» ТОВ «Омніфарма») для оптимізації та розширення можливостей лікування хворих на ЦД. **Матеріал і методи.** До дослідження були залучені 16 хворих на ЦД2, які знаходилися на різних режимах цукрознижувальної терапії. Крім стандартної терапії їм призначали 500 мг дієтичної добавки «Омнідія» по 3 капсули 3 рази/добу.

Результати. Клінічна апробація сухого стандартизованого екстракту трави КЗ (дієтична добавка «Омнідія») показала, що включення цієї добавки до комплексної терапії хворих на ЦД дозволяло не підвищувати дозу інсуліну та/або не інтенсифікувати цукрознижувальне лікування в пацієнтів, що знаходилися на подвійній таблетованій або ін'єкційній терапії. Через 3 місяці після стандартного лікування ЦД з додаванням дієтичної добавки «Омнідія» у хворих було відзначено зниження рівня глікованого гемоглобіну та вірогідне зростання швидкості клубочкової фільтрації. Також було зафіксовано хорошу переносимість добавки, що відобразилось у певному покращенні метаболічних параметрів. Побічних явищ під час приймання дієтичної добавки «Омнідія» не спостерігали. **Висновки.** Враховуючи позитивну динаміку зниження глікованого гемоглобіну в пацієнтів,

Оригінальні дослідження

вважаємо, що дієтична добавка «Омнідіа» може бути включена до комплексної терапії хворих на ЦД із супутнім ожирінням, дисліпидемією та хронічною хворобою нирок. Ми вважаємо за доцільне рекомендувати тривале приймання препарату екстракту з КЗ вищевказаним хворим. Використання препаратів квасолі звичайної для лікування і профілактики цукрового діабету та його ускладнень є перспективною стратегією в медичній практиці.

Ключові слова: цукровий діабет, квасоля звичайна (*Phaseolus vulgaris* L.)

За результатами клінічних досліджень, 8,8% світової популяції віком 20-79 р. живуть із ЦД. Враховуючи урбанізацію та старіння популяції, очікується, що глобальна поширеність ЦД до 2045 р. зросте щонайменше до 10% [1].

Ліки, отримані з природних джерел, демонструють більший діапазон структурних і фізико-хімічних особливостей, які були адаптовані в процесі еволюції для вибіркового зв'язування з функціональними макромолекулами людського організму. Інтенсивне дослідження природних ресурсів і використання знань традиційної медицини дає можливість скоротити час, необхідний для розробки ліків та зберегти досить низький рівень витрат [2].

Лікарські рослини містять різноманітні фітокомпоненти (наприклад, терпеноїди, сапоніни, флавоноїди, каротиноїди, алкалоїди, глікозиди), які мають протидіабетичну дію [3]. Вони ефективно використовують для лікування ЦД у різних схемах традиційної та офіційної медицини [4-6].

Через свою багатофакторну етіологію цілісне лікування ЦД вимагає багатостороннього розуміння та багатоцільових підходів.

Застосування лікарських рослин для нормалізації порушень метаболізму глюкози в основному ґрунтується на підтримці функції підшлункової залози – збільшенні секреції інсуліну або зниженні поглинання глюкози в кишківнику. Підтримку нормальної глікемії можна забезпечити шляхом інгібування ферментів, що перетравлюють вуглеводи: панкреатичної α -амілази (розпад полісахаридів до олігосахаридів і дисахаридів) і α -глюкозидази (розпад мальтози на дві молекули глюкози) [7].

У медичній літературі представлено багато лікарських рослин із протидіабетичною або цукрознижувальною дією, які використовуються в різних регіонах світу, зокрема й КЗ (*Phaseolus vulgaris* L.) [8].

Дослідження на тваринах продемонстрували протидіабетичну дію квасолі. КЗ (*Phaseolus vulgaris*) має три ізоформи інгібітора α -амілази,

які були ідентифіковані й перевірені в численних клінічних дослідженнях проти дії α -амілази. Механізм дії цих інгібіторів ферментів вказує на те, що вони можуть знижувати всмоктування вуглеводів. Зменшення глікемічного індексу також може обмежити ризик резистентності до інсуліну при ЦД, у такий спосіб контролюючи серйозні наслідки захворювання [8]. У результаті згодовування щурам з індукованим діабетом екстракту бобів (200 мг/кг, протягом 28 днів) спостерігалось підвищення вмісту транспортера глюкози GLUT-4 в скелетних м'язах [9]. У групі щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом на дієті, збагаченій вареною квасолею (100 мг/кг), показник FBG (fasting plasma glucose – глюкоза плазми натще) знижувався на 25% через 2 тижні та на 35% через 4 тижні [10]. Водний екстракт бобів, який вводили тваринам протягом 40 днів у дещо вищих кількостях (до 200 мг/кг), мав подібний ефект (FBG до – 50%) і призводив до значного зниження загального холестерину і тригліцеридів. При кількості 200 мг/кг лікувальні ефекти екстракту були подібні до гіпоглікемічної дії глібенкламід [11]. Крім того, експериментальні дослідження показали, що введення квасолі (300 г/кг) до раціону тварин, які отримували глібенкламід, значно знижувало дозу препарату, необхідну для поліпшення глікемії [12].

Інгібітори α -амілази мають великий потенціал для лікування ожиріння, яке призводить до виникнення ЦД 2-го типу (ЦД2). Приймання екстракту квасолі значно гальмував збільшення маси тіла та покращував склад ліпідів у сироватці крові щурів. Також квасоля є хорошим кандидатом для розробки функціональних інгредієнтів, які можуть допомогти знизити високі показники смертності від серцево-судинних захворювань, пов'язаних із ожирінням та ЦД [13].

Наразі в Україні здійснено експериментальні та клінічні дослідження з українським препаратом гліфазин, отриманим з екстракту трави КЗ (*Phaseolus vulgaris* L.) та квасолі золотистої (*Phaseolus aureus* (Roxb.) Piper), в яких було

встановлено, що при одноразовому застосуванні гліфазин проявляє виражену цукрознижувальну дію протягом перших 8 годин, знижує рівень холестерину та β -ліпопротеїдів низької щільності. Порівняно з іншими пероральними антидіабетичними засобами препарат практично не має токсичності та здатності до кумуляції [14].

В Україні також запатентовано нову вдосконалену технологію одержання капсульованої форми сухого екстракту трави КЗ [15]. Ця технологія дозволяє досягти повнішої екстракції біологічно активних компонентів і, як очікується, знизити добову дозу приймання препарату до 4,5 г замість 8-12 г, що рекомендують при прийманні гліфазину. Згідно з цією технологією, передбачається підвищення клінічної ефективності препарату, який випускається в зручнішій для хворого капсульованій формі, із меншим негативним впливом, порівняно з гранульованою формою гліфазину. У зв'язку із зазначеними перевагами очікується також зниження залежності від необхідності застосування високих доз цукрознижувальних лікарських препаратів, зокрема метформіну, та досягнення хорошої клінічної ефективності такої комбінованої терапії при ЦД2 середнього ступеня тяжкості.

Метою роботи була клінічна апробація сухого стандартизованого екстракту трави КЗ (дієтична добавка «Омнідія» ТОВ «Омніфарма») для оптимізації та розширення можливостей лікування хворих на ЦД.

Матеріал і методи

У ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було здійснено клінічну апробацію сухого стандартизованого екстракту трави КЗ (дієтична добавка «Омнідія» ТОВ «Омніфарма»). Випробування відповідало етичним стандартам Гельсінської декларації 1975 р. та її зміненого й доповненого варіанту 2000 р.

До пілотного дослідження було залучено 16 хворих на ЦД2, середній вік яких становив $65,0 \pm 10,9$ р. Середня тривалість ЦД2 в цих пацієнтів була $13,6 \pm 8,0$ р., середній індекс маси тіла – $29,3 \pm 7,9$ кг/м².

Пацієнти знаходилися на різних режимах цукрознижувальної терапії:

- монотерапія метформіном (n=2),
- метформін + препарат сульфонілсечовини (n=2),

- метформін + інгібітор натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (n=5),
- метформін + інгібітор дипептидилпептидази-4 (n=3),
- метформін + аналог інсуліну тривалої дії (n=1),
- метформін + комбінована ін'єкційна терапія (агоніст рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 + аналог інсуліну тривалої дії) (n=3).

Крім стандартної терапії, ми призначали препарат сухого стандартизованого екстракту трави КЗ (500 мг, дієтична добавка «Омнідія» ТОВ «Омніфарма») по 3 капсули 3 рази/добу.

Хворим виконували загальноклінічні обстеження з визначенням глікемії натще, постпрандiального рівня глікемії, показників ліпідного обміну, деяких показників метаболізму на початку і в кінці лікування.

Також аналізували суб'єктивні відчуття хворих. Результати аналізували через 10 днів та 1 міс (усіх пацієнтів), а також через 3 міс (5 пацієнтів) після курсу лікування.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою стандартних методик варіаційної статистики. Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Через 3 міс після стандартного лікування ЦД з додаванням дієтичної добавки «Омнідія» було відмічено позитивні зміни щодо рівня глікованого гемоглобіну до $8,0 \pm 0,9\%$ проти $8,9 \pm 1,9\%$ на початку дослідження (n=16, $p > 0,05$). Крім того, вірогідно зросла швидкість клубочкової фільтрації з $54,1 \pm 1,2$ мл/хв/1,73 м² до $69,0 \pm 1,4$, мл/хв/1,73 м² (n=5, $p < 0,05$), що було найбільш вираженим у пацієнтів, які отримували інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу.

Побічних явищ, зокрема, збільшення маси тіла, під час приймання дієтичної добавки «Омнідія» не спостерігали.

Таким чином, можна відзначити ефект нормалізації показників глікемії вже через 10 днів після додавання досліджуваного препарату до початкової цукрознижувальної терапії. Через 1 міс після приймання екстракту квасолі спостерігали посилення позитивного ефекту щодо нормалізації глікемічних показників. Враховуючи позитивну динаміку зниження глікованого

Оригінальні дослідження

гемоглобіну в пацієнтів, які продовжили приймання препарату протягом 3 міс, вважаємо доцільним рекомендувати тривале приймання КЗ.

Клінічна апробація дозволила зробити такі висновки:

1. Включення сухого стандартизованого екстракту трави КЗ (дієтична добавка «Омнідія») до комплексної терапії хворих на ЦД дозволяло не підвищувати дозу інсуліну та/або не інтенсифікувати цукрознижувальне лікування в пацієнтів, що знаходилися на подвійній таблетованій або ін'єкційній терапії.
2. Ефект засобу проявляється вже через 10 днів після приймання і досягає хороших показників при тривалому лікуванні (3 місяці).
3. Відзначалася хороша переносимість і відсутність побічних ефектів.
4. За даними пілотного дослідження можемо рекомендувати включення дієтичної добавки «Омнідія» в комплексну терапію хворих на ЦД2 зі супутнім ожирінням, дисліпідемією та хронічною хворобою нирок. У випадку хорошої переносимості та відсутності побічних ефектів рекомендуємо продовжувати приймання препарату до 6 міс.

З метою ілюстрації використання дієтичної добавки «Омнідія» в комплексній терапії хворих на ЦД2 наводимо клінічний випадок.

Пацієнт Р., чоловік, 58 років, зріст 182 см, маса тіла 84 кг знаходився на стаціонарному лікуванні від 27.06.23 р. до 12.07.23 р.

Остаточний клінічний діагноз: ЦД2, стан декомпенсації; початкова катаракта обох очей; дисциркуляторна енцефалопатія I-II ст. з цефалгічним синдромом, дисомнією; гіпертонічна хвороба 1-го ступеня, 2-ї стадії, ризик 3; серцева недостатність 0.

Анамнез захворювання: хворіє на ЦД з грудня 2022 р. Постійно отримує комбіновану цукрознижувальну терапію (на момент госпіталізації – метформін 2000 мг/добу, інсулін гларгін 20 Од/добу, інсулін глюлізін 30 Од/добу). Скарги при госпіталізації: підвищення показників глікемії, порушення сну, зниження слуху, задишка при фізичному навантаженні.

В анамнезі правобічна лобектомія 18.04.2023 р. (абсцес верхньої частини правої легені травматичного генезу).

Результати лабораторних та інструментальних досліджень:

- загальний аналіз крові: еритроцити – $4,55 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 129 г/л, лейкоцити – $5,7 \times 10^9$ /л,

тромбоцити – 208×10^9 /л, еозинофіли – 5%, паличкоядерні нейтрофіли – 0%, сегментоядерні нейтрофіли – 48%, лімфоцити – 36 %, моноцити – 10%.

- біохімічний аналіз крові: тиреотропний гормон – 2,293 мкОд/мл, глікований гемоглобін (на початку лікування) – 8,1%, загальний білок – 76 г/л, загальний холестерин – 3,5 ммоль/л, креатинін – 76 мкмоль/л, загальний білірубін – 4,9 ммоль/л, калій – 4,7 ммоль/л, натрій – 141 ммоль/л, кальцій – 2,73 ммоль/л.

Від 30.06.23 р. отримував додатково дієтичну добавку «Омнідія» в дозі по 3 капсули 3 рази/добу. Через тиждень комплексної терапії глікемія нормалізувалася без додавання інсуліну короткої дії (**табл.**).

Таблиця. Глікемічний профіль пацієнта Р, який отримував дієтичну добавку «Омнідія» (ммоль/л)

Table. Glycemic profile of patient R, who received the dietary supplement «Omnidia» (mmol/L)

День приймання добавки The day of taking the supplement	Час (год) Time (hours)			
	8.00	11.00	15.30	15.30
1-й	-	13,2	9,4	9,4
2-й	7,8	-	9,3	9,3
3-й	8,9	14,1	-	-
4-й	6,9	12,3	-	-
7-й	-	6,1	7,64	7,64
11-й	6,9	8,9	10,2	10,2
15-й	7,3	-	8,6	8,6

Пацієнт був виписаний із такими рекомендаціями: дотримання низьковуглеводної дієти, 20 Од інсуліну гларгін зранку, метформін 2000 мг/добу, «Омнідія» по 3 капсули 3 рази/добу.

Висновки

Нова вдосконалена технологія одержання кишковорозчинної капсульованої форми сухого екстракту трави КЗ дозволяє досягти повнішої екстракції біологічно активних компонентів. Клінічна апробація сухого стандартизованого екстракту трави КЗ (дієтична добавка

«Омнідіа») показала, що включення цієї добавки до комплексної терапії хворих на ЦД дозволяло не підвищувати дозу інсуліну та/або не інтенсифікувати цукрознижувальне лікування в пацієнтів, що знаходилися на подвійній таблетованій або ін'єкційній терапії. Отже, дієтична добавка «Омнідіа» може бути включена до комплексної терапії хворих на ЦД2 із супутнім ожирінням, дисліпідемією та хронічною хворобою нирок. Також доцільним буде розглянути збільшення добової дози на 20% і продовжити спостереження за пацієнтами до 6 місяців.

Список використаної літератури

- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional, and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ. Профілактика та лікування цукрового діабету біоактивними препаратами квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.). *Ендокринологія.* 2022;27(4):341-58. (Sokolova LK, Pushkarev VM. Prevention and treatment of diabetes mellitus with bioactive preparations of common beans (*Phaseolus vulgaris* L.). *Endokrynologia.* 2022;27(4):341-58. DOI: 0.31793/1680-1466.2022.27-4.341. (Ukrainian).
- Alam S, Sarker MMR, Sultana TN, Chowdhury MNR, Rashid MA, Chaity NI, et al. Antidiabetic phytochemicals from medicinal plants: Prospective candidates for new drug discovery and development. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 24;13:800714. doi: 10.3389/fendo.2022.800714.
- Kumar S, Mittal A, Babu D, Mittal A. Herbal medicines for diabetes management and its secondary complications. *Curr Diabetes Rev.* 2021;17(4):437-56. doi: 10.2174/1573399816666201103143225.
- Yedjou CG, Grigsby J, Mbemi A, Nelson D, Mildort B, Latinwo L, et al. The management of diabetes mellitus using medicinal plants and vitamins. *Int J Mol Sci.* 2023 May 22;24(10):9085. doi: 10.3390/ijms24109085.
- Xu YXZ, Xi S, Qian X. Evaluating traditional Chinese medicine and herbal products for the treatment of gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Res.* 2019 Dec 3;2019:9182595. doi: 10.1155/2019/9182595.
- Mata-Torres G, Andrade-Cetto A, Espinoza-Hernández F. Approaches to Decrease hyperglycemia by targeting impaired hepatic glucose homeostasis using medicinal plants. *Front Pharmacol.* 2021 Dec 23;12:809994. doi: 10.3389/fphar.2021.809994.
- Peddio S, Padiglia A, Cannea FB, Crnjar R, Zam W, Sharif-Rad J, et al. Common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) α -amylase inhibitors as safe nutraceutical strategy against diabetes and obesity: An update review. *Phytother Res.* 2022 Jul;36(7):2803-23. doi: 10.1002/ptr.7480.
- Halenova T, Raksha N, Kravchenko O, Vovk T, Yurchenko A, Vareniuk I, et al. Hypoglycemic activity of *Phaseolus vulgaris* (L.) aqueous extract in type 1 diabetic rats. *Curr Issues Pharm Med Sci.* 2019;32:210-8. doi: 10.2478/cipms-2019-0036.
- Lomas-Soria C, Pérez-Ramírez IF, Caballero-Pérez J, Guevara-Gonzalez RG, Guevara-Olvera L, Loarca-Piña G, et al. Cooked common beans (*Phaseolus vulgaris* L.) modulate renal genes in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Nutr Biochem.* 2015 Jul;26(7):761-8. doi: 10.1016/j.jnutbio.2015.02.006.
- Almuaigel MF, Seif MA, Albuali HW, Alharbi O, Alhawash A. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of aqueous extract of *phaseolus vulgaris* pods in streptozotocin-diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2017;94:742-746. doi: 10.1016/j.biopha.2017.07.135.
- Ocho-Anin Atchibri AL, Brou KD, Kouakou TH, Kouadio JY, Gnakri D. Screening for antidiabetic activity and phytochemical constituents of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) seeds. *J Med Plants Res.* 2010;4:1757-61.
- Nolan R, Shannon OM, Robinson N, Joel A, Houghton D, Malcomson FC. It's No has bean: A review of the effects of white kidney bean extract on body composition and metabolic health. *Nutrients.* 2020;12(5):1398. doi: 10.3390/nu12051398.
- Kovalev SV, Kutsanyan AS, Dmytrievskyi DI, Sytnik AG, Borodina NV, Kovalev VM. To standardize the substance and dosage form of glyfazine. *Zhurn org ta farm khimii.* 2008; 2(22):80-82. (Russian).
- Kutsanyan AS, Lytvynenko VI. A method of extracting pods, stems and leaves of beans to obtain a number of biologically active substances with hypoglycemic activity. Patent for the invention. Publication of information on the issuance of a patent April 10, 2019; Bull No 7. (Ukrainian).

Список скорочень

КЗ – квасоля звичайна

ЦД – цукровий діабет

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

Application of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) herb extract as a component of complex therapy for diabetes mellitus

L.K. Sokolova, Yu.B. Belchina, T.S. Tsymbal, S.A. Chervyakova, M.D. Tronko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. A large number of plants are a rich source of biologically active compounds with specific pharmacological properties, and they do not cause unwanted side effects. The literature presents many medicinal plants with antidiabetic or hypoglycemic effects. So, for example, common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) contains a large number of compounds with hypoglycemic, antioxidant and hypolipidemic effects and is used to treat diabetes, metabolic syndrome, hypertension, obesity, etc. *Phaseolus vulgaris* L. also reduces insulin resistance, inhibits α -amylase and the activity of dipeptidyl peptidase-4 enzyme. The new, improved technology of obtaining an enteric-dissolving encapsulated form of dry extract of the *Phaseolus vulgaris* L. herb allows to achieve a more complete extraction of biologically active components. **The aim** of the work is clinical approval of a dry standardized extract of common bean herb (dietary supplement «Omnidia») to optimize and expand the possibilities of treatment of patients with diabetes. **Material and methods.** 16 patients with type 2 diabetes mellitus who were on various regimens of hypoglycemic therapy were involved in the study. In addition to standard therapy, they were prescribed 500 mg of the dietary supplement «Omnidia», in a dose of 3 capsules 3 times a day. **Results.** The clinical trial of a dry standardized extract of the *Phaseolus vulgaris* L. herb (dietary supplement «Omnidia») showed that the inclusion of this supplement in the complex therapy of patients with diabetes mellitus made it possible not to

Оригінальні дослідження

increase the insulin dose and/or not to intensify the hypoglycemic treatment in patients who were on a double tablet or injection therapy. 3 months after the standard treatment of diabetes mellitus with the addition of the dietary supplement «Omnidia» a decrease in the level of glycated hemoglobin and a significant increase in the rate of glomerular filtration were noted in patients. Also, good tolerability of the supplementation was recorded, which was reflected in a certain improvement of metabolic parameters. No side effects were observed while taking the dietary supplement «Omnidia». **Conclusions.** Taking into account the positive dynamics of glycated hemoglobin reduction in patients, we believe that the dietary supplement «Omnidia» can be included in the complex therapy of patients with diabetes mellitus with concomitant obesity, dyslipidemia, and chronic kidney disease. We consider it expedient to recommend the long-term administration of the extract from *Phaseolus vulgaris* L. to the above-mentioned patients. The use of kidney bean for the treatment and prevention of diabetes mellitus and its complications is a promising strategy in medical practice.

Keywords: diabetes mellitus, common beans (*Phaseolus vulgaris* L.).

Для цитування: Соколова ЛК, Бельчина ЮБ, Цимбал ТС, Червякова СА, Тронько МД. Застосування екстракту трави квасолі звичайної (*Phaseolus vulgaris* L.) як компонента комплексної терапії цукрового діабету. *Ендокринологія*. 2023;28(4): 335-340. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.335

Адреса для листування: Соколова Любов Костянтинівна; liubov_sokolova@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Бельчина Юлія Богуславівна, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу діабетології, ORCID: 0000-0002-4289-8977; Цимбал Тетяна Сергіївна, канд. мед. наук, молодший науковий співробітник відділу діабетології, ORCID 0009-0006-6972-4105; Червякова Світлана Анатоліївна, молодший науковий співробітник відділу діабетології, ORCID: 0000-0002-6917-5736; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: Соколова Л.К. – аналіз даних, аналіз літературних джерел, написання тексту, оформлення статті, дизайн статті; Бельчина Ю.Б. – аналіз даних, переклад реферату; Цимбал Т.С., Червякова С.А. – підбір та клінічне обстеження пацієнтів; Тронько М.Д. – обговорення концепції та тексту статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи

«Вивчити клініко-патогенетичні особливості кардіо-ренально-го синдрому та предиктори його формування у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го та 2-го типу в постковідному періоді» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0118U002163).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 20.11.2023 р.; перероблена 05.12.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12.2023 р.

For citation: Sokolova LK, Belchina YuB, Tsybmal TS, Chervyakova SA, Tronko MD. Application of common bean (*Phaseolus vulgaris* L.) herb extract as a component of complex therapy for diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2023;28(4): 335-340. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.335.

Correspondence address: Sokolova Liubov Kostyantynivna, liubov_sokolova@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Sokolova Liubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Belchina Yulia Boguslavivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0002-4289-8977; Chervyakova Svitlana Anatoliyivna, Junior Researcher of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0002-6917-5736; Tsybmal Tetyana Serhiyivna, Junior Researcher of the Diabetology Department, ORCID: 0009-0006-6972-4105; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Personal contribution: Sokolova L.K. – data analysis, analysis of literature sources, text writing and article design; Belchina Yu.B. – data analysis, abstract translation; Chervyakova S.A., Tsybmal T.S. – selection and clinical examination of patients; Tronko M.D. – discussion of the concept and text of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work «To study the clinical and pathogenetic features of the cardiorenal syndrome and predictors of its formation in patients with type 1 and type 2 diabetes in the post-covid period» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0118U002163).

Declaration of ethics: the authors declared the absence of a conflict of interests and financial obligations.

Article: received November 20, 2023; revised December 05, 2023; accepted November 28, 2023; published December 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.341

Oxidative stress as a mandatory participant in the pathogenesis of stress-induced reproductive disorders

A.G. Reznikov

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. One of the urgent medical problems of our time is a significant percentage of male and female infertility in various countries of the world. It is extremely aggravated under the influence of stressful factors, especially during natural disasters and wars. This review summarizes the latest research progress, concepts, and hypotheses regarding the role of free radical processes in the regulation of reproductive functions and in the pathogenesis of stress-induced reproductive disorders. One of the important metabolic processes in the body involved in stress reactions is lipid peroxidation (LPO) and oxidative modification of deoxyribonucleic acid (DNA), ribonucleic acid and proteins, which are carried out by reactive oxygen species (ROS). A state of long-term and severe stress generates a large number of ROS in mitochondria, microsomes, and other structures and cells, as a result of which a change in the pro-antioxidant balance occurs in the direction of a decrease in the redox potential in cells and their microenvironment. ROS cause LPO and modification of the structure of DNA, ribonucleic acid, and proteins in spermatozoa, eggs, and gonads, which leads to hypofertility or infertility. There are pathogenetically based proposals for the use of pharmacological and natural antioxidants for the treatment of male infertility or hypofertility. Conclusions. Oxidative-nitrosative stress is a standard metabolic reaction to the state of acute and long-term stress in the body. Free radical processes are considered a significant factor in the pathogenesis of generative and endocrine disorders of the reproductive system of men and women. Maintaining balance in the redox system is an important condition for the normal functioning of the reproductive system. It is necessary to strengthen efforts in the direction of counteracting oxidant and nitrosative stress in the reproductive organs in order to prevent and treat infertility caused by stress.

Keywords: reproductive system, oxidative stress, nitrosative stress antioxidants, sperm, egg, male, female.

Introduction

The problem of hypo- and infertility is constantly under the attention of endocrinologists and reproductive specialists due to its prevalence. It is extremely aggravated under the influence of stressful factors, especially during natural disasters and wars, which are relevant for Ukraine. Stress limits a person's reproductive potential [1-6], which is appropriate from a biological point of view due to the deterioration of living conditions. In the modern world, the problem of stress is one of the most relevant in terms of health in general and reproductive health in particular.

A state of stress occurs when an agent acting on the body causes a strain of adaptive reactions, that is, to a certain extent, it has a protective nature. If the stressogenic factor is too intensive and overcomes the protective mechanisms of homeostasis, it initiates the development of pathological processes and can lead to chronic diseases. There are many etiological factors of stress (psycho-emotional stimulus, hypoxia, hypo- and hyperthermia, physical overload, chemical irritants, electric current, starvation, infectious diseases, radiation, etc.). The body reacts with stereotypical reactions of the sympatho-adrenal, endocrine, and immune systems. The reproductive systems of women and men are extremely vulnerable to the action of stressogenic factors, in particular, due to the hormonal and metabolic changes induced by them.

Pro-antioxidant balance and its changes during stress

One of the important metabolic processes in the body involved in stress reactions is LPO and oxidative modification of DNA, ribonucleic acid and proteins, which are carried out by ROS [7-9]. They have a very short lifetime, but extremely high reactivity [10-12]. More than 90% of the oxygen that cell utilizes processed by mitochondria. A prevailing part of it is converted to water, then another part is converted into superoxide anion, and then into hydroxide radical and hydrogen peroxide – the most toxic for cells. The generation of ROS occurs in the mitochondrial respiratory chain during the process of oxidative phosphorylation and in the electron transport chain by microsomes. In addition, ROS appear when oxyhemoglobin is converted to methemoglobin, or when xanthine is oxidized by xanthine oxidase.

There is an enzyme system that counteracts ROS: superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase, which remove peroxide from water. During the oxidation of glutathione (GSH) by glutathione peroxidase, hydrogen peroxide is decomposed into water. Peroxidases of other substrates (myeloperoxidase, cytochrome C-peroxidase, peroxy-redoxins) act in a similar way. In addition to GSH, antioxidant protection is provided by other non-enzymatic compounds as follows: ascorbic acid, polyphenols, and alpha-tocopherol. In one second, the cell produces 50 hydroxyl radicals, which are neutralized by the antioxidant protection system.

Under normal conditions, ROS produced in a non-enzymatic way perform regulatory functions. In particular, they take part in the processes of apoptosis, and immune reactions, affect the conductivity of ion channels, and initiate the expression of some protective genes.

Changes in oxidant homeostasis are a mandatory link in the chain of metabolic responses to acute or chronic stress. Under the influence of stressogenic agents, the pro-antioxidant balance shifts towards the formation of a large amount of ROS. This leads to LPO, hyperactivation of protein kinases through redox-sensitive transcription factors such as AP-1, p53, and NF- κ B, damage to DNA and proteins, and an increase in intracellular concentrations of calcium, iron, and copper ions, which leads to cell death (**Fig.**).

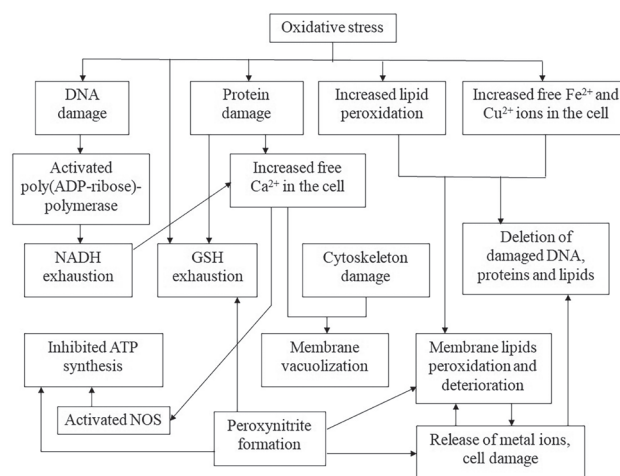


Figure. Mechanisms of the damaging effect of oxidative stress on cells.

Note: DNA – deoxyribonucleic acid, ADP – adenosine diphosphate, NADH– nicotinamide adenine dinucleotide reduced, GSH – glutathione, ATP – adenosine triphosphate, NOS – nitric oxide synthase.

The main target of LPO is double carbon bonds of polyunsaturated fatty acids in cell membranes, mitochondria, microsomes, peroxisomes, as well as lipoproteins. Due to this, water, ions of sodium, potassium, and calcium enter the cells, which leads to swelling of cells and organelles and their death. The final products of LPO are malonic dialdehyde and hydroxy-2-nonenal, which is formed from linolenic acid. The formation of 2,4-dinitrophenylhydrazones serves as the indicator of oxidative modification of proteins.

The role of oxidative stress in stress-induced disorders of the female reproductive system

There are numerous and irrefutable evidences that the reproductive system of women is three times more vulnerable to stress than that of men. This is explained both by the increased response of women to stressful stimuli, and by the more complex, compared to men, structural and functional organization of the reproductive system, as well as the cyclical nature of its activity. It is believed that about 30% of cases of female infertility are caused by chronic stress, mainly of psycho-emotional origin.

Due to stimulation of cortisol secretion and inhibition of gonadotropin-releasing hormone synthesis, secretion of luteinising hormone, follicle stimulating hormone and ovarian sex hormones is inhibited, which leads to menstrual dysfunction. Stress stimulates the release of prolactin from the pituitary gland, which, in turn, disrupts the biosynthesis of ovarian hormones, causes premature luteolysis and, through this mechanism, also reduces the production of progesterone in the ovaries, thus contributing to premature termination of pregnancy. The stress-induced increase in the level of progesterone in the first phase of the menstrual cycle is explained by the activation of the adrenal cortex, which is also the cause of menstrual dysfunction [13]. In the pathogenesis of stress-induced disorders of reproduction in women, there is thyroid dysfunction.

Manifestations of reproductive disorders induced in women by prolonged and severe stress are extremely diverse: insufficiency of the luteal phase of the ovarian cycle, hypothalamic oligo- or amenorrhea, premenstrual dysphoric disorders, impaired ovum quality [14], impaired embryo implantation, early pregnancy loss, premature birth, endometriosis, early menopause [15-17].

The role of lipid and protein peroxidation in the pathogenesis of stress-induced disorders of the female reproductive system is beyond doubt [9, 18-21]. It is also necessary to take into consideration that ROS are necessary participants in the formation of a pre-implantation embryo [22]. They are important for the formation of the pronucleus, the proliferation of cells, and the formation of the blastula due to the regulation of transcription factors, in particular, NF- κ B. ROS interact with purine and pyrimidine bases of DNA, some metabolites of which are able to break DNA chains, which creates conditions for teratogenesis. Endogenous single-stranded DNA break repair mechanisms are important for egg preservation [23], but they are not able to resist ROS in case of their excessive formation. Free radicals attack eggs, change their microenvironment (follicular fluid, granulosa zone, etc.), the interaction with spermatozoa, development of the embryo at the early stages, and interfere with the process of embryo implantation. They play an equally important pathogenetic role in the «aging» of eggs, in particular, by preventing the separation of chromosomes at the first stage of meiosis [24].

One of the consequences of oxidative stress in some women is the formation of polycystic ovary syndrome [25-27]. In women with this syndrome, ROS cause structural and functional disturbances at all levels of cell organization. There is a correlation between markers of oxidative stress in blood serum and follicular fluid. The most significant consequence of the harmful effects of ROS is mitochondrial dysfunction [28, 29].

The role of oxidative stress in stress-induced disorders of the male reproductive system

Chronic stress in men causes a decrease in the level of gonadotropic hormones and testosterone, depresses libido, decreases the number and quality of spermatozoa and seminal fluid, which is the cause of a decrease in fertility potential, and even more – impotence [1, 4, 6, 30, 31]. One cannot fail to notice that slightly more scientific publications are devoted to the problem of the effect of oxidative stress on the male reproductive system than on women. This is probably due to the greater availability of biological material, i.e. spermatozoa and seminal fluid, compared to eggs, follicular and tubular fluids.

One of the mechanisms of damage to the germinal cells of the testis and immature spermatozoa is the violation of the folding of regulatory proteins as a

Огляди

manifestation of oxidative stress in the endoplasmic reticulum [32, 33]. In contrast to acute stress, which stimulates mitochondrial biogenesis and activates transcription factors and associated kinases in rat Leydig cells [34], chronic stress disrupts the structure and functioning of mitochondria due to a significant increase in the formation of ROS in them. An increased level of markers of oxidative stress was found in the seminal fluid of 25-80% of infertile men [35, 36]. In addition, the content of antioxidants in it is reduced. The role of ROS in the pathogenesis of male infertility is considered proven [37]. As the examination of 16,945 men of different age categories showed, the degree of DNA defragmentation of spermatozoa increases with age, which correlates with a decrease in fertility and an increase in oxidative stress [38].

The main «killer» of spermatozoa is hydrogen peroxide, which carries out LPO. The ability of human and bull spermatozoa to produce ROS and the inhibitory effect of hydrogen peroxide on gamete respiration was first discovered in the 40s of the last century [39, 40]. The physiological level of ROS in the germinal cells of male gonads, spermatozoa, and their microenvironment is necessary for them to achieve structural and functional maturity. The extreme vulnerability of spermatozoa to the excess of ROS in these cells and seminal fluid, which is due to the activation of LPO, is explained by the high content of polyunsaturated fatty acids in their membranes. The high rate of cell division of the spermatogenic epithelium makes their DNA vulnerable to ROS. The situation is complicated by the fact that the content of an important antioxidant – GSH in spermatozoa is 30 times less than that in somatic cells, and there is no catalase there at all [41]. The scavenger system in spermatozoa is weaker than that in other cells [42]. The generation of ATP is disturbed; and as a result of these metabolic processes, morphological and functional defects of the gametes occur. The cytoplasm and membrane of spermatozoa contain NO synthase, and high concentrations of peroxynitrite contribute to the damage of these gametes. As a result of reduced mobility of spermatozoa, morphological abnormalities, and reduced concentration in seminal fluid, their fertilizing capacity is significantly reduced.

A relatively recent meta-analysis points to oxidative stress accompanying the COVID-19 disease as one of the leading pathogenetic

mechanisms of male infertility, along with metabolic and psychological factors [43]. It is noteworthy that the quality of seminal fluid deteriorates immediately after the onset of the disease [44]. In men with COVID-19, a reduced level of testosterone in the blood serum, and its inverse relationship with the severity of the course of the disease are registered. Testicular morphology shows elongation of the seminiferous tubules, damage to Sertoli cells, and a decrease in the number of Leydig cells [45-47]. Oxidative stress activates apoptosis processes in the testes, which explains the decrease in the number of gametes and Leydig cells [46]. Oxidative stress changes the balance between the processes of apoptosis and autophagy in male germ cells [48]. They are determined by numerous signaling pathways (mTor, Atg12, p53, Beclin 1, Bcl 2). Oxidative stress causes epigenetic deregulation of genes that control apoptosis and autophagy, which leads to the death of spermatozoa at various stages of their generation. An examination of 376 infertile men showed elevated levels of cortisol and adrenaline, indicating a state of stress [49]. The level of testosterone was reduced compared to healthy men against the background of increased levels of gonadotropic hormones, which indicates the preservation of a negative reciprocal relationship between the gonads and the pituitary gland. It is noteworthy that the levels of superoxide dismutase and GSH were increased in patients, which can be considered an adaptive response to oxidative stress.

One of the factors that characterize sperm quality and the degree of its aging is the state of telomeres. Telomeres are threads of non-coding nucleotide sequences TTAGGG, which are located after the last coding combination of DNA nucleotides and are repeated thousands of times. During DNA replication, part of the telomere loses some nucleotides, but reverse transcriptase (telomerase) restores the lost nucleotides. Telomerase actively functions in germ and stem cells.

Usually, the length of telomeres decreases as the cell ages. Oxidative stress disrupts the integrity of telomeres in spermatogenic cells and spermatozoa, accelerating their aging [50]. However, there are many works that demonstrate a paradoxical phenomenon, lengthening of telomeres in sperm as they age [51] and under the influence of a moderate increase in ROS output [52]. They are trying to

explain this unusual phenomenon as an adaptive reaction of hormesis, but the question arises: why is it not observed in the egg cell, where aging is characterized by the shortening of telomeres? So, this phenomenon is still waiting for a convincing explanation.

Antioxidant therapy

There are pathogenetically based proposals for the use of pharmacological and natural antioxidants for female and male infertility or hypofertility treatment. To restore redox balance, chemical and plant antioxidants were used [42, 53-59]. It is believed that antioxidant therapy in the form of an appropriate diet and antioxidant medications should be the first [54] or second [60] line of treatment for idiopathic male infertility. In order to counteract the damaging effects of ROS, quercetin, vitamins C, B and E, GSH, selenium, coenzyme Q10, melatonin, resveratrol, carotenoids, folate, cysteine, and L-carnitine are prescribed [18, 19, 21, 22, 59, 60]. D-chiro-inositol, mio-inositol, and other antioxidants are prescribed to women with polycystic ovary syndrome and other gynecological pathology [60], as well as in assisted reproductive technologies [61]. Nevertheless, the efficacy of antioxidant therapy of reproductive disorders is variable between individuals [54].

Nitrosative stress and reproductive disorders

Nitric oxide (NO), a short-lived lipophilic molecule, plays an important role in the metabolic regulation of numerous physiological functions. In the reproductive system, it participates in the regulation of the gonadotropic function of the pituitary gland, embryo implantation, gametogenesis, steroidogenesis, apoptosis of germinal cells, egg maturation, follicle growth, ovulation, etc.

Nitrosative stress can be considered a kind of oxidative stress. Under conditions of body stress, NO-synthase is activated, which generates NO from arginine. The result of the interaction of NO with the superoxide radical is the formation of peroxynitrite anion, which is a strong oxidant and is able to penetrate into cells through anion channels – an extremely toxic substance that oxidizes the proteins of the respiratory chain of mitochondria. As a result, the formation of macroergs, which are necessary to ensure the vital activity of the cell, decreases. The most significant process in terms of the harmful effect of nitrosative

stress is tyrosine nitration, which leads to the activation of LPO, DNA breaks, mitochondrial damage, etc. [62].

The destructive effect of nitrosative stress in men is manifested in increased apoptosis of testicular germ cells and their damage, and in women, in particular, in immune inflammation of the endometrium, which causes rejection of the embryo during implantation [63]. A high concentration of NO stimulates LPO in the membrane of spermatozoa and reduces their motility and fertilizing ability. However, the data on the morphological changes of spermatozoa are extremely contradictory. A negative effect of nitrosative stress is leukocytospermia, which causes sperm agglutination.

In infertile women, the level of NO in blood serum is increased, and its high content in the follicular fluid of the ovaries is associated with the deterioration of the quality of the embryo and the results of artificial insemination [64].

Conclusions

Oxidative-nitrosative stress is a standard metabolic reaction to the state of acute and long-term stress in the body. Free radical processes are considered a significant factor in the pathogenesis of generative and endocrine disorders of the reproductive system of men and women. It is necessary to strengthen efforts to counteract oxidative and nitrosative stress in the reproductive organs to prevent and treat infertility caused by stress.

References

1. Negro-Vilar A. Stress and other environmental factors affecting fertility in men and women: Overview. *Environ Health Perspect Suppl.* 1993;101(Suppl. 2):59-64. doi: 10.1289/ehp.93101s259.
2. Tilbrook AJ, Turner AI, Clarke IJ. Stress and reproduction: Central mechanisms and sex differences in non-rodent species. *Stress.* 2002 Jun;5(2):83-100. doi: 10.1080/10253890290027912.
3. Tatarchuk TF. Stress and reproductive function of women. *Int Endocr J.* 2006;3(5):2-9. (Russian).
4. Nordkap L, Priskorn L, Bräuner EV, Hansen ÅM, Bang AK, Holmboe SA, et al. Impact of psychological stress measured in three different scales on testis function: A cross-sectional study of 1362 young men. *Andrology.* 2020 Nov;8(6):1674-86. doi: 10.1111/andr.12835.
5. Shatkovska AS, Grigorenko AP, Horbatiuk OG, Binkovska AM. Stress-induced disorders of the hypothalamic-pituitary and peripheral endocrine systems in a woman's body. *Med Aspects Women's Health.* 2021;(4):23-7. (Ukrainian).
6. Martelli M, Zingaretti L, Salvio G, Bracci M, Santarelli L. Influence of work on andropause and menopause: A systematic review. *Int J Environ Res. Public Health.* 2021;18:10074. doi: 10.3390/ijerph181910074.
7. Baraboy VA. Stress: nature, biological role, mechanisms, outcomes. Kyiv: Phytosociocenter; 2006. 424 p. (Russian).

Огляди

8. Baraboy VA, Reznikov AG. Physiology, biochemistry and psychology of stress. Kyiv: Interservice; 2013. 314 p. (Ukrainian).
9. Aitken RJ, Bromfield EG, Gibb Z. Oxidative stress and reproductive function: The impact of oxidative stress on reproduction: a focus on gametogenesis and fertilization. *Reproduction*. 2022 Oct 26;164(6):F79-94. doi: 10.1530/REP-22-0126.
10. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:360438. doi: 10.1155/2014/360438.
11. Polumbryk MO, Polumbryk OM, Balion YH, Reznikov AG. Human pro- and antioxidant system, oxidative stress, its consequences and ways to overcome. *Proceed Natl Univ Food Technol*. 1. Oxidative stress. 2014;20(4):19-29. (Ukrainian).
12. Reznikov AG, Polumbryk OM, Balion YH, Polumbryk MO. Pro- and antioxidant systems and pathological processes in humans. *Bull Natl Acad Sci Ukraine*. 2014;(10):17-29. doi: 10.15407/visn2014.10.017 (Ukrainian).
13. Burlaka O, Vahnier V. Menstrual disorders in the aspect of stress-related reproductive health disorders of women servicemen in the ATO/JFO zone. *Psychosomatic Medicine and General Practice*. 2021 May 30;6(2):e0602290. doi: 10.26766/pmgp.v6i2.290 (Ukrainian). Available from: <https://e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/290/496>. [Cited 22th August 2023].
14. Prasad Sh, Tiwari M, Pandey AN, Shrivastav TG, Chaube ShK. Impact of stress on oocyte quality and reproductive outcome. *J Biomed Sci*. 2016;23:36. doi: 10.1186/s12929-016-0253-4.
15. Palomba S, Daolio J, Romeo S, Battaglia FA, Marci R, La Sala GB. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018 Dec 2;16(1):113. doi: 10.1186/s12958-018-0434-y.
16. Appleyard CB, Flores I, Torres-Reverón A. The link between stress and endometriosis: from animal models to the clinical scenario. *Reprod Sci*. 2020 Sep;27(9):1675-86. doi: 10.1007/s43032-020-00205-7.
17. Fontana L, Garzia E, Marfia G, Galiano V, Miozzo M. Epigenetics of functional hypothalamic amenorrhea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Aug;13:953431. doi: 10.3389/fendo.2022.953431.
18. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Role of oxidative stress in female reproduction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2005 Jul 14;3:28. doi: 10.1186/1477-7827-3-28.
19. Agarwal A, Gupta S, Sharma R. Oxidative stress and its implications in female infertility – a clinician's perspective. *Reprod Biomed Online*. 2005;11:641-50. doi: 10.1016/S1472-6483(10)61174-1.
20. Aitken RJ. Oxidative stress and reproductive function. *Reproduction*. 2022a Nov 18;164(6):E5-8. doi: 10.1530/REP-22-0368.
21. Adeoye O, Olawumi J, Opeyemi A, Christiania O. Review on the role of GSH on oxidative stress and infertility. *JBRA Assist Reprod*. 2018 Mar 1;22(1):61-6. doi: 10.5935/1518-0557.20180003.
22. Deluao JC, Winstanley Y, Robker RL, Pacella-Ince L, Gonzalez MB, McPherson NO. Oxidative stress and reproductive function: Reactive oxygen species in the mammalian pre-implantation embryo. *Reproduction*. 2022 Oct 26;164(6):F95-108. doi: 10.1530/REP-22-0121.
23. Giridharan S, Hutt KJ, Winship AL. Does single-strand DNA break repair capacity influence oocyte maintenance and quality? *Reproduction*. 2022 Nov 18;164(6):V15-8. doi: 10.1530/REP-22-0325.
24. Martin JH, Nixon B, Cafe SL, Aitken RJ, Bromfield EG, Lord T. Oxidative stress and reproductive function: Oxidative stress and *in vitro* ageing of the post-ovulatory oocyte: an update on recent advances in the field. *Reproduction*. 2022 Oct 26;164(6):F109-24. doi: 10.1530/REP-22-0206.
25. Mohammadi M. Oxidative stress and polycystic ovary syndrome: a brief review. *Intern J Prevent Med*. 2019; 10:86. doi: org/10.4103/ijpvm_576_17.
26. Rudnicka E, Duszewska AM, Kucharski M, Tyczyński P, Smolarczyk R. Oxidative stress and reproductive function: Oxidative stress in polycystic ovary syndrome. *Reproduction*. 2022 Nov 22;164(6):F145-54. doi: 10.1530/REP-22-0152.
27. Hager M, Dewailly D, Marculescu R, Ghobrial S, Parry JP, Ott J. Stress and polycystic ovarian morphology in functional hypothalamic amenorrhea: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023;21:42. doi: 10.1186/s12958-023-01095-5.
28. Zhang J, Bao Y, Zhou X, Zheng L. Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction. *Reprod Biol Endocrinol*. 2019;17:67. doi:org/10.1186/s12958-019-0509-4.
29. Shukla P, Mukherjee S. Mitochondrial dysfunction: an emerging link in the pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Mitochondrion*. 2020;52:24-39. doi: 10.1016/j.mito.2020.02.006.
30. Drevet JR, Hallak J, Nasr-Esfahani MH, Aitken RJ. Reactive oxygen species and their consequences on the structure and function of mammalian spermatozoa. *Antioxid Redox Signal*. 2022 Sep;37(7-9):481-500. doi: 10.1089/ars.2021.0235.
31. Madhu NR, Sarkar B, Slama P, Jha NK, Ghorai SK, Jana SK, et al. Effect of environmental stressors, xenobiotics, and oxidative stress on male reproductive and sexual health. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1391:33-58. doi: 10.1007/978-3-031-12966-7_3.
32. Santiago J, Silva JV, Fardilha M. First insights on the presence of the unfolded protein response in human spermatozoa. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 5;20(21):5518. doi: 10.3390/ijms20215518.
33. Santiago J, Santos MAS, Fardilha M, Silva JV. Stress response pathways in the male germ cells and gametes. *Mol Hum Reprod*. 2020 Jan 1;26(1):1-13. doi: 10.1093/molehr/gaz063.
34. Gak IA, Radovic SM, Dukic AR, Janjic MM, Stojkov-Mimic NJ, Kostic TS, et al. Stress triggers mitochondrial biogenesis to preserve steroidogenesis in Leydig cells. *Biochim Biophys Acta*. 2015 Oct;1853(10 Pt A):2217-27. doi: 10.1016/j.bbamer.2015.05.030.
35. Makker K, Agarwal A, Sharma R. Oxidative stress & male infertility. *Indian J Med Res*. 2009;129:357-67.
36. Agarwal A, Allamaneni SS. Free radicals and male reproduction. *J Indian Med Assoc*. 2011 Mar;109(3):184-7.
37. Takalani NB, Monaneng EM, Mohlala K, Monsees TK, Henkel R, Opuwari CS. Role of oxidative stress in male infertility: A review. *Reprod Fertil*. 2023 Jun 1:RAF-23-0024. doi: 10.1530/RAF-23-0024.
38. Vaughan DA, Tirado E, Garcia D, Datta V, Sakkas D. DNA fragmentation of sperm: a radical examination of the contribution of oxidative stress and age in 16945 semen samples. *Hum Reprod*. 2020 Oct 1;35(10):2188-96. doi: 10.1093/humrep/deaa159.
39. MacLeod J. The role of oxygen in the metabolism and motility of human spermatozoa. *Amer J Physiol*. 1943 Feb 1;138:512-8. doi: 10.1152/ajplegacy.1943.138.3.512.
40. Tosic J, Walton A. Formation of hydrogen peroxide by spermatozoa and its inhibitory effect of respiration. *Nature*. 1946 Oct 5;158:485. doi: 10.1038/158485a0.
41. O'Flaherty C, Scarlata E. Oxidative stress and reproductive function: The protection of mammalian spermatozoa against oxidative stress. *Reproduction*. 2022 Oct 26;164(6):F67-78. doi: 10.1530/REP-22-0200.
42. Solorzano Vazquez JF, Maldonado Rosas I, Villar Muñoz LG, Leyva Macias LB, Ramirez Dominguez LB, Kesari KK, et al. Oxidative stress-induced male infertility: Role of antioxidants in cellular defense mechanisms. *Adv Exp Med Biol*. 2022;1391:275-309. doi: 10.1007/978-3-031-12966-7_16.
43. Mintziori G, Duntas LH, Veneti S, Goulis DG. Metabolic, oxidative and psychological stress as mediators of the effect of COVID-19 on male infertility: A literature review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 26;19(9):5277. doi: 10.3390/ijerph19095277.
44. Aitken, R.J. COVID-19 and male infertility: An update. *Andrology*. 2022 Jan;10(1):8-10. doi: 10.1111/andr.13098.
45. Yang M, Chen S, Huang B, Jhong JM, Su H, Chen YJ, et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: Clinical implications. *Eur Urol Focus*. 2020 Sep 15;6(5):1124-9. doi: 10.1016/j.euf.2020.05.009.
46. Moghimi N, Eslami Farsani B, Ghadipasha M, Mahmoudiasl GR, Piryaei A, Aliaghaei A, et al. COVID-19 disrupts spermatogenesis through the oxidative stress pathway following induction of apoptosis. *Apoptosis*. 2021 Aug;26(7-8):415-30. doi: 10.1007/s10495-021-01680-2.
47. Yao Y, Yuan X, Wu L, Guo N, Yin L, Li Y. COVID-19 and male reproduction: Current research and unknown factors. *Andrology*. 2021 Jul;9(4):1027-37. doi: 10.1111/andr.12970.

48. Sharma P, Kaushal N, Saleth LR, Ghavami S, Dhingra S, Kaur P. Oxidative stress-induced apoptosis and autophagy: Balancing the contrary forces in spermatogenesis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023 Aug;1869(6):166742. doi: 10.1016/j.bbdis.2023.166742.
49. Rehman R, Amjad S, Tariq H, Zahid N, Akhter M, Ashraf M. Oxidative stress and male infertility: a cross sectional study. *J Pak Med Assoc.* 2020 Mar;70(3):461-6. doi: 10.5455/JPMA.12992.
50. Moazamian A, Gharagozloo P, Aitken RJ, Drevet JR. Oxidative stress and reproductive function: Sperm telomeres, oxidative stress, and infertility. *Reproduction.* 2022 Oct 26;164(6):F125-33. doi: 10.1530/REP-22-0189.
51. Aston KI, Hunt SC, Susser E, Kilura M, Factor-Litvak P, Carrell D, et al. Divergence of sperm and leucocyte age-dependent telomere dynamics: implications for male-driven evolution of telomere length in humans. *Mol. Hum Reprod* 2012;18:517-22. doi.org/10.1093/molehr/gas028.
52. Mishra S, Kumar R, Malhotra N, Singh N, Dada R. Mild oxidative stress is beneficial for sperm telomere length maintenance. *World J Methodol.* 2016 Jun 26;6(2):163-70. doi: 10.5662/wjm.v6.i2.163.
53. Barati E, Nikzad H, Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Jan;77(1):93-113. doi: 10.1007/s00018-019-03253-8.
54. Pereira SC, Moreira MV, Silva BM, Oliveira PF, Alves MG. Roles of oxidative stress in the male reproductive system: Potential of antioxidant supplementation for infertility treatment. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1391:259-74. doi: 10.1007/978-3-031-12966-7_15.
55. Raj CJ, Aishwarya CVS, Mounika KVSSN, Mishra B, Sumithra B, Vishal B, et al. Deciphering the nexus between oxidative stress and spermatogenesis: A compendious overview. *Adv Exp Med Biol.* 2022;1391:1-16. doi: 10.1007/978-3-031-12966-7_1.
56. Kefer JC, Agarwal A, Sabanegh E. Role of antioxidants in the treatment of male infertility. *Int J Urol.* 2009 May;16(5):449-57. doi: 10.1111/j.1442-2042.2009.02280.x.
57. Agarwal A, Makker K, Sharma R. Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *Am J Reprod Immunol.* 2008 Jan;59(1):2-11. doi: 10.1111/j.1600-0897.2007.00559.x.
58. Aitken RJ, Gibb Z. Sperm oxidative stress in the context of male infertility: current evidence, links with genetic and epigenetic factors and future clinical needs. *Minerva Endocrinol (Torino).* 2022 Mar;47(1):38-57. doi: 10.23736/S2724-6507.21.03630-7.
59. Yefimenko OO, Yusko TI, Iarotska NV. Oxidative stress and reproductive health. *Reprod Endocrinol.* 2018;(3):66-72. (Russian).
60. Agarwal A, Sekhon LH. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. *Hum Fertil (Camb).* 2010 Dec;13(4):217-25. doi: 10.3109/14647273.2010.532279.
61. Bevilacqua A, Carlomagno G, Gerli S, Montanino Oliva M, Devroey P, Lanzone A, et al. Results from the International Consensus Conference on myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology-assisted reproduction technology. *Gynecol Endocrinol.* 2015 Jun;31(6):441-6. doi: 10.3109/09513590.2015.1006616.
62. Wang F, Yuan Q, Chen F, Pang J, Pan C, Xu F, et al. Fundamental mechanisms of the cell death caused by nitrosative stress. *Front Cell Dev Biol.* 2021 Sep 20;9:742483. doi: 10.3389/fcell.2021.742483.
63. Dutta S, Sengupta P. The role of nitric oxide on male and female reproduction. *Malays J Med Sci.* 2022 Apr;29(2):18-30. doi: 10.21315/mjms2022.29.2.3.
64. Lee TH, Wu MY, Chen MJ, Chao KH, Ho HN, Yang YS. Nitric oxide is associated with poor embryo quality and pregnancy outcome in *in vitro* fertilization cycles. *Fertil Steril.* 2004;82(1):126-31. doi.org/10.1016/j.fertnstert.2004.02.097.

Abbreviation

DNA – deoxyribonucleic acid
GSH – glutathione
LPO – lipid peroxidation
NO – nitric oxide
ROS – reactive oxygen species

Оксидативний стрес – обов'язковий учасник патогенезу стрес-індукованих розладів репродукції

О.Г. Резніков

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Однією з актуальних медичних проблем сучасності є значний відсоток безпліддя чоловіків і жінок у різних країнах світу. Вона надзвичайно загострюється під впливом стресогенних чинників, особливо під час природних катаклізмів і війн. Ця оглядова стаття підсумовує новітні результати наукових досліджень, концепції і гіпотези стосовно ролі вільнорадикальних процесів у регуляції репродуктивних функцій та в патогенезі стрес-індукованих розладів репродукції. Одним із важливих метаболічних процесів в організмі, які беруть участь у стресових реакціях, є перекисне окислення ліпідів і окислювальна модифікація ДНК, РНК і білків, які здійснюються за допомогою активних форм кисню. Стан тривалого і сильного стресу генерує в мітохондріях, мікосоммах та інших структурах і клітинах велику кількість активних форм кисню, внаслідок чого відбувається зміна про-антиоксидантного балансу в бік зменшення редокс-потенціалу в клітинах та їх мікрооточенні. Активні форми кисню викликають у сперматозоїдах, яйцеклітинах і статевих залозах перекисне окислення ліпідів та модифікацію структури ДНК, РНК і білків, що призводить до гіпофертильності або безпліддя. Існують патогенетично обґрунтовані пропозиції щодо застосування фармакологічних і природних антиоксидантів для лікування чоловічого безпліддя або гіпофертильності. **Висновки.** Оксидативно-нітрозативний стрес є стандартною метаболічною реакцією на стан гострого і тривалого стресу організму. Вільнорадикальні процеси вважають суттєвим чинником у патогенезі генеративних і ендокринних розладів репродуктивної системи чоловіків і жінок. Важливою умовою нормального функціонування репродуктивної системи є підтримання рівноваги в редокс-системі. Необхідно посилити зусилля в напрямку протидії оксидативному та нітрозативному стресу в репродуктивних органах із метою запобігання та лікування безпліддя, зумовленого стресом.

Ключові слова: репродуктивна система, оксидативний стрес, нітрозативний стрес, антиоксиданти, сперматозоїд, яйцеклітина, чоловік, жінка.

Для цитування: Резніков О.Г. Оксидативний стрес – обов'язковий учасник патогенезу стрес-індукованих розладів репродукції. *Ендокринологія.* 2023;28(4):341-348. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.341.

Адреса для листування: Резніков Олександр Григорович, reznikov39@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Огляди

Відомості про автора: Резніков Олександр Григорович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації, ORCID: 0000-0002-0018-399X.

Особистий внесок: Резніков О.Г. – повна підготовка статті.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти автора.

Декларація з етики: автор задекларував відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 15.10.2023 р.; перероблена 30.10.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12.2023 р.

For citation: Reznikov AG. Oxidative stress as a mandatory participant in the pathogenesis of stress-induced reproductive disorders. *Endokrynologia*. 2022;28(4):341-348. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.341

Correspondence address: Reznikov Alexander Grigorievich, reznikov39@gmail.com, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the author: Reznikov Alexander Grigorievich, – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation; ORCID: 0000-0002-0018-399X.

Personal contribution: Reznikov A.G. – full preparation of the article.

Funding: the article was prepared at the author's own expense.

Declaration of Ethics: The authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received October 10, 2023; revised October 30, 2023; accepted November 28, 2023; published December 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.349

Роль брадикініну в розвитку COVID-19 та інших захворювань

В.М. Пушкар'юв,
О.І. Ковзун,
Н.І. Левчук,
В.В. Пушкар'юв,
Л.К. Соколова,
М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Огляд літератури присвячений участі брадикініну (БК) в розвитку коронавірусної хвороби (COVID-19), спричиненою вірусом SARS-CoV-2, та інших патологічних станів, а також можливості застосування деяких препаратів, які впливають на сигналінг вищезазначеного нанопептиду. БК є потужною короткоживучою вазоактивною сполукою, яка діє як вазодилатор і медіатор запалення в різних сигнальних каскадах. Він входить до складу калікреїн-кінінової системи (ККС), що входить до складу системи ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС), яка відіграє ключову роль у патогенезі COVID-19. Як фактор ККС, БК залежить від інших компонентів, необхідних для його синтезу та підтримки. Наразі існує гіпотеза, яка свідчить про те, що шлях БК дерегульований у пацієнтів із COVID-19, що призводить до різних ускладнених респіраторних захворювань. Теорії шторму цитокінів і БК пропонують пояснення різноманітності симптомів і систем органів, уражених після інфекції SARS-CoV-2. Наведені в огляді дані свідчать, що БК є молекулою величезного терапевтичного потенціалу, яка заслужено потребує відповідної спрямованої уваги. Встановлено, що наслідком посилення утворення БК є важкі мультисимптомні патологічні зміни при інфекції COVID-19. Оскільки COVID-19 значною мірою впливає на ККС, існує багато медіаторів, які можуть посилювати тяжкість захворювання. Тому, важливим моментом терапії при COVID-19 є модуляція сигналінгу БК. Було показано, що ефекти БК компенсуються за допомогою деяких сполук, які є антагоністами B2R. Фактори БК-шляху та цитокіни, такі як інтерлейкін-6 (IL-6) та IL-1, можуть бути ключовими для використання блокаторів, навіть як допоміжних засобів. Таким чином, щоб запобігти тяжким ускладненням, викликаних COVID-19 та покращити результати лікування цього інфекційного захворювання необхідно проводити фармакологічне таргетування компонентів ККС, пов'язаних із БК, головним чином – кінінових рецепторів.

Ключові слова: коронавірусна інфекція, калікреїн-кінінова система, брадикінін, інтерлейкіни, кінінові рецептори, система ренін-ангіотензин-альдостерон.

Досі немає чіткого розуміння зв'язку між важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) та ускладненнями ниркової, серцево-судинної та дихальної систем. Наразі серед дослідників існують дві

популярні гіпотези: теорія цитокінового шторму та теорія брадикінінового шторму. З точки зору першої теорії, підвищення рівня цитокінів викликає багатосистемні патологічні прояви коронавірусної хвороби 2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19), включаючи гостре ураження

Огляди

легенів і респіраторний дистрес-синдром у тяжко хворих пацієнтів. Новіша теорія брадикінінового шторму підкреслює важливість зниження кількості ангіотензин-перетворюючого ферменту 2 (АПФ2) в епітеліальних клітинах легенів, що призводить до нездатності розщеплювати аналог БК des-Arg9-брадикінін (ДАБК) у межах норми. І АПФ2, і БК є важливими компонентами РААС, і тепер вони пов'язані з патофізіологією SARS-CoV-2. Це проливає світло на помітну частку пацієнтів із таким супутнім захворюванням як гіпертонія [1].

БК є потужним короткоживучим вазоактивним пептидом, який діє як вазодилататор і медіатор запалення в різних сигнальних каскадах. Він входить до складу ККС, пов'язаної із реакцією запалення і такої, що опосередковує різні функції проникності судин, такі як тромбоз і згортання крові. БК індукує вазодилатацію в системі периферичного кровообігу шляхом зниження тону м'язу гладкої мускулатури артерій та збільшення кровотоку [2-4]. Крім того, він ініціює екстравазацію плазми, через вплив на ендотелій капілярів і вазоконстрикцію шляхом індукції гладком'язових волокон вен. Під час запальних станів, таких як астма, він сприяє руху клітин від крові до тканин і активує тучні клітини, фібробласти, макрофаги та гладку мускулатуру органів [5]. Передача сигналів, опосередкована БК, також залучена до васкулопатії, ожиріння, нейропатії, діабету, раку та хронічного болю [6, 7].

Калікреїн-кінінова система та синтез брадикініну

Кініни – це низькомолекулярні пептиди, які вивільняються з високомолекулярних кініногенів (High-molecular-weight kininogens, HMWK) і низькомолекулярних кініногенів (Low-molecular-weight kininogens, LMWK) під дією калікреїну плазми (Plasma kallikrein, PK) або тканинного калікреїну (Tissue kallikrein, TK), відповідно, які є інтегральною частиною ККС. Окремі транскрипти генів HMWK плазми та тканинних LMWK походять із гена кініногену (kininogen gene-1, KNG1), розташованого в людини на хромосомі 3q26, шляхом альтернативного сплайсингу. Цей ген містить 11 екзонів, із яких 9 (крім 10-го екзону) кодують важкий ланцюг обох кініногенів. ККС плазми бере участь у конститутивній антикоагулянтній активності,

захищаючи ендотелій, тоді як тканинна система має важливе значення для відновлення тканин і реакції на шкідливі або штучні стимули [3]. HMWK в основному експресується в печінці, тоді як LMWK широко поширені та експресуються в ендотеліальних клітинах васкулатури [8]. PK виробляється у вигляді зимогену прекалікреїну плазми, що секретується переважно з гепатоцитів у кров. У крові він циркулює у вигляді комплексу з HMWK. У нормі циркулюючий PK неактивний, але може бути активований негативно зарядженою поверхнею, як-от базальні мембрани, що може бути опосередковане згортанням крові за дії фактора XII (фактор Хагемана/FXII) і HMWK як кофактора. Потім PK процесує HMWK (120 кДа), вивільняючи нонапептид БК [9]. Водночас ТК відрізняється від PK тим, що кодується різними генами й секретується багатьма органами, зокрема, підшлунковою і слинними залозами, а також нирками. Відомо 15 ТК, кодованих генами від KLK1 до KLK15, (найзначніша родина протеаз у геномі людини), які розташовані на хромосомі 19q13 [10]. ТК продукує декапептид, калідин або Lys-БК (ЛБК), головним чином діючи на LMWK (70 кДа). Крім того, ТК також може діяти на HMWK, генеруючи ЛБК [11] (**рис. 1**). За деяких обставин ЛБК може перетворюватися на БК під дією амінопептидаз плазми після видалення N-кінцевого лізину. Ці активовані кініни можуть стимулювати ендотеліальні клітини, збільшуючи вазодилатацію, проникність судин, виробництво оксиду азоту (NO) і мобілізацію арахідонової кислоти [3, 4]. Внутрішня поверхня судин вистелена суцільним моношаром ендотеліальних клітин (поєднаних між собою щільними з'єднаннями), утворюючи захисний селективний бар'єр проникності між циркулюючою кров'ю та позасудинною тканиною. Ендотелій є метаболічно активним гомеостатичним органом, який регулює тонус, структуру та проникність судинної системи у відповідь на різні стимули, наприклад, напруга (стрес) зсуву, ацетилхолін та інсулін [12-16]. Обмежена проникність судин є функцією збалансованого ендотеліального фенотипу, який являє собою розслаблення гладкої мускулатури, а також низьку активацію тромбоцитів і швидкість утворення фібрину. Ендотеліальна дисфункція порушує цей баланс і проковує запалення судинної стінки, активацію тромбоцитів, порушення регуляції коагуляції,

тромбоз та підвищення проникності судин [12, 17]. Кініни та утворення активних форм кисню (reactive oxygen species, ROS), опосередковане ангіотензином-2 (Angiotensin II, Ang-II), сприяють судинній проникності та тромбозу. Ang-II опосередковане порушення епітеліальних натрієвих каналів (epithelial sodium channels, ENaC) погіршує кліренс альвеолярної рідини (alveolar fluid clearance, AFC), посилюючи набряк легенів. Це основні компоненти гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), який є важким ускладненням COVID-19. Рівень Ang-II значно підвищений у пацієнтів із COVID-19 і тісно пов'язаний із вірусним навантаженням і ураженням легенів [18-22].

Інший кінін, ДАБК, набагато більш стабільний, ніж БК, але може бути деградований за дії АПФ2 (рис. 1). Це вказує на інший прямий зв'язок між ККС і РААС [2, 12].

АПФ є ключовою кініназою II, яка відщеплює С-кінцеві дипептиди від кінінів, що робить їх неактивними. Кініни розщеплюються по залишку внутрішнього фенілаланіну (Phe5 у БК) мембранозв'язаною нейтральною ендопептидазою (neutral endopeptidase, NEP) [23]. Таким чином, враховуючи цей консорціум перетравлюючих ферментів, тривалість перебування БК у циркуляції після його тимчасової активності відповідає лише кільком секундам [24].

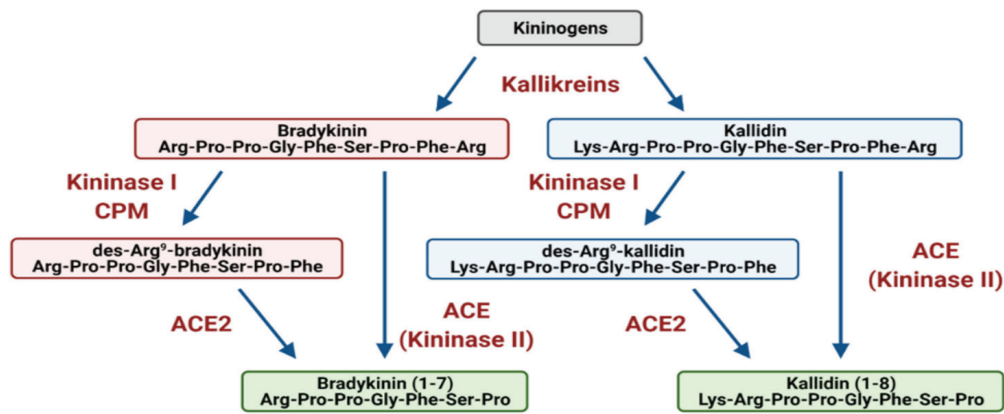


Рис. 1. Система калікреїн-кінін/брадікінін. Калікреїнові серинові протеази розщеплюють кініногени з вивільненням вазоактивних пептидів брадікінину (БК) і калідину (KD). Пептидаза кініназа I (карбоксипептидаза M, CPM) далі розщеплює БК і KD на активний des-Arg⁹-брадікінін (des-Arg⁹ bradykinin, ДАБК) і des-Arg¹⁰-калідін (des-Arg¹⁰ kallidin, ДАКД). Кініназа II або АСЕ інактивує ККС шляхом розкладання БК, KD, ДАБК і ДАКД на неактивні метаболіти. Подібним чином АПФ2 метаболізує ДАБК до БК (1-7) і ДАКД до KD (1-8) [2]. (Створено за допомогою Biorender.com).

Fig. 1. The kallikrein-kinin/bradykinin system. Kallikrein serine proteases cleave kininogens to release the vasoactive peptides bradykinin (BK) and kallidin (KD). Peptidase kininase I (carboxypeptidase M, CPM) further cleaves BK and KD into active des-Arg⁹-bradykinin (DABK) and des-Arg¹⁰-kallidin (DAKD). Kininase II or ACE, inactivates the KKS by degrading BK, KD, DABK and DAKD into inactive metabolites. Similarly, ACE2 metabolizes DABK to BK (1-7) and DAKD to KD (1-8) [2]. (Created with Biorender.com).

Амінопептидаза В може діяти на ЛБК і видаляти N-кінцевий лізин, тим самим утворюючи БК без подальшої деградації. Кініни модифікуються низкою ферментів, включаючи карбоксипептидазу М (carboxypeptidase M, CPM), фермента типу кінінази I, який модифікує БК і ЛБК на ДАБК і des-Arg¹⁰-ЛБК відповідно. Крім того, С-кінцеві залишки аргініну кінінів можуть бути видалені карбоксипептидазою N (carboxypeptidase M, CPN) плазми [3]. Кінін БК не дуже стабільний і легко розкладається ангіотензин I-перетворюючим ферментом (АПФ).

Кінінові рецептори. Кінінові рецептори охарактеризували за допомогою фармакологічних досліджень. Рецептори клітинної поверхні, такі як кінін B1 (Bradykinin receptor B1, B1R) і B2 (Bradykinin receptor B2, B2R), є трансмембранними G-білковими рецепторами з сімома доменами, які опосередковують біологічні ефекти кінінів. Gαq і Gαi для B1 та Gαq, Gαi і β-арестин для B2. BDKRB1 (B1R) опосередковує в клітині зміни активності та кількості фосфоліпази C (phospholipase C, PLC), фосфоліпази A (phospholipase A, PLA), Akt, індуцибельної

Огляди

синтази оксиду азоту (inducible nitric oxide synthase, iNOS) підвищує кількість NO та Ca^{2+} , знижує концентрацію cAMP, активує G-білок-зв'язані калієві канали внутрішнього випрямлення (G protein-gated inwardly rectifying potassium, GIRK). BDKRB2 (B2R) – опосередковує взаємодію з цими ж факторами, але, крім того, через β -арестин забезпечує інтерналізацію та рециклінг рецепторів. Фізіологічні ефекти B1R: розслаблення судин; вивільнення арахідонової кислоти й простагландинів; підтримка тривалої активації довготермінового запалення. B2R забезпечує десенсибілізацію короткочасних ефектів [2].

B2R широко експресується в багатьох здорових тканинах і стимулюється зв'язуванням незмінених кінінів. На відміну від B2R, B1R є індукцибельним і мінімально присутній у здорових тканинах, але швидко експресується під час запалення та реагує на кініни без C-кінцевих залишків аргініну [7]. B1R майже не виявляється в периферичних тканинах за нормальної фізіології, але його мРНК конститутивно присутня в різних областях головного та спинного мозку. B1R швидко індуктується майже при всіх запальних і стресових станах на транскрипційних і посттранскрипційних рівнях у всьому організмі [3, 4].

Прозапальні медіатори, такі як інтерлейкін- 1β (interleukin- 1β , IL- 1β), інтерферон гамма (interferon gamma, IFN- γ), фактор некрозу пухлини альфа (tumor necrosis factor alpha, TNF- α), розчинний gC1qR та епідермальний фактор росту, у місцях запалення можуть активізувати *de novo* синтез B1R у різних клітинах, особливо ендотеліальних [25]. СРМ зв'язується із зовнішньою петлею B1R, посилюючи конформаційну активацію, і генерує агоністи B1R із кінінів [26]. B2R конститутивно локалізується в більшості релевантних щодо запалення клітин, включаючи ендотеліальні клітини, остеобласти, епітеліальні клітини та нейрони мозку. Він також експресується в різних типах пухлинних клітин та імунних клітинах [3, 4].

При зв'язуванні з агоністом B2R активується шляхом фосфорилування залишків серину (S339, S346, S348) і треоніну (T342, T345) у C-кінцевій області, що призводить до опосередкованої арестином інтерналізації через вкриті клатрином везикули. При взаємодії з кініном протягом тривалого періоду часу B2R ізолюється

в лізосоми для деградації, тоді як короткочасна стимуляція призводить до дефосфорилування і повернення рецептора назад на клітинну поверхню. Навпаки, інтерналізації, спричиненої агоністами, не спостерігається у випадку B1R. За відсутності зв'язування з агоністом B1R інтерналізується незалежно від β -арестину і розщеплюється в лізосомах. При зв'язуванні B1R із лігандом, доступна кількість рецепторів збільшується шляхом перенаправлення секвестрованої везикули B1R, покритої клатрином, на клітинну мембрану [27].

Як правило, рецептори B1R і B2R беруть участь у розвитку, прогресуванні та підтримці хронічного болю [28, 29]. Крім того, обидва рецептори активуються при патологіях, пов'язаних із пошкодженням тканин через окислювальний стрес, прозапальні стимули, ліпополісахариди, ендотоксини та вазоактивні пептидні стимули, як ті, що належать до системи ренін-ангіотензин. Ці рецептори також регулюються посттрансляційними модифікаціями (Post-translational modifications, PTM) [30]. Захисні або патологічні наслідки регуляції рецепторів сімейства кінінів (B1R, B2R), опосередкованої ККС, у випадках як нормального, так і патофізіологічного стану потребують подальших фундаментальних досліджень [24, 31].

Участь у процесах запалення

БК є потужним прозапальним медіатором, хемоаттрактантом нейтрофілів і ангіогенним фактором, який діє через B1R і B2R при багатьох запальних захворюваннях, таких як хронічний біль, васкулопатія, діабет, астма, ожиріння, алергічний риніт, нейропатія, ревматоїдний артрит, рак та інфекційні захворювання [6, 7]. Lys-ДАБК/B1R індуктує через рецептор епідермального фактора росту (epidermal growth factor receptor, EGFR) і низхідний сигналінг шляхом активації мітоген-активованої протеїнкінази 1/3 (mitogen-activated protein kinase 1/3, MAPK1/3), механізм, що модулює міграцію нейтрофілів, підвищуючи регуляцію матриксних металопротеїназ MMP-2 і MMP-9 в естроген-чутливих і -нечутливих клітинах раку молочної залози. Активація B1R підвищує експресію хемокіну CXCL5A, який бере участь у рекрутуванні нейтрофілів у місцях запалення [3, 4].

БК індуктує внутрішньоклітинний сигналінг, що сприяє виживанню та проліферативній

активності в зірчастих клітинах печінки людини та гепатоцитах щурів через опосередковану Akt транслокацію ядерного фактора каппа В (nuclear factor kappa B, NF-κB) та пригнічення експресії *TGFB1* та *COL1A1*, що послаблює пошкодження та фіброз печінки [32]. Крім того, в епітеліальних клітинах дихальних шляхів людини БК активує шлях Ras/Raf-1/MAPK, що, своєю чергою, призводить до активації ІКК α/β та NF-κB і посилення активності циклооксигенази-2 (cyclooxygenase-2, COX-2), яка бере участь у переході гострих алергічних реакцій у хронічні запальні захворювання дихальних шляхів, такі як астма. БК ініціює активацію іонних каналів TRPA1 (сенсори болю, холоду та свербіння) через шляхи PLC і PKA у відповідь на запалення тканин, що може викликати відчуття болю в нейронах дорсального корінцевого ганглію (dorsal root ganglion, DRG) щурів. Рецептори БК індукують надмірну експресію цитокінів, включаючи TNF- α та IL-10, які беруть участь у запаленні в клітинах слинних залоз людини [3, 33].

БК індукує експресію IL-8 через зв'язування транскрипційних факторів AP-1, ядерного фактора (NF)-IL-6 і NF-κB з промотором IL-8 через простагландин E2-залежну та незалежну активацію в гладком'язових клітинах дихальних шляхів людини. Недавні дослідження показали, що індукована БК експресія COX-2 і вивільнення простагландину E2 (prostaglandin E2, PGE2) через PKC- δ -залежну активацію шляхів MAPK1/3 і NF-κB можуть призвести до пошкодження головного мозку та запальних захворювань у клітинах циліарного м'яза людини, подоцитах, астроцитах щурів і клітинах A549 [3, 34]. У фіброблестах вульви БК/B2R індукує активацію NF-κB, що посилює вивільнення IL-6 і викликає біль [35]. У суглобових хондроцитах людини та епітеліальних клітинах нирок БК індукує вивільнення запальних цитокінів, таких як IL-6 та IL-8, за допомогою сигнального механізму NF-κB [36].

Брадикінін і його участь у захворюваннях

БК-активовані сигнальні шляхи відіграють значну роль у різних патологічних станах, таких як серцево-судинні ускладнення, фіброз, інфекція COVID-19 та ін.

COVID-19 і брадикінін. COVID-19 – це вірусна інфекція, спричинена вірусом SARS-CoV-2.

У пацієнтів із важким перебігом COVID-19 продемонстровано розвиток цитокінового шторму. Активуються загальні медіатори імунної відповіді як лейкоцити, так і хемокіни, інтерферони, інтерлейкіни, TNF- α . Ці цитокіни вивільняються у відповідь на появу вірусів і використовуються для ініціювання та опосередкування відповіді на вірусну інфекцію. Показано, що IL-6 експресується на вищому рівні ніж інші фактори [37, 38]. Окрім IL-6 та IL-1 β , також експресується рецептор IL-1. Таке значне посилення рекрутування імунних клітин було названо цитокіновим штормом, який призводить до неконтрольованого запалення та посилення активації відповідних цитокінів. Це запалення в таргетних для COVID-19 тканинах може призвести до протікання судин і подальшої інфільтрації імунних клітин, що може призвести до утворення набряку. Прозапальні цитокіни, утворення яких посилюється у хворих, сприяють протіканню судинної мережі та некрозу клітин разом з антитілами, кількість яких також підвищується під час хвороби, що впливає на серцеву функцію та викликає імунну прокоагулянтну мікросудинну ендотеліопатію [39]. Це свідчить про автозапальний шлях цитокінів, що веде до вироблення прозапальних IL-6 та IL-18, які призводять до серйозних патофізіологічних проявів COVID-19. Двадцять три цитокіни були ідентифіковані в пацієнтів із різним ступенем тяжкості захворювання, які по-різному експресуються при COVID-19. Рівні інших важливих цитокінів, таких як TNF- α та IFN- γ , також підвищуються в пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2 [40]. У пацієнтів, які отримували противірусний засіб Ремдесивір, було продемонстровано зниження рівня IL-6 у плазмі. Застосування Ремдесивіру мало позитивні терапевтичні переваги, але це не було надзвичайно ефективним лікуванням для всіх симптоматичних пацієнтів. Це означає, що існують інші важливі шляхи, які викликають важкі захворювання, і, отже, є додатковими терапевтичними цілями [1, 39].

Важкий гострий респіраторний синдром, викликаний SARS-CoV-2, порушує ККС і РААС, викликаючи брадикініновий шторм, процес, що призводить до посилення експресії БК та подальших ефектів, опосередкованих його сигналіном.

Існує гіпотеза, що шлях БК дерегульований у пацієнтів із COVID-19 і це призводить до різних

Огляди

ускладнених респіраторних захворювань. Показано, що рідина бронхоальвеолярного лаважу (broncho-alveolar Lavage Fluid, BALF) пацієнтів із COVID-19 знижує експресію гена АПФ і підвищує рівень АПФ2, реніну, ангіотензину, АТ1 і АТ2, кініногену та калікреїну, які активують рецептори В1R і В2R [41]. Повідомлялося, що експресія рецепторів В1R і В2R була підвищена у 2945 і 207 разів відповідно. Експресія кініногену та калікреїнів не була виявлена в контролі, але виражена при COVID-19. Експресія гена АПФ зменшувалася у вісім разів, що призводило до посилення активності БК, а down-регуляція АПФ2 спричиняє гальмування деградації ДАБК. Усе це разом із підвищеною експресією рецепторів В1R і В2R може призвести до брадикінінового шторму [41, 42], який призводить до розширення судин, збільшення проникності судин і гіпотензії. Можливо, цей БК виробляється тучними клітинами бронхіол і альвеол. Відомо, що тканинні резидентні гранулоцити та тучні клітини генерують БК шляхом синтезу гепарину, активації фактора згортання крові XII та утворення калікреїну плазми [43].

Підвищення рівня БК пояснюють збільшенням маси та щільності клітин у легенях пацієнтів із COVID-19 [44]. Також припускають, що метаболіт БК, ДАБК через рецептори БК, може призводити до запалення, розширення судин, збільшення проникності судин, рекрутування нейтрофілів [38, 45]. Це є важливим, оскільки ДАБК розщеплюється АПФ2 [46] і встановлено, що SARS-CoV-2 інфікує клітини-мішені через взаємодію свого спайкового білкового (S) антигена та АПФ2 [47, 48]. Інтерналізація утвореного комплексу знижує активність АПФ2. Це посилює передачу сигналів через В1R, що призводить до екстравазації рідини та руху лейкоцитів у легені [46].

БК є основою багатьох розрізнених симптомів COVID-19, таких як втрата нюху та смаку [49], втрата герметичності (протікання) кровеносних судин, накопичення рідини в тканинах і органах, аномальна коагуляція. Ці процеси порушують передачу кисню з легенів у кров, що є поширеною аномалією в пацієнтів із COVID-19 [3, 41]. Варто зауважити, що інгібітори АПФ також можуть призвести до нюхової дисфункції [50]. Сухий кашель як симптом COVID-19 можна пояснити опосередкованою БК сенсорною нервовою активністю, подібно до сухого кашлю, викликаного інгібіторами АПФ [3].

Як фактор ККС, БК залежить від інших компонентів, необхідних для його синтезу та підтримки рівня. Цікаво, що біохімія цих компонентів, а саме рецепторів БК, пептидів, пов'язаних із БК, агоністів і антагоністів рецепторів і інших різноманітних факторів, описана набагато детальніше, ніж сам БК [6, 51].

АПФ2 відповідає за перетворення Ang-II в ангіотензин 1-7 (Ang₁₋₇), що призводить до протилежних ефектів, ніж ті, що індукуються Ang-II, оскільки останній є судинозвужувальним і прозапальним, а Ang₁₋₇ є судинорозширювальним і протизапальним засобом.

Втрата функції АПФ2 і, як наслідок, підвищений рівень Ang-II також може призвести до зниження активності АПФ через петлю негативного зворотного зв'язку – нирковий АПФ і ген реніну down-регулюються Ang-II. Таке зниження рівня АПФ може призвести до підвищення рівня БК. Крім того, є дані, що Ang-II бере участь у підвищенні експресії проліл-карбоксіпептидази, а це, своєю чергою, призводить до РК-індукованої генерації БК [3, 4].

Зниження рівня АПФ2 не тільки підвищує рівень Ang-II, але також призводить до підвищення рівнів ДАБК, що пов'язано з гострим пошкодженням легенів і запаленням [52]. Подальша дерегуляція сприяє виникненню брадикінінового шторму: через відсутність розпаду ДАБК суттєво зростають рівні вільного БК, доступного для дії на клітини-мішені (рис. 1).

Зниження кількості АПФ2 призводить до вазоконстрикції, зростання рівня прозапальних цитокінів [53], С-реактивного білка [54], легеневого фіброзу [55], коагулопатії зі збільшенням кількості D-димера в плазмі, легеневого тромбозу і венозної тромбоемболії [56], дисперсної внутрішньосудинної коагуляції та ГРДС [3], що спостерігається в пацієнтів із COVID-19.

БК має вирішальне значення в спричиненні вазодилатації та гіпотензії. Зрідка виникають кропив'яні реакції та відомо про кілька випадків ангіоневротичного набряку, які виникали за відсутності COVID-19, переважно в пацієнтів, що приймають інгібітори АПФ. Відомо, що ДАБК зв'язується не лише з В1R, але й з В2R [52]. IL-1 та IL-6 активізуються інфекцією SARS-CoV-2, і їхні ефекти додаються до дій, спричинених посиленням утворенням БК у легенях і в усьому організмі. Крім того, IL-1 та IL-6 стимулюють експресію В1R, що надалі може призвести до

брадикінінового шторму, який має критичне значення для тяжкості та широкого поширення симптомів COVID-19.

У пацієнтів із COVID-19 і ендотеліальною дисфункцією спостерігається зниження активності eNOS і рівня NO, що призводить до тромбозу та дисфункції органів [57, 58]. Це може бути наслідком зниженої стимуляції B2R, що ініціює eNOS і генерацію NO. Окрім АПФ2, лізосомальна цистеїнова ендопептидаза, катепсин L, також сприяє проникненню SARS-CoV-2 у клітини через трансмембранну протеазу серин-2 (transmembrane protease serine 2, TMPRSS2). Вона має кініногеназну активність і утворює кініні з LMWK і HMWK. Це може призводити до вивільнення BK та гіпотензії. Підвищення рівнів BK, DABK та Ang-II у легеневому судинному руслі та периферичній судинній системі внаслідок інфекції SARS-CoV-2 може призвести до появи ГРДС, потенційно смертельної легеневої дихальної недостатності, спричиненої запаленням і накопиченням рідини в легенях, що призводить до жорсткості легень і гіпоксемії. Передбачається, що блокатори B2R та інгібування PK можуть запобігти розвитку ГРДС, індукованого COVID-19.

Крім того, у пацієнтів на інтенсивній терапії було виявлено зниження кількості серпіну-12 сімейства A (serpin family A member 12, SERPINA12) і дипептидилпептидази-4 (dipeptidyl peptidase-4, DPP4). Ці фактори зазвичай відповідають за пригнічення опосередкованого калікреїном запалення. Однак зі зниженими рівнями SERPINA12 і DPP4 у пацієнтів із COVID-19 ККС стає ще активнішою, доповнюючи брадикініновий шторм і викликаючи симптоми, пов'язані з важчим перебігом захворювання [37, 52].

У відповідь на інфекцію збільшується вміст прозапального цитокіну IL-6. Ця надлишкова експресія IL-6 опосередковано спричиняє збільшення кількості B1R на поверхні клітини, а також призводить до зниження регуляції SERPINA12, супресора BK, згодом збільшуючи спорідненість клітини до незаінгібованого BK [1].

Наслідком посилення утворення BK є важкі мультисимптомні патологічні зміни при інфекції COVID-19 [41]. Оскільки COVID-19 значною мірою впливає на ККС, існує багато медіаторів, які можуть посилювати тяжкість захворювання.

Під час розпаду пандемії зростало занепокоєння щодо використання інгібіторів АПФ у пацієнтів, які отримали COVID-позитивний результат, і все ще залишається багато запитань без відповіді, коли йдеться про зв'язок між серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) та COVID-19. Пацієнти, які приймали інгібітори АПФ, як правило, були схильні до ризику розвитку ангіоневротичного набряку через підвищення рівня BK. Вивчаючи смертність від важких випадків COVID-19, встановили, що близько 30% померлих мали гіпертонію, як супутнє захворювання. Крім того, у популяції пацієнтів, які перенесли ГРДС і померли, гіпертонічну хворобу також мали майже 27% цих пацієнтів [59].

Із РААС та BK сигнальними шляхами тісно пов'язані утворення та функціонування гіалуронансинтази 2 (Hyaluronan synthase 2, HA-синтаза 2). Її експресія також зростає при інфекції COVID-19, що посилює продукцію гіалуронової кислоти (Hyaluronic acid, HA) і може призвести до затримки рідини, зниження газопроникності та ГРДС, який часто спостерігається в пацієнтів із COVID-19 [41, 60].

Теорії шторму цитокінів і BK пропонують пояснення різноманітності симптомів і систем органів, уражених після інфекції SARS-CoV-2. Вони висувають нові важливі терапевтичні мішені для запобігання поліорганній недостатності в пацієнтів, які найбільше постраждали від вірусу [1].

Отже, патологія COVID-19 може бути шкідливішим результатом шторму BK, ніж шторму цитокінів, і дисбаланс BK є важливим фактором у респіраторних розладах, спричинених інфекцією SARS-CoV-2 (рис. 2.) [37, 38, 41, 52, 61]. Наведені вище дані свідчать, що BK є молекулою величезного терапевтичного потенціалу, яка заслужено потребує відповідної спрямованої уваги. Тому, важливим моментом терапії при цьому захворюванні є модуляція сигналізації BK. Ключові фактори BK-шляху та цитокіни, такі як IL-6 та IL-1, можуть стати мішенями для розробки й використання їх блокаторів. Зниження кількості BK, особливо DABK, вважається актуальною стратегією для покращення клінічних кондицій пацієнтів із COVID-19. У цьому контексті, попри ще не доведену клінічну ефективність, препарати, які блокують активацію рецепторів B1 або B2, вже набули популярності у світі для лікування COVID-19 [62].

Огляди

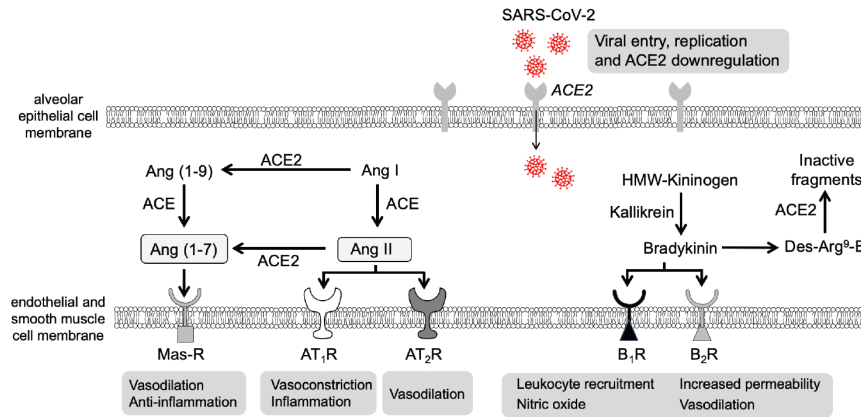


Рис. 2. АПФ2 присутній в альвеолярному епітелії та є рецептором для SARS-CoV-2 через спайковий білок. Після зв'язування спостерігається зниження доступності АПФ2 і, отже, зниження активності. Це зниження регуляції АПФ2 за допомогою COVID-19 призводить до збільшення кількості субстратів АПФ2, Ang II та БК [1].

Примітка: АПФ2 – ангіотензин-перетворюючий фермент 2; Ang II – ангіотензин II; AT₁R – рецептор ангіотензину II типу 1; AT₂R – рецептор ангіотензину II типу 2; БК – брадикінін; B₁R – рецептор брадикініну-1; B₂R – рецептор брадикініну-2.

Fig. 2. ACE2 is present in the alveolar epithelium and is the receptor for SARS-CoV-2 through the spike (adhesion) protein. After binding, there is decrease in ACE2 availability and therefore a decrease in activity. This downregulation of ACE2 by COVID-19 results in increased amount of ACE2 substrates, AngII and BK [1]

Note: ACE2, angiotensin-converting enzyme 2; Ang II, angiotensin II; AT₁R, angiotensin II receptor type 1; AT₂R, angiotensin II receptor type 2; BK, bradykinin; B₁R, bradykinin-1 receptor; B₂R, bradykinin-2 receptor.

Фізіологія системи ренін-ангіотензин і кінін-калікреїн функціонально пов'язана, що свідчить про те, що будь-яке втручання, спрямоване на лікування пацієнтів, інфікованих SARS-COV-2, шляхом запуску однієї системи та ігнорування іншої може бути недостатньо ефективним. Важливо зазначити, що брадикінін-потенціюючий пептид (bradykinin-potentiating peptide, BPP-10c) діє на обидві системи. BPP-10c значно знижує рівень Ang-II шляхом інгібування АПФ, посилюючи пов'язану з БК дію на B2R і посилюючи опосередковану дію оксиду азоту. Припускають, що BPP-10c може бути оптимально ефективним варіантом для розгляду при розробці препарату проти SARS-COV-2 [63].

Сухий кашель, викликаний брадикініном. Постійний сухий кашель є одним із поширених побічних ефектів інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФІ). За оцінками, частота сухого кашлю становить до 35% у пацієнтів, які приймають АПФІ. У літературі добре задокументовано центральну роль підвищення кількості БК при сухому кашлі, спричиненому АПФІ [64]. Головним чином, БК стимулює сенсорні нейрони дихальних шляхів через посилення продукції простагландинів PGI₂ і

PGE₂ – ключових медіаторів запалення, болю та лихоманки. Ці простагландини в основному виробляються COX – ферментом, який пригнічується в присутності індометацину. Крім того, індометацин є потенційним інгібітором фосфоліпази A₂, яка також є важливою для утворення PGI₂ і PGE₂ [65].

Крім того, було показано, що БК сенсibiliзує рефлекс кашлю через активацію B2R [66]. Останній генетичний аналіз клітин у BALF пацієнтів із COVID-19 показує значне зростання експресії генів, відповідальних за продукцію БК. Крім того, виявлено значне зниження розпаду БК [41]. Ряд ліків, таких як теофілін, інгаляційний кромоглікат натрію, індометацин, суліндак, аспірин, блокатори кальцієвих каналів ніфедипін і амлодипін, і сульфат заліза були клінічно оцінені для полегшення індукованого АПФІ сухого кашлю. Найефективнішим препаратом для пригнічення сухого кашлю, спричиненого інгібіторами АПФ виявився індометацин. У дозі 50 мг двічі на добу він зміг усунути або значно зменшити інтенсивність індукованого АПФІ сухого кашлю в 96% пацієнтів [65].

Брадикінін, COVID-19 і серцево-судинні захворювання. Супутніми захворюваннями, які тісно

пов'язані з летальними наслідками COVID-19, є ССЗ [67]. Попередні дослідження показали, що пацієнти зі ССЗ були більш сприйнятливими до інфекції SARS-CoV-2 і мали підвищений ризик розвитку важкої форми COVID-19 [68].

Припускають, що підвищена сприйнятливість до інфекції SARS-CoV-2 при ССЗ пов'язана з експресією АПФ2. Після інфаркту міокарда та серцевої недостатності підвищується експресія АПФ2 в деяких типах клітин, зокрема, макрофаги, ендотеліальні клітини, гладком'язові клітини та кардіоміоцити [69]. Підвищені рівні АПФ2 створюють додаткові можливості для проникнення SARS-CoV-2 у клітини. Як наслідок, це підвищує рівень реплікації вірусу, а згодом і вірусне навантаження, що впливає на тяжкість COVID-19 [69, 70].

Порушення регуляції ККС може потенціювати ССЗ. Наприклад, підвищення регуляції Ang-II при ССЗ було пов'язане з опосередкованою рецептором DABK-B1 гіпертрофією серця [71]. Крім того, надлишок БК був причетний до гіпокаліємії, яка може призвести до аритмії та раптової серцевої смерті [72]. Гіперзапалення міокарда внаслідок цитокінового та брадикінінового шторму може додатково сприяти вже наявному пошкодженню міокарда. Таким чином, патогенний вплив SARS-CoV-2 на АПФ2, Ang-II, БК і DABK при ССЗ може бути механістичним шляхом до погіршення наслідків COVID-19 [2, 37].

Брадикінін і серцево-судинні ускладнення. Водночас, описані позитивні ефекти БК щодо серцево-судинних ускладнень. Тривала гіпертензія, як правило, пов'язана з порушенням функції нирок і пошкодженням тканин. Деякі дані свідчать про захисну функцію БК проти ускладнень, викликаних гіпертензією. Так, щурам зі спричиненою сіллю гіпертензією та ураженням нирок підшкірно вводили БК, що продемонструвало захисний ефект проти ураження нирок, але не проти гіпертензії. БК також позитивно впливає на проліферацію ендотеліальних клітин. Локально синтезований БК бере участь у неоваскуляризації, сприяє відновленню судинної стінки та її ремоделюванню після гострої ішемії. Він діє через, опосередковане сигналігом B2R/PI3K/eNOS, використання на місці пошкодження циркулюючих клітин-попередників, які мають регенераційну здатність. БК виконує ключову функцію в усіх механізмах кондиціонування серця. Інфузія БК в ізольовані

серця щурів забезпечує періодичний захист через шлях, що включає B2R, PKG, NOS і мітохондріальний канал K(ATP). БК також пригнічує апоптоз міокарда шляхом фосфорилування Akt і GSK-3 β , покращує профіль антиапоптотичних білків і відіграє роль у ремоделюванні шлуночків [3].

Фармакологічні дослідження свідчать про захисну роль DKRB1 і B2R у міокарді при гострому коронарному синдромі в пацієнтів як із діабетом, так і без діабету [73]. Збільшення періоду напіврозпаду кінінів, включаючи БК, опосередковане кардіопротекторними препаратами, відіграє захисну роль у ремоделюванні серця, апоптозі та фіброзі через B2R/NO. Однак БК може мати антифіброзну дію при патогенному ремоделюванні оточення кардіоміоцитів, що призводить до розширення та дисфункції лівого шлуночка. Крім того, БК бере участь у спричиненому інфарктом болю в грудях (стенокардія), опосередкованому через продукцію 12-ліпоксигенази, іонні канали IP3 і TRPV1. БК також діє як серцевий ноцицептор, який стимулює B2R у верхніх грудних спінальних (симпатичних) сенсорних нейронах [74]. Тромбоксан A2, член сімейства ліпідів із протромботичними властивостями, реципрокно взаємодіє з БК під час ішемії міокарда, стимулюючи серцеві спинномозкові аференти [74]. Агоністи БК можуть бути терапевтично використані для врівноваження його дефіциту і заміни ендогенного БК-B2R щодо захисту серця. Однак визначення правильного дозування, терапевтичного вікна та періоду приймання ліків буде важливими визначальними факторами для контролю балансу [3].

Брадикінін, COVID-19 і панкреатит. Виявили, що ГРДС може також призводити до важкого гострого панкреатиту. Протягом тривалого часу було відомо, що рівень БК у плазмі при панкреатиті підвищений. Принаймні частково причиною цього, ймовірно, є вивільнення з некротичних ацинарних клітин калікреїну, фермента, який є каталізатором утворення БК. Останній викликає помітні сигнали Ca²⁺ у перичинарних зірчастих клітинах, навіть у концентраціях, які лише трохи перевищують його концентрації в плазмі здорових тварин або людей у стані спокою. Найкрутіший підйом кривої «концентрація-відповідь» відбувається між нормальним рівнем БК в плазмі та концентрацією, що спостерігається в пацієнтів із гострим панкреатитом.

Огляди

БК також викликає сигнали Ca^{2+} у макрофагах підшлункової залози, хоча й у дещо вищих концентраціях. Останні дані свідчать про те, що викликані БК Ca^{2+} сигнали опосередковують секрецію речовин, включаючи цитокіни, які керують некротичними петлями ампліфікації між ацинарними, зірчастими та імунними клітинами в екзокринній підшлунковій залозі. Цитокинові та брадикінінові шторми, що виникають у підшлунковій залозі у важких випадках гострого панкреатиту, мають наслідки для всього організму, потенційно спричиняючи поліорганну недостатність, включаючи ГРДС [75, 76].

Ще занадто рано прогнозувати, чи будуть фармакологічні втручання, спрямовані на зменшення утворення БК або його дії, корисними в лікуванні COVID-19 та/або гострого панкреатиту. Зараз триває клінічне випробування, яке оцінює ефективність і безпеку антагоніста B2R (Icatibant) та інгібітора C1-естерази/каліккреїну. Якщо виявиться, що БК відіграє ключову роль у розвитку COVID-19, а також гострого панкреатиту, і лікування, спрямоване на зниження рівня БК або його ефектів, виявиться ефективним у боротьбі з цими часто руйнівними захворюваннями, тоді це буде справді помітним відкриттям, де сполука, що довгий час була затінена гістаміном і викликала відносно незначний інтерес, може посісти центральне місце в боротьбі з великою пандемією [77].

Препарати, які впливають на сигналінг брадикініну

Деякі препарати вивчались на предмет їх потенційної користі при COVID-19 шляхом модуляції передачі сигналу БК. Так, було показано, що ефекти БК компенсуються за допомогою таких сполук, як HOE140, який є антагоністом B2R [78]. Крім того, інгібітори калікреїну, такі як Icatibant, Noscipine, Lanadelumab, Garadacimab, Ecallantide (DX-88) і Verotrastat використовувалися для пригнічення активності РК, що перешкоджає розщепленню НМВК [62]. Недавнє дослідження показало, що нова хімічна речовина, Сполука 3, може протидіяти B2R навіть у пікомольній концентрації [79].

Рецептор брадикініну як мішень. Усвідомлення ролі кінінів, включаючи БК та його рецептори, опираються на прогрес, досягнутий за допомогою хімічно синтезованих пептидних і

непептидних селективних рецепторних лігандів. Дослідження, в яких повідомлялося про сполуки, що впливають на B2R, були розділені на три покоління. До першого покоління антагоністів B2R належать Vavrek і Stewart, які синтезували шляхом зміни C-кінцевого дипептиду Phe8-Arg9 БК і заміни Pro7 на залишок D-Phe. Друге покоління антагоністів B2R було представлено HOE140 (Icatibant), який характеризувався жорсткістю, стабільністю, підвищеним зв'язуванням та ефективністю без часткової агоністичної активності [80]. Пізніше були синтезовані непептидні перорально активні антагоністи B2R третього покоління, включаючи WIN64338 і FR173657.

Однак є затверджених препаратів, спрямованих саме на БК, недостатньо. Крім того, виклик стає серйозним через низькі результати трансляційних досліджень, а також враховуючи важкі випадки інфекційних захворювань (наприклад, COVID-19), резистентність патогенів та високу токсичність більшості антимікробних препаратів. Щоб протистояти проблемам, згаданим вище, і задовольнити потребу в покращенні результатів лікування супутніх захворювань, потребує ретельного розгляду багатостороння стратегія, яка використовує поточне розуміння аспектів опосередкованого брадикініном сигналінгу та здійснює фармакологічне таргетування компонентів ККС, пов'язаних із БК, головним чином – кінінових рецепторів [3].

Список використаної літератури

1. Wilczynski SA, Wenceslau CF, McCarthy CG, Webb RC. A cytokine/bradykinin storm comparison: what is the relationship between hypertension and COVID-19? *Am J Hypertens.* 2021 Apr 20;34(4):304-6. doi: 10.1093/ajh/hpaa217.
2. Cooper SL, Boyle E, Jefferson SR, Heslop CRA, Mohan P, Mohanraj GGJ, et al. Role of the renin-angiotensin-aldosterone and kinin-kallikrein systems in the cardiovascular complications of COVID-19 and long COVID. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 31;22(15):8255. doi: 10.3390/ijms22158255.
3. Rex DAB, Vaid N, Deepak K, Dagamajalu S, Prasad TSK. A comprehensive review on current understanding of bradykinin in COVID-19 and inflammatory diseases. *Mol Biol Rep.* 2022a Oct;49(10):9915-9927. doi: 10.1007/s11033-022-07539-2.
4. Rex DAB, Deepak K, Vaid N, Dagamajalu S, Kandasamy RK, Flo TH, et al. A modular map of bradykinin-mediated inflammatory signaling network. *J Cell Commun Signal.* 2022b Jun;16(2):301-310. doi: 10.1007/s12079-021-00652-0.
5. Sharma JN. Basic and clinical aspects of bradykinin receptor antagonists. *Prog Drug Res.* 2014;69:1-14. doi: 10.1007/978-3-319-06683-7_1.
6. Dagnino APA, Campos MM, Silva RBM. Kinins and their receptors in infectious diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Aug 27;13(9):215. doi: 10.3390/ph13090215.
7. Lau J, Rousseau J, Kwon D, Bénard F, Lin KS. A Systematic Review of molecular imaging agents targeting bradykinin B1 and

- B2 receptors. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Aug 17;13(8):199. doi: 10.3390/ph13080199.
8. From the American Association of Neurological Surgeons (AANS), American Society of Neuroradiology (ASNR), Cardiovascular and Interventional Radiology Society of Europe (CIRSE), Canadian Interventional Radiology Association (CIRA), Congress of Neurological Surgeons (CNS), European Society of Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT), et al. Multisociety consensus quality improvement revised consensus statement for endovascular therapy of acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2018 Aug;13(6):612-32. doi: 10.1177/1747493018778713.
 9. Björkqvist J, Jämsä A, Renné T. Plasma kallikrein: the bradykinin-producing enzyme. *Thromb Haemost*. 2013 Sep;110(3):399-407. doi: 10.1160/TH13-03-0258.
 10. Boyukozer FB, Tanoglu EG, Ozen M, Ittmann M, Aslan ES. Kallikrein gene family as biomarkers for recurrent prostate cancer. *Croat Med J*. 2020 Oct 31;61(5):450-6. doi: 10.3325/cmj.2020.61.450.
 11. Nokkari A, Abou-El-Hassan H, Mechref Y, Mondello S, Kindy MS, Jaffa AA, et al. Implication of the Kallikrein-Kinin system in neurological disorders: Quest for potential biomarkers and mechanisms. *Prog Neurobiol*. 2018 Jun-Aug;165-167:26-50. doi: 10.1016/j.pneurobio.2018.01.003.
 12. Hoevenaer M, Goossens D, Roorda J. Angiotensin-converting enzyme 2, the complement system, the kallikrein-kinin system, type-2 diabetes, interleukin-6, and their interactions regarding the complex COVID-19 pathophysiological crossroads. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2020 Oct-Dec;21(4):1470320320979097. doi: 10.1177/1470320320979097.
 13. Deng H, Tang TX, Chen D, Tang LS, Yang XP, Tang ZH. Endothelial Dysfunction and SARS-CoV-2 Infection: Association and therapeutic strategies. *pathogens*. 2021 May 11;10(5):582. doi: 10.3390/pathogens10050582.
 14. Соколова ЛК, Пушкарёв ВМ, Пушкарёв ВВ, Тронько НД. Механізми патогенезу атеросклерозу у хворих на діабет. Роль NF-κB (огляд літератури). *Проблеми ендокринної патології*. 2017;(2):64-76 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Tronko ND. Mechanisms of pathogenesis of atherosclerosis in patients with diabetes. The role of NF-κB (literature review) *Problems of endocrine pathology*. 2017;(2):64-76. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2017.2.10.
 15. Sokolova LK, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovzun EI, Tronko ND. Diabetes and atherosclerosis. The role of inflammation processes in pathogenesis. Literature review. *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal*. 2017;13(7):486-98. Russian. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747.
 16. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun EI. Molecular mechanisms of the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. *K: TOV «Vydavnychyy dim Medknyha»*; 2018. 264 p. Russian.
 17. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May;18(5):1094-9. doi: 10.1111/jth.14817.
 18. Henry BM, Vikse J, Benoit S, Favaloro EJ, Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020 Aug;507:167-73. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
 19. Toluian R, Vahed SZ, Ghiyasvand S, Toluian A, Ardalan M. COVID-19 interactions with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the kinin system; looking at a potential treatment. *J Renal Inj Prev*. 2020; 9(2): e19. doi: 10.34172/jrip.2020.19.
 20. Guo J, Huang Z, Lin L, Lv J. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr 7;9(7):e016219. doi: 10.1161/JAHA.120.016219.
 21. Trac PT, Thai TL, Linck V, Zou L, Greenlee M, Yue Q, et al. Alveolar nonselective channels are ASIC1a/α-ENaC channels and contribute to AFC. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017 Jun 1;312(6):L797-L811. doi: 10.1152/ajplung.00379.2016.
 22. Silhol F, Sarlon G, Deharo JC, Vaïsse B. Downregulation of ACE2 induces overstimulation of the renin-angiotensin system in COVID-19: should we block the renin-angiotensin system? *Hypertens Res*. 2020 Aug;43(8):854-6. doi: 10.1038/s41440-020-0476-3.
 23. Rex DAB, Arun Kumar ST, Modi PK, Keshava Prasad TS. Broadening COVID-19 interventions to drug innovation: neprilysin pathway as a friend, foe, or promising molecular target? *OMICS*. 2021 Jul;25(7):408-16. doi: 10.1089/omi.2021.0080.
 24. Kayashima Y, Smithies O, Kakoki M. The kallikrein-kinin system and oxidative stress. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2012 Jan;21(1):92-6. doi: 10.1097/MNH.0b013e32834d54b1.
 25. Ghebrehiwet B, Ji Y, Valentino A, Pednekar L, Ramadass M, Habel D, Kew RR, et al. Soluble gC1qR is an autocrine signal that induces B1R expression on endothelial cells. *J Immunol*. 2014 Jan 1;192(1):377-84. doi: 10.4049/jimmunol.1302031.
 26. Zhang X, Tan F, Skidgel RA. Carboxypeptidase M is a positive allosteric modulator of the kinin B1 receptor. *J Biol Chem*. 2013 Nov 15;288(46):33226-40. doi: 10.1074/jbc.M113.520791.
 27. Enquist J, Skróder C, Whistler JL, Leeb-Lundberg LM. Kinins promote B2 receptor endocytosis and delay constitutive B1 receptor endocytosis. *Mol Pharmacol*. 2007 Feb;71(2):494-507. doi: 10.1124/mol.106.030858.
 28. Brusco I, Justino AB, Silva CR, Scussel R, Machado-de-Ávila RA, Oliveira SM. Inhibitors of angiotensin I converting enzyme potentiate fibromyalgia-like pain symptoms via kinin receptors in mice. *Eur J Pharmacol*. 2021 Mar 15;895:173870. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.173870.
 29. Gonçalves ECD, Vieira G, Gonçalves TR, Simões RR, Brusco I, Oliveira SM, et al. Bradykinin receptors play a critical role in the chronic post-ischaemia pain model. *Cell Mol Neurobiol*. 2021 Jan;41(1):63-78. doi: 10.1007/s10571-020-00832-3.
 30. Naffah-Mazzacoratti Mda G, Gouveia TL, Simões PS, Perra SR. What have we learned about the kallikrein-kinin and renin-angiotensin systems in neurological disorders? *World J Biol Chem*. 2014 May 26;5(2):130-40. doi: 10.4331/wjbc.v5.i2.130.
 31. Albert-Weißenberger C, Sirén AL, Kleinschnitz C. Ischemic stroke and traumatic brain injury: the role of the kallikrein-kinin system. *Prog Neurobiol*. 2013 Feb-Mar;101-102:65-82. doi: 10.1016/j.pneurobio.2012.11.004.
 32. Sancho-Bru P, Bataller R, Fernandez-Varo G, Moreno M, Ramalho LN, Colmenero J, et al. Bradykinin attenuates hepatocellular damage and fibrosis in rats with chronic liver injury. *Gastroenterology*. 2007 Dec;133(6):2019-28. doi: 10.1053/j.gastro.2007.09.023.
 33. Lee K, Kim YJ, Choi LM, Choi S, Nam H, Ko HY, et al. Human salivary gland cells express bradykinin receptors that modulate the expression of proinflammatory cytokines. *Eur J Oral Sci*. 2017 Feb;125(1):18-27. doi: 10.1111/eos.12324.
 34. Saoud R, Jaffa MA, Habib A, Zhao J, Al Hariri M, Zhu R, et al. Modulation of proteomic and inflammatory signals by Bradykinin in podocytes. *J Adv Res*. 2020 May 28;24:409-22. doi: 10.1016/j.jare.2020.05.021.
 35. Falsetta ML, Foster DC, Woeller CF, Pollock SJ, Bonham AD, Haidaris CG, et al. A role for bradykinin signaling in chronic vulvar pain. *J Pain*. 2016 Nov;17(11):1183-97. doi: 10.1016/j.jpain.2016.07.007.
 36. Yang L, Zhang J, Li N, Xie H, Chen S, Wang H, et al. Bradykinin receptor in immune-mediated renal tubular injury in trichloroethylene-sensitized mice: Impact on NF-κB signaling pathway. *J Immunotoxicol*. 2018 Dec;15(1):126-36. doi: 10.1080/1547691X.2018.1532974.
 37. Van de Veerdonk FL, Netea MG, van Deuren M, van der Meer JW, de Mast Q, Brüggemann RJ, et al. Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *Elife*. 2020a Apr 27;9:e57555. doi: 10.7554/eLife.57555.
 38. Van de Veerdonk FL, Kouijzer IJE, de Nooijer AH, van der Hoeven HG, Maas C, Netea MG, et al. Outcomes associated with use of a kinin B2 receptor antagonist among patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2020b Aug 3;3(8):e2017708. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.17708.

Огляди

39. Buszko M, Park JH, Verthelyi D, Sen R, Young HA, Rosenberg AS. The dynamic changes in cytokine responses in COVID-19: a snapshot of the current state of knowledge. *Nat Immunol.* 2020 Oct;21(10):1146-51. doi: 10.1038/s41590-020-0779-1.
40. Battagello DS, Dragunas G, Klein MO, Ayub ALP, Velloso FJ, Correa RG. Unpuzzling COVID-19: tissue-related signaling pathways associated with SARS-CoV-2 infection and transmission. *Clin Sci (Lond).* 2020 Aug 28;134(16):2137-60. doi: 10.1042/CS20200904.
41. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, Prates ET, Walker AM, Amos BK, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife.* 2020 Jul 7;9:e59177. doi: 10.7554/eLife.59177.
42. Kaplan AP, Ghebrehiwet B. Pathways for bradykinin formation and interrelationship with complement as a cause of edematous lung in COVID-19 patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Feb;147(2):507-9. doi: 10.1016/j.jaci.2020.10.025.
43. Oschatz C, Maas C, Lecher B, Jansen T, Björkqvist J, Tradler T, et al. Mast cells increase vascular permeability by heparin-initiated bradykinin formation *in vivo*. *Immunity.* 2011 Feb 25;34(2):258-68. doi: 10.1016/j.immuni.2011.02.008.
44. Motta Junior JDS, Miggiolaro AFRDS, Nagashima S, de Paula CBV, Baena CP, Scharfstein J, et al. Mast cells in alveolar septa of COVID-19 patients: A pathogenic pathway that may link interstitial edema to immunothrombosis. *Front Immunol.* 2020 Sep 18;11:574862. doi: 10.3389/fimmu.2020.574862.
45. Mendes GMM, Do Nascimento IJB, Marazzi-Diniz PH, Da Silveira IB, Itaborahy MF, Viana LE, et al. The des-Arg9-bradykinin/B1R axis: Hepatic damage in COVID-19. *Front Physiol.* 2022 Dec 19;13:1080837. doi: 10.3389/fphys.2022.1080837.
46. Sodhi CP, Wohlford-Lenane C, Yamaguchi Y, Prindle T, Fulton WB, Wang S, et al. Attenuation of pulmonary AПФ2 activity impairs inactivation of des-Arg9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2018 Jan 1;314(1):L17-L31. doi: 10.1152/ajplung.00498.2016.
47. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-80.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
48. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar;63(3):457-60. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
49. Meini S, Suardi LR, Busoni M, Roberts AT, Fortini A. Olfactory and gustatory dysfunctions in 100 patients hospitalized for COVID-19: sex differences and recovery time in real-life. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020 Dec;277(12):3519-23. doi: 10.1007/s00405-020-06102-8.
50. Scangas GA, Bleier BS. Anosmia: Differential diagnosis, evaluation, and management. *Am J Rhinol Allergy.* 2017 Jan 1;31(1):3-7. doi: 10.2500/ajra.2017.31.4403.
51. Marceau F, Bachelard H, Bouthillier J, Fortin JP, Morissette G, Bawolak MT, et al. Bradykinin receptors: agonists, antagonists, expression, signaling, and adaptation to sustained stimulation. *Int Immunopharmacol.* 2020 Feb 24;82:106305. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106305.
52. Roche JA, Roche R. A hypothesized role for dysregulated bradykinin signaling in COVID-19 respiratory complications. *FASEB J.* 2020 Jun;34(6):7265-69. doi: 10.1096/fj.202000967.
53. Jamilloux Y, Henry T, Belot A, Viel S, Fauter M, El Jammal T, et al. Should we stimulate or suppress immune responses in COVID-19? Cytokine and anti-cytokine interventions. *Autoimmun Rev.* 2020 Jul;19(7):102567. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102567.
54. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci.* 2020 Mar;63(3):364-74. doi: 10.1007/s11427-020-1643-8.
55. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD, et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Respir Med.* 2020 Aug;8(8):750-52. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30222-8.
56. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 May;18(5):1020-22. doi: 10.1111/jth.14821.
57. Green SJ. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect.* 2020 May-Jun;22(4-5):149-50. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.006.
58. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020 May 2;395(10234):1417-18. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
59. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020 Apr 29;33(5):373-74. doi: 10.1093/ajh/hpaa057.
60. Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jul;20(7):389-91. doi: 10.1038/s41577-020-0343-0.
61. Ghahestani SM, Mahmoudi J, Hajebrabimi S, Sioofy-Khojine AB, Salehi-Pourmehr H, Sadeghi-Ghyassi F, et al. Bradykinin as a probable aspect in SARS-Cov-2 scenarios: Is bradykinin sneaking out of our sight? *Iran J Allergy Asthma Immunol.* 2020 May 17;19(S1):13-7. doi: 10.18502/ijaa.v19i(s1.r1).2850.
62. Da Silva MF, de Araújo-Júnior JX, da Silva-Júnior EF, Heimfarth L, Martins-Filho PR, Quintans JSS, et al. Bradykinin-target therapies in SARS-CoV-2 infection: current evidence and perspectives. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol.* 2022 Mar;395(3):275-83. doi: 10.1007/s00210-022-02206-6.
63. Gouda AS, Mégarbane B. Snake venom-derived bradykinin-potentiating peptides: A promising therapy for COVID-19? *Drug Dev Res.* 2021 Feb;82(1):38-48. doi: 10.1002/ddr.21732.
64. Yılmaz İ. Angiotensin-converting enzyme inhibitors induce cough. *Turk Thorac J.* 2019 Jan 1;20(1):36-42. doi: 10.5152/TurkThoracJ.2018.18014.
65. Alkotaji M, Al-Zidan RN. Indomethacin: can it counteract bradykinin effects in COVID-19 patients? *Curr Pharmacol Rep.* 2021;7(3):102-6. doi: 10.1007/s40495-021-00257-6.
66. Al-Shamlan F, El-Hashim AZ. Bradykinin sensitizes the cough reflex via a B2 receptor dependent activation of TRPV1 and TRPA1 channels through metabolites of cyclooxygenase and 12-lipoxygenase. *Respir Res.* 2019 Jun 6;20(1):110. doi: 10.1186/s12931-019-1060-8.
67. Bae S, Kim SR, Kim MN, Shim WJ, Park SM. Impact of cardiovascular disease and risk factors on fatal outcomes in patients with COVID-19 according to age: a systematic review and meta-analysis. *Heart.* 2021 Mar;107(5):373-80. doi: 10.1136/heartjnl-2020-317901.
68. Pranata R, Huang I, Lim MA, Wahjoepramono EJ, July J. Impact of cerebrovascular and cardiovascular diseases on mortality and severity of COVID-19-systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020 Aug;29(8):104949. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104949.
69. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res.* 2020 May 1;116(6):1097-1100. doi: 10.1093/cvr/cvaa078.
70. Akhtar S, Benter IF, Danjuma MI, Doi SAR, Hasan SS, Habib AM. Pharmacotherapy in COVID-19 patients: a review of ACE2-raising drugs and their clinical safety. *J Drug Target.* 2020 Aug-Sep;28(7-8):683-99. doi: 10.1080/1061186X.2020.1797754.
71. Ceravolo GS, Montezano AC, Jordão MT, Akamine EH, Costa TJ, Takano AP, et al. An interaction of renin-angiotensin and kallikrein-kinin systems contributes to vascular hypertrophy in angiotensin II-induced hypertension: *in vivo* and *in vitro* studies. *PLoS One.* 2014 Nov 4;9(11):e111117. doi: 10.1371/journal.pone.0111117.
72. Skogestad J, Aronsen JM. Hypokalemia-induced arrhythmias and heart failure: new insights and implications for therapy. *Front Physiol.* 2018 Nov 7;9:1500. doi: 10.3389/fphys.2018.01500.
73. Potier L, Waeckel L, Vincent MP, Chollet C, Gobeil F Jr, Marre M, et al. Selective kinin receptor agonists as cardioprotective agents in myocardial ischemia and diabetes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2013 Jul;346(1):23-30. doi: 10.1124/jpet.113.203927.
74. Qin C, Du JQ, Tang JS, Foreman RD. Bradykinin is involved in the mediation of cardiac nociception during ischemia through

- upper thoracic spinal neurons. *Curr Neurovasc Res.* 2009 May;6(2):89-94. doi: 10.2174/156720209788185623.
75. Petersen OH, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Gryshchenko O, Peng S. The roles of calcium and ATP in the physiology and pathology of the exocrine pancreas. *Physiol Rev.* 2021 Oct 1;101(4):1691-744. doi: 10.1152/physrev.00003.2021.
 76. Petersen OH. Bradykinin, COVID-19, and pancreatitis, a personal perspective. *function (Oxf).* 2021 Sep 3;2(5):zqab046. doi: 10.1093/function/zqab046.
 77. Mansour E, Bueno FF, de Lima-Júnior JC, Palma A, Monfort-Pires M, Bombassaro B, et al. Evaluation of the efficacy and safety of icatibant and C1 esterase/kallikrein inhibitor in severe COVID-19: study protocol for a three-armed randomized controlled trial. *Trials.* 2021 Jan 20;22(1):71. doi: 10.1186/s13063-021-05027-9.
 78. Shen JK, Zhang HT. Function and structure of bradykinin receptor 2 for drug discovery. *Acta Pharmacol Sin.* 2023 Mar;44(3):489-98. doi: 10.1038/s41401-022-00982-8.
 79. Lesage A, Gibson C, Marceau F, Ambrosi HD, Saupe J, Katzer W, et al. *In vitro* pharmacological profile of a new small molecule bradykinin B2 receptor antagonist. *Front Pharmacol.* 2020 Jun 19;11:916. doi: 10.3389/fphar.2020.00916.
 80. Whalley ET, Figueroa CD, Gera L, Bhoola KD. Discovery and therapeutic potential of kinin receptor antagonists. *Expert Opin Drug Discov.* 2012 Dec;7(12):1129-48. doi: 10.1517/17460441.2012.729038.

Список скорочень

АПФ – ангіотензин I-перетворюючий фермент
АПФ2 – ангіотензин-перетворюючий фермент 2
АПФІ – інгібітор ангіотензин-перетворюючого ферменту (іАПФ)
БК – брадикінін
ККС – калікреїн-кінінова система
РААС – ренін-ангіотензин-альдостеронова система
ССЗ – серцево-судинні захворювання
Ang-II – ангіотензин-2 (angiotensin II)
B1R – рецептор брадикініну B1 (bradykinin receptor B1)
B2R – рецептор брадикініну B2 (bradykinin receptor B2)
COVID-19 – коронавірусна хвороба 2019 (coronavirus disease 2019)
ДАБК – des-Arg⁹-брадикінін (des-Arg⁹ bradykinin)
НА – гіалуронова кислота (hyaluronic acid)
НМВК – високомолекулярні кініногени (high-molecular-weight kininogens)
IL-6 – інтерлейкін-6 (interleukin-6)
KNG1 – ген кініногену (kininogen gene-1)
ЛБК – Lys-брадикінін
ЛМВК – низькомолекулярні кініногени (low-molecular-weight kininogens)
NF-κB – ядерний фактор каппа В (nuclear factor kappa B)
NO – оксиду азоту
PK – калікреїн плазми (plasma kallikrein)
SARS-CoV-2 – гострий респіраторний синдром коронавірусу 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2)
SERPINA12 – сімейство серпінів А член 12 (serpin family A member 12)
TK – тканинний калікреїн (tissue kallikrein)

The role of bradykinin in the development of COVID-19 and other diseases

V.M. Pushkarev, O.I. Kovzun, N.I. Levchuk, V.V. Pushkarev, L.K. Sokolova, M.D. Tronko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The literature review is devoted to the involvement of bradykinin (BK) in the coronavirus disease (COVID-19) development caused by the SARS-CoV-2 virus and other pathological conditions, as well as the possibility of using some drugs that affect the signaling of the above-mentioned nanopeptide. BK is a potent short-lived vasoactive compound that acts as a vasodilator and mediator of inflammation in various signaling cascades. It is part of the kallikrein-kinin system (KKS), which is part of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which plays a key role in the pathogenesis of COVID-19. As a factor of KKS, BK depends on other components necessary for its synthesis and maintenance. It is currently hypothesized that the BK pathway is deregulated in patients with COVID-19, leading to various complicated respiratory diseases. The cytokine and BK storm theories offer an explanation for the variety of symptoms and organ systems affected following SARS-CoV-2 infection. The data presented in the review indicate that BK is a molecule of enormous therapeutic potential that deservedly requires appropriate attention. It has been established that the consequence of increased BK formation is severe multisymptomatic pathological changes in the case of COVID-19 infection. Because KKS is significantly affected by COVID-19, there are many mediators that can contribute to disease severity. Therefore, modulation of BK signaling is an important aspect of therapy for COVID-19. The effects of BK have been shown to be offset by some compounds that are B2R antagonists. Factors of the BK pathway and cytokines such as interleukin-6 (IL-6) and IL-1 may be key to the use of blockers, even as adjuvants. Thus, to prevent severe complications caused by COVID-19 and to improve the results of treatment of this infectious disease, it is necessary to pharmacologically target KKS components related to BK, mainly kinin receptors.

Keywords: coronavirus infection, kallikrein-kinin system, bradykinin, interleukins, kinin receptors, renin-angiotensin-aldosterone system.

Для цитування: Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Левчук НІ, Пушкар'єв ВВ, Соколова ЛК, Тронько МД. Роль брадикініну в розвитку COVID-19 та інших захворювань. *Ендокринологія.* 2023;28(4):349-362. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.349.

Адреса для листування: Пушкар'єв Володимир Михайлович, pushkarev.vm@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Пушкар'єв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Пушкар'єв Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Соколова Любов Костянтинівна, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106;

Огляди

Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: Пушкарьов В.М., Ковзун О.І., Левчук Н.І., Соколова Л.К., Пушкарьов В.В. – аналіз літературних джерел, написання, оформлення, редагування тексту та переклад резюме; Тронько М.Д. – ідея роботи та консультація під час редагування статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 22.06.2023 р.; перероблена 31.10.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12.2023 р.

For citation: Pushkarev VM, Kovzun OI, Levchuk NI, Pushkarev VV, Sokolova LK, Tronko MD. The role of bradykinin in the development of COVID-19 and other diseases. *Endokrynologia*. 2023;28(4): 349-362. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.349.

Correspondence address: Pushkarev Volodymyr Mykhalovych, pushkarev.vm@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Pushkarev Volodymyr Mykhalovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher

of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Sokolova Lyubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981;

Personal contribution: Pushkarev V.M., Kovzun O.I., Levchuk N.I., Pushkarev V.V., Sokolova L.K. – analysis of literature sources, writing, design, editing text and abstract translation; Tronko M.D. – idea of work and consultation when editing an article.

Funding: the article was prepared within the framework of budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interests or financial obligations.

Article: received June 22, 2023; revised October 31, 2023; accepted November 28, 2023; published December 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.363

Синдром ектопічного АКТГ (огляд літератури та випадок із практики)

Б.Б. Гуда,
Ю.М. Таращенко,
І.І. Комісаренко,
М.В. Остафійчук

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. Синдром ектопічного АКТГ (The ectopic ACTH syndrome, EAS) залишається в ендокринології одним із найскладніших для диференційної діагностики. EAS є результатом нерегульованої експресії та секреції АКТГ, переважно нейроендокринними пухлинами (NET) різного ступеня гістологічної диференціації, що викликає значну секрецію кортизолу корою наднирників і специфічні прояви синдрому Кушинга (СК). Для аналізу даних із цього питання було здійснено пошук публікацій у PubMed, Scopus, Web of Science, Google і Google Scholar (2000-2023 рр). За цей період виявлено понад 300 публікацій щодо АКТГ-секретуючих пухлин різної локалізації, які супроводжувалися СК. Наприкінці минулого століття, коли дослідники звернули увагу на раптовий початок клінічних ознак важкого гіперкортицизму, що був пов'язаний із наявністю агресивних злоякісних новоутворень, останні переважно були представлені дрібноклітинним раком легень. Завдяки вдосконаленню методів візуалізації, спектр АКТГ-секретуючих пухлин із часом розширювався. Існують певні складнощі в диференціації EAS від хвороби Кушинга, оскільки АКТГ-секретуючі NET часто невеликі, їх важко виявити, а класичні симптоми та біохімічні характеристики гіперкортицизму подібні чи навіть ідентичні таким за кортикотрофних пухлин гіпофіза. Саме тому EAS розглядають як надзвичайну ендокринну ситуацію, яка вимагає екстреного реагування як із точки зору діагностики, так і лікування. Наголошують на важливості проведення ретельного обстеження пацієнтів, врахування навіть незначних клінічних проявів хвороби, результатів біохімічних тестів у динаміці, оцінювання при пошуку локалізації новоутворення результатів мультимодальної візуалізації з глибоким усвідомленням чинних застережень щодо кожного методу. Попри досягнення діагностики, до 20% пухлин залишаються невизначеними, що є проблемою для клінічного ендокринолога, оскільки в деяких випадках пухлину неможливо виявити після тривалого спостереження чи навіть під час розтину. У статті розглянуто епідеміологію EAS, можливі механізми експресії АКТГ пухлинними клітинами, складність діагностики та характерні особливості EAS в залежності від локалізації та природи ектопічних джерел АКТГ, а також наведено опис клінічного випадку.

Ключові слова: синдром ектопічного АКТГ, синдром Кушинга, нейроендокринні АКТГ-секретуючі пухлини.

Ендокринні паранеопластичні синдроми виникають у результаті утворення та секреції біоактивних речовин неопластичними клітинами ендокринного чи нейроендокринного походження, причому це секреція завжди ектопічна і не пов'язана з анатомічним джерелом. Водночас

клінічну картину, яку спостерігають при цьому, неможливо відрізнити від такої ж відповідної ектопічної ендокринної пухлини, що становить суттєву діагностичну проблему. Одним зі складних ендокринних паранеопластичних синдромів, для якого характерний значний рівень

Огляди

смертності, є синдром ектопічного АКТГ (The ectopic ACTH syndrome, EAS), що супроводжується синдромом Кушинга (СК) [1]. У зв'язку з цим доцільним є не тільки аналіз літератури щодо епідеміології, етіології, клінічних характеристик, діагностики та лікування EAS, але й ознайомлення з характеристиками рідкісних клінічних випадків хвороби, які зустрічаються в практиці ендокринологічних установ. Зазначене є метою цієї статті.

Епідеміологія. EAS зустрічається рідко і вважається орфанним захворюванням (0,20-0,93 випадку/мільйон населення чи 1-3 нових випадків/мільйон осіб/рік) [2]. Якщо розглядати АКТГ-залежний СК в цілому, то приблизно в 10-20% пацієнтів джерело тропного гормону існує поза гіпофізом [3], хоча встановити справжній рівень захворюваності та поширеності EAS дуже важко, бо інформація про нього базується переважно на описах окремих рідкісних клінічних випадків. Аналіз характеристик, які отримані при дослідженні когорт хворих, недостатній – когорти невеликі та включають пацієнтів із різними за природою АКТГ-секретуючими пухлинами. Так, серед 146 пацієнтів з АКТГ-залежним СК EAS діагностували у 23 (15,8%) [4]; в інших роботах ці цифри виглядають як 211 і 21 (9,9%) [5]; чи 164 і 16 (9,8%) [6]. Серед 254 видалених пухлин 63 виробляли АКТГ (25%), але лише в 11 хворих (4,3%) був діагностований СК [7].

Про невелику частоту поширеності EAS можуть свідчити також звіти, які аналізують серії випадків. Так, для прикладу серед пацієнтів із СК, яких спостерігали і лікували в спеціалізованих установах різних країн, EAS виявили в 76 хворих впродовж 40 років (Індія [8]); у 60 хворих – впродовж 20 років (Фінляндія [2]); у 24 пацієнтів – впродовж 18 років (Польща [9]); у 23 хворих – впродовж 18 років (Китай [10]); у 106 пацієнтів – впродовж 42 років (США [11]); у 110 пацієнтів – впродовж 28 років (Італія [12]); у 16 хворих – за 15 років (Японія [13]); у 9 хворих – впродовж 15 років (Іспанія [14]).

Переважає більшість випадків є спорадичними й виникають в осіб дорослого віку. Випадки захворювання в дітей чи підлітків є винятковими, але в останні роки про них повідомляють все частіше [15, 16]. EAS рідко зустрічається в пацієнтів із MEN1 і MEN2; більшість випадків

АКТГ-залежного СК у таких хворих пов'язані з секрецією АКТГ пухлинами гіпофіза [17]. У дуже рідкісних випадках описують кортикотропін-релізінг-гормон (КРГ)-секретуючі пухлини чи пухлини, які спільно виділяють КРГ і АКТГ [15, 18].

Пухлини при EAS мають різноманітну локалізацію і різноманітні гістологічні типи. АКТГ можуть продукувати як злоякісні, так і доброякісні пухлини не тільки ендокринного, а й не ендокринного походження [9, 16]. У літературі інформація про частку конкретних пухлин різнилась, зокрема і в залежності від періоду дослідження. Перші відомості про EAS, датовані початком 60-х років минулого століття, коли пухлини були представлені переважно дрібноклітинними карциномами легень [9, 19]. Проте внаслідок розширення та поглиблення знань про EAS, вдосконалення засобів діагностики, змін у підходах до госпіталізації хворих (ендокринологічні відділення проти онкологічних) спектр пухлин при EAS за останні 25-30 років суттєво розширився [16]. Спостерігають також зрушення в поширеності EAS власне за NET [9].

EAS може виникнути на будь-якій стадії захворювання – як перший симптом чи через декілька років після виникнення пухлини [2, 20]. Зазвичай розмір її не корелює з тяжкістю симптомів, а рівень АКТГ з її агресивністю [19, 21]. Водночас в середньому до 20% пухлин (8-47%), що секретують АКТГ, залишаються невиявленими («приховані», «окулярні») [13, 19, 22]. «Прихований» EAS є однією з найбільш цікавих проблем для клінічного ендокринолога, оскільки в деяких випадках пухлину не виявляють впродовж тривалого спостереження чи навіть під час розтину. Проте, із часом таких стає все менше завдяки застосуванню сучасних методів візуалізації та, ймовірно, через більш тривалий (навіть до 10 років) період спостереження до моменту, коли зрештою буде визначена їх природа та локалізація [3].

Епідеміологічні особливості, які можуть стати корисними в диференціації EAS і хвороби Кушинга, включають насамперед вік і стать. Вік початку захворювання зазвичай вищий при EAS: він коливається від 40 до 50 років, порівняно з 30-40 роками при хворобі Кушинга [3, 12]. Співвідношення кількості жінок до чоловіків також відрізняється: при EAS воно становить 1:1-2:1 порівняно з помітним переважанням жінок

при хворобі Кушинга (3:1-5:1) [3, 12, 22]. Водночас є дані про більшу частку хворих чоловіків (1:2-1:2,5) [4, 5]. Така розбіжність, напевно, пов'язана з типом і локалізацією пухлин, які досліджують: більшість хворих на рак легенів – чоловіки, тоді як пацієнти з гастроентеропанкреатичними NET – жінки [9].

Можливі механізми продукування АКТГ пухлинами. Попри певні здобутки, досі залишається відкритим питання, що є причиною ектопічної продукції АКТГ пухлинами [23]. Відомо, що тропний гормон продукується кортикотрофними клітинами передньої долі гіпофіза внаслідок розщеплення під дією специфічних ендопептидаз його попередника – проопіомеланокортину (РОМС). Як при фізіологічних, так і при патологічних станах активність промотору РОМС регулюється низкою факторів транскрипції, включаючи Nur77, який при дії КРГ посилює активність промотора РОМС [24]. Своєю чергою, Nur77 також залучений до індукованого кортикостероїдами пригнічення гена РОМС внаслідок зв'язування з негативним глюкокортикоїдним елементом [23]. Отже, Nur77, залучений як до позитивної, так і до негативної регуляції активності промотора РОМС.

За нормальних умов промотор РОМС сильно метильований [25], особливо в ділянці зв'язування транскрипційних факторів. Водночас у NET, які продукують АКТГ, ця ділянка є гіпометильованою порівняно з рівнем у тканинах, які не експресують АКТГ, що відповідає підвищеній активації промотора [26].

Була висунута гіпотеза, що EAS може виникнути внаслідок використання альтернативних промоторних ділянок РОМС. Так, ідентифікована друга промоторна ділянка, яка містить у своєму складі зв'язуючий білок, сигнальний перетворювач і активатор транскрипційних зв'язуючих послідовностей. У досліджах *in vitro* клітини, трансфіковані таким вектором експресії, що містив конструкції РОМС, секретували АКТГ у культуральне середовище. У той час як класичний промотор відповідав на стимуляцію КРГ, новий демонстрував посилену базальну активність. Оцінювання рівня метилювання цієї ділянки в зразках ектопічних АКТГ-секретуючих пухлин показало значне її деметилювання, до того ж транскрипція з цієї ділянки відповідала величині її деметилювання

[25]. Пухлини з більш агресивним фенотипом, як правило, демонстрували деметилювання в другій промоторній ділянці. Сукупність цих результатів свідчить про те, що деметилювання може регулювати діяльність 2-х промоторів, а значна базальна активність другого може лежати в основі надлишкового виробництва АКТГ у пухлинах, що його секретують [23].

Постулюють також потенційну роль злиття генів в ініціюванні виробництва АКТГ у NET, що супроводжується ектопічним СК. Надмірно експресовані злиті білки можуть бути залучені в опосередковану промотором надмірну експресію прекурсорів АКТГ [27].

Слід зазначити, що в негіпофізарних тканинах відбувається транскрипція короткої мРНК РОМС, яка не транслюється в білок, але деметилювання промотору дозволяє пухлинам транскрибувати довшу мРНК, яка транслюється в повноцінний білок РОМС [28]. Водночас посттрансляційний процесінг РОМС у пухлинах є аберантним, що пов'язано з дедиференціацією останніх [16, 29]. Добре диференційовані NET секретують АКТГ₁₋₃₉ та інші пептиди, які аналогічні гіпофізарним, і, навпаки, менш диференційовані NET – поряд з АКТГ і РОМС, також пептиди, що утворені при неповному процесінгу останнього [21, 29].

Результати обмежених досліджень показують, що резистентність до кортикостероїдів може також відігравати певну роль у патогенезі EAS. Мутації кортикостероїдних рецепторів у N-кінцевій ділянці та ДНК-зв'язувальному домені спричиняють повну резистентність до дії гормонів [23]. Отже, якщо транскрипційний комплекс РОМС уникає репресії кортикостероїдами, секреція АКТГ може бути збільшеною.

Посттрансляційні модифікації кофакторів, своєю чергою, причетні до розвитку ектопічних АКТГ-секретуючих пухлин. Результати дослідження пухлин тимуса свідчать про активізацію медіатора глушіння ретиноевої кислоти та рецепторів гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) шляхом впливу малого убіквітиноподібного модифікатора на сайт зв'язування деацетилази гістонів. Це запобігає утворенню комплексу цих факторів, який необхідний для придушення кортикостероїдами РОМС [30].

Відмічають, що хоча і рідко, пухлини можуть трансформуватися з клінічно мовчазних у гормонально активні, навіть через роки після їх

Огляди

утворення [31]. Механізми, що лежать в основі цієї трансформації, аналогічні тим, що спостерігаються при перетворенні шляхом підвищення активності ферментів, які опосередковують процесінг РОМС, нефункціонуючих кортикотрофних аденом на гормонально активні [32].

Клінічні характеристики EAS. Клінічні ознаки EAS є неоднорідними та залежать від злоякісного потенціалу АКТГ-секретуючої пухлини, тяжкості гіперкортицизму, віку та статі пацієнта [6]. Відповідно, клінічні прояви коливаються від раптової появи ознак і симптомів важкого гіперкортицизму до поступової та повільної появи класичних ознак і симптомів синдрому Кушинга, що, зазвичай, спостерігають при добре диференційованих NET, і які важко відрізнити від проявів хвороби Кушинга [3, 33]. При обох захворюваннях можлива циклічна активність [34]. Типові кушингоїдні ознаки частіше спостерігають при латентних, ніж при злоякісних пухлинах — у останніх випадках через швидке прогресування основного захворювання типові симптоми гіперкортизолемії можуть не проявлятися.

Найчастішими симптомами як при хворобі Кушинга, так і при EAS є концентричне ожиріння (83%), гіпертонія (79%), зміни стану шкіри (76%), міопатія (70%), цукровий діабет (32%) і депресія (35%). Водночас пацієнти з EAS частіше мають гірсутизм (70-92%), меланодермію (92%), цукровий діабет (70-74%), акне (73%), набряки (60-65%), порушення менструального циклу (77%), втрату ваги (34%, втрата ваги поширеніша, ніж збільшення), а також остеопороз (32%), переломи хребців (50%) і важкі випадки інфекційних уражень (44%), що відповідає тяжчому клінічному сценарію [2, 4, 9, 13, 35-37]. Гіпокаліємічний метаболічний алкалоз вражає переважно пацієнтів з EAS (90% проти 10-15% у пацієнтів із хворобою Кушинга) [4, 36]. Припустили, що надмірне виробництво кортизолу за EAS індукує стан, в якому кортизол (незалежно від АКТГ) діє як мінералокортикоїд [13]. Щодо нервово-психічних розладів, то вони не є поширеними в пацієнтів з EAS, швидше за все через поганий загальний їх стан, хоча в деяких випадках це може бути провідним симптомом ектопічної продукції АКТГ [37, 38].

Важливим симптомом EAS, як вважають, є низький рівень ТТГ на фоні тяжкої гіпокаліємії та слабкості проксимальних м'язів. Вплив

глюкокортикоїдів на функцію ЩЗ відомий (пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної осі) і в пацієнтів без анамнезу та ознак тиреоїдних захворювань факт зниження рівня ТТГ може переконливо свідчити про EAS [9].

Диференціальна діагностика EAS. Діагностика EAS часто ускладнена, діагностичні процедури використовують залежно від ендокринного та пухлинного контексту, але наголошують, що при інтенсивному гіперкортицизмі їх слід звести до мінімуму. На першому етапі, безумовно, існує необхідність підтвердження (при проведенні стандартних тестів) власне ендогенного гіперкортицизму [33, 39]. В основі причин застосування більшості з них лежить збереження в клітинах кортикотрофних пухлин гіпофіза рецепторів до глюकोкортикоїдів (а також до вазопресину і КРГ) і збереження здатності високих доз дексаметазону пригнічувати секрецію АКТГ. Клітини ектопічних АКТГ-секретуючих пухлин, зазвичай, не експресують такі рецептори [40]. Ця відмінність далеко не абсолютна, особливо для невеликих NET, клітини яких іноді (22-40%) можуть експресувати деякі чи навіть усі ці рецептори, що, таким чином, не виключає хибнопозитивних результатів [3, 41]. Деякі автори стверджують, що проведення тесту пригнічення секреції АКТГ високими дозами дексаметазону не дозволяє точно розрізнити добре диференційовані ектопічні пухлини та аденоми гіпофіза [9, 16]. Діагностичні помилки виникають у 7-15% пацієнтів із хворобою Кушинга, а до 25% пацієнтів з EAS можуть мати неузгоджені результати [3, 42], бо природа пухлини та епідеміологічні чинники, включаючи вік, стать і тяжкість гіперкортицизму, можуть впливати на результати динамічних тестів [40]. Однак, позитивна відповідь у тесті зі стимуляцією КРГ (чи десмопресином), а також наявність ураження розміром 10 мм чи більше при проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) гіпофіза зміщує ймовірність діагнозу на користь хвороби Кушинга [40, 43].

Як NET, так і кортикотрофні пухлини гіпофіза часто невеликі (лише 2-3 мм) і їх важко виявити [12]. Складність полягає також у тому, що до 10% населення має несекретуючі кортикотрофні пухлини гіпофіза, які виявляють при проведенні МРТ. Тому її висновки, з огляду на це, слід інтерпретувати з обережністю [9].

У деяких випадках ектопічна пухлина, що продукує АКТГ, може співіснувати з аденомою гіпофіза, навіть нефункціонуючою. Це ускладнює діагностику, може привести до встановлення хибного діагнозу і проведення необов'язкового видалення мовчазних аденом гіпофіза [10].

Слід також зазначити, що в 40% пацієнтів із хворобою Кушинга результати МРТ гіпофіза можуть бути негативними [42], що викликає необхідність проведення двобічного дослідження рівня АКТГ у зразках крові, які отримують із нижніх (задніх) каменистих синусів з одночасним забором крові з периферичної вени, що є золотим стандартом диференціації гіпофізарного та ектопічного джерела АКТГ з чутливістю та специфічністю приблизно 95% [33, 40]. Гіпофізарне джерело ідентифікується за існуванням градієнта концентрації АКТГ у зразках, які отримані з каменистих синусів, до такого в периферичній крові, а також після введення КРГ чи десмопресину (додатковий тест). Відсутність градієнта концентрації АКТГ свідчить про ектопічне джерело секреції АКТГ і вимагає ретельного його пошуку. Причини виникнення хибних результатів при проведенні цього тесту різноманітні – від технічних до особливостей гормонального статусу пацієнтів та перебігу хвороби [44].

Важливим у діагностиці EAS є визначення рівня біологічних маркерів у крові. Так, показано, що кальцитонін і катехоламіни є єдиними біомаркерами, що мають специфічну цінність у діагностиці EAS. Рекомендують проводити визначення їх рівня в крові усіх пацієнтів для виключення медулярної карциноми (МК) чи феохромоцитом (ФЕО) відповідно. Цікаво, що концентрація кальцитоніну в 44-69% випадків підвищена у хворих з EAS, незалежно від типу АКТГ-секретуючої пухлини – МК, NET, гастриннома, ФЕО чи прихована пухлина [3].

Вважають, що корисним тестом може бути також визначення рівня попередників АКТГ, бо, як вказано вище, ектопічні АКТГ-секретуючі пухлини, зазвичай, не повною мірою синтезують АКТГ з РОМС, що призводить до збільшення вмісту останнього в кровообігу [45]. Встановлено, що співвідношення між концентрацією РОМС чи про-АКТГ і рівня АКТГ у крові хворих з EAS вище порівняно з таким у пацієнтів із хворобою Кушинга [46].

При нагоді зазначимо, що рівень власне АКТГ (і кортизолу) в крові пацієнтів з EAS, як правило, вищий, ніж у пацієнтів із хворобою Кушинга [4, 5, 19]. Концентрація АКТГ понад 200 пг/мл може вказувати на ектопічне джерело [47], проте абсолютної діагностичної цінності цей факт не має, бо надзвичайно високий вміст кортизолу та АКТГ може вказувати на агресивну форму хвороби Кушинга [48]. Оскільки близько 90% ектопічних АКТГ-секретуючих пухлин є NET за своєю природою і демонструють характеристики, що відповідають таким для APUD-системи, то корисним є також визначення таких маркерів як нейрон-специфічна енолаза та хромограніни [19].

Таким же важливим діагностичним тестом є візуалізація пухлин при МРТ (чи КТ, чи рентгенографії) органів грудної клітини, черевної порожнини та таза, що є простими і доступними методами, за допомогою яких швидко виявляють суттєве об'ємне ураження та планують подальші дослідження з метою встановлення ектопічного джерела АКТГ [43]. Водночас 12-44% (за іншими даними 20-50%) ектопічних пухлин, що продукують АКТГ, не вдається локалізувати за таких обстежень [3, 19]. У разі маленьких поодиноких чи прихованих пухлин, таких, наприклад, які локалізовані в середній третині легень поруч із легеневою судинною системою, від якої їх складно диференціювати, на допомогу приходять позитронно-емісійна томографія (PET чи PET/КТ), яка включає сцинтиграфію з аналогами соматостатину – ^{111}In -пентетреотидом чи ^{68}Ga -DOTA-соматостатином [49-52]. Вважають, що цей метод ефективний у випадках пухлин, які походять з APUD-системи (нейробластома, ФЕО чи МК) [9]. Запровадження молекулярної візуалізації значно збільшило ефективність діагностики NET, зокрема і тих, що викликають EAS. У випадках, коли пухлини залишаються все ж прихованими навіть після сцинтиграфії з ^{68}Ga -DOTA-соматостатином, яка має найвищу чутливість і специфічність у виявленні ектопічних пухлин, що секретують АКТГ [49], візуалізація їх може бути оцінена за допомогою PET чи PET/КТ з 18-фтор-дезоксиглюкозою [12, 34, 41, 53]. Оскільки на сьогодні жоден метод візуалізації не має оптимальної точності у виявленні ектопічних АКТГ-секретуючих пухлин, наразі слід використовувати комбінації традиційної радіології та сцинтиграфії [49].

Огляди

Підтвердження природи EAS при дослідженні тканини пухлин також є складним завданням [19]. Післяопераційне імуногістологічне ідентифікування АКТГ-секретуючих пухлин у третині випадків є негативним, що пояснюють їх високою секреторною здатністю та/чи відсутністю реакції антитіл із попередниками АКТГ; це ускладнює встановлення остаточного діагнозу [3, 41]. Негативна імуногістологічна реакція в зразках біопсії також не може спростувати EAS, оскільки часто секретувати АКТГ може лише певна субпопуляція пухлинних клітин [19]. Описані випадки, коли негативне щодо АКТГ імуногістологічне фарбування клітин метастазів прихованої пухлини супроводжувалося позитивною реакцією на КРГ [18, 36]. Серед маркерів NET відмічають експресію нейрон-специфічної енолази (58%), хромограніну А (42%) і синаптофізину (38%) [10].

Під час порівняльних досліджень морфофункціональних характеристик АКТГ-секретуючих та гіпофізарних пухлин було виявлено експресію в клітинах перших також інших гіпофізарних гормонів (у різних комбінаціях) і деяких ангіогенних маркерів [36]. Водночас у крові хворих з EAS підвищеного рівня гіпофізарних гормонів не спостерігають, бо внаслідок виробництва пухлинами дефектних молекул цих гормонів вони швидко піддаються метаболізму і не можуть увійти до системного кровообігу [54].

Гістологічна структура кортикотропіном свідчить переважно про їх доброякісне походження, а екстрагіпофізарні NET відповідають різним морфологічним типам пухлин із різним ступенем злоякісності, інвазивності та метастатичного потенціалу: активність клітинної проліферації вища для NET з ектопічною секрецією АКТГ порівняно з кортикотропіномами [36].

Отже, діагностика EAS у багатьох випадках залишається складною з необхідністю точного визначення розташування та ймовірної природи джерела АКТГ. Підкреслюють обов'язковість активного пошуку прихованих пухлин, бо вони можуть бути злоякісними, агресивними, що обумовлює поганий прогноз [12]. Назагал, час між появою симптомів і постановкою діагнозу може становити до 2-х років, причому хворі за цей період часто вимушені отримувати значну кількість консультацій спеціалістів різного напрямку та підлягати чисельній кількості обстежень [2]. Водночас несвоєчасна діагностика

призводить до невідповідного лікування, що обумовлює високу інвалідизацію від ускладнень та смертність пацієнтів.

Лікування EAS. Терапевтична стратегія лікування EAS варіює залежно від: 1) інтенсивності гіперкортицизму, 2) загального стану пацієнта, 3) наявності супутніх захворювань, 4) статусу пухлини, починаючи від резектабельних пухлин до неоперабельних метастатичних чи прихованих [16].

Після біохімічного підтвердження EAS при виявленні джерела секреції АКТГ оптимальне лікування включає видалення секретуючої пухлини. Такий сценарій описують для 40-60% пацієнтів із повною ремісією гіперкортицизму більш ніж у 80% випадків [6, 10]. Важливо при цьому, щоб усі пацієнти після завершення динамічних тестів отримували лікування щодо відновлення еуортизолемії (терапія інгібіторами стероїдогенеза) [37]. Вказують, що в частини хворих із NET і EAS досягти медикаментозного контролю гіперкортицизму важко. У цих випадках рекомендують проводити двобічну адреналектомію [8, 22, 37]. У чверті пацієнтів, які перенесли її, можливі тяжкі пери- чи післяопераційні ускладнення, що пояснюють поєднанням метастатичного захворювання та метаболічних розладів, спричинених високим рівнем кортизолу [20].

Зазначимо, що пацієнти з прихованою EAS рано чи пізно піддаються адреналектомії для досягнення біохімічного виліковування, оскільки подекуди може знадобитися до 10-20 років, перш ніж вдасться ідентифікувати джерело АКТГ. При консервативному підході в очікуванні визначення локалізації пухлини часто медикаментозне лікування може тривати роками з гарною переносимістю. Зрозуміло, що такі хворі потребують тривалого спостереження з проведенням серійних візуалізаційних досліджень.

За умов радикальної пухлиноектомії у хворих спостерігається нормалізація рівня кортизолу й АКТГ і зникають ознаки та симптоми синдрому Кушинга. Повторна їх поява і підвищення рівня гормонів після операції, зазвичай, пов'язані з рецидивом чи метастазами пухлин. Ад'ювантне лікування в залежності від природи пухлини включає: хіміо-, променеви, радіонуклідну терапію, а для усіх пацієнтів із NET – лікування аналогами соматостатину тривалої дії [9].

Термін загального виживання хворих з EAS негативно залежить від високого рівня кортизолу в крові, ступеня диференціації пухлини та наявності цукрового діабету [20]. Вирішальне значення для кращого прогнозу, навіть якщо пухлина не розпізнана, має контроль гіперкортицизму.

Гістологічні типи АКТГ-секретуючих пухлин і їх локалізація. Найчастіше місцем ектопічного АКТГ-джерела є пухлини легень (45%), тимуса (7-11%), підшлункової залози (8%), ЩЗ (6%), наднирничкової залози (5%) і шлунково-кишкові NET (5%); пухлини іншої локалізації ще рідші. Для кожних видів пухлин, зважаючи на їх локалізацію можуть існувати певні відмінності у проявах СК при EAS.

Пухлини легень – дрібноклітинна карцинома, нейроендокринна карцинома, аденокарцинома, легеневі карциноїди, доброякісні склерозуючі пневмоцитомы [42, 53, 55]. Зазначають, що пухлини легень, що асоційовані з СК, частіше метастазують, у хворих частіше реєструють рецидиви, вони мають гірший прогноз.

Пухлини тимуса (середостіння) – у більшості це типові та атипові карциноїди, які складно діагностувати, а також карциноми [17, 55]. Пошук у літературі виявив біля 200 зареєстрованих за 40 років випадків EAS, асоційованого з пухлинами тимуса [56].

Пухлини підшлункової залози – переважно (80%) неактивні NET, що секретують АКТГ, є рідкісними, агресивними й складними для лікування захворюваннями з дуже поганим прогнозом [27, 45, 55]. Відмічають потенціал таких NET до дедиференціювання та переходу від неактивних до гормонсекретуючих, що може ускладнити діагностику та лікування [58]. Описані АКТГ-/РОМС+ [59], а також АКТГ+/КРГ+ [60] NET підшлункової залози, які викликали СК.

Пухлини щитоподібної залози – медулярний рак [59, 61], за якого ECS виникає на пізній стадії хвороби, пов'язаний зі складнощами лікування та поганим прогнозом для хворого. Пухлинні клітини позитивні на кальцитонін і подекуди негативні щодо АКТГ чи КРГ. Зазначимо, що в літературі існує інформація про приблизно 100 випадків МК ЩЗ з ECS [62]. З'явилися деякі обмежені докази щодо ефективності лікування гіперкортицизму в пацієнтів із МК інгібіторами тирозинкінази [61].

Пухлини наднирників представлені майже виключно ФЕО, при яких ектопічна секреція АКТГ може бути небезпечною для життя через одночасний надлишок як кортизолу, так і катехоламінів. Увага до цих пухлин через тяжкість перебігу хвороби та загрозу життю пацієнтів обумовило значну кількість в літературі описів окремих випадків ФЕО з ECS: на думку деяких дослідників частота їх може досягати до 25% [55, 63]. Дослідження АКТГ-секретуючих ФЕО призвели до відкриття багатфункціонального хромафіноподібного типу пухлинних клітин, які одночасно продукують РОМС, АКТГ і КРГ [63]. Крім ФЕО ектопічну секрецію АКТГ спостерігали в декількох випадках гіперплазії мозкового шару наднирників [64]. Інформація про АКТГ-секретуючі пухлини кори наднирників мізерна [65].

Пухлини шлунково-кишкового тракту, які секретують АКТГ чи КРГ майже в 100% випадків є NET чи мають нейроендокринний компонент і можуть виникнути в будь-якій ділянці шлунково-кишкової системи (шлунок, клубова, тонка, товста кишка, апендикс, ампула Фатера) [57]. При злоякісних новоутвореннях цієї локалізації розвиток гіперкортицизму може спричинити небезпечний електролітний дисбаланс.

Пухлини печінки надрідко викликають EAS. Повідомляли про гепатобластому [66], карциноїдну пухлину [67], кальцифікуючі гніздові стромально-епітеліальні пухлини [68], а також гепатоцелюлярну карциному, яка була імунонегативною щодо АКТГ [69], і дрібноклітинний рак, імунопозитивний до КРГ [18].

Пухлини нирок, які секретують АКТГ, дуже рідкісні (саркома Юінга, нефробластома Вільмса, онкоцитарна NET, парагангліома, аденома) [27, 70]. Подекуди остаточний діагноз для цих пухлин (поряд із результатами морфологічних та імуногістохімічних методів) ґрунтується на виявленні злиття генів. Пухлини Вільмса виявилися імунологічно АКТГ-/КРГ+ [70, 71].

Пухлини голови. Серед понад 20 відомих випадків АКТГ-секретуючих естезіонейробластом носових пазух у третини пацієнтів СК був початковим проявом захворювання. Надзвичайно рідкісним утворенням порожнини носа та навколосових пазух є АКТГ-секретуючі парагангліоми [72]. Кілька робіт описують EAS, пов'язаний з аденокарциномами привушної залози [73, 74]. Цікавим є той факт, що секреція ектопічного АКТГ може бути обмеженою метастазами, тоді

Огляди

як власне в пухлині вона відсутня [74]. Першою ознакою ациногенно-клітинного раку слинних залоз була підвищена пігментація шкіри внаслідок ЕАС [75]. А унікальним випадком вважають імунонегативну щодо АКТГ первинну інтракраніальну NET, яка призвела до СК [76].

Пухлини жіночої репродуктивної системи. Дуже рідкісні АКТГ-секретуючі пухлини цієї локалізації в літературі представлені карциномою матки [77], дрібноклітинною карциномою [78] та аденосквамозною карциномою шийки матки з диференціацією меланоми [79], зрілою тератомою яєчника з карциноїдними компонентами [80], серозною аденокарциномою яєчника з нейроендокринними ознаками [81], а також карциномою молочної залози (позитивною щодо АКТГ і РОМС) [82].

Пухлини простати – аденокарциноми з нейроендокринним диференціюванням і дрібноклітинний рак [54, 83]. Наголошують, що ЕАС слід розглядати, якщо в пацієнтів із раком простати розвиваються чи гострі електролітні порушення, чи перевантаження рідиною [84]. Цікавим є факт розвитку ЕАС внаслідок лікування раку простати, резистентного до специфічної терапії [84].

Пухлини заочеревинного простору. Невелика кількість випадків парагангліом, які супроводжувалися ЕАС, були розташовані в заочеревинному просторі [85, 86]. Відмічають, що рівень АКТГ у крові пацієнтів може бути й низьким, що є аномальним для ЕАС і пов'язано з низькою інтенсивністю синтезу гормону. Крім того, лише в невеликій частині АКТГ-секретуючих парагангліом (різної локалізації) спостерігали збільшення рівня катехоламінів у крові, що пояснюють їх розпадом всередині пухлини. Деякі парагангліоми взагалі не виробляють катехоламіни [85, 86].

Відмітимо, що пошук інформації дозволив виявити також свідчення про вкрай рідкісні локалізації АКТГ-секретуючих пухлин, що викликають ЕАС, – саркома Юінга сіднично-лобкової та клубово-лобкової гілок [87] і рак шкіри з нейроендокринними особливостями (карцинома Меркеля) [88].

Опис випадку з практики

У лютому 2023 р. в клініку ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренко НАМН України» звернулася пацієнт-

ка К. (34 роки) зі скаргами на слабкість у ногах, неможливість самостійного пересування, болі в попереку, кістках, зменшення росту, стрії по всьому тілу, підвищення артеріального тиску (рис. 1).



Рис. 1. Пацієнтка К. на момент госпіталізації.

Fig. 1. Patient K. at the time of hospitalization

З анамнезу: вважає себе хворою приблизно 8-10 місяців із липня 2022 р., коли вперше з'явилися зміни на обличчі (припухлість) і висипання на тілі. Пацієнтка планово госпіталізована в хірургічне відділення Інституту 02.03.2023 р.

Результати обстеження хворої на момент госпіталізації наведені в таблиці та на рисунку 1.

Результати онкоскринінгу (МРТ): у проєкції латеральної ніжки лівого наднирника визначається утворення з чіткими контурами розміром 46x43 мм, середньої щільності (плюс 40 НУ). У тілі правого наднирника візуалізується утворення діаметром 11 мм зі схожими характеристиками. Результати МРТ гіпофіза: без патології.

Таблиця. Результати обстеження пацієнтки в процесі оперативного лікування

Table. The results of the examination of the patient during surgical treatment

Показники Indexes	Референтні значення Reference values	До операції Before surgery	Після операції After surgery	
			через 2,5 місяці in 2.5 months	через 6 місяці in 6 months
Тиск, мм рт. ст. Pressure, mm Hg	120/80	170/115	120/85	120/80
Пульс, уд/хв Pulse, beats/min	60-100	102	102	82
Показники крові Blood parameters				
АКТГ, пг/мл ACTH, pg/ml	6-58	386	54	30
Кортизол, мкг/дл Cortisol, µg/dL	4,3-22,0	–	11,8	7,4
Глікований гемоглобін, % Glycated hemoglobin, %	4,6-5,9	10,1	–	5,2
Глюкоза натще, ммоль/л Fasting glucose, mmol/L	3,3-5,5	20,3	4,8	4,9
ТТГ, мкОд/л TSH, µU/l	0,27-4,2	0,21	0,067	1,88
Вільний Т ₄ , пмоль/л Free T ₄ , pmol/L	11,5-23,0	1,11	–	–
Вільний Т ₃ , пг/мл Free T ₃ , pmol/L	2,3-4,20	–	–	3,38
АТПО, мОд/мл ATPO, mU/mL	<34	1,5	–	–
Калій, ммоль/л Potassium, mmol/L	3,5-5,5	–	4,34	–
Вітамін Д, нмоль/л Vitamin D, nmol/L	>75	–	55,7	–
Показники сечі Urine parameters				
Кортизол, мкг/доба Cortisol, µg/day	58-403	19,2	–	–
11-ОКС, мкмоль/доба 11-OCS, µmol/day	0,18-0,83	16,28	0,18	–
Адреналін, нмоль/доба Adrenaline, nmol/day	11-76	319,38	14,6	–
Норадреналін, нмоль/доба Norepinephrine, nmol/day	47-236	720	48	–
Дофамін, нмоль/доба Dopamine, nmol/day	356-3024	2388,75	441	–

Клінічний діагноз: ектопічний АКТГ-синдром, нейроендокринна пухлина лівого наднирника (ФЕО із секрецією АКТГ), СК (гіперкортицизм), стероїдний діабет. Компресійний перелам хребців та перелам правої сідничної та лобкової кісток з ознаками консолідації. Симптоматична артеріальна гіпертензія. 13.03.2023 р. проведена опера-

ція – лівобічна адреналектомія. Післяопераційний період без ускладнень. Патоморфологічний висновок (23SP027318): неоплазія наднирника. При оцінці пухлини за критеріями Вейса пухлина набирає 6 балів (4 бали й більше свідчать на користь злоякісного потенціалу неоплазії): 1) ознаки судинної інвазії, 2) ядерний

Огляди

плеоморфізм, 3) дифузна архітектура пухлини понад 33% її площі, 4) кількість фігур мітозу 6 на 50 полів зору, 5) менш ніж 25% клітин зі світлою цитоплазмою, 6) інвазія в капсулу пухлини.

За 2,5 міс. після операції (29.05.2023 р.) пацієнтка відзначила значне покращення загального стану. Результати лабораторних досліджень наведені в таблиці. Висновок УЗД наднирників: лівий наднирник не візуалізується, правий наднирник розміром 16×9 мм, ехоструктура однорідна. Додаткові утворення не визначаються. Висновок УЗД ЩЗ: ехографічна картина змішаного зоба II ступеня, хронічного автоімунного тиреоїдиту. Хворій призначено: гідрокортизон 2,5 мг/добу, мерказоліл, вітамін Д3, кальцій Д3 Нікомед.

При наступному огляді через 6 міс. після операції (01.09.23 р.) пацієнтка відзначила подальше покращення загального стану (див. табл., **рис. 2**). Дані УЗД ЩЗ та наднирників – без динаміки. Можна констатувати факт повного одужання.



Рис. 2. Пацієнтка К. через 6 місяців після операції.

Fig. 2. Patient K. 6 months after the surgery.

Процедура обстеження, а також лікування відповідали засадам Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації (1964 р., 2004 р., 2013 р.), Наказам МОЗ України №690 і №944 (2009 р.) і №616 (2012 р.) та узгоджені з Комісією з питань біоетики Інституту. Хвора була поінформована щодо мети обстеження та лікування та дала згоду на оприлюднення клінічних даних.

Отже, представлений випадок із практики, зважаючи на реальну небезпеку для життя пацієнтки через одночасний значний надлишок як кортизолу, так і катехоламінів, свідчить про необхідність своєчасного обстеження хворих із підозрою на EAS. У цьому випадку пізнє звернення хворої до спеціалізованого медичного закладу обумовило, зокрема, тяжкість її стану (артеріальна гіпертензія, стероїдний діабет, компресійний перелам хребців та перелам правої сідничної та лобкової кісток, неможливість самостійного пересування). Поширення інформації про EAS (аналіз даних літератури) та конкретні клінічні характеристики реальних випадків із практики, безумовно, необхідні для підвищення обізнаності з проблемою як лікарів первинної ланки, так і лікарів не ендокринологічного профілю.

Висновки

Диференціація EAS від хвороби Кушинга складна, оскільки, зазвичай, локалізацію АКТГ-секретуючих NET важко виявити, а класичні симптоми й біохімічні характеристики гіперкортицизму подібні чи навіть ідентичні таким за кортикотрофних пухлин гіпофіза.

При зверненні хворих з ознаками гіперкортицизму необхідне ретельне та своєчасне їх обстеження з метою підтвердження чи відхилення діагнозу EAS.

Список використаної літератури

1. Hayes AR, Grossman AB. Distinguishing Cushing's disease from the ectopic ACTH syndrome: Needles in a haystack or hiding in plain sight? *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8):e13137. doi: 10.1111/jne.13137.
2. Toivanen S, Leijon H, Arola A, Soinio M, Hämäläinen PO, Metso S, et al. Characteristics and outcomes of the Finnish ectopic ACTH syndrome cohort. *Endocrine.* 2021;74(2):387-95. doi: 10.1007/s12020-021-02768-0.
3. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznick RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term

- follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):371-7. doi: 10.1210/jc.2005-1542.
4. Attri B, Goyal A, Kalaivani M, Kandasamy D, Gupta Y, Agarwal S, et al. Clinical profile and treatment outcomes of patients with ectopic ACTH syndrome compared to Cushing disease: a single-center experience. *Endocrine.* 2023;80(2):408-18. doi: 10.1007/s12020-022-03298-z.
 5. Walia R, Dutta A, Gupta N, Bhansali A, Pivonello R, Ahuja CK, et al. Etiology, sex-, and tumor size-based differences in adrenocorticotropin-dependent Cushing syndrome. *Endocr Pract.* 2021;27(5):471-7. doi: 10.1016/j.eprac.2020.11.014.
 6. Espinosa-de-Los-Monteros AL, Ramírez-Rentería C, Mercado M. Clinical heterogeneity of ectopic ACTH syndrome: a long-term follow-up study. *Endocr Pract.* 2020;26(12):1435-41. doi: 10.4158/EP-2020-0368.
 7. La Rosa S, Volante M, Uccella S, Maragliano R, Rapa I, Rotolo N, et al. ACTH-producing tumorlets and carcinoids of the lung: clinico-pathologic study of 63 cases and review of the literature. *Virchows Arch.* 2019;475(5):587-97. doi: 10.1007/s00428-019-02612-x.
 8. Landry JP, Clemente-Gutierrez U, Pieterman CRC, Chiang YJ, Waguespack SG, Jimenez C, et al. Management of adrenocorticotrophic hormone-secreting neuroendocrine tumors and the role of bilateral adrenalectomy in ectopic Cushing syndrome. *Surgery.* 2022;172(2):559-66. doi: 10.1016/j.surg.2022.03.014.
 9. Palen-Tytko JE, Przybylik-Mazurek EM, Rzepka EJ, Pach DM, Sowa-Staszczak AS, Gilis-Januszewska A, et al. Ectopic ACTH syndrome of different origin-Diagnostic approach and clinical outcome. Experience of one Clinical Centre. *PLoS One.* 2020;15(11):e0242679. doi: 10.1371/journal.pone.0242679.
 10. Zhou X, Hang J, Che J, Chen Z, Qiu W, Ren J, et al. Surgical treatment of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome with intra-thoracic tumor. *J Thorac Dis.* 2016;8(5):888-93. doi: 10.21037/jtd.2016.03.54.
 11. Aniszewski JP, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg.* 2001;25(7):934-40. doi: 10.1007/s00268-001-0032-5.
 12. Davi's MV, Cosaro E, Piacentini S, Reimondo G, Albiger N, Arnaldi G, et al. Prognostic factors in ectopic Cushing's syndrome due to neuroendocrine tumors: a multicenter study. *Eur J Endocrinol.* 2017;176(4):453-61. doi: 10.1530/EJE-16-0809.
 13. Doi M, Sugiyama T, Izumiya H, Yoshimoto T, Hirata Y. Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan. *Endocr J.* 2010;57(12):1061-9. doi: 10.1507/endocrj.k10e-265.
 14. Araujo Castro M, Palacios García N, Aller Pardo J, Izquierdo Alvarez C, Armengod Grao L, Estrada García J. Ectopic Cushing syndrome: report of 9 cases. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2018;65(5):255-64. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2018.02.001.
 15. Karageorgiadis AS, Papadakis GZ, Biro J, Keil MF, Lyssikatos C, Quezado MM, et al. Ectopic adrenocorticotrophic hormone and corticotropin-releasing hormone co-secreting tumors in children and adolescents causing Cushing syndrome: a diagnostic dilemma and how to solve it. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(1):141-8. doi: 10.1210/jc.2014-2945.
 16. Young J, Haissaguerre M, Viera-Pinto O, Chabre O, Baudin E, Tabarin A. Management of endocrine disease: Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion: an expert operational opinion. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(4):R29-58. doi: 10.1530/EJE-19-0877.
 17. Simonds WF. Expressions of Cushing's syndrome in multiple endocrine neoplasia type 1. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1183297. doi: 10.3389/fendo.2023.1183297.
 18. Shahani S, Nudelman RJ, Nalini R, Kim HS, Samson SL. Ectopic corticotropin-releasing hormone (KPI) syndrome from metastatic small cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Diagn Pathol.* 2010;5:56. doi: 10.1186/1746-1596-5-56.
 19. Isidori AM, Lenzi A. Ectopic ACTH syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(8):1217-25. doi: 10.1590/s0004-27302007000800007.
 20. Lase I, Strele I, Grönberg M, Kozlovacki G, Welin S, Jansson ET. Multiple hormone secretion may indicate worse prognosis in patients with ectopic Cushing's syndrome. *Hormones (Athens).* 2020;19(3):351-60. doi: 10.1007/s42000-019-00163-z.
 21. Liu M, Hamele-Bena D, Ausiello J, Page-Wilson G. Ectopic ACTH syndrome emerging 5 years after the diagnosis of neuroendocrine tumor. *Case Rep Endocrinol.* 2019;2019:6583467. doi: 10.1155/2019/6583467.
 22. Lase I, Grönberg M, Norlén O, Ståhlberg P, Welin S, Jansson ET. Adrenalectomy in ectopic Cushing's syndrome: a retrospective cohort study from a tertiary care centre. *J Neuroendocrinol.* 2021;33(12):e13030. doi: 10.1111/jne.13030.
 23. Nieman LK. Molecular derangements and the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Endocr Rev.* 2022 Sep 26;43(5):852-77. doi: 10.1210/edrv/bnab046.
 24. Fletcher PA, Sherman A, Stojilkovic SS. Common and diverse elements of ion channels and receptors underlying electrical activity in endocrine pituitary cells. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;463:23-36. doi: 10.1016/j.mce.2017.06.022.
 25. Araki T, Tone Y, Yamamoto M, Kameda H, Ben-Shlomo A, Yamada S, et al. Two distinctive POMC promoters modify gene expression in Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(9):e3346-63. doi: 10.1210/clinem/dgab387.
 26. Zhang C, Jin J, Xie J, Ye L, Su T, Jiang L, et al. The clinical features and molecular mechanisms of ACTH-secreting pancreatic neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(11):dgaa507. doi: 10.1210/clinem/dgaa507.
 27. Agaimy A, Kasajima A, Stoehr R, Haller F, Schubart C, Tögel L, et al. Gene fusions are frequent in ACTH-secreting neuroendocrine neoplasms of the pancreas, but not in their non-pancreatic counterparts. *Virchows Arch.* 2023;482(3):507-16. doi: 10.1007/s00428-022-03484-4.
 28. Newell-Price J. Proopiomelanocortin gene expression and DNA methylation: implications for Cushing's syndrome and beyond. *J Endocrinol.* 2003;177(3):365-72. doi: 10.1677/joe.0.1770365.
 29. Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Bovio S, Daffara F, Paccotti P, Angeli A. Ectopic ACTH syndrome: molecular bases and clinical heterogeneity. *Ann Oncol.* 2001;12 Suppl 2:S83-7. doi: 10.1093/annonc/12.suppl_2.s83.
 30. Jiang J, Li N, Wang X, Lu Y, Bi Y, Wang W, et al. Aberrant expression and modification of silencing mediator of retinoic acid and thyroid hormone receptors involved in the pathogenesis of tumoral cortisol resistance. *Endocrinology.* 2010;151(8):3697-705. doi: 10.1210/en.2010-0335.
 31. Kobayashi K, Asakura T, Ishii M, Ueda S, Irie H, Ozawa H, et al. Pulmonary nocardiosis mimicking small cell lung cancer in ectopic ACTH syndrome associated with transformation of olfactory neuroblastoma: a case report. *BMC Pulm Med.* 2018;18(1):142. doi: 10.1186/s12890-018-0710-9.
 32. Ben-Shlomo A, Cooper O. Silent corticotroph adenomas. *Pituitary.* 2018;21(2):183-93. doi: 10.1007/s11102-018-0864-8.
 33. Kirilyuk ML. Diagnosis and treatment of hypophyseal Cushing's syndrome. *Int J Endocrinol (Ukraine).* 2014;6(62):182-93. Russian.
 34. Trott MJ, Farah G, Stokes VJ, Wang LM, Grossman AB. A thymic neuroendocrine tumour in a young female: a rare cause of relapsing and remitting Cushing's syndrome. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2016;2016:160018. doi: 10.1530/EDM-16-0018.
 35. Valassi E. Clinical presentation and etiology of Cushing's syndrome: data from ERCUSYN. *J Neuroendocrinol.* 2022;34(8):e13114. doi: 10.1111/jne.13114.
 36. Kolesnikova GS, Lapshina AM, Voronkova IA, Marova EI, Arapova SD, Goncharov NP, et al. Comparative analysis of clinical, hormonal and morphological studies in patients with neuroendocrine ACTH-producing tumours. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:659232. doi: 10.1155/2013/659232.
 37. Alba EL, Japp EA, Fernandez-Ranvier G, Badani K, Wilck E, Ghesani M, et al. The Mount Sinai clinical pathway for the diagnosis and management of hypercortisolism due to ectopic ACTH syndrome. *J Endocr Soc.* 2022;6(7):bvac073. doi: 10.1210/jendso/bvac073.

Огляди

38. Park SS, Kong SH, Yang YS, Ahn CH, Kim JH. Catatonia as a presenting symptom of ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome caused by thymic carcinoid tumor. *Pol Arch Intern Med.* 2018;128(6):389-91. doi: 10.20452/pamw.4285.
39. Newell-Price JDC. Cushing disease. In: Melmed S, ed. *The Pituitary.* 4th ed. Academic Press; 2017:515-71. doi: 10.1016/B978-0-12-804169-7.00017-9.
40. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, Biermasz NR, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021;9(12):847-75. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7.
41. Kamp K, Alwani RA, Korpershoek E, Franssen GJ, de Herder WW, Feelders RA. Prevalence and clinical features of the ectopic ACTH syndrome in patients with gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors. *Eur J Endocrinol.* 2016;174(3):271-80. doi: 10.1530/EJE-15-0968.
42. Hayes AR, Grossman AB. The ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: rarely easy, always challenging. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2018;47(2):409-25. doi:10.1016/j.ecl.2018.01.005.
43. Frete C, Corcuff JB, Kuhn E, Salenave S, Gaye D, Young J, et al. Non-invasive diagnostic strategy in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(10):dgaa409. doi: 10.1210/clinem/dgaa409.
44. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet.* 2015;386(9996):913-27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1.
45. Mehta R, Lam-Chung CE, Hinojosa-Amaya JM, Roldán-Sarmiento P, Guillen-Placencia MF, Villanueva-Rodriguez G, et al. High molecular weight ACTH-precursor presence in a metastatic pancreatic neuroendocrine tumor Causing severe ectopic Cushing's syndrome: a case report. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:557. doi: 10.3389/fendo.2020.00557.
46. Oliver RL, Davis JR, White A. Characterisation of ACTH related peptides in ectopic Cushing's syndrome. *Pituitary.* 2003;6(3):119-26. doi: 10.1023/b:pitu.0000011172.26649.df.
47. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, Gnanamuthu BR, Paul MJ, Abraham DT, et al. Ectopic Cushing Syndrome: A 10-year experience from a Tertiary care center in Southern India. *Endocr Pract.* 2017;23(8):907-14. doi: 10.4158/EP161677.OR.
48. Yu S, Karsy M, Miller J, Beldick SR, Curtis MT, Rosen M, Evans JJ. Rapidly progressive ACTH-dependent Cushing's disease masquerading as ectopic ACTH-producing Cushing's syndrome: illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons.* 2021;2(1):CASE21151. doi: 10.3171/CASE21151.
49. Yang W, Pham D, Vierra AT, Azam S, Gui D, Yoon JC. Pulmonary embolism as the presenting symptom and a confounder in ACTH-secreting bronchial carcinoid. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2019;2019(1):19-0033. doi: 10.1530/EDM-19-0033.
50. Zogala D. Somatostatin receptor PET beyond the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract – the review of literature. *Klin Onkol.* 2021 Summer;34(4):291-9. doi: 10.48095/ccko2021291.
51. Theodoropoulou, M, Reincke, M. Genetics of Cushing's disease: from the lab to clinical practice. *Pituitary.* 2022;25:689-92. doi: 10.1007/s11102-022-01253-9.
52. Wannachalee T, Turcu AF, Bancos I, Habra MA, Avram AM, Chuang HH, et al. The clinical impact of [⁶⁸Ga]-DOTATATE PET/CT for the diagnosis and management of ectopic adrenocorticotrophic hormone – secreting tumours. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(2):288-94. doi: 10.1111/cen.14008.
53. Nomura C, Nakano Y, Tanaka T, Shima KR, Kometani M, Kanamori T, et al. Somatostatin receptor-negative and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography-positive lung neuroendocrine tumor G1 exhibiting cyclic Cushing's Syndrome. *Intern Med.* 2022;61(24):3693-8. doi: 10.2169/internalmedicine.9238-21.
54. Alshaiikh OM, Al-Mahfouz AA, Al-Hindi H, Mahfouz AB, Alzahrani AS. Unusual cause of ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone: Cushing syndrome attributable to small cell prostate cancer. *Endocr Pract.* 2010;16(2):249-54. doi: 10.4158/EP09243.CR.
55. Lopez-Montoya V, Gutierrez-Restrepo J, Grajales JLT, Aristizabal N, Pantoja D, Roman-Gonzalez A, Jimenez C. Ectopic Cushing syndrome in Colombia. *Arch Endocrinol Metab.* 2021;64(6):687-94. doi: 10.20945/2359-399700000271.
56. Guerrero-Pérez F, Peiró I, Marengo AP, Teulé A, Ruffinelli JC, Llatjos R, et al. Ectopic Cushing's syndrome due to thymic neuroendocrine tumours: a systematic review. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):1041-56. doi: 10.1007/s11154-021-09660-2.
57. Moszczyńska E, Pasternak-Pietrzak K, Prokop-Piotrkowska M, Śliwińska A, Szymańska S, Szalecki M. Ectopic ACTH production by thymic and appendiceal neuroendocrine tumors – two case reports. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;34(1):141-6. doi: 10.1515/jpem-2020-0442.
58. Weerasuriya S, Palmer K, Gregory S, Whitelaw BC, Gonzalez E, Srirajakanthan R. Mesenteric variceal haemorrhage and ectopic Cushing's syndrome as presenting features of a pancreatic neuroendocrine tumour recurrence. *Case Rep Gastroenterol.* 2021;15(3):919-26. doi: 10.1159/000518021.
59. Bleicher J, Lombardo S, Carbine S, Kapitonov D, Pletneva MA, Mulvihill SJ. Adrenocorticotrophic hormone secreting carcinoma of the pancreas: a case report. *J Pancreat Cancer.* 2019;5(1):22-5. doi: 10.1089/pancan.2019.0004.
60. Fountas A, Giotaki Z, Ligkros N, Tsakiridou ED, Tigas S, Saenger W, Tsatsoulis A. Cushing's syndrome due to CRH and ACTH co-secreting pancreatic tumor--presentation of a new case focusing on diagnostic pitfalls. *Endocr Pathol.* 2015;26(3):239-42. doi: 10.1007/s12022-015-9384-5.
61. Ragnarsson O, Piasecka M, Hallqvist A. Successful treatment with selpercatinib for ectopic Cushing's syndrome due to medullary thyroid cancer. *Curr Oncol.* 2022;29(5):3494-8. doi: 10.3390/curroncol29050282.
62. Corsello A, Ramunno V, Locantore P, Pacini G, Rossi ED, Torino F, et al. Medullary thyroid cancer with ectopic Cushing's syndrome: a case report and systematic review of detailed cases from the literature. *Thyroid.* 2022;32(11):1281-98. doi: 10.1089/thy.2021.0696.
63. Zhang X, Lian P, Su M, Ji Z, Deng J, Zheng G, et al. Single-cell transcriptome analysis identifies a unique tumor cell type producing multiple hormones in ectopic ACTH and KPI secreting pheochromocytoma. *Elife.* 2021;10:e68436. doi: 10.7554/eLife.68436.
64. Cheng Y, Li J, Dou J, Ba J, Du J, Zhang S, et al. Case report: three rare cases of ectopic ACTH syndrome caused by adrenal medullary hyperplasia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:687809. doi: 10.3389/fendo.2021.687809.
65. Wydra A, Cylke-Falkowska K, Czajka-Oraniec I, Kolasinśka-Ćwikła A, Ćwikła J, Zgliczyński W, Stelmachowska-Banaś M. Severe ectopic Cushing syndrome in a transgender man with a metastatic gastrinoma and an adrenal tumor-A case report and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1135016. doi: 10.3389/fendo.2023.1135016.
66. Grunewald TG, von Luettichau I, Welsch U, Dörr HG, Höpner F, Kovacs K, et al. First report of ectopic ACTH syndrome and PTHrP-induced hypercalcemia due to a hepatoblastoma in a child. *Eur J Endocrinol.* 2010;162(4):813-8. doi: 10.1530/EJE-09-0961.
67. Shah NA, Urusova IA, Agnola A, Colquhoun SD, Rosenbloom BE, Vener SL, et al. Primary hepatic carcinoid tumor presenting as Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(4):327-33. doi: 10.1007/BF03346308.
68. Weeda VB, de Reuver PR, Bras H, Zsíros J, Lamers WH, Aronson DC. Cushing syndrome as presenting symptom of calcifying nested stromal-epithelial tumor of the liver in an adolescent boy: a case report. *J Med Case Rep.* 2016;10:160. doi: 10.1186/s13256-016-0951-2.
69. Sacerdote A, Inoue T, Thomas N, Bahtiyar G. Possible ACTH-independent, cortisol-secreting and DHEA-secreting metastatic hepatocellular carcinoma causing Cushing's syndrome. *BMJ Case Rep.* 2015;2015:bcr2015211520. doi: 10.1136/bcr-2015-211520.
70. Lee MH, Cho U, Lee JW, Cho WK, Jung MH, Chung NG, et al. Cushing syndrome secondary to KPI-producing Wilms tumor in a 6 year old. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;27(11-12):1033-6. doi: 10.1515/jpem-2014-0006.
71. Wang J, Zhang G. Paraneoplastic Cushing syndrome because of corticotrophin-releasing hormone-secreting Wilms's tumor. *J Pediatr Surg.* 2008;43(11):2099-101. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2008.07.014.

72. Kumar P, Dey AK, Mittal K, Sharma R, Badhe P, Kale S. Sinonasal paraganglioma and Cushing's syndrome: A rare association. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(Supplement):S812-4. doi: 10.4103/0973-1482.187354.
73. Amoateng MD, Hasbani GE, Vera A, Vargas J, Rodriguez A, Cheriyan R, et al. ACTH-secreting parotid acinic cell carcinoma unusually reported as a paraneoplastic syndrome. *Endocr Regul.* 2022;56(3):163-7. doi: 10.2478/enr-2022-0017.
74. Saluja K, Ravishankar S, Ferrarotto R, Zhu H, Pytynia KB, El-Naggar AK. Ectopic ACTH Production and Cushing's syndrome in a patient with parotid acinic cell carcinoma with high-grade transformation: tumor context and clinical implications. *Head Neck Pathol.* 2020;14(2):562-9. doi: 10.1007/s12105-019-01054-w.
75. Wade L, Kitching P, De Winton E. Ectopic ACTH secretion secondary to metastatic acinic cell carcinoma of the parotid gland: a case report and review of current evidence for systemic therapy. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020;8:2324709620918080. doi: 10.1177/2324709620918080.
76. Liu H, Zhang M, Wang X, Qu Y, Zhang H, Yu C. Primary intracranial neuroendocrine tumor with ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome: A rare and complicated case report and literature review. *Mol Clin Oncol.* 2016;5(1):99-102. doi: 10.3892/mco.2016.904.
77. Al Ojaimi EH. Cushing's syndrome due to an ACTH-producing primary ovarian carcinoma. *Hormones (Athens).* 2014;13(1):140-5. doi: 10.1007/BF03401329.
78. Di Filippo L, Vitali G, Taccagni G, Pedica F, Guaschino G, Bosi E, Martinenghi S. Cervix neuroendocrine carcinoma presenting with severe hypokalemia and Cushing's syndrome. *Endocrine.* 2020;67(2):318-20. doi: 10.1007/s12020-020-02202-x.
79. Chen Y, Zhang Y, Wang L, Yang X. A case of melanocytic cervical adenosquamous carcinoma complicated with Cushing's syndrome. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2017;38(1):126-8. PMID: 29767880.
80. Huang B, Wu X, Zhou Q, Hu Y, Zhao H, Zhu H, et al. Cushing's syndrome secondary to ectopic ACTH secretion from carcinoid tumor within an ovarian mature teratoma: a case report and review of the literature. *Gynecol Endocrinol.* 2014;30(3):192-6. doi: 10.3109/09513590.2013.871518.
81. Suzuki T, Ino K, Kikkawa F, Shibata K, Kajiyama H, Morita T, et al. Cushing's syndrome due to ovarian serous adenocarcinoma secreting multiple endocrine substances: a case report and immunohistochemical analysis. *Gynecol Oncol.* 2003;90(3):662-6. doi: 10.1016/s0090-8258(03)00407-4.
82. Pelte MF, Schwaller J, Cerrato C, Meier CA. Pro-opiomelanocortin expression in a metastatic breast carcinoma with ectopic ACTH secretion. *Breast J.* 2004;10(4):350-4. doi: 10.1111/j.1075-122X.2004.21467.x.
83. Hassan B, Yazbeck Y, Akiki V, Salti I, Tfayli A. ACTH-secreting metastatic prostate cancer with neuroendocrine differentiation. *BMJ Case Rep.* 2022;15(12):e247997. doi: 10.1136/bcr-2021-247997.
84. Tan C, Triay J. Ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome secondary to treatment-related neuroendocrine differentiation of metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2023;2023(1):22-0347. doi: 10.1530/EDM-22-0347.
85. Daya R, Wingfield C, Sotshononda P, Seedat F, Bulbulia S, Simmons MD, et al. Ectopic Cushing's syndrome secondary to metastatic paraganglioma. *Case Rep Endocrinol.* 2021;2021:5593920. doi: 10.1155/2021/5593920.
86. Liu S, Liu Z, Chen F, Xu W, Yuan G. Adrenocorticotrophic hormone-producing paraganglioma with low plasma ACTH level: a case report and review of the literature. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;10:936. doi: 10.3389/fendo.2019.00936.
87. Di Ruscio V, Del Baldo G, De Pasquale MD, De Vito R, Miele E, Colafati GS, et al. Ectopic ACTH secretion in a child with metastatic Ewing's sarcoma: a case report. *Front Oncol.* 2020;10:574. doi: 10.3389/fonc.2020.00574.
88. Ishay A, Touma E, Vornicova O, Dodiuk-Gad R, Goldman T, Bisharat N. Ectopic Cushing's syndrome in a patient with metastatic Merkel cell carcinoma: A case report. *World J Clin Cases.* 2022;10(22):7989-93. doi: 10.12998/wjcc.v10.i22.7989.

Список скорочень

АКТГ – аденокортикотропний гормон

КРГ – кортиколіберин

МК – медулярна карцинома

СК – синдром Кушинга

ТТГ – тиреотропний гормон

ЩЗ – щитоподібна залоза

ФЕО – феохромоцитома

EAS – синдром ектопічного АКТГ

NET – нейроендокринні пухлини

РОМС – проопіомеланокортин

Ectopic ACTH syndrome (literature review and case from practice)

B.B. Guda, Yu.M. Tarashchenko, I.I. Komisarenko, M.V. Ostafichuk

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. The ectopic ACTH syndrome (EAS) remains one of the most difficult for differential diagnosis in endocrinology. EAS is the result of unregulated expression and secretion of ACTH predominantly by neuroendocrine tumors (NETs) of various degrees of histological differentiation, which causes significant cortisol secretion from the adrenal cortex and the specific manifestations of Cushing's syndrome (CS). To analyze data on this issue, publications were searched in PubMed, Scopus, Web of Science, Google, and Google Scholar (2000-2023). During this period, more than 300 publications were identified on ACTH-secreting tumors of various localization, accompanied by SC. At the end of the last century, when researchers paid attention to the sudden onset of clinical signs of severe hypercorticism, associated with the presence of aggressive malignant neoplasms, the latter were predominantly represented by small cell lung cancer. Thanks to the improvement in imaging techniques, the spectrum of ACTH-secreting tumors has expanded over time. There are some difficulties in differentiating EAS from Cushing's disease, since ACTH-secreting NETs are often small, and difficult to detect, and the classic symptoms and biochemical characteristics of hypercorticism are similar or even identical to those of corticotrophic pituitary tumors. That is why EAS is considered an endocrine emergency that requires an emergency response both in terms of diagnosis and treatment. They emphasize the importance of conducting a thorough examination of patients, taking into account even minor clinical manifestations of the disease, the results of biochemical tests in dynamics, and evaluating the results of multimodal imaging when searching for the localization of a neoplasm with a deep understanding of the existing caveats regarding each method. Despite the achievement of diagnosis, up to 20% of tumors remain undiagnosed, which is a challenge for the clinical endocrinologist, as in some cases the tumor cannot be detected after long-term observation or even during autopsy. The

Огляди

article discusses the epidemiology of EAS, possible mechanisms of ACTH expression by tumor cells, the complexity of diagnosis and characteristic features of EAS depending on the localization and nature of ectopic sources of ACTH, as well as a description of the clinical case.

Keywords: ectopic ACTH syndrome, Cushing's syndrome, neuroendocrine ACTH-secreting tumors.

Для цитування: Гуда ББ, Таращенко ЮМ, Комісаренко ІІ, Остафійчук МВ. Синдром ектопічної АКТГ (огляд літератури та випадок із практики). Ендокринологія. 2023;28(4):363-376. DOI:10.31793/1680-1466.2023.28-4.363.

Адреса для листування: Гуда Богдан Богданович, bguda@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, завідувач відділу ендокринних орфанних захворювань, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Таращенко Юрій Миколайович, канд. мед. наук, старший науковий співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0003-4787-359X; Комісаренко Ігор Ігорьович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Остафійчук Мар'ян Васильович, науковий співробітник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-0446-051X.

Особистий внесок: Гуда Б.Б. – концепція та дизайн дослідження; Таращенко Ю.М. – оформлення статті та редагування; Комісаренко І.І. – аналіз та обробка матеріалу; Остафійчук М.В. – оформлення списку літератури; усі автори – збір та аналіз даних літератури, підготовка й оформлення статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 09.11.2023 р.; перероблена 27.11.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12.2023 р.

For citation: Guda BB, Tarashchenko YuM, Komisarenko II, Ostafichuk MV. Ectopic ACTH syndrome (literature review and case from practice). Endokrynologia. 2023;28(4):363-376. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.363.

Correspondence address: Guda Bogdan Bogdanovich, bguda@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Guda Bogdan Bogdanovich, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Tarashchenko Yuriy Mykolayovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Endocrine Gland Surgery, ORCID: 0000-0003-4787-359X; Komisarenko Ihor Ihorevych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Ostafychuk Maryan Vasyliovych, Researcher of the Scientific and Practical Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-0446-051X.

Personal contribution: Guda B.B. – research concept and design, literature data analysis and article writing; Tarashchenko Yu.M. – design of the article and editing; Komisarenko I.I. – analysis and processing of material; Ostafychuk M.V. – drawing up a list of references; all co-author – collection and analysis of literature data, preparation and article writing.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Declaration of ethics: the authors declared no conflict of interests and financial obligations.

Article: received November 09, 2023; revised November 27, 2023; accepted November 28, 2023; published December 30, 2023.

DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377

Посттравматичний стресовий розлад, метаболічний синдром і вегетативна нервова система

В.О. Сергієнко,
В.Б. Сегін,
Л.М. Сергієнко,
О.О. Сергієнко

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. Патофізіологічні особливості взаємозв'язків між посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) і метаболічним синдромом (МС) залишаються активною галуззю досліджень. Вплив травматичних життєвих подій має серйозні негативні наслідки для функціонування фізіологічних систем, зокрема, ендокринної та вегетативної нервової системи (ВНС). Дисрегуляція ВНС може пов'язувати патофізіологічні та психологічні особливості ПТСР. Зокрема, порушення функціонування ВНС спостерігаються при різних психологічних розладах, зокрема ПТСР. Останнім часом значна увага приділяється пошуку і з'ясуванню особливостей взаємозв'язків між метаболічними дисфункціями та психічними розладами, зокрема ПТСР, який може становити групу ризику МС. ПТСР і МС можуть мати схожі біологічні механізми, що лежать в їх основі. Ймовірно, що зміни запальної та нейроендокринної систем пов'язані з ПТСР. Однак, незрозуміло, чи є ці зв'язки причинно-наслідковими. Крім того, біологічні та поведінкові механізми, що лежать в основі цих асоціацій, недостатньо вивчені. Правдоподібною є гіпотеза, що дисфункціональна індивідуальна адаптація до стресу може підвищувати вразливість до метаболічних дисфункцій, які, своєю чергою, здатні сприяти виникненню психопатологічних змін у посттравматичний період. Підхід до ПТСР і МС як до системних станів, що включають дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової вісі (ГГПВ), хронічного запалення низької інтенсивності (ХЗНІ), інсулінової резистентності (ІР), симпато-адреналової системи, інших метаболічних порушень і зміни ВНС, а також значний психологічний тягар, має важливі наслідки з точки зору медичних проблем та прогнозу захворювання. Необхідні подальші дослідження для тестування нових методів діагностики, спрямованих на нейроендокринну та імунно-метаболічну системи. Цей огляд має на меті обговорити значення й особливості ПТСР і МС. Особлива увага приділена опису наявних доказів епідеміологічних, експериментальних і клінічних випробувань щодо їх взаємозв'язків. Розглянуті питання спільних патогенетичних ланок ПТСР і МС, зокрема, значення порушень функціонування ГГПВ, ХЗНІ, ІР, симпато-адреналової системи та ВНС.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, метаболічний синдром, вегетативна нервова система.

Огляди

Внутрішній біологічний годинник людини тісно і двонаправлено пов'язаний зі стресовою системою. Критична втрата гармонійного часового порядку на різних рівнях організації може вплинути на фундаментальні властивості нейроендокринної, імунної та вегетативної систем, що призводить до порушення біоповедінкових адаптаційних механізмів із підвищеною чутливістю до стресу й уразливості [1, 2]. Поєднання кількох хвороб призводить до двонаправленості патофізіологічних змін. Поширеність поліморбідності, згідно з результатами перспективних досліджень, становить до 69% у молодих людей, близько 93% у пацієнтів середнього віку і до 98% у літніх пацієнтів. До одних із провідних класів поліморбідності належать захворювання ендокринної системи, розлади харчування й обміну речовин [3].

ПТСР становить значну частку структури поліморбідності й часто вимагає призначення кількох груп лікарських засобів, що, своєю чергою, збільшує ризик побічних ефектів і не-ефективності терапії [4]. У осіб із ПТСР більш поширеним є МС та його складові компоненти. Зокрема, МС у пацієнтів із ПТСР, порівняно з контрольною групою, відповідною за віком і статтю, діагностується майже вдвічі частіше [5]. Одночасно повідомляється, що в учасників бойових дій частіше розвивається ожиріння, МС і ПТСР [6]. Крім того, спалах COVID-19 внаслідок стресу сприяв розвитку ПТСР у 6,0-53,8% населення планети [7].

Психологічний стрес викликає патофізіологічні зміни в центральній та периферичній нервовій, імунній, ендокринній та серцево-судинній системах [8]. Зокрема, ПТСР підвищує ризик серцево-судинних захворювань (ССЗ) в 1-3 рази, а також тісно пов'язаний із підвищеним ризиком серцево-судинних подій (гострим коронарним синдромом та інсультом), хронічною серцевою недостатністю та передчасною смертю [7, 9, 10]. ПТСР збільшує ризик ХКС на 61%; небезпеку інсульту, спричиненого гострим коронарним синдромом, у 2,37 рази [11, 12]. Розвиток коморбідних захворювань, зокрема ПТСР та ССЗ, значно підвищує ризик смерті [8, 13]. Патофізіологічні зміни при ССЗ супроводжуються зростанням тривожно-подібної поведінки та когнітивних порушень. До того, ССЗ позитивно корелюють із лейкоенцефалопатією та когнітивними порушеннями [7, 10, 11].

В останні роки медична модель ПТСР змінюється з простої біомедичної на медичну біопсихосоціальну модель. В умовах зростання смертності пацієнтів із коморбідністю ПТСР та МС, значення надається медичній концепції «двох сердець», що зумовлює необхідність посилення уваги до високої частоти коморбідності [8].

Посттравматичний стресовий розлад і метаболічний синдром

Останнім часом значна увага приділяється пошуку і встановленню особливостей взаємозв'язків між метаболічними дисфункціями та психічними розладами [14], зокрема ПТСР, який може становити групу ризику з точки зору метаболічних захворювань та ССЗ [15].

Згідно з визначенням Американської психіатричної асоціації (American Psychiatric Association, APA), ПТСР – це стан психічного здоров'я, пов'язаний із впливом травматичних подій, який характеризується різними посттравматичними симптомами, включаючи симптоми вторгнення, уникнення зв'язаних із травмою стимулів, негативні зміни в когнітивних процесах і настрої, зміни збудження і реактивності [16]. Це хронічний психічний розлад, від якого страждають приблизно 5% чоловіків і 10% жінок у США. ПТСР часто пов'язаний із реальною фізичною шкодою або загрозою її заподіяння, із дуже високим рівнем поширеності. Зокрема, в учасників бойових дій, поширеність ПТСР становить від 12% до 30% порівняно з ризиком 7,8% серед загального населення США [17]. У пацієнтів із ПТСР спостерігається підвищений рівень смертності, який у 2-3 рази перевищує аналогічний у загальній популяції [18]. ПТСР корелює з незадовільним фізичним здоров'ям, приєднанням і прогресуванням ССЗ [19]. ПТСР і пов'язані з ним ССЗ та їх наслідки призводять до зниження якості життя, а також роблять значний внесок у рівень смертності, який у 2-3 рази вищий, ніж у загальній популяції [20].

Поширеність ПТСР зростає під час трагічних подій, що охоплюють масове число населення. Деякі автори вважають, що хоча б одну травматичну подію у своєму житті пережили 61% чоловіків і 49% жінок, 25-48% дві або більше психологічних травм. На жаль, прогнозується подальше зростання психічних розладів у відповідь на психічні травми [21]. Працівники системи охорони

здоров'я зазнали величезного травматичного стресу під час пандемії COVID-19. Серед 26 174 опитаних працівників охорони здоров'я в США 53% повідомили про симптоми принаймні одного психічного розладу, особливо ті, хто відчував перевантаження [22]. Цей результат вказує на те, що переважно пов'язана з негативним впливом травматичного стресу.

Пандемія COVID-19, російська військова агресія зумовила і надалі зумовлюють збільшення рівня захворюваності на МС та цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) серед населення України. В Україні з'явився новий термін «Donetsk syndrome» [23], а воєнні дії, що тривають, спричинили різке зростання числа психоемоційних порушень, зокрема й серед цивільного населення; розвиток дистресу та складових МС, які спостерігаються при ПТСР [24].

Результати епідеміологічних випробувань показали, що травматичний стрес часто зустрічається серед населення, яке пережило війну, біженців, особливо жінок, та працівників охорони здоров'я [25]. Серед населення, яке пережило/переживає війну, спостерігається високий рівень поширеності ПТСР і депресії. Це підтверджується систематичним літературним пошуком та метааналізом епідеміологічних досліджень, що включало вибірки в жителів 43 країн, які нещодавно пережили війну. Зокрема, продемонстровано, що жертви війни з діагнозом ПТСР або депресії переважно проживають у країнах із нижчим/середнім рівнем доходу [26]. Таким чином, матеріальний або соціальний статус можуть впливати на виразність травматичного стресу. Гендерні відмінності також пов'язані з ризиком. Зокрема, у жінок-біженок, які пережили сексуальну травму, спостерігається вищий рівень ПТСР [25].

ПТСР характеризується стійкими дезадаптивними реакціями після впливу важких природних або психологічних травматичних подій. Травматичні події, зокрема насильницькі особисті напади, природні та антропогенні катастрофи, а також воєнні дії сприяють розвитку ПТСР [8]. ПТСР може бути висококоморбідним з аутистичними захворюваннями [27] та ССЗ [13]. Повідомляється про зв'язок між ПТСР та ССЗ, а також основними наслідками ССЗ, зокрема, хронічним і гострим коронарним синдромами та серцевою недостатністю [15]. Однак, незрозуміло, чи є ці зв'язки причинно-наслідковими. Крім того, біологічні та поведінкові механізми,

що лежать в основі цих асоціацій, недостатньо вивчені. Деякі дослідники припускають, що метаболічні порушення та імунні запальні реакції відіграють важливу роль у коморбідності ПТСР та хронічного коронарного синдрому [8, 12].

В одному з метааналізів продемонстровано, що в пацієнтів із ПТСР спостерігається підвищений ризик розвитку МС порівняно із загальною популяцією (відношення шансів (OR)=1,37, 95% довірчий інтервал (CI)=1,03-1,82, n=528) [5]. Кілька досліджень виявили позитивний зв'язок між ПТСР та артеріальною гіпертензією (АГ) як у чоловіків, так і в жінок [28], а депресивний синдром обернено пропорційно пов'язаний з АГ у чоловіків [29]. Існує кілька чинників, пов'язаних із гендерними відмінностями. Зокрема, синдром менопаузи та вживання відповідних лікарських препаратів впливають на ризик розвитку ПТСР і МС [30]. Обстеження 1456 чоловіків і 1411 жінок, які зазнали травми, виявило, що в жінок ПТСР пов'язаний із МС (OR=1,53, 95% CI=1,01-1,95, $p=0,047$) і рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності (OR=1,98, 95% CI=1,04-2,12, $p=0,002$), а в чоловіків асоціюється з АГ (OR=0,54, 95% CI=0,31-0,92, $p=0,023$). Також спостерігався зв'язок між тяжкістю ПТСР і порушеннями метаболізму (OR=1,141, 95% CI=1,002-1,280, $p=0,037$) в жінок, а в чоловіків ПТСР обернено пов'язаний з АГ (OR=0,54, 95% CI=0,31-0,92, $p=0,023$) [29].

Однак, гендерні відмінності не можна пояснити лише цими факторами. Слід враховувати спосіб життя, зокрема, паління і недостатня фізична активність сприяють розвитку ПТСР, і патерни цієї поведінки відрізняються між чоловіками і жінками [31]. Крім того, чоловіки, як правило, занижують ступінь тяжкості ПТСР, що потенційно призводить до класифікаційної похибки [29]. АГ, дисліпопротеїнемія та ожиріння, що спостерігаються при ПТСР, можуть бути проявом індивідуальної моделі підвищеної чутливості до екологічного навантаження [32, 33].

ПТСР асоціюється з підвищеною захворюваністю на ЦД2 [34]. Зокрема, повідомляється, що поширеність переддіабету, ЦД2 та ПТСР, а також ССЗ дуже висока серед ветеранів війни [17, 35]. Результати ретроспективного обсерваційного дослідження продемонстрували, що серед 72 604 осіб із порушеною толерантністю до глюкози, у 29% діагностовано ПТСР. Подальше спостереження виявило, що в 35% пацієнтів

Огляди

спостерігалась маніфестація діабету. Основні асоційовані ризики включали ожиріння й АГ, причому швидкість прогресування ЦД2 виявилась вищою серед осіб із ПТСР [35]. Згідно з аналізом результатів опитувальників скринінгу ПТСР, зниження суми балів пов'язане з меншим ризиком виникнення ЦД2 [36].

Вважається, що наслідки травматичного стресу однаково впливають як на фізичне, так і на психічне здоров'я. Вплив стресових факторів є поширеним у загальній популяції, однак лише в невеликій частині схильних до нього осіб розвивається ПТСР [32, 37]. Однак, механізми, що лежать в основі сприйнятливості та стійкості ПТСР, все ще залишаються нез'ясованими.

Метаболічний синдром і посттравматичний стресовий розлад

МС є кластером факторів ризику розвитку ССЗ і ЦД2, зокрема абдомінального ожиріння, високого рівня тригліцеридів, глюкози, АТ і низького вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності [14]. МС, як поширений стан і предиктор ССЗ у расових, гендерних і вікових групах, дає можливість ідентифікувати популяції високого ризику ССЗ і запобігти прогресуванню деяких основних причин захворюваності та смертності [5]. Проблема МС в пацієнтів із ПТСР викликає все більшу зацікавленість, що зумовлено підвищеною вразливістю до метаболічних порушень при різних психічних розладах [37]. Однак, більшість досліджень були проведені серед ветеранів-учасників бойових дій, а інформації, отриманої серед цивільних громадян, значно менше. Результати ряду метааналізів свідчать про значний зв'язок МС, ожиріння та ПТСР [32]. Зокрема, поширеність МС коливається від 32,1% до 45,6%, причому проаналізовано також внесок відповідних субкомпонентів, зокрема абдомінального ожиріння (29,7-69,0%), гіперглікемії (18,8-55,6%), гіпертригліцеридемії (12,2-81,9%), низького рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (26,4-67,0%) та АГ (67,9-84,8%) [5].

МС і ПТСР часто мають спільні нейробіологічні та клінічні ознаки [38]. Цей збіг можна частково пояснити спільними патогенетичними механізмами, характерними для обох станів, які залучені до розвитку несприятливих серцево-судинних подій, пов'язаних із МС та погіршенням

клінічного перебігу ПТСР [39]. Однак, вважається, що зовнішні чинники, зокрема, вплив навколишнього середовища, здатні модулювати ефекти біологічних факторів на вираженість МС і ПТСР, що сприяє гетерогенній клінічній картині [40]. Зокрема, ступінь виразності клінічної симптоматики МС у ветеранів армії та морської піхоти США, які брали участь у війнах, не передбачав розвиток симптомів ПТСР надалі. Водночас, ступінь важкості ПТСР корелює зі збільшенням тяжкості МС [32, 41].

МС при ПТСР також може впливати на стан центральної нервової системи (ЦНС). Нейровізуалізаційні дослідження, проведені серед 274 американських ветеранів, які брали участь у бойових діях в Іраці та Афганістані, продемонстрували, що МС прогнозує розвиток ПТСР, який, своєю чергою, асоціюється зі зменшенням товщини кори головного мозку [41]. Крім того, ветерани-учасники бойових дій із коморбідним МС, незалежно від статусу ПТСР, виявляють незадовільні результати при вирішенні завдань, пов'язаних із виконавчою функцією і миттєвою вербальною пам'яттю [42].

Високий рівень метаболічних дисфункцій при ПТСР зумовлює зацікавленість до можливих механізмів, що лежать в основі взаємозв'язків МС і ПТСР. Видається цілком правдоподібним, що до таких слід віднести:

- нераціональне харчування, малорухливий спосіб життя і паління можуть сприяти підвищенню ризику серцево-судинних порушень і метаболічних розладів. Крім того, продемонстровано, що фізичні вправи, схоже, покращують не лише «метаболічне» здоров'я, але й клінічний перебіг ПТСР [43]. З іншого боку, дотримання дієтичних рекомендацій, збільшення фізичної активності зменшують частоту виникнення ЦД2 при ПТСР [44];
- «метаболічні» ефекти лікування. Антидепресанти, як відомо, ефективні при ПТСР, однак здатні сприяти збільшенню індексу маси тіла. Метаболічні побічні ефекти, спричинені антипсихотичними препаратами, можуть принаймні частково пояснити більшу ймовірність збільшення маси тіла, гіперглікемії та дисліпопротеїнемії при ПТСР [45];
- стресові життєві події самі по собі можуть бути індикаторами незадовільного «метаболічного» здоров'я, оскільки пов'язані з ІР, ожирінням і дисліпопротеїнемією.

Правдоподібною виглядає гіпотеза про роль біологічної вразливості до стресу, яка може визначати як ймовірність розвитку ПТСР, так і метаболічних дисфункцій після пережитого травматичного досвіду [32].

Таким чином, МС може бути наслідком індивідуальної нейроендокринної адаптації до хронічного стресу [32]. Одночасно, клінічні та трансляційні дані підтверджують думку про те, що ПТСР, ймовірно, сам по собі є метаболічним розладом. Зокрема, дисфункції запальних реакцій можуть бути загальним механізмом, що лежать в основі цього розладу [39]. Порушення, пов'язані з нейроендокринною системою та системним ХЗНІ при ПТСР, схожі на ті, що виникають при МС, ожирінні та ЦД2 [39]. Зокрема, все більше доказів підтверджують гіпотезу про те, що травматичні події можуть бути пов'язані з імунною системою та маркерами ХЗНІ. Отримані результати здатні пояснити імунометаболічні порушення в пацієнтів із ПТСР [32, 33, 46].

Патофізіологічні особливості взаємозв'язків між посттравматичним стресовим розладом і метаболічним синдромом

Патофізіологічні особливості взаємозв'язків між ПТСР і МС залишаються активною галуззю досліджень, яка нині зосереджена, в основному, на вивченні стану ГГВ, системного ХЗНІ та порушення імунної регуляції, ІР, симпато-адреналової системи та ВНС [30, 47].

Гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова вісь

Експозиція загрози, яка може бути або фізичною, або психологічною, викликає фізіологічну реакцію. «Реакція на стрес» призводить до активізації біологічних механізмів, які дозволяють реагувати на загрозу. Центральне регулювання цього процесу забезпечує ГГВ, функціональні зміни якої пов'язані з такими станами/захворюваннями, як депресія, тривога та ПТСР [48]. Стресорні чинники впливають на нейрони паравентрикулярного ядра в гіпоталамусі, які реагують шляхом вивільнення кортиколіберину, аргінін вазопресину в портальну систему судин і сприяють виділенню кортикотропіну в загальний кровообіг. Кортикотропін впливає на надниркові залози, стимулюючи синтез і вивільнення глюкокортикоїдів, серед яких основним

є кортизол. Регулювання активності ГГВ зумовлюється кортизол-опосередкованим негативним зворотним зв'язком між передньою часткою гіпофіза, паравентрикулярним ядром і гіпокампом, що призводить до гальмування вивільнення кортиколіберину, аргінін вазопресину і кортикотропіну [49].

Глюкокортикоїди організовують діяльність кількох фізіологічних функцій через сигналізацію глюкокортикоїдних рецепторів (ГР). Таким чином, чутливість зворотного зв'язку сигналізації глюкокортикоїдів, серед інших факторів, може впливати на подальші наслідки впливу стресу. Сигналізація ГР регулюється на транскрипційному та епігенетичному рівнях і порушується при розладах, пов'язаних із ГГВ. Кілька молекулярних процесів можуть сприяти зміні чутливості ГР. Зокрема, це внутрішньоклітинна доступність гормонів, рівень їх експресії, експресія ізоформ рецепторів, конформаційні зміни через мультибілковий комплекс теплового шоку (білки стресу), афінність зв'язування гормонів, фосфорилування ГР та ядерна транслокація [50]. Крім того, підкреслюється важливість зв'язку між генетичними поліморфізмами гена ГР із метаболічними порушеннями та ПТСР [51].

Дисрегуляція ГГВ сприяє накопиченню висцерального жиру, що провокує системне запалення, опосередковане підвищеною секрецією адипокінів, здатних викликати дисбаланс системи стресових/антистресових гормонів (кортизолу і дегідроепіандростерону). Це хибне коло може стати поштовхом до розвитку МС [52]. Вплив травми, ймовірно, є поштовхом до розвитку нейроендокринних реакцій та довготривалих змін у регуляції ГГВ [39]. Зокрема, повідомляється, що порушення функцій симпатичної й адренергічної нервової систем, що впливають на вивільнення гормонів через ГГВ, здатні відігравати певну роль у метаболічних дисфункціях в осіб із ПТСР. Крім того, стимуляція кортизолу може сприяти змінам біомаркерів запалення, зокрема С-реактивного білка, а також розвитку центрального ожиріння та МС [38].

Однак результати низки досліджень неоднозначно підтверджують цю гіпотезу, демонструючи зниження або відсутність змін рівня кортизолу в осіб із ПТСР. Зокрема, об'єднані дані 37 випробувань, що включали 828 осіб із ПТСР і 800 із релевантних контрольних груп,

Огляди

не виявили жодних відмінностей у рівнях кортизолу в плазмі/сироватці крові при ПТСР [32]. Висловлено припущення, що гіпоактивність ГГВ у претравматичний період може сприяти розвитку ПТСР. Приєднання ПТСР, ймовірно, призводить до нездатності організму мобілізувати адекватні енергетичні ресурси для подолання стресових розладів та відновлення гомеостазу після усунення травматичного виклику(ків) [46]. Крім того, зменшення рівня кортизолу може сприяти адаптації ГГВ до підвищення чутливості ГР у гіпофізі [53].

Існують два ГР: мінералокортикоїдні, які функціонують як високоафінне депо кортизолу, і функціонально-активні рецептори. Кодований геном білок FK506 (FKBP5) функціональний інгібітор функціонально-активних рецепторів запобігає їх активації шляхом зниження афінності ГР до зв'язування кортизолу. Дослідження експресії мРНК FKBP5 у когорті військово-службовців показало, що низька експресія мРНК FKBP5 перед розгортанням військових подій є прогностичною ознакою розвитку ПТСР [48]. Це, ймовірно, свідчить, що гальмування стресової відповіді ГГВ може сприяти патофізіологічним змінам і розвитку ПТСР.

Хронічне запалення низької інтенсивності

Існує достатня кількість доказів, що підтверджують причетність прозапальних шляхів до розвитку нейрозапалення і безпосереднього ураження нервової тканини. Однак все більше дослідників припускає, що нейрогліальні клітини виступають в якості сполучної ланки між оксидантним стресом і нейрозапальними процесами. Зокрема, оксидантне пошкодження глії сприяє надмірній продукції прозапальних цитокінів, які, зі свого боку, впливають на рецептори мембран нервових клітин й, отже, активують прозапальні шляхи, викликаючи нейрозапалення [34].

Цитокіни, зокрема такі як інтерлейкін (ІЛ)-1, ІЛ-6 і ІЛ-17, здатні сенсibiliзувати периферичні рецептори. Крім того, активація нейрозапальних процесів призводить до пошкодження структур нервів унаслідок апоптозу, індукованого протеїназами, що активуються мітогенами [38]. Фактор некрозу пухлини (ФНП- α) також сприяє експресії молекул адгезії клітин, які здатні зменшувати швидкість перфузії крові й, у такий

спосіб, пригнічувати нейротрофічну підтримку [27]. Отже, активація запального каскаду, посилення активності прозапальних цитокінів і дисрегуляція нейроімунних шляхів сприяють ушкодженню функціональної та структурної організації структур нервової тканини. Висловлюється гіпотеза, що ПТСР супроводжується активацією процесів ХЗНІ. Активація цитотоксичних Т-лімфоцитів у відповідь на стрес (фізичний або психологічний), призводить до запальної реакції, домінування Т-клітин-хелперів типу Th2, які продукують необмежену кількість прозапальних цитокінів [54].

Результати метааналізу продемонстрували, що в осіб із ПТСР підвищується рівень деяких запальних цитокінів. Зокрема, рівні ІЛ-6, ІЛ-1 β та інтерферону- γ в пацієнтів із ПТСР були вищими, ніж у здорових. Крім того, у хворих із ПТСР, які не отримували антидепресанти, спостерігались вищі рівні ФНП- α . Це заслуговує на увагу, враховуючи, що особи з ПТСР і великим депресивним розладом, як правило, мають вищий ризик метаболічних порушень [37, 55].

Результати великого проспективного дослідження продемонстрували, що базові рівні С-реактивного білка в плазмі крові були значущими предикторами оцінки симптомів ПТСР у морських піхотинців після завершення військових операцій у зоні бойових дій. Зокрема, кожне 10-кратне зростання концентрації С-реактивного білка було пов'язано зі збільшенням ризику виникнення ПТСР [32]. Висновки метааналізу, що включав 36 незалежних вибірок і базувався на 14 991 учаснику, показали, що вплив травми позитивно асоціюється з С-реактивним білком, ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α , однак для фібриногену, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-8 або ІЛ-10 кореляційних взаємозв'язків не виявлено [37]. Результати іншого метарегресійного аналізу свідчать, що ступінь виразності симптомів психічних захворювань є значущими предикторами для збільшення вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-6. Крім того, виявлено позитивну кореляцію між ХЗНІ та впливом травми на різні психічні розлади.

Отримані результати свідчать на користь гіпотези, що ХЗНІ може бути одним із можливих механізмів, які лежать в основі ризику розвитку ПТСР [32]. Висновки метааналізу стану проблеми ХЗНІ при ПТСР свідчать про підвищення прозапального ІЛ-6, ІЛ-1 β , ФНП- α та інтерферону- γ [55]. Отримані результати

підтверджуються експериментально. Зокрема, встановлено, що моделювання ПТСР у щурів лінії Sprague-Dawley супроводжується активацією низки показників запалення й оксидантним стресом у периферичному кровообігу, надниркових залозах і тканинах структур ЦНС [13]. Крім того, підвищена частота ССЗ, МС, ЦД2, синдрому хронічної втоми у хворих із ПТСР (станів, при яких спостерігається дисрегуляція процесів запалення), додатково свідчить на користь гіпотези значення активації процесів ХЗНІ в патогенезі ПТСР [48].

Ймовірно, що при МС розвивається ХЗНІ, опосередковане численними екзогенними й ендогенними лігандами в поєднанні з дисфункцією ЦНС і ВНС. Втрата автономного контролю зі зниженням парасимпатичної активності, що є характерною ланкою порушення вегетативного балансу, ініціює розвиток запалення.

Інсулінова резистентність

Продемонстровано зв'язок між ПТСР, ІР, ХЗНІ, зниженням кількості копій мітохондріальної ДНК і пригніченням метилювання гена ГР [47, 51]. Результати експериментальних і клінічних випробувань свідчать про зв'язок між запаленням і МС [56]. Аналіз метаболіки виявив метаболічні зміни, що узгоджуються з дисрегуляцією функціонування мітохондрій при ПТСР [57]. Варіанти мітохондріальних генів і порушення регуляції пов'язаних із ними функцій були виявлені в тканинах мозку пацієнтів із ПТСР (автопсійний матеріал) [51].

ІР, одна з важливих складових МС, може бути однією із провідних ланок патофізіологічних механізмів у зв'язках між ПТСР та МС. Зокрема, продемонстровано, що ІР асоціюється з ПТСР у ветеранів-учасників бойових дій молодого віку [58]. Повідомляється, що збільшення вираженості симптомів ПТСР у змішаній гендерній групі цивільних осіб літнього віку передбачало помірне зниження чутливості до інсуліну [59]. Результати метааналізу демонструють зв'язок між депресивними симптомами або загальним дистресом, МС і ЦД2. У хворих із депресією, незалежно від змін індексу маси тіла, спостерігається розвиток ІР, причому зв'язок між депресією та ІР виявлено навіть в осіб без надмірного накопичення вісцерального жиру. Вищий рівень негативного афекту або емоційного дистресу

та нижчий рівень позитивного афекту або позитивних емоцій, що оцінювались за допомогою шкали позитивного та негативного афектів, пов'язані з підвищенням маси тіла [58].

Хронодеструкція сну, тривога і депресивні розлади, а також розлади харчування є частиною патогенезу ІР, ожиріння, МС і ЦД2 [58]. Дефіцит сну, у поєднанні зі зміною циркадних ритмів, взаємопов'язаний зі зниженням швидкості обміну речовин у спокої та збільшенням постпрандіальної глікемії [60]. Крім того, порушення якості сну негативно впливає на циркадний ритм метаболічних модифікаторів [61]. Зокрема, спостерігається зниження рівня лептину, водночас, експресія греліну збільшується, що, своєю чергою, сприяє відчуттю голоду, попри меншу потребу в енергії для відпочинку [62]. Важливо, що тяжкість цих змін пов'язана з ожирінням і МС, а резистентність до лептину відіграє важливу роль в ІР, ожирінні, МС і ЦД2 [63, 64].

Циркадна регуляція рівня глюкози в крові підкреслює важливість циркадних ритмів не тільки для клітинного вуглеводного обміну, але й для складних механізмів, за допомогою яких узгоджуються біоритми функціонування різних органів. Це торкається головним чином гіпоталамуса, печінки, підшлункової залози та посмугованих м'язів, які узгоджено функціонують із метою дотримання оптимального контролю енергетичного гомеостазу [65].

Циркадний осцилятор, розташований у супрахіазматичному ядрі гіпоталамуса, контролює циркадні ритми рухової активності організму та секрецію гормонів, зокрема мелатоніну та інсуліну [66]. Внаслідок хронодеструкції сну знижується секреція мелатоніну, який залучений до патогенезу ожиріння, МС та ЦД2 [67]. Мелатонін регулює циркадні біоритми, а також впливає на інсулін-індуковану експресію лептину, ліполіз, ліпогенез і диференціювання адипоцитів. У клітинах жирової тканини, як відомо, синтезується адипонектин, вісфатин, резистин, ліпопротеїнліпаза, аполіпопротеїн Е, білок-транспортер ефірів холестерину, інгібітор активатора плазміногену-1 та прозапальні ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП-α тощо [39]. Ці біологічно активні речовини є важливими чинниками, що впливають на циркадний ритм метаболічної активності організму, об'єм (калорійність) споживаної їжі, енергетичний гомеостаз, чутливість до інсуліну,

Огляди

вуглеводний і жировий обміни, стан мікроциркуляторного русла, АТ і розвиток системного ХЗНІ [68, 69].

Симпато-адреналова система і вегетативна нервова система

Центральна ланка циркадної системи шляхом проєкції на нейрони, відповідальні за автономний контроль серцево-судинної системи, контролює фізіологічні коливання циркадної автономної активності. Порушення хронодинаміки пов'язані з підвищеною симпато-адреналовою активністю, зниженою автономною та серцево-судинними ритмічністю та реактивністю, є основним фактором ризику ССЗ [49]. У пацієнтів із ПТСР спостерігаються порушення діяльності ВНС у вигляді гіперактивності, гіперреактивності на занепокоєння, підвищеного базального ритму серця, симпато-вагального дисбалансу вдень і вночі, підвищеної реакції ВНС на травматичні подразники, збільшення рівня норадреналіну, порушень ритмічності сну та пробудження, зниження варіативності ритму серця (ВРС) [1]. Отже, хронічна нейроавтономна дисрегуляція при ПТСР, пов'язана з порушенням хронодинаміки, може бути відповідальною за вищий ризик ССЗ, що спостерігається при цьому розладі [70].

Посттравматичний стресовий розлад, вегетативна нервова система і метаболічний синдром

Серцево-судинна система, травний тракт, дихальна система і регуляція метаболізму контролюються і регулюються ВНС [71]. Симпатична нервова система (СНС) і парасимпатична нервова системи (ПСНС) впливають на показники стандартного відхилення сусідніх RR-інтервалів, що відображають загальну гнучкість ВНС [72]. Активація СНС може підвищувати працездатність організму під час зростання активності або стресу, про що свідчить підвищення АТ, частоти скорочень серця (ЧСС) і дихання [73]. ПСНС відповідає за зберігання та накопичення енергії в періоди відпочинку або відновлення. Активація ПСНС сприяє сповільненню ЧСС і зниженню АТ [74]. Збалансована взаємодія обох ланок ВНС забезпечує адаптивне пристосування людини до мінливого середовища [75].

Висока функціональна активність ВРС є ознакою адекватної адаптивності серцево-судинної системи, що дозволяє організму пристосовуватися до внутрішніх і зовнішніх подразників [76, 77]. Одночасно, надмірна активація СНС та зниження ПСНС здатні сприяти пригніченню ВРС. Відомо, що низький рівень ВРС є фактором ризику ССЗ [78]. Таким чином, зниження ВРС може підвищувати ризик розвитку коморбідних ССЗ у пацієнтів із ПТСР. Повідомляється, що ВНС належить важливе значення у виникненні та прогресуванні ПТСР [79]. Вважається, що СНС забезпечує найшвидшу відповідь на стресовий фактор через симпато-адреналовий механізм. Постстресовий період характеризується швидким зниженням активності ВНС, оскільки спостерігається активація ПСНС і вивільнення ацетилхоліну. Зміна гострої фази стресу на хронічну може супроводжуватись активацією СНС (без протистояння з ПСНС). Постійна гіперактивність СНС і порушення роботи ПСНС в осіб із ПТСР супроводжується підвищенням рівня катехоламінів (адреналіну і норадреналіну) і зниженням вмісту ацетилхоліну [80].

Порушення регуляції ВНС спостерігаються при різних психічних розладах, зокрема, ПТСР [81]. Зміни збудження та реактивності в пацієнтів із ПТСР свідчать про порушення стану ВНС. Повідомляється, що в пацієнтів із ПТСР спостерігається збільшення рівня дофаміну і норадреналіну, що може сприяти змінам активності ВНС. Крім того, продемонстровано, що у хворих із ПТСР, порівняно зі здоровими особами, ЧСС у стані спокою збільшена. Зміни збудливості можуть також впливати на активність і реактивність серцево-судинної системи під час стресу. Це може призвести до підвищеної реакції або емоційного притуплення в пацієнтів із ПТСР на життєві та стресові ситуації [82].

ВРС – це неінвазивний, а також простий для моніторингу метод оцінки функціонального стану ВНС [83]. ВРС переважно контролюється ВНС і виступає індикатором вегетативної активності [72]. Баланс між симпатичною та парасимпатичною гілками ВНС має важливе значення для гомеостазу та загального фізіологічного і психологічного балансу [84]. Висока ВРС, як правило, відображає симпато-вагальний баланс або добре обумовлену адаптивність ВНС, тоді як низька ВРС є ознакою дефіциту та патофізіологічної регуляції ВНС [83, 85]. Докази свідчать

про те, що в людей із високим рівнем ВРС у стані спокою, спостерігаються вищі показники результатів аналізу психометричних шкал життєстійкості [86].

Продемонстровано, що у хворих із ПТСП спостерігається зниження потужності високочастотної (HF)-компоненти спектра ВРС і кореня квадратного із суми різниць послідовної низки кардіоінтервалів (RMSSD), причому зменшення показників RMSSD було більш стійким. Крім того, повідомляється, що ПТСП асоціюється з порушеннями стану парасимпатичного контролю міокарда, що зазвичай торкається HF-компоненти [84]. RMSSD відображає загальний ступінь активності ВНС. Значно знижений RMSSD в осіб із ПТСП також може бути наслідком зниження функції ПСНС внаслідок травматичних подій [87]. Результати низки метааналізів свідчать, що функціональний стан ВРС у пацієнтів із ПТСП пригнічений [75, 88]. RMSSD, HF-компонент спектра ВРС і парасимпатична (вагусна) активність взаємопов'язані [89]. Метааналіз із використанням моделі випадкових ефектів продемонстрував, що у хворих із ПТСП спостерігається значно вища ЧСС, а також показники співвідношення середніх значень низькочастотної (LF) та HF-компоненти (LF/HF) спектру ВРС. Агреговані показники розміру ефекту для SDNN виявились середніми, що свідчить про зменшення загальної потужності ВРС. Крім того, зміни RMSSD і HF-компоненти ВРС вказують на пригнічення активності ПСНС. Отже, як вважають автори, ПТСП пов'язаний із дисфункцією ВНС [75]. Однак, жоден із параметрів ВРС не виявився патогномонічним показовим для ПТСП. Швидше за все, зміни активності ВРС торкаються вагусно-опосередкованих параметрів, що вказує на загальну картину дисрегуляції ВНС [75].

Позитивна клінічна динаміка і покращення якості сну у хворих із ПТСП супроводжувалось зменшенням показників стандартного відхилення сусідніх RR-інтервалів (активність *n.vagus*). Однак, прямого зв'язку з індексом тяжкості безсоння не підтверджено [90]. Необхідно зауважити, що нижча ВРС при ПТСП може бути пов'язана зі специфічними особливостями ПТСП. Зокрема, порушення сну в осіб із ПТСП опосередковують зв'язок між ПТСП та ВРС [82].

Зміни параметрів LF-компоненти ВРС корелюють зі станом барорецепторної чутливості.

Отже, LF-компонент спектра ВРС, у першу чергу, може відображати стан активності СНС [91]. Відомо, що регуляція АТ відбувається шляхом активації барорецепторної чутливості. Повідомляється, що барорецепторна чутливість у пацієнтів із ПТСП виявилася значно нижчою. Ці негативні зміни посилювались при погіршенні та пом'якшувались при покращенні якості сну, що підтверджено аналізом параметрів АТ [92]. Відомо, що добовий профіль систолічного АТ є важливим показником, який пов'язує АТ і ССЗ. «Non-dipping» асоціюється з незадовільною якістю сну, важчим фенотипом ПТСП і симптомами гіперактивності. Однак діагноз «ПТСП» не є прогностичним для розвитку добового профілю «non-dipping» [48].

Дихальна синусова аритмія (ДСА, ВРС синхронно з диханням) розглядається як психофізіологічний маркер вразливості до стресу. Вважається доведеним, що ДСА відповідальна за походження LF-компоненту ВРС. Низький рівень ДСА у стані спокою пов'язаний із проблемами фізичного та психічного здоров'я, зокрема з ПТСП [88]. Висновки деяких досліджень припускають, що в пацієнтів із ПТСП спостерігається нижчий рівень ДСА. Однак, необхідно зауважити, що отримані результати неоднозначні, а загальна величина цього ефекту невідома [48]. А. Campbell et al. зосередилися на пошуках відмінностей у параметрах ВРС, які, в основному, відображають активність ПСНС. Отримані результати метааналізу 55 досліджень продемонстрували нижчу вагусно-опосередковану ВРС в осіб із ПТСП, зокрема, існування значущого зв'язку між ПТСП та рівнем ДСА (діапазон ефектів (коригований параметр g (Hedges' g) = -0,26) із помірною гетерогенністю) [88]. Виявлено, що нижчий рівень ДСА під час сну прогнозує підвищену ймовірність нічних жахливих сновидінь, які пов'язані також зі збільшенням випадків нічних гіпопное або апное [48].

З метою модуляції імунної системи та стимулювання холінергічного протизапального шляху ПСНС може вивільняти ацетилхолін. Пригнічення вироблення цитокінів у пацієнтів із ПТСП супроводжується активацією системного ХЗНІ [37]. Нейровізуалізаційні дослідження виявили, що запалення сприяє патофізіологічним змінам структури і функції ЦНС. Зокрема, ІЛ-6 може модулювати зв'язок між мигдалиною і передньою поясною корою [93]. Активація

Огляди

ХЗНІ супроводжується розвитком сильніших зв'язків між мигдалиною і дорсомедіальною префронтальною корою [94]. Ці регіони, а також передня поясна кора і медіальна префронтальна кора пов'язані з ВРС [95]. Таким чином, зниження ВРС можна розглядати як ендотип ПТСР, що характеризується підвищеним ХЗНІ й змінами в структурі та функції ЦНС. ВРС як ендотип може відігравати важливу роль у діагностиці та лікуванні ПТСР і слугувати цінним біомаркером [70].

Симптоми ПТСР дуже поширені серед осіб із розладами, пов'язаними із вживанням психоактивних речовин – коморбідної патології, що важко піддається лікуванню. HF-компонента ВРС є запропонованим біомаркером регуляції емоцій здатності, шляхом впливу ПНС на міокард, генерувати відповідні емоційні реакції. Продемонстровано, що використання психоактивних препаратів у хворих із симптомами ПТСР сприяє збільшенню показників HF-компоненти. Встановлено, що зростання HF-компоненти прогнозує позитивну динаміку клінічного перебігу захворювання і свідчить про прогностичну цінність HF-компоненти ВРС як предиктора ефективності лікування ПТСР [96]. Отримані результати узгоджуються з теорією нейровісцеральної інтеграції, згідно з якою низька функція ПНС є маркером порушення, за принципом зворотного зв'язку («звотної аферентації»), центральної та периферичної взаємодії нейронів [97].

Потенційні механізми пригнічення варіативності ритму серця в посттравматичний період

Існує кілька потенційних механізмів, що можуть пояснити зниження ВРС у посттравматичний період. Мабуть, найбільш очевидним є фізичне виснаження, зниження фізичної активності, пов'язані з травматичними чинниками [98]. Іншим вірогідним механізмом є ХЗНІ, яке може бути персистентним і призводити до дегенерації тканин та подальшого вегетативного дисбалансу [54]. Результати дослідження Armed Services Trauma Rehabilitation Outcome Study (ADVANCE), в якому вивчалися відносні профілі серцево-судинного ризику в 579 поранених і 565 порівняних (за віком, статтю, місцем дислокації) непоранених військовослужбовців, показали, що рівні високочутливого С-реактивного білка були значно

вищими серед осіб із травматичною хворобою (ТХ) [99]. У дослідженні ADVANCE також було виявлено, що ТХ асоціюється з вищою ЧСС у стані спокою, відносним ожирінням, дисліпопротеїнемія та ІР серед поранених, яка, мала зворотний зв'язок із ВРС [14, 44]. Іншим механізмом, що пояснює нижчу ВРС при ПТСР, може бути вищий тягар депресії, тривоги, які, як відомо, знижують ВРС [100]. Залишається незрозумілим, чи посилює ТХ, пов'язана з бойовими діями, ці негативні та зворотні взаємозв'язки [101].

Результати систематичного огляду, проведеного R. Maqsood et al. дозволяють припустити, що негостра ТХ призводить до відносного симпатико-вагусного домінування, що пояснює вище співвідношення LF/HF серед постраждалих. Нижчий RMSSD також може свідчити про більшу вагусну абстиненцію [100]. Показано, що RMSSD тісно корелює з потужністю HF і має перевагу над потужністю HF як ознака вагусного тону, оскільки не залежить від впливу дихання [74]. Ці результати мають прикладне значення, враховуючи зв'язок між підвищеним співвідношенням LF/HF і смертністю від усіх причин серед пацієнтів із черепно-мозковою травмою [102] і гемодинамічно-стабільним перебігом ТХ [100].

Залишається відкритим питання, чи є низький рівень ВРС чинником ризику розвитку ПТСР (маркер вразливості згідно з моделлю «вразливість/стрес»), або ж низький рівень ВРС є фактором, який розвивається при маніфестації ПТСР. Пригнічення функціонального стану ВРС може бути пов'язане з більшим дефіцитом когнітивного контролю, що є фактором ризику розвитку нав'язливих думок і спогадів. Збільшення базових рівнів співвідношення LF/HF (тобто нижча ВРС) прогноують більш нав'язливі спогади в здорових жінок у постстресовий період. Крім того, пацієнтки з нижчими вихідними показниками HF і вищим співвідношенням LF/HF повільніше відновлюються, демонструючи відтерміноване зменшення нав'язливих спогадів. Автори вважають, що нижчий базовий рівень ВРС може бути тригером вразливості до приєднання і розвитку подальших нав'язливих спогадів [103].

Для вивчення ролі ВРС необхідні подальші дослідження, які вивчають зміни ВРС до травматичної події та в процесі розвитку ПТСР. Зосередження уваги на визначенні

змінних-модераторів, які впливають на зв'язок між ПТСР і низьким рівнем ВРС, здається, має вирішальне значення для кращого розуміння психофізіологічних зв'язків між ВРС і ПТСР.

Висновки

За останнє десятиліття розроблено етіологічні моделі, які пояснюють взаємодію між біологією, середовищем і свідомістю в проявах захворювання (діатез-стресова та біопсихосоціальна моделі) [104]. Запропоновані основні біологічні механізми, що пов'язують травматичний досвід і ПТСР із метаболічними порушеннями. Ці механізми, в основному, включають зв'язок між генетичною варіативністю і підвищеним ризиком ПТСР, дисфункцією ГН осі, дисрегуляцією нейротрансмітерів і змінами в нейронних ланцюгах, ХЗНІ, а також дисбалансом ВНС [32, 46, 104]. Порушення циркадної регуляції після перенесеного стресу може бути провідною ознакою розладів, пов'язаних із травмою, що опосередковує стійкі нейробиологічні кореляти травми через дезадаптивну регуляцію стресу. Розуміння механізмів, чутливих до розладів циркадних ритмів, та їхньої ролі в змінах, пов'язаних зі стресом, може дати нове розуміння механізмів ПТСР, розширити можливості психохронобіологічного лікування та профілактичних стратегій у групах населення, що зазнали впливу стресу [1].

Попри численні відкриття, сучасне розуміння нейробиологічних чинників ПТСР все ще недостатнє і потребує подальших досліджень. Зокрема, встановлення особливостей взаємозв'язків між спадковими змінними (генетикою та епігенетикою) і впливом травми має вирішальне значення для розуміння ризику ПТСР і прогнозування тактики лікування. Важливо ретельно оцінити особливості впливу травми на експресію генів, нейронну пластичність ЦНС, ремоделювання ланцюгів і нейротрофічні фактори. Майбутні дослідження повинні бути зосереджені на характеристиці протеомних і транскриптомних порушень при ПТСР, з інтеграцією геномних і епігеномних досліджень, що дозволить отримати нові знання і розробити надійні біомаркери [104].

Продемонстровано, що поправка на депресію та інші психіатричні діагнози не зменшує значущість взаємозв'язків між ПТСР і ССЗ. Це є найпереконливішим доказом того, що зв'язок ПТСР

із ССЗ не залежить від загального дистресу [105]. Однак, попри встановлений зв'язок між МС та психічними розладами, такими як шизофренія, депресія та біполярні розлади, мало досліджень присвячено вивченню поширеності МС та його компонентів серед пацієнтів із ПТСР [5]. Зокрема, результати одного із метааналізів продемонстрували, що в пацієнтів із ПТСР спостерігається підвищений ризик розвитку МС порівняно із загальною популяцією (OR=1,37, 95% CI=1,03-1,82) [37]. Проте, наразі недостатньо інформації про поширеність МС та його складових, зокрема, центрального ожиріння, АГ, рівнів холестерину ліпопротеїнів високої щільності, тригліцеридів та гіперглікемії у хворих із ПТСР.

Важливо зрозуміти, чи однаковий профіль небезпеки розвитку МС у пацієнтів із ПТСР залежно від статі, віку та тяжкості депресії. Мета виявити групи високого ризику, які потребують першочергового скринінгу та лікування [5]. Необхідно дослідити, чи відрізняється поширеність МС у хворих із ПТСР залежно від умов лікування (стаціонарне, амбулаторне) і груп населення (зокрема, ветеранів і учасників бойових дій), а також у пацієнтів, що вживають/не вживають нейролептичні препарати, нормотиміки або антидепресанти. Необхідно встановити, якою мірою травматичний досвід, пов'язаний із фізичною травмою, може пом'якшити зв'язок між ПТСР та МС, особливо щодо порушеної функції ендокринних органів.

Оскільки антипсихотичні засоби все частіше використовуються для лікування ПТСР [32], необхідно з'ясувати основні механізми розвитку метаболічних порушень після початку фармакотерапії. Ймовірно, що кумулятивний довготривалий вплив «поганої» поведінки дозволяє віднести пацієнтів із ПТСР до групи найбільшого ризику ССЗ, більше, ніж психіатричний діагноз як такий. Крім того, хворі з ПТСР більш схильні до нездорового способу життя, ніж населення в цілому, зокрема, до порушень дієти, малорухливого способу життя, паління, зловживання алкоголем і наркотичними речовинами, що робить їх більш схильними до ризику розвитку метаболічних розладів і ССЗ [106]. Таким чином, існує нагальна необхідність мультидисциплінарного підходу до оцінки пацієнтів із ПТСР, який охоплює як фізичне, так і психічне здоров'я.

Отже, ПТСР і МС можуть мати схожі біологічні механізми, що лежать в їх основі. Ймовірно,

Огляди

що зміни запальної та нейроендокринної систем пов'язані з ПТСР, однак особливості цих зв'язків залишаються невідомими. Правдоподібною є гіпотеза, що дисфункціональна індивідуальна адаптація до стресу може підвищувати вразливість до метаболічних дисфункцій, які, своєю чергою, здатні сприяти виникненню психопатологічних змін у посттравматичний період. Підхід до ПТСР і МС як до системних станів, що включають дисфункцію ГГВ, ХЗНІ, інші метаболічні порушення і зміни ВНС, а також значний психологічний тягар, має важливі наслідки з точки зору особливостей медичних проблем та прогнозу захворювання. Необхідні подальші дослідження для вивчення внеску нейроендокринної та імуні-метаболічної систем у розвиток ПТСР і МС.

Список використаної літератури

1. Agorastos A, Mansueto AC, Hager T, Pappi E, Gardikioti A, Stiedl O. Heart rate variability as a translational dynamic biomarker of altered autonomic function in health and psychiatric disease. *Biomedicines*. 2023 May 30;11(6):1591. doi: 10.3390/biomedicines11061591.
2. Sinha RP (ed.). *Circadian rhythms and their importance*. New York: Nova Science Publishers; 2022. 355 p. doi: 10.52305/GXME8274.
3. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-22. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9.
4. Ionescu DF, Rosenbaum JF, Alpert JE. Pharmacological approaches to the challenge of treatment-resistant depression. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Jun;17(2):111-26. doi: 10.31887/DCNS.2015.17.2/dionescu.
5. Rosenbaum S, Stubbs B, Ward PB, Steel Z, Lederman O, Vancampfort D. The prevalence and risk of metabolic syndrome and its components among people with posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Metabolism*. 2015 Aug;64(8):926-33. doi: 10.1016/j.metabol.2015.04.009.
6. Dorflinger LM, Masheb RM. PTSD is associated with emotional eating among veterans seeking treatment for overweight/obesity. *Eat Behav*. 2018 Dec;31:8-11. doi: 10.1016/j.eatbeh.2018.07.005.
7. Xiong J, Lipsitz O, Nasri F, Lui LMW, Gill H, Phan L, et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord*. 2020 Dec 1;277:55-64. doi:10.1016/j.jad.2020.08.001.
8. O'Donnell CJ, Schwartz Longacre L, Cohen BE, Fayad ZA, Gillespie CF, Liberzon I, et al. Posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease: state of the science, knowledge gaps, and research opportunities. *JAMA Cardiol*. 2021 Oct 1;6(10):1207-16. doi:10.1001/jamacardio.2021.2530.
9. Song H, Fang F, Arnberg FK, Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Almqvist C, et al. Stress related disorders and risk of cardiovascular disease: population based, sibling controlled cohort study *BMJ*. 2019 Apr 10;365:l1255. doi:10.1136/bmj.l1255.
10. Ebrahimi R, Lynch KE, Beckham JC, Dennis PA, Viernes B, Tseng CH, et al. Association of posttraumatic stress disorder and incident ischemic heart disease in women veterans. *JAMA Cardiol*. 2021 Jun 1;6(6):642-51. doi: 10.1001/jamacardio.2021.0227.
11. Roy SS, Foraker RE, Girton RA, Mansfield AJ. Posttraumatic stress disorder and incident heart failure among a community-based sample of US veterans. *Am J Public Health*. 2015 Apr;105(4):757-63. doi:10.2105/AJPH.2014.302342.
12. Tian Y, Ullah H, Gu J, Li K. Immune-metabolic mechanisms of post-traumatic stress disorder and atherosclerosis. *Front Physiol*. 2023 Feb 8;14:1123692. doi:10.3389/fphys.2023.1123692.
13. Wilson MA, Liberzon I, Lindsey ML, Lokshina Y, Risbrough VB, Sah R, et al. Common pathways and communication between the brain and heart: connecting post-traumatic stress disorder and heart failure. *Stress*. 2019 Sep;22(5):530-47. doi:10.1080/10253890.2019.1621283.
14. Vancampfort D, Rosenbaum S, Ward PB, Steel Z, Lederman O, Lamwaka AV, et al. Type 2 diabetes among people with posttraumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Psychosom Med*. 2016 May;78(4):465-73. doi:10.1097/PSY.0000000000000297.
15. Edmondson D, von Känel R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Lancet Psychiatry*. 2017 Apr;4(4):320-29. doi:10.1016/S2215-0366(16)30377-7.
16. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*. 5th ed. Arlington: American Psychiatric Pub; 2013. 280 p. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
17. Shahmiri Barzoki H, Ebrahimi M, Khoshdel A, Noorbala AA, Rahnejat AM, Avarzamani L, et al. Studying the prevalence of PTSD in veterans, combatants and freed soldiers of Iran-Iraq War: A systematic and meta-analysis review. *Psychol Health Med*. 2023 Mar;28(3):812-8. doi:10.1080/13548506.2021.1981408.
18. Nilaweera D, Phyto AZZ, Teshale AB, Htun HL, Wrigglesworth J, Gurvich C, et al. Lifetime posttraumatic stress disorder as a predictor of mortality: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2023 Apr 10;23(1):229. doi: 10.1186/s12888-023-04716-w.
19. Hoerster KD, Campbell S, Dolan M, Stappenbeck CA, Yard S, Simpson T, et al. PTSD is associated with poor health behavior and greater Body Mass Index through depression, increasing cardiovascular disease and diabetes risk among U.S. veterans. *Prev Med Rep*. 2019 Jun 28;15:100930. doi: 10.1016/j.pmedr.2019.100930.
20. Ahmadi N, Hajsadeghi F, Nabavi V, Olango G, Molla M, Budoff M, et al. The long-term clinical outcome of posttraumatic stress disorder with impaired coronary distensibility. *Psychosom Med*. 2018 Apr;80(3):294-300. doi: 10.1097/PSY.0000000000000565.
21. Kirkpatrick HA, Heller GM. Post-traumatic stress disorder: theory and treatment update. *Int J Psychiatry Med*. 2014 Jul 9;47(4):337-46. doi:10.2190/PM.47.4.h.
22. Bryant-Genevier J, Rao CY, Lopes-Cardozo B, Kone A, Rose C, Thomas I, et al. Symptoms of depression, anxiety, post-traumatic stress disorder, and suicidal ideation among state, tribal, local, and territorial public health workers during the COVID-19 pandemic-United States, March-April 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021 Jul 2;70(26):947-52. doi: 10.15585/mmwr.mm7026e1.
23. Benchuk V, Trofymovych V. Evolution moods of Donetsk residents on the temporally occupied territory. *East Eur Hist Bull*. 2022 Jun 27;23:171-80. doi: 10.24919/2519-058X.23.258962.
24. Serhiyenko V, Holzmann K, Holota S, Derkach Z, Nersisyan A, Melnyk S, et al. An exploratory study of physiological and biochemical parameters to identify simple, robust, and relevant biomarkers for therapeutic interventions for PTSD: study rationale, key elements of design and a context of war in Ukraine. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci*. 2022 Aug 17;69(2):1-12. doi: 10.25040/ntsh2022.02.14.
25. Vallejo-Martín M, Sánchez Sancha A, Canto JM. Refugee women with a history of trauma: gender vulnerability in relation to post-traumatic stress disorder. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 30;18(9):4806. doi: 10.3390/ijerph18094806.
26. Hoppen TH, Priebe S, Vetter I, Morina N. Global burden of post-traumatic stress disorder and major depression in countries affected by war between 1989 and 2019: a systematic review

- and meta-analysis. *BMJ Glob Health*. 2021 Jul;6(7):e006303. doi:10.1136/bmjgh-2021-006303.
27. Bookwalter DB, Roenfeldt KA, LeardMann CA, Kong SY, Riddle MS, Rull RP. Posttraumatic stress disorder and risk of selected autoimmune diseases among US military personnel. *BMC Psychiatry*. 2020 Jan 15;20(1):23. doi: 10.1186/s12888-020-2432-9.
 28. Buta E, Masheb R, Georgiueva R, Bathulapalli H, Brandt CA, Goulet JL. Posttraumatic stress disorder diagnosis and gender are associated with accelerated weight gain trajectories in veterans during the post-deployment period. *Eat Behav*. 2018 Apr;29:8-13. doi: 10.1016/j.eatbeh.2018.01.002.
 29. Lihua M, Tao Z, Hongbin M, Hui W, Caihong J, Xiaolian J. Metabolic syndrome risk in relation to posttraumatic stress disorder among trauma-exposed civilians in Gansu Province, China. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(1):e18614. doi: 10.1097/MD.00000000000018614.
 30. Kibler JL, Ma M, Tursich M, Malcolm L, Llabre MM, Greenbarg R, et al. Cardiovascular risks in relation to posttraumatic stress severity among young trauma-exposed women. *J Affect Disord*. 2018 Dec 1;241:147-53. doi: 10.1016/j.jad.2018.08.007.
 31. Roberts AL, Agnew-Blais JC, Spiegelman D, Kubzansky LD, Mason SM, Galea S, et al. Posttraumatic stress disorder and incidence of type 2 diabetes mellitus in a sample of women: a 22-year longitudinal study. *JAMA Psychiatry*. 2015 Mar;72(3):203-10. doi:10.1001/jamapsychiatry.2014.2632.
 32. Bartoli F, Crocamo 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.
 33. Wang Z, Caughron B, Young MRI. Posttraumatic stress disorder: An immunological disorder? *Front Psychiatry*. 2017 Nov 6;8:222. doi: 10.3389/fpsy.2017.00222.
 34. Rodriguez-Saldana J, editor. The diabetes textbook: clinical principles, patient management and public health issues. Second edition. Basel: Springer; 2023. 1189 p.
 35. Yaturu S. Prediabetes progression to diabetes among veterans with post traumatic stress disorder. *JDM*. 2022 Feb;12(1):28-34. 10.4236/jdm.2022.121004.
 36. Scherrer JE, Salas J, Norman SB, Schnurr PP, Chard KM, Tuerk P, et al. Association between clinically meaningful posttraumatic stress disorder improvement and risk of type 2 diabetes. *JAMA Psychiatry*. 2019 Nov 1;76(11):1159-66. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.2096.
 37. Bartoli F, Crocamo C, Alamia A, Amidani F, Paggi E, Pini E, et al. Posttraumatic stress disorder and risk of obesity: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2015 Oct;76(10):e1253-61. doi: 10.4088/JCP.14r09199.
 38. Aaseth 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.
 39. 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):254-70. doi:10.1038/npp.2016.146.
 40. Luckhoff HK, du Plessis S, Leigh van den H, Emsley R, Seedat S. Independent effects of posttraumatic stress disorder diagnosis and metabolic syndrome status on prefrontal cortical thickness and subcortical gray matter volumes. *Dialogues Clin Neurosci*. 2023 Dec;25(1):64-74. doi: 10.1088/19585969.2023.2237525.
 41. Wolf EJ, Sadeh N, Leritz EC, Logue MW, Stoop TB, McGlinchey R, et al. Post-traumatic stress disorder as a catalyst for the association between metabolic syndrome and reduced cortical thickness. *Biol Psychiatry* 2016 Sep;80:363-71. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.11.023.
 42. Green E, Fairchild JK, Kinoshita LM, Noda A, Yesavage J. Effects of posttraumatic stress disorder and metabolic syndrome on cognitive aging in veterans. *Gerontologist*. 2016 Feb;56(1):72-81. doi:10.1093/geront/gnv040.
 43. van den Berk-Clark C, Secrest S, Walls J, Hallberg E, Lustman PJ, Scheider FD, et al. Association between posttraumatic stress disorder and lack of exercise, poor diet, obesity, and co-occurring smoking: A systematic review and meta-analysis. *Health Psychol*. 2018 May;37(5):407-16. doi:10.1037/hea0000593.
 44. Yadav RL, Yadav PK, Yadav LK, Agrawal K, Sah SK, Islam MN. Association between obesity and heart rate variability indices: an intuition toward cardiac autonomic alteration - a risk of CVD. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017 Feb 17;10:57-64. doi:10.2147/DMSO.S123935.
 45. Gafoor R, Booth HP, Gulliford MC. Antidepressant utilisation and incidence of weight gain during 10 years' follow-up: population based cohort study. *BMJ*. 2018 May 23;361:k1951. doi:10.1136/bmj.k1951.
 46. Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019 Apr;73(4):143-53. doi:10.1111/pcn.12820.
 47. Lindqvist D, Dhabhar FS, Mellon SH, Yehuda R, Grenon SM, Flory JD, et al. Increased pro-inflammatory milieu in combat related PTSD - A new cohort replication study. *Brain Behav Immun*. 2017 Jan;59:260-4. doi:10.1016/j.bbi.2016.09.012.
 48. Maguire DG, Ruddock MW, Milanak ME, Moore T, Cobice D, Armour C. Sleep, a governor of morbidity in PTSD: A systematic review of biological markers in PTSD-related sleep disturbances. *Nat Sci Sleep*. 2020 Jul 31;12:545-62. doi: 10.2147/NSS.S260734.
 49. Van Drunen R, Eckel-Mahan K. Circadian rhythms of the hypothalamus: from function to physiology. *Clocks Sleep*. 2021 Feb 25;3(1):189-226. doi: 10.3390/clockssleep3010012.
 50. Nicolaidis NC, Charmandari E. Novel insights into the molecular mechanisms underlying generalized glucocorticoid resistance and hypersensitivity syndromes. *Hormones (Athens)*. 2017 Apr;16(2):124-38. doi:10.14310/horm.2002.1728.
 51. Somvanshi PR, Mellon SH, Flory JD, Abu-Amara D, Wolkowitz OM, Yehuda R, et al. PTSD Systems Biology Consortium. Mechanistic inferences on metabolic dysfunction in posttraumatic stress disorder from an integrated model and multiomic analysis: role of glucocorticoid receptor sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019 Nov 1;317(5):E879-98. doi: 10.1152/ajpendo.00065.2019.
 52. Lee RA, Harris CA, Wang JC. Glucocorticoid receptor and adipocyte biology. *Nucl Receptor Res*. 2018 Sep 28;5:101373. doi:10.32527/2018/101373.
 53. Dunlop BW, Wong A. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Mar 8;89:361-79. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.10.010.
 54. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun;69(Suppl 1):S4-9. doi:10.1093/gerona/glu057.
 55. Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, et al. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry*. 2015 Nov;2(11):1002-12. doi:10.1016/S2215-0366(15)00309-0.
 56. Mellon SH, Bersani FS, Lindqvist D, Hammamieh R, Donohue D, Dean K, et al. Metabolomic analysis of male combat veterans with post traumatic stress disorder. *PLoS One*. 2019 Mar 14;14(3):e0213839. doi:10.1371/journal.pone.0213839.
 57. Preston G, Kirdar F, Kozicz T. The role of suboptimal mitochondrial function in vulnerability to post-traumatic stress disorder. *J Inherit Metab Dis*. 2018 Jul;41(4):585-96. doi:10.1007/s10545-018-0168-1.
 58. Doan SN, Patel SK, Xie B, Nelson RA, Yee LD. Disrupting the mood and obesity cycle: the potential role of metformin. *Obesities*. 2023 Feb 27;3(1):59-75. doi.org/10.3390/obesities3010006.
 59. Farr OM, Ko BJ, Joung KE, Zaichenko L, Usher N, Tsoukas M, et al. Posttraumatic stress disorder, alone or additively with early life adversity, is associated with obesity and cardiometabolic risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015 May;25(5):479-88. doi: 10.1016/j.numecd.2015.01.007.
 60. McEwen BS, Karatsoreos IN. Sleep deprivation and circadian disruption: stress, allostasis, and allostatic Load. *Sleep Med Clin*. 2015 Mar;10(1):1-10. doi: 10.1016/j.jsmc.2014.11.007.
 61. Cui H, López M, Rahmouni K. The cellular and molecular bases of leptin and ghrelin resistance in obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2017 Jun;13(6):338-51. doi: 10.1038/nrendo.2016.222.

Огляди

62. Martelli D, Brooks VL. Leptin Increases: Physiological roles in the control of sympathetic nerve activity, energy balance, and the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 31;24(3):2684. doi:10.3390/ijms24032684.
63. Kettner NM, Mayo SA, Hua J, Lee C, Moore DD, Fu L. Circadian dysfunction induces leptin resistance in mice. *Cell Metab.* 2015 Sep 1;22(3):448-59. doi: 10.1016/j.cmet.2015.06.005.
64. Partsernyak AS, Polyakova VO, Trufanov AG, Medvedev DS, Trotsyuk DV, Markin K, et al. Melatonin: manager of psychosomatic and metabolic disorders in polymorbid cardiovascular pathology. *Front Neurosci.* 2022 Sep 28;16:989497. doi: 10.3389/fnins.2022.989497.
65. Civelek E, Ozturk Civelek D, Akyel YK, Kaleli Durman D, Okyar A. Circadian dysfunction in adipose tissue: chronotherapy in metabolic diseases. *Biology (Basel).* 2023 Aug 2;12(8):1077. doi: 10.3390/biology12081077.
66. Besharse JC, McMahon DG. The retina and other light-sensitive ocular clocks. *J Biol Rhythms.* 2016 Jun;31(3):223-43. doi: 10.1177/0748730416642657.
67. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2015 Mar;38(3):529-37. doi:10.2337/dc14-2073.
68. Poggiogalle E, Jamshed H, Peterson CM. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism.* 2018 Jul;84:11-27. doi:10.1016/j.metabol.2017.11.017.
69. Allada R, Bass J. Circadian mechanisms in medicine. *N Engl J Med.* 2021 Feb 11;384(6):550-61. doi: 10.1056/NEJMr1802337.
70. Ge F, Yuan M, Li Y, Zhang W. Posttraumatic stress disorder and alterations in resting heart rate variability: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Investig.* 2020 Jan;17(1):9-20. doi: 10.30773/pi.2019.0112.
71. Cheng ZJ, Wang R, Chen QH. Autonomic regulation of the cardiovascular system: diseases, treatments, and novel approaches. *Neurosci Bull.* 2019 Feb;35(1):1-3. doi: 10.1007/s12264-019-00337-0.
72. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of heart rate variability metrics and norms. *Front Public Health.* 2017 Sep 28;5:258. doi: 10.3389/fpubh.2017.00258.
73. Murison R. The neurobiology of stress. In: al'Absi M, Flaten MA (eds.). *The neuroscience of pain, stress, and emotion: psychological and clinical implications.* Chapter 2. Amsterdam: Elsevier Academic Press; 2016. p. 29-49. doi: 10.1016/B978-0-12-800538-5.00002-9.
74. Laborde S, Mosley E, Thayer JF. Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research – recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. *Front Psychol.* 2017 Feb 20;8:213. doi:10.3389/fpsyg.2017.00213.
75. Schneider M, Scherdtfefer A. Autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder indexed by heart rate variability: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2020 Sep;50(12):1937-48. doi: 10.1017/S003329172000207X.
76. McCraty R, Shaffer F. Heart rate variability: new perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. *Glob Adv Health Med.* 2015 Jan;4(1):46-61. doi: 10.7453/gahmj.2014.073.
77. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Front Cardiovasc Med.* 2018 Sep 28;5:135. doi: 10.3389/fcvm.2018.00135.
78. Jarczok MN, Buckley T, Balint EM. Commentary on «Heart rate variability and risk of all-cause death and cardiovascular events in patients with cardiovascular disease: a meta-analysis of cohort studies». *Biol Res Nurs.* 2020 Jul;22(3):418-20. doi: 10.1177/1099800420909420.
79. Woodward SH. Autonomic regulation during sleep in PTSD. *Neurobiol Stress.* 2022 Sep 6;21:100483. doi: 10.1016/j.ynstr.2022.100483.
80. Waseem R, Hussein MIH, Salih TSM, Ahmed SMG. Pharmacology of the autonomic nervous system. In: Hernández-Aguilar M.E., Aranda-Abreu G.E. (eds.). *Topics in autonomic nervous system.* Chapter 2. London: IntechOpen; 2023. p.22-40. doi: 10.5772/intechopen.113006.
81. Minassian A, Maihofer AX, Baker DG, Nievergelt CM, Geyer MA, Risbrough VB, et al. Association of predeployment heart rate variability with risk of postdeployment posttraumatic stress disorder in active-duty marines. *JAMA Psychiatry.* 2015 Oct;72(10):979-86. doi:10.1001/jamapsychiatry.2015.0922.
82. Dennis PA, Dedert EA, Van Voorhees EE, Watkins LL, Hayano J, Calhoun PS, et al. Examining the crux of autonomic dysfunction in posttraumatic stress disorder: whether chronic or situational distress underlies elevated heart rate and attenuated heart rate variability. *Psychosom Med.* 2016 Sep;78(7):805-9. doi: 10.1097/PSY.0000000000000326.
83. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. *Endocr Regul.* 2022 Oct 20;56(4):284-94. doi: 10.2478/enr-2022-0031.
84. Ernst G. Heart-rate variability-more than heart beats? *Front Public Health.* 2017 Sep 11;5:240. doi:10.3389/fpubh.2017.00240.
85. Ziegler D, Porta M, Papanas N, Mota M, Jermendy G, Beltramo E, et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rev.* 2022 Apr 6;18(4):e250821195830. doi:10.2174/1871527320666210825112240.
86. Ho YWB, Bressington D, Tsang MY, Pang HH, Li Y, Wong WK. Can heart rate variability be a bio-index of hope? A pilot study. *Front Psychiatry.* 2023 Mar 21;14:1119925. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1119925.
87. Draghici AE, Taylor JA. The physiological basis and measurement of heart rate variability in humans. *J Physiol Anthropol.* 2016 Sep 28;35(1):22. doi: 10.1186/s40101-016-0113-7.
88. Campbell AA, Wisco BE, Silvia PJ, Gay NG. Resting respiratory sinus arrhythmia and posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Biol Psychol.* 2019 May;144:125-35. doi: 10.1016/j.biopsycho.2019.02.005.
89. Zeng J, Meng J, Wang C, Leng W, Zhong X, Gong A, et al. High vagally mediated resting-state heart rate variability is associated with superior working memory function. *Front Neurosci.* 2023 Feb 20;17:1119405. doi: 10.3389/fnins.2023.1119405.
90. Kobayashi I, Lavela J, Mellman TA. Nocturnal autonomic balance and sleep in PTSD and resilience. *J Trauma Stress.* 2014 Dec;27(6):712-6. doi: 10.1002/jts.21973.
91. Serhiyenko V, Serhiyenko A, Segin V, Serhiyenko L. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus.* 2022 Feb 17;6:11. doi: 10.20517/2574-1209.2021.83.
92. Inslicht SS, Rao MN, Richards A, O'Donovan A, Gibson CJ, Baum T, et al. Sleep and hypothalamic pituitary adrenal axis responses to metyrapone in posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology.* 2018 Feb;88:136-43. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.12.002.
93. Burg MM, Soufer R. Post-traumatic stress disorder and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2016 Oct;18(10):94. doi: 10.1007/s11886-016-0770-5.
94. Muscatell KA, Dedovic K, Slavich GM, Jarcho MR, Breen EC, Bower JE, et al. Greater amygdala activity and dorsomedial prefrontal-amygdala coupling are associated with enhanced inflammatory responses to stress. *Brain Behav Immun.* 2015 Jan;43:46-53. doi:10.1016/j.bbi.2014.06.201.
95. Sakaki M, Yoo HJ, Nga L, Lee TH, Thayer JF, Mather M. Heart rate variability is associated with amygdala functional connectivity with MPFC across younger and older adults. *Neuroimage.* 2016 Oct 1;139:44-52. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.076.
96. Soder HE, Wardle MC, Schmitz JM, Lane SD, Green C, Vujanovic AA. Baseline resting heart rate variability predicts post-traumatic stress disorder treatment outcomes in adults with co-occurring substance use disorders and post-traumatic stress. *Psychophysiology.* 2019 Aug;56(8):e13377. doi: 10.1111/psyp.13377.
97. Williams DP, Cash C, Rankin C, Bernardi A, Koenig J, Thayer JF. Resting heart rate variability predicts self-reported difficulties in emotion regulation: a focus on different facets of emotion regulation. *Front Psychol.* 2015 Mar 10;6:261. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00261.
98. Solinsky R, Vivodtzev I, Hamner JW, Taylor JA. The effect of heart rate variability on blood pressure is augmented in spinal cord injury and is unaltered by exercise training. *Clin Auton Res.* 2021 Apr;31(2):293-301. doi:10.1007/s10286-020-00677-2.

99. Buker DB, Oyarce CC, Plaza RS. Effects of spinal cord injury in heart rate variability after acute and chronic exercise: A systematic review. *Top Spinal Cord Inj Rehabil.* 2018 Spring;24(2):167-76. doi: 10.1310/sci17-00028.
100. Maqsood R, Khattab A, Bennett AN, Boos CJ. Association between non-acute traumatic injury (TI) and heart rate variability (HRV) in adults: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2023 Jan 23;18(1):e0280718. doi: 10.1371/journal.pone.0280718.
101. Bennett AN, Dyball DM, Boos CJ, Fear NT, Schofield S, Bull AMJ, et al.; ADVANCE study. Study protocol for a prospective, longitudinal cohort study investigating the medical and psychosocial outcomes of UK combat casualties from the Afghanistan war: the ADVANCE Study. *BMJ Open.* 2020 Oct 30;10(10):e037850. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037850.
102. Florez-Perdomo WA, García-Ballestas E, Moscote-Salazar LR, Konar SK, Raj S, Chouksey P, et al. Heart rate variability as a predictor of mortality in traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. *World Neurosurg.* 2021 Apr;148:80-9. doi:10.1016/j.wneu.2020.12.132.
103. Rombold-Bruehl F, Otte C, Renneberg B, Schmied A, Zimmermann-Viehoff F, Wingenfeld K, et al. Lower heart rate variability at baseline is associated with more consecutive intrusive memories in an experimental distressing film paradigm. *World J Biol Psychiatry.* 2019 Oct;20(8):662-7. doi: 10.1080/15622975.2017.1372628.
104. Al Jowfi GI, Ahmed ZT, Reijnders RA, de Nijs L, Eijssen LMT. To predict, prevent, and manage post-traumatic stress disorder (PTSD): A review of pathophysiology, treatment, and biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 9;24(6):5238. doi: 10.3390/ijms24065238.
105. Vaccarino V, Goldberg J, Rooks C, Shah AJ, Veledar E, Faber TL, et al. Post-traumatic stress disorder and incidence of coronary heart disease: a twin study. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Sep 10;62(11):970-8. doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.085.
106. Voorendonk EM, Sanches SA, Tollenaar MS, Hoogendoorn EA, de Jongh A, van Minnen A. Adding physical activity to intensive trauma-focused treatment for post-traumatic stress disorder: results of a randomized controlled trial. *Front Psychol.* 2023 Jul 20;14:1215250. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1215250.

Список скорочень

АГ – артеріальна гіпертензія
ВНС – вегетативна нервова система
ВРС – варіативність ритму серця
ГПВ – гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова вісь
ГР – глюкокортикоїдні рецептори
ДСА – дихальна синусова аритмія
ІЛ – інтерлейкін
ІР – інсулінова резистентність
МС – метаболічний синдром
ПНС – парасимпатична нервова система
ПТСР – посттравматичний стресовий розлад
СНС – симпатична нервова система
ССЗ – серцево-судинні захворювання
ТХ – травматична хвороба
ФНП-α – фактор некрозу пухлини-α
ХЗНІ – хронічне запалення низької інтенсивності
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
ЦНС – центральна нервова система
ЧСС – частота скорочень серця
СІ – довірчий інтервал
HF – високочастотна компонента спектра ВРС
LF – низькочастотна компонента спектра ВРС
OR – відношення шансів
RMSSD – корінь квадратний з суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів

Post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, and the autonomic nervous system

V.A. Serhiyenko, V.B. Sehin, L.M. Serhiyenko, A.A. Serhiyenko

Danylo Halatsky Lviv National Medical University

Abstract. The pathophysiological features of the relationship between post-traumatic stress disorder (PTSD) and metabolic syndrome (MetS) remain an active area of research. Exposure to traumatic life events has serious negative consequences for functioning physiological systems, including the endocrine and autonomic nervous systems (ANS). Dysregulation of the ANS may be associated with pathophysiological and psychological features of PTSD. In particular, the ANS dysfunction is observed in various psychological disorders, including PTSD. Recently, considerable attention has been paid to searching and elucidating the features of the relationship between metabolic dysfunctions and mental disorders, in particular PTSD, which may constitute a risk group for MetS. PTSD and MetS may have similar underlying biological mechanisms. It is likely that changes in the inflammatory and neuroendocrine systems are associated with PTSD. However, it is unclear whether these links are causal. In addition, the biological and behavioral mechanisms underlying these associations are not well understood. A plausible hypothesis is that dysfunctional individual adaptation to stress may increase vulnerability to metabolic dysfunctions, which, in turn, may contribute to the emergence of psychopathological changes in the post-traumatic period. The approach to PTSD and MetS as systemic conditions involving dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, chronic low-grade inflammation, insulin resistance, the sympatho-adrenal system, other metabolic disorders, and changes in the ANS, is also significant a psychological burden, that has important consequences in terms of medical problems and disease prognosis. Further research is needed to test new diagnostic methods targeting the neuroendocrine and immune-metabolic systems. This review aims to discuss the meaning and features of PTSD and MetS. Particular attention is paid to describing the current evidence from epidemiological, experimental, and clinical trials and their relationships. The issues of common pathogenetic links of PTSD and MetS are considered, in particular, the significance of dysfunctional disorders of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, chronic low-grade inflammation, insulin resistance, sympatho-adrenal system and ANS.

Keywords: post-traumatic stress disorder, metabolic syndrome, autonomic nervous system.

Для цитування: Сергієнко ВО, Сергін ВБ, Сергієнко ЛМ, Сергієнко ОО. Посттравматичний стресовий розлад, метаболічний синдром і вегетативна нервова система. *Ендокринологія.* 2023;28(4):377-392. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.377.

Огляди

Адрес для листування: Сергієнко Вікторія Олександрівна, serhiyenkov@gmail.com; Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна.

Відомості про авторів: Сергієнко Вікторія Олександрівна, д-р мед. наук, професор кафедри ендокринології, проректор з наукової роботи, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Сегін Володимир Богданович, аспірант кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0002-8046-8011; Сергієнко Людмила Михайлівна, канд. біол. наук, доцент кафедри медичної біології та генетики, ORCID: 0000-0001-9873-9847; Сергієнко Олександр Олександрович, д-р мед. наук, професор кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

Особистий внесок: Сергієнко В.О. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел і написання тексту; Сегін В.Б. – вивчення літератури, аналіз літературних джерел і написання тексту; Сергієнко Л.М. – вивчення літератури і написання тексту; Сергієнко О.О. – аналіз літературних джерел, написання та редагування тексту.

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).

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 12.11.2023 р.; перероблена 18.11.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12.2023 р.

For citation: 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.

Correspondence address: Serhiyenko Victoria Olexandrivna, serhiyenkov@gmail.com; Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Pekarka Str., 69, Lviv 79010, Ukraine.

Information about the authors: Serhiyenko Victoria Alexandrivna, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Endocrinology, Vice-rector for Scientific Research, ORCID: 0000-0002-6414-0956; Sehin Volodymyr Bogdanivich, PhD-student at the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8046-8011; Serhiyenko Ludmila Mykhaylivna, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor of the Department of Medical Biology and Genetics, ORCID: 0000-0001-9873-9847; Serhiyenko Alexandr Alekseevich, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-7519-2279.

Personal contribution: Serhiyenko V.A. study of literature on the topic, analysis of literary sources and writing a text; Sehin V.B. study of literature on the topic, analysis of literary sources and writing a text; Serhiyenko L.M. analysis of literary sources and writing a text; Serhiyenko O.O. analysis of literature sources and text editing.

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

Declaration of ethics: the authors declare no conflicts of interest or financial obligations.

Article: received November 12, 2023; revised November 18, 2023; accepted November 28, 2023; published December 30, 2023.

Клінічна значущість компонентів метаболічного синдрому в жінок фертильного віку з різними порушеннями репродуктивної функції

М.В. Власенко¹,
О.К. Крохмалюк²,
Г.В. Хмельнівська³,
К.В. Крохмалюк³

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

²КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1»

³КНП «Тульчинська центральна районна лікарня» Тульчинської міської ради

Резюме. Вступ. Метаболічний синдром (МС) є складною медико-соціальною проблемою та напругою пов'язаний з ожирінням, цукровим діабетом (ЦД), серцево-судинними захворюваннями (ССЗ), що чинять негативний вплив на фертильність жінки. **Мета.** Проаналізувати зв'язок компонентів МС з різними порушеннями репродуктивної функції жінки та патогенез їх виникнення. **Матеріал і методи.** Проведено огляд джерел літератури, проаналізовано отримані дані. **Результати.** Початкові прояви метаболічних порушень пов'язані з ожирінням чи адипозопатією. Об'єм талії (ОТ) є кращим прогностичним показником, ніж індекс маси тіла (ІМТ). Провідну роль у прогресуванні МС відіграє спосіб життя, хронічний стрес, недосипання, спадкові чинники. Інсулінорезистентність (ІР) часто спостерігається в новонароджених із малою вагою до гестаційного віку та різко посилюється при ожирінні. Низький рівень мелатоніну вночі пов'язаний із резистентністю до інсуліну, особливо в жінок із синдромом полікістозу яєчників (СПКЯ). Встановлений зворотний зв'язок між рівнем вітаміну D і ступенем ожиріння, оскільки вітамін D здатний пригнічувати процес адипогенезу. Лептин є важливим фактором, що пов'язує ожиріння, МС і ССЗ. З розвитком метаболічних та серцево-судинних ускладнень сильно корелює андройдне ожиріння. Надлишок андрогенів є індукувальним фактором гіпертрофії адипоцитів та локального запалення. СПКЯ асоційований із накопиченням вісцерального жиру, а резистентність до інсуліну в жінок стимулює секрецію андрогенів яєчниками. **Висновки.** Патологічні зміни в співвідношенні статевих гормонів можуть призвести до окремих компонентів МС. Водночас ІР є одним із факторів розвитку гінекологічної патології через прискорення статевого розвитку, вірилізацію і, як наслідок, дисфункцію яєчників, ендометрію, розвиток гестаційного ЦД. Взаємозв'язок між проявами МС, репродуктивною функцією і гінекологічною патологією жінок різного віку потребує подальшого вивчення для визначення додаткових параметрів МС, обов'язкових методів його діагностики та профілактики.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, репродуктивна функція.

Огляди

В умовах реалій сьогодення МС є однією з важливих та складних медико-соціальних проблем, що диктує нові виклики превентивної медицини в реальній клінічній практиці широкого кола спеціалістів. МС має клінічне значення, оскільки впливає на виникнення та прогресування порушень вуглеводного, ліпідного та інших видів обміну, напряду пов'язаний з ожирінням, ЦД, атеросклерозом, серцево-судинними катастрофами. Кожен із компонентів МС чинить негативний вплив на фертильність жінки, менструальний цикл, частоту ускладнень вагітності й пологів, від чого залежить здоров'я потомства.

За своєчасної діагностики та лікування перших проявів МС його розвиток може бути зворотним та неускладненим для жінок фертильного віку.

Визначення МС та його компоненти

МС (синдром Х, MetS) – це комплекс кардіо-метаболических розладів, безпосередньо пов'язаних із ризиком розвитку низки хронічних патологій [1]. Історія вивчення МС сягає початку ХХ століття, коли науковці почали звертати увагу на часте поєднання порушень вуглеводного, ліпідного та пуринового обміну з ожирінням

та артеріальною гіпертензією (АГ), висловлюючи припущення про наявність взаємозв'язку в механізмі їх виникнення [2]. До того, як Міжнародна федерація діабету (International Diabetes Federation, IDF) та Всесвітня організація охорони здоров'я (World Health Organization, WHO) дійшли спільного рішення використовувати єдиний термін «метаболический синдром», йому давали різні назви – синдром ІР-дисліпідемії, синдром агломерації атерогенних факторів, кардіоваскулярний МС – що стали відображенням його компонентів [2].

Усі чинні класифікації зведені до основних критеріїв, необхідних для встановлення факту МС: абдомінальне ожиріння, порушення вуглеводного обміну, порушення ліпідного обміну та АГ (табл.) [2].

Попри тривалі дискусії щодо встановлення порогових діагностичних значень для кожного із вищевказаних компонентів, у 2009 році представниками провідних міжнародних організацій були затверджені так звані «гармонізовані» діагностичні критерії Американської кардіологічної асоціації та Національного інституту серця, легенів і крові (American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute, АНА/ННБІ) (2009) [3]. Якщо в критеріях

Таблиця. Еволюція діагностичних компонентів МС за даними різних наукових організацій

Table. Evolution of the diagnostic components of the metabolic syndrome according to data from different scientific organizations

Організація Organization	Абдомінальне ожиріння Abdominal obesity	Глюкоза натще, ммоль/л Fasting glucose, mmol/L	Тригліцериди, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	Холестерин ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	АТ, мм рт. ст. BP, mmHg	Альбумінурія Albuminuria	Діагностика Diagnostics
1	2	3	4	5	6	7	8
ВООЗ (WHO) (1999, 2004) [4]	ІМТ >30 кг/м ² та/або ОТ/ОС: >0,9 (Ч) >0,85 (Ж)	Гіперглікемія натще, ПТГ, ЦД2 або ІР	≥1,7	<0,9 (Ч) <1,02 (Ж)	≥140 / ≥90	>20 мкг/хв або САК ≥30 мг/г	≥3 критеріїв, один з яких обов'язково гіперглікемія натще, ПТГ, ЦД2 або ІР
	BMI >30 kg/m ² and/or WC/HC: >0,9 (M) >0,85 (W)	Fasting hyperglycemia, IGT, DMT2 or IR		<0,9 (M) <1,02 (W)		>20 µg/min or ACRU ≥30 mg/g	≥3 criteria, one of which must be fasting hyperglycemia, IGT, DMT2 or IR

Продовження таблиці

1	2	3	4	5	6	7	8
EGIR (1999) [6]	OT: ≥94 см (Ч) ≥80 см (Ж)	≥6,1 (при ви- ключенні ЦД)	≥2	<1 або за- стосування препаратів від дисліпідемії	≥140 / ≥90 або застосування гіпотензивних препаратів	–	≥3 критеріїв, один з яких обов'язково ІР або ГІ
	WC: ≥94 см (М) ≥80 см (W)	≥6,1 (with the exclusion of T2DM)		<1 or the use of drugs for dyslipidemia	≥140 / ≥90 or the use of hypotensive drugs		≥3 criteria, one of which must be IR or HI
NCEP ATP III (2005) [7]	OT: ≥102 см (Ч) ≥88 см (Ж)	≥5,6	≥1,7	<1,03 (Ч) <1,29 (Ж)	≥130/ ≥85	–	≥3 критеріїв
	WC: ≥102 см (М) ≥88 см (W)			<1,03 (М) <1,29 (W)			≥3 criteria
IDF (2005) [5]	OT: ≥94 см (Ч) ≥80 см (Ж) (для європейської популяції)	≥5,6	≥1,7	<1,03 (Ч) <1,29 (Ж)	≥130/ ≥85	–	≥3 критеріїв, один з яких обов'язково абдомінальне ожиріння
	WC: ≥94 см (М) ≥80 см (W) (for the European population)			<1,03 (М) <1,29 (W)			≥3 criteria, one of which must be abdominal obesity
AHA/NHLBI (2009) [3]	OT: ≥94 см (Ч) ≥80 см (Ж) (для європейської популяції)	≥5,6	≥1,7	<1,0 (Ч) <1,3 (Ж)	≥130/ ≥85	–	≥3 критеріїв
	WC: ≥94 см (М) ≥80 см (W) (for the European population)			<1,0 (М) <1,3 (W)			≥3 criteria

Примітка: AHA/NHLBI – Американська асоціація серця / Національний інститут серця, легенів і крові; IDF – Міжнародна діабетична федерація; EGIR – Європейська група з вивчення резистентності до інсуліну; NCEP ATP III – Національна освітня програма щодо високого рівня холестерину (лікування дорослих, панель III); AT – артеріальний тиск, ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я, ГІ – гіперінсулінемія, ОС – об'єм стегон, ПТГ – порушення толерантності до глюкози, САК – співвідношення альбумін/креатинін.

Note: AHA/NHLBI – American Heart Association / National Heart, Lung, and Blood Institute; IDF – International Diabetes Federation; EGIR – European Group for the Study of Insulin Resistance; NCEP ATP III – Adult Treatment Panel III of National Cholesterol Education Program; ACRU – albumin to creatinine ratio, BMI – body mass index, BP – blood pressure, IGT – impaired glucose tolerance, T2DM – type 2 diabetes mellitus, IR – insulin resistance, HI – hyperinsulinemia, HC – hip circumference, WC – waist circumference, WHO – World Health Organization.

Огляди

ВООЗ 2004 року обов'язковим компонентом МС була ІР (порушення глікемії натще, порушення толерантності до вуглеводів або ЦД2) [4], у критеріях IDF 2005 року – абдомінальне ожиріння (ОТ >94 см у чоловіків і >80 см у жінок європейської популяції) [5], то серед гармонізованих критеріїв АНА/NHBLI 2009 року не відзначалося обов'язкових.

Відповідно до АНА/NHBLI (2009) МС може бути діагностований в осіб без ожиріння, що дозволяє розширити коло діагностичного пошуку, проте ОТ залишається важливим показником у первинному обстеженні пацієнта. Рівень інсуліну в крові наразі не входить до п'яти основних критеріїв, оскільки його вимірювання для широкомасштабного скринінгу є громіздким. Натомість використовують показник ОТ, який, як доведено, сильно корелює з наявністю ІР [6]. Пізніше кілька досліджень продемонстрували, що співвідношення ОТ до зросту є кращим показником, ніж ОТ окремо [7].

На передній план виступає поняття дисфункції жирової тканини (ЖТ), або адипозопатії, що може мати місце при нормальних показниках ІМТ та ОТ, але є важливим етіопатогенетичним чинником метаболічних порушень. Враховуючи, що ЖТ у жіночому організмі відіграє важливу роль у перетворенні статевих гормонів, можна припустити, що компоненти МС мають вагомe значення у виникненні порушень менструального циклу і гінекологічних захворювань та зниженні фертильності в жінок репродуктивного віку.

Епідеміологія, етіопатогенез та епігенетика МС

Поширеність МС серед дітей, підлітків та жінок репродуктивного віку невинно зростає і коливається від 15 до 30% залежно від регіону світу [1, 8, 9]. За даними J.X. Moore і співавт. (2017 р.) більше третини всіх дорослих відповідають критеріям МС, при чому як серед осіб з ожирінням, так і без нього. Розповсюдженість МС оцінюється від 26,8% до 35,5% і залежить від віку, статі, расової приналежності [10]. Компонентом МС з найбільш суттєвим зростанням протягом періоду дослідження був ОТ (серед чоловіків із 23,6% до 42,6%; серед жінок із 38,2% до 60,9%), а також низький холестерин ліпопротеїдів високої щільності (у чоловіків від 29,6% зріс до 41,7% у третьому періоді дослідження; у жінок – від 35,3% до 46,2%).

Тривалий час вважалося, що на МС страждають переважно люди старшого та похилого віку, а також більшою мірою чоловіки, ніж жінки. Проте впродовж останніх років чітко формується тенденція до омолодження даної проблеми. Метааналіз P.V. Nolan та співавт. (2017 р.) показав, що частота МС у молодих дорослих осіб складає 4,8-7,8%. При цьому розповсюдженість компонентів МС у даній віковій групі розподілена таким чином: зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності (атерогенна дисліпідемія) – 26,9-41,2%, підвищення артеріального тиску – 6,8-23,6%, гіпертригліцеридемія – 8,6-15,6%, гіперглікемія натще – 2,8-15,4% [11]. Початкові прояви метаболічних порушень, у першу чергу, пов'язані із надмірною масою тіла чи ожирінням, проявляються вже в дитячому та підлітковому віці та частіше серед жителів економічно розвинених країн та осіб з обтяженим сімейним анамнезом [12].

Таким чином, МС поширений серед молодих осіб, включаючи жінок фертильного віку та позначається на їх репродуктивній функції.

Етіологія, генетичні основи та фактори розвитку МС

Навколишнє середовище та спосіб життя, для якого характерні переїдання, гіподинамія, оцадливий генотип (сприяв виживанню предків в умовах недостатності їжі), хронічний стрес відіграють провідну роль у прогресуванні МС та його ускладнень. В останні роки до етіологічних чинників додалися контамінація штучним освітленням, розлади сну/циркадних ритмів, нестача окремих мікро- та макронутрієнтів, зміни кишкового мікробіому, вплив пренатальних факторів, поширеність екстракорпорального запліднення, можливість виношування вагітності за наявності екстрагенітальної та/чи гінекологічної патології та гормональних порушень.

Чітко прослідковується роль спадкових чинників, до яких належить характер розподілу ЖТ, схильність до адипозопатії, оцадливий генотип, конституційні особливості складу м'язових волокон та чутливість тканин до інсуліну.

У найбільшому метааналізі геномних асоціацій (genome-wide association studies, GWAS), що охоплював близько 340 000 осіб переважно європейського походження, вивчали гени, пов'язані з МС та його компонентами [13]. Маркерами

МС на генетичному рівні можуть бути декілька груп генів.

Серед тих генів, які регулюють ліпідний обмін та розвиток ожиріння виділяють *адипонектин (ADIPOQ)*; *рецептор адипонектину типу 2 (ADIPOQ2)*; *ген, що кодує аполінопротеїн А-V (APO A5)*; *мікросомальний переносник тригліцеридів жирних кислот (ATGL)*; *білок, що зв'язує жирні кислоти в клітинах кишкового тракту (FABP2)*, а також *ген передсердного натрійуретичного пептиду (ANP)* [14].

Генами ІР є *ген, що кодує рецептор, який активується проліфераторами пероксисом типу P2 (PPARG2)*; *гени, що беруть участь у транспорті інсуліну через мембрану бета-клітин підшлункової залози (ABCC8 та KCNJ11)*; *гени, які залучені до регуляції метаболізму глюкози через сигнальний канал Wnt-типу (CAPN10, TGF7L2)* [15].

Рідкісні рецесивні мутації в *генах, що кодують лептин і його рецептори – MCR3, MC4R і POMC* – були пов'язані з ожирінням і резистентністю до інсуліну [16]. Слід зазначити, що деякі локуси, пов'язані з ожирінням, мають зв'язок з іншими ознаками МС. Наприклад: *FTO, FOXO3, TMEM18, HIP1, MC4R і PRKD1* були пов'язані з гіпертригліцеридемією, нижчим рівнем холестерину ліпопротеїдів високої щільності, підвищенням інсуліну натще, підвищенням артеріального тиску та ішемічною хворобою серця [17].

Виявлена асоціація між АГ та *генами, що кодують ангіотензин (AGT), NO-синтетазу клітин ендотелію судин (NOS3)* [18]. Варіації в *генах ADIPOQ, NR3C1, FOXC2, SREBP1 і GNB3* також пов'язані з ЦД і АГ [19]. Крім того, нещодавно було встановлено, що функціональна мутація *регульованої тирозином кінази 1B з подвійною специфічністю (Dual specificity tyrosine phosphorylation regulated kinase 1B, Dyrk1B)* призводить до аутосомно-домінантного варіанту МС з раннім початком ішемічної хвороби серця. Сімейство *Dyrk* впливає на функцію підшлункової залози, розвиток скелетних м'язів та гомеостаз глюкози та інсуліну [20].

Схильність до окремих захворювань у дорослому віці є наслідком впливу різних факторів на плід під час внутрішньоутробного розвитку, пренатального періоду і раннього розвитку дитини. Стан здоров'я, особливості харчування, гінекологічний анамнез матері, перебіг вагітності та положів мають зв'язок із поширеністю МС у нащадків.

Концепція епігенетичної спадковості полягає у тому, що організм впродовж життя набуває нових ознак, які передаються в поколіннях, але не впливають на генотип. Тобто відбуваються зміни у фенотипі без змін у послідовності ДНК (генотипі) [21].

До епігенетичних чинників можна віднести характер харчування, що призводить до дефіциту вітамінів та мінералів, вплив шкідливих умов довкілля: постійні стресові ситуації, ендокринопатії та гормональні зрушення [21].

Ожиріння та ІР у матері до та під час вагітності призводять до формування ІР у плода вже на ранніх етапах розвитку, внаслідок порушення транспорту глюкози. При цьому майже 33% вагітних мають ожиріння та, ймовірно, супутню з ним ІР, що особливо характерно для жінок із СПКЯ, які за допомогою сучасних методів лікування все частіше мають змогу подолати репродуктивні розлади [22].

Обмежене харчування матері, так само як перегодовування, призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції та АГ у двох наступних поколіннях нащадків, і особливою мірою в тих, які посилено харчуються в постнатальному періоді [23]. ІР часто спостерігається в новонароджених із малою вагою до гестаційного віку та різко посилюється при ожирінні [24]. За даними проведених досліджень, у віці 50 років ризик синдрому ІР був у 10 разів вищий у людей із вагою при народженні <2500 грамів [25]. У віці 22 роки 2,3% людей, що народилися малими до гестаційного віку мали ознаки розвитку МС, а в групі людей, що народилися нормальними до гестаційного віку – лише 0,3% [26]. Відмічалася U-подібна крива співвідношення між вагою при народженні та ризиком ЦД 2-го типу (ЦД2) [27]. Тобто і мала і велика вага при народженні є фактором ризику.

Рутинна оцінка метаболічних параметрів не виправдана у всіх дітей, народжених малими до гестаційного віку. Але критерії МС мають бути оцінені в людей, народжених малими до гестаційного віку, які наразі мають зайву вагу або ожиріння.

Був зареєстрований зв'язок між малою вагою при народженні та високим ризиком ЦД2, на основі якого сформулювали гіпотезу «ощадливого фенотипу» [28]. Такий ефект доведений ще на етапі дозрівання гамет та зачаття [29]. Пренатальні впливи сприяють структурному

Огляди

пошкодженню клітин і тканин, а також зміні чутливості клітин до фізіологічних стимулів [30]. Надлишок калорій у раціоні може відігравати одну з ключових причин вісцерального ожиріння і є важливим пусковим фактором, який активує більшість шляхів МС [31]. Проте, на функцію ЖТ також можуть впливати так звані біогенні речовини, при чому вони починають діяти ще в пренатальному періоді. Це чужорідні для організму речовини, які можуть зв'язуватися з рецепторами гормонів і працювати як їх агоністи або антагоністи, таким чином впливаючи на адипогенез [32]. Їх механізми дії різноманітні: вплив на диференціацію преадипоцитів, зміна базального метаболічного статусу, накопичення тригліцеридів [33].

Одним з основних механізмів, який, очевидно, має взаємозв'язок з ожирінням та МС, є внутрішня система хронометражу [34]. Кореляція між збільшенням випадків ожиріння та розповсюдженням сучасних соціальних звичок, таких як нерегулярний графік сну, робота в нічні зміни, пізні приймання їжі, нічне освітлення, переконливо свідчить про те, що циркадна система бере участь в етіології МС. Кілька клінічних досліджень показали підвищену поширеність МС серед працівників нічних змін, підтверджуючи те, що штучне освітлення може сприяти підвищенню поширеності метаболічних розладів [35].

Недосипання та порушення циркадних ритмів може призвести до порушення синтезу мелатоніну. Розлади сну призводять до змін у функціонуванні нейроендокринної регуляторної системи, погіршують стійкість до стресу, активують прозапальні процеси та посилюють активність симпатичної нервової системи (СНС) переважно вночі. Недостатність сну підвищує ризик розвитку метаболічних розладів [36].

Низький рівень мелатоніну вночі пов'язують із метаболічними аномаліями, такими як резистентність до інсуліну. Крім того, пригнічення виділення мелатоніну вночі під дією штучного світла було пов'язано з гіпертонічною хворобою та серцево-судинними подіями [37]. Мелатонін відіграє роль у регуляції стероїдогенезу яєчників, фолікулогенезу та дозрівання ооцитів, а також захищає фолікули від окислювального стресу та атрезії, тим самим сприяючи овуляції [38]. Високий рівень мелатоніну у фолікулярній

рідині необхідний для росту фолікула, тоді як знижені концентрації можуть бути причиною ановуляції, зокрема, при СПКЯ. Встановлювали значно більшу екскрецію 6-сульфатоксимелатоніну, основного екскреторного метаболіту мелатоніну, у пацієнтів із СПКЯ [39]. Описані вищі концентрації мелатоніну в сироватці крові, пов'язані з внутрішньофолікулярним дефіцитом мелатоніну в яєчниках у пацієток із СПКЯ [40]. Високий циркулюючий рівень мелатоніну при СПКЯ може бути реакцією зворотного зв'язку на дефіцитні рівні мелатоніну в яєчнику [41]. Мелатонін може безпосередньо впливати на функцію яєчників: його рівень у фолікулах яєчників вищий відносно рівня в плазмі, він змінює стероїдогенез гранульозних клітин і функцію фолікулів.

Дослідження загальногеномних асоціацій показали, що поліморфізм *генів, які кодують рецептори мелатоніну людини (MTNR1A і MTNR1B)*, залучений до патогенезу ЦД2 [42]. Варіанти *MTNR1B (MT2)* були пов'язані з порушеннями секреції інсуліну та підвищенням рівня глюкози натще, а варіанти *MTNR1A (MT1)* – із підвищеним ризиком розвитку СПКЯ [43]. Вказували, що в пацієтки із СПКЯ спостерігають труднощі із засинанням і збереженням сну [44]. У цьому відношенні обструктивне апное уві сні є загальною ознакою в дорослих і підлітків із СПКЯ, які страждають кількома супутніми захворюваннями, такими як ІР та ожиріння [45]. Чіткий зв'язок між порушеннями сну та репродуктивною дисфункцією також був помічений і в жінок без СПКЯ: у тих, хто спить <6 годин на добу, менструальний цикл коротший або довший [46].

Лікування мелатоніном значно знизило рівні сироваткового андрогену та 17 α -гідроксипрогестерону та підвищило сироватковий рівень фолікулостимулюючого й антимюлерового гормону, майже у 95% учасників відбулися зміни в бік нормалізації менструального циклу [47].

Лікування мелатоніном покращує показники оксидативного стресу і параметрів запалення в жінок з ожирінням та полегшує прояви МС [48]. Застосування мелатоніну окремо або в комбінації з метформіном, покращує глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД2 [49].

Мелатонін, як хронобіотичний/цитопротекторний агент, займає особливе місце в профілактиці та лікуванні МС, розглядається його можлива терапевтична користь при СПКЯ [35].

Хронічний стрес і гіперактивація СНС при МС

СНС бере участь у регуляції обміну речовин, як у стані спокою, так і під час дії фізіологічних стимулів (приймання їжі, підвищення рівня інсуліну, зниження температури навколишнього середовища). Волокна СНС підшлункової залози, печінки, скелетних м'язів та ЖТ при їх активації стимулюють швидкі катаболічні реакції у вигляді глікогенолізу і ліполізу. Проте, їх відповідь на активацію залежить від стану, у якому знаходиться організм. Наприклад, при голодуванні активація симпатичних нервових волокон печінки призводить до глюконеогенезу, а в разі насиченості їжею – до швидкої продукції глюкози після їди [50]. Щодо ожиріння і МС наразі невідомо, чи є гіперактивація СНС їх причиною, чи наслідком. Активація симпатичних нервових волокон сприяє ліполізу в адипоцитах через стимуляцію β -адренергічних рецепторів, які переважають у ЖТ. У той час, як стимуляція α -адренорецепторів пригнічує ліполіз [51]. Вісцеральне ожиріння

пов'язане з вищою активністю СНС, ніж глютеофеморальне, а зменшення маси тіла сприяє зниженню активності СНС [52]. Варто зазначити, що ЖТ іннервується лише симпатичними волокнами, на відміну від інших органів, які також мають парасимпатичну іннервацію.

Лептин, рівень якого часто підвищений при МС, також сприяє підвищенню тонуусу СНС. Адреналін і норадреналін підвищують швидкість ліполізу в ЖТ, схожу дію має глюкагон, соматотропний гормон, адренкортикотропний гормон. Хронічний стрес, який є поширеним явищем у сучасних умовах життя, відіграє певну роль у гіперактивації симпатичних нервових волокон [53]. Надмірна активація СНС частіше зустрічається в осіб із МС, що підтверджується вищими рівнями норадреналіну в плазмі і метаболітів норадреналіну в сечі в осіб із МС, порівняно зі здоровими людьми [54].

Отже, хронічна активація СНС підвищує ризик ожиріння, ІР, гіперглікемії, АГ з подальшим формуванням МС (рис. 1) [51, 55].

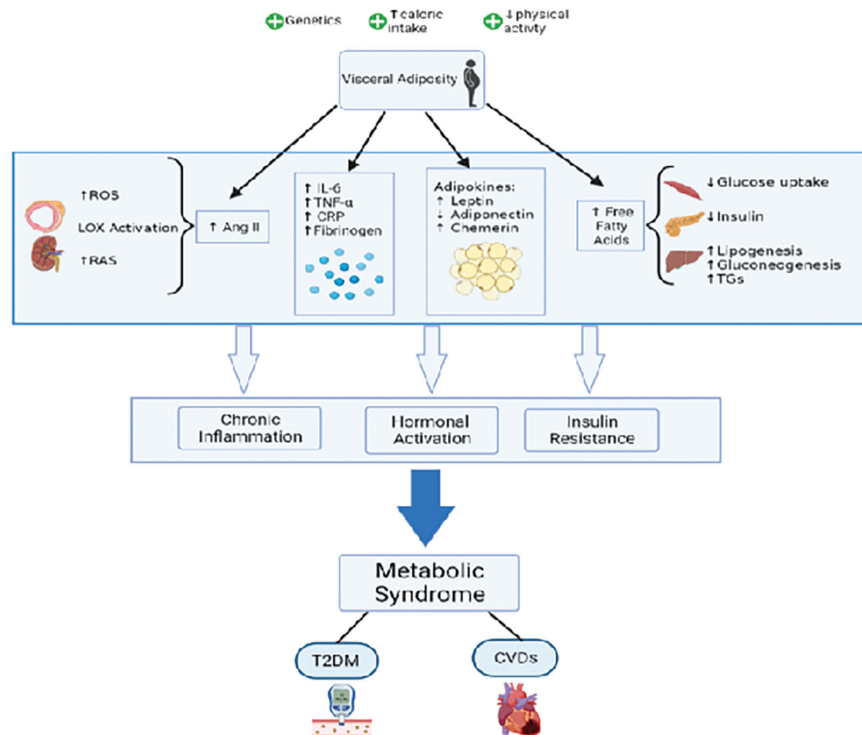


Рис. 1. Патолофізіологія МС [55].

Примітка: ROS – активні форми кисню, RAS – ренін-ангіотензинова система, Ang II – ангіотензин II, IL-6 – інтерлейкін-6, TNF- α – фактор некрозу пухлин α , CRP – C-реактивний протеїн, T2DM – ЦД2, CVDs – ССЗ.

Fig. 1. MetS pathophysiology [55].

Note: ROS – reactive oxygen species, RAS – renin angiotensin system, Ang II – angiotensin II, IL-6 – interleukin-6, TNF- α – tumor necrosis factor α , CRP – C-reactive protein, T2DM – type 2 diabetes mellitus, CVDs – cardiovascular diseases.

Огляди

Мікронутрієнти та метаболічні розлади

Останні дослідження підтвердили наявність зворотного зв'язку між рівнями циркулюючого вітаміну D і ступенем ожиріння [56]. Botella-Carretero і співавт. (2007 р.) повідомили, що 63% людей із патологічним ожирінням (ІМТ ≥ 40 кг/м²) мали МС, а дефіцит вітаміну D спостерігався у 50,7% із них [57]. Близько двох десятиліть тому дослідники повідомили, що вітамін D був здатний пригнічувати процес адипогенезу. Відповідно до цього дослідження, при дефіциті вітаміну D у преадипоцитах на 50% зменшилося накопичення тригліцеридів [58]. Багато досліджень *in vitro* на лініях адипоцитів показали, що вітамін D втручається в процес диференціювання адипоцитів і, таким чином, пригнічує адипогенез. Попередні дослідження припускали інгібіторний ефект 1,25(OH)D на диференціацію преадипоцитів, як можливу причину антиадипогенного ефекту вітаміну D.

Дефіцит і недостатність вітаміну D посилюють регуляцію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що призводить до гіпертонії. Існує прямий зв'язок між вітаміном D і цією системою, оскільки вітамін D діє як потужний ендокринний супресор у біосинтезі реніну через регуляцію ренін-ангіотензин-альдостероновою системою [59]. Зниження секреції інсуліну має сильну кореляцію з дефіцитом вітаміну D. Кілька досліджень повідомляли, що низький рівень вітаміну D викликає розвиток резистентності до інсуліну [60].

Щодо іншого мікроелементу – магнію – показано сильний зв'язок між його недостатністю та розвитком МС. Більше споживання магнію знижувало ризик розвитку МС [61].

Патогенез МС

G.Reaven у 1988 р. об'єднав усі метаболічні зміни – ІР, гіперінсулінемію, порушення толерантності до глюкози, зниження ліпопротеїдів високої щільності, підвищення тригліцеридів та ліпопротеїдів низької щільності – та припустив, що вони мають значення в розвитку ЦД2 та серцево-судинних подій, зокрема внаслідок резистентності тканин до інсуліну [2].

Який саме компонент МС має первинне етіопатогенетичне значення досі достеменно невідомо. Шляхи метаболізму білків, жирів та вуглеводів тісно пов'язані між собою на рівні ферментів

та ключових ланок перетворення, тож визначення первинного компонента не є критично важливим. Натомість має значення комплексний вплив на профілактику порушень усіх видів обміну.

Патолофізіологія МС охоплює кілька складних механізмів, які ще належить повністю з'ясувати.

ЖТ є окремим ендокринним органом, який бере участь у метаболічних процесах, гормональній та імунній регуляції та має вплив на репродуктивну функцію зокрема. Відомо, що адипоцити секретують лептин, адипонектин та інші адипокіни, що беруть участь у процесах метаболізму. Адипозопатія характеризується порушеннями, починаючи від стадії адипозогенезу, проліферації адипоцитів, порушення кровопостачання і зменшення оксигенації ЖТ до її ектопічного розташування та вісцерального ожиріння, що, своєю чергою, стає причиною метаболічних змін і МС [62]. Важливою стає не кількість адипоцитів та загальний вміст ЖТ, а їх якість та характер розподілу.

У морфології та функціонуванні вісцерального та підшкірного жирового депо є відмінності. Одна із найбільш важливих – тропність адипоцитів до гіпертрофії або гіперплазії [63]. Саме гіпертрофія адипоцитів є ознакою адипозопатії, на відміну від гіперплазії, що є фізіологічним варіантом збільшення вмісту ЖТ [64]. Фізіологічне збільшення кількості підшкірної ЖТ реалізується через проліферацію клітин-попередників адипоцитів (преадипоцитів) і характеризується нормальною васкуляризацією, меншим ступенем фіброзу та інфільтрації макрофагами [65]. У гіпертрофованих адипоцитах порушена здатність до швидкого накопичення жирів в умовах тривалого позитивного енергетичного балансу, тому відбувається перенаправлення жирів у інші органи, а також змінена секреція адипокінів, що сприяє ІР [64]. Гіпертрофія адипоцитів характеризується патологічною васкуляризацією, фіброзом та інфільтрацією макрофагами, що синтезують прозапальні цитокіни [65]. Встановлено, що поліморфізм промотора гена ІЛ-16 (одного із прозапальних цитокінів) при надлишку ЖТ пов'язаний з ІР [66].

На цьому етапі варто згадати роль пре- та постнатального періоду, адже саме тоді відбувається диференціація преадипоцитів у зрілі клітини. Від умов, в яких розвивається ембріон, і впливу неспадкових чинників на розвиток

дитини в постнатальному періоді залежить тропність зрілих адипоцитів до гіпертрофії або гіперплазії та, відповідно, їх функціонування в майбутньому. Якщо здатність преадипоцитів диференціюватися й оновлювати пул зрілих клітин порушується, наявні зрілі адипоцити гіпертрофуються, внаслідок чого посилюється синтез прозапальних цитокінів, а чутливість до інсуліну зменшується [67].

Дисфункція ЖТ та ожиріння має сильний зв'язок із гіперліпідемією, ЦД2 та АГ [68]. Збільшення ЖТ входить у поняття МС, але важливо уточнення характеру розподілу ЖТ. Особливістю адипоцитів вісцерального жиру є низький базальний рівень і високий катехоламін-стимульований рівень ліполізу, що пов'язано із наявністю великої кількості β -адренорецепторів і малої – α -адренорецепторів. Вісцеральна ЖТ має знижену реакцію на антиліполітичні стимули інсуліну, простагландинів і аденозину. У сукупності це все сприяє швидшому накопиченню ліпідів [67]. Вісцеральні адипоцити синтезують більшу кількість адипонектину, інгібітора плазміноген-активуючого фактора 1 та ангіотензиногену, інтерлейкіну-6 та інтерлейкіну-8, тоді як підшкірна ЖТ продукує у 2-3 рази більше лептину [69]. Більший вміст неестерифікованих жирних кислот також характерний саме для вісцеральних адипоцитів. Вони секретують цитокіни, які мають вплив на вуглеводний і жировий обмін у печінці та сприяють утворенню в ній прозапальних речовин [70]. Натомість цитокіни, що синтезує глютеофеморальна ЖТ мають здебільшого місцевий вплив на проліферацію і функцію адипоцитів [71].

Пацієнти з ожирінням можуть мати нормальні показники метаболізму, включно з нормальною чутливістю до інсуліну. Водночас, особи без ожиріння можуть мати виражені ознаки МС [72]. Відомий парадокс ожиріння: у людей із надлишковою вагою без вісцерального ожиріння реєструється менша частота ССЗ та більша тривалість життя, порівняно з людьми із нормальним ІМТ [73].

Таким чином, для вісцеральної ЖТ характерне швидке захоплення та обмін ліпідів з гіпертрофією адипоцитів, тоді як підшкірна ЖТ сприяє повільному ліполізу та накопичує в собі жири, не дозволяючи їм мігрувати в ектопічні депо.

Крім того, що ЖТ є терморегулятором і накопичувачем ліпідів, ендокринна функція ЖТ

забезпечує додаткове розуміння механізму розвитку МС [74]. Різні вивільнені адипокіни, включаючи гормони (лептин, адипонектин), пептиди (ангіотензиноген, апелін, резистин та інгібітор активатора плазміногену) і прозапальні цитокіни (інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини α , вісфатин, оментин і хемерин), – відіграють важливу роль у патофізіології ІР та МС [75]. Відомо, що рівень лептину прямо пропорційний ступеню ожиріння [76]. Коли запаси енергії в організмі достатні, лептин пригнічує споживання їжі та стимулює витрати енергії, а також контролює гомеостаз глюкози та чутливість до інсуліну [77]. Однак неспроможність високих рівнів лептину виправити метаболічний дисбаланс, який спостерігається при ожирінні, породила концепцію «резистентності до лептину», при якій тканини мають знижену чутливість до нього [78]. Оскільки вищі рівні лептину корелюють із підвищеним серцево-судинним ризиком і запаленням, лептин є важливим фактором, що пов'язує ожиріння, МС і ССЗ.

Ефекти адипонектину протилежні лептину. Він підвищує чутливість до інсуліну, пригнічує проліферацію клітин гладкої мускулатури судин і сприяє стабілізації атеросклеротичних тромбів та сприяє зменшенню хронічного запалення [79]. Дослідження показали зниження рівня адипонектину в пацієнтів з ЦД, ішемічною хворобою серця й АГ [80]. Таким чином, адипонектин чинить захисну роль у розвитку та прогресуванні резистентності до інсуліну, АГ та ССЗ [81].

Привернув увагу як потенційний біомаркер МС хемоаттрактант хемерин, який у великій кількості синтезується адипоцитами [82]. Chu та співавт. (2012 р.) повідомляють, що високий вміст хемерину з низьким вмістом адипонектину підвищують ризик МС [83]. При ожирінні підвищується рівень хемерину, проте його високий рівень зберігся навіть після коригування ОТ або ІМТ [84]. Важливу роль у розвитку МС відіграє залучення ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. ЖТ виробляє ангіотензин II, рівень якого у плазмі зростає при ожирінні та ІР [85]. Він здійснює свою патогенну дію через активацію нікотинамід-аденін-динуклеотид-фосфат (НАДФН) оксидази, що збільшує утворення активних форм кисню (АФК) [86]. АФК мають численні плейотропні ефекти, включаючи окислення ліпопротеїдів низької щільності, пошкодження ендотелію і

Огляди

т.п., що призводить до прогресування дисліпідемії, ЦД 2-го типу й АГ [87].

Таким чином, у розвитку МС має значення вид ожиріння. З розвитком метаболічних та серцево-судинних ускладнень сильно корелює андроїдне (вісцеральне, центральне), а не геноїдне (глутофемональне, підшкірне) ожиріння. Останнє навпаки має протективний ефект для серцево-судинної системи [88]. У жіночому організмі нормальний вміст ЖТ за різними даними становить 30-35% [89]. Маса ЖТ та її розподіл демонструють чіткий гендерно-статевий диморфізм. Тоді як чоловіки мають більшу схильність до накопичення вісцеральної ЖТ (андроїдний розподіл), жінки накопичують ЖТ у сіднично-стегновому депо (гіноїдний розподіл). Зростання маси вісцеральної ЖТ асоціюється з вищим ризиком ЦД2 та ССЗ [90]. Згідно з класифікацією, розробленою дослідницькою групою А. De Lorenzo для оцінки показань до бариатричної хірургії виділяють 4 типи ожиріння: ожиріння при нормальній вазі, ожиріння з метаболічними порушеннями при нормальній вазі, метаболічно здорове ожиріння та метаболічно нездорове ожиріння [91].

Сприятливий метаболічний профіль зберігається лише у випадку метаболічно здорового ожиріння, що, ймовірно, пов'язано із переважанням глутофеморального розподілу ЖТ без вісцерального ожиріння [92]. Проте, такий стан можна назвати транзиторним, адже особи із метаболічно здоровим ожирінням, порівняно з особами з нормальною масою тіла, мають значний ризик розвитку ССЗ, вищі рівні С-реактивного білка, ліпопротеїдів низької щільності, систолічного артеріального тиску та нижчий рівень споживання клітковини й фізичної активності [93]. Без своєчасної профілактики, протягом 10 років у осіб із метаболічно здоровим ожирінням починає прогресувати МС [94].

Відомо, що в ЖТ відбувається периферичний синтез та перетворення андрогенів. Зв'язок між рівнем андрогенів у крові та функцією білої ЖТ у жінок складніший. ЖТ продукує ферменти 3β -гідроксистероїддегідрогеназу, яка каталізує перетворення прегненолону в прогестерон та дигідроепіандростеніону в андростендіон, і 17β -гідроксистероїддегідрогеназу, яка каталізує перетворення андростендіону в тестостерон, а також ароматазу, що каталізує перетворення андрогенів в естроген. Резистентність до інсуліну,

з компенсаторною гіперінсулінемією або без неї, сприяє пригніченню вироблення печінкою глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і стимулює секрецію андрогенів яєчниками й наднирковими залозами. Дисфункціональна біла ЖТ визначена основним фактором, що сприяє ІР при СПКЯ [95]. Тестостерон здатний безпосередньо індукувати ІР в адипоцитах, частково шляхом зменшення клітинного поглинання глюкози [96]. Жінки з СПКЯ часто мають гіперандрогенію, пов'язану з ІР та надмірним накопиченням ЖТ [97].

Дослідження показують, що тестостерон пригнічує клітинну проліферацію та диференціацію преадипоцитів до зрілих адипоцитів, що призводить до збільшення маси гіпертрофічної ЖТ внаслідок збільшення локального розміру адипоцитів [98]. Таким чином, попри інгібіторну дію тестостерону на адипогенез, можливо, тестостерон сприяє збільшенню маси вісцерального жиру внаслідок збільшення розміру клітин (гіпертрофії).

Гіпертрофовані жирові клітини в ендogenous середовищі з надлишком андрогенів вивільняють велику кількість прозапальних адипоцитокінів. Ці речовини здатні зменшувати чутливість тканин до інсуліну та сприяти розвитку оксидативного стресу. Дослідження на моделі неонатальної андрогенізації на гризунах чітко показали, що ранній транзиторний надлишок тестостерону в самок щурів призвів до дорослого фенотипу, що характеризується кількома ендокринно-метаболічними дисфункціями [99]. Була відмічена змінена функціональність ЖТ, клітини якої мали збільшені розміри, були інсулінорезистентними та містили знижену кількість адипонектину. Крім того, ізольовані адипоцити продукували надмірну кількість лептину і в результаті виявилися високорезистентними до стимульованої інсуліном секреції лептину [99]. Ці спостереження підтверджують те, що тестостерон має специфічні ефекти, опосередковані рецепторами до андрогенів, що експресуються в адипоцитах та їх клітинах попередників [100]. Вісцеральна ЖТ має вищі рівні експресії рецепторів, ніж підшкірні жирові депо, що може частково пояснити різну дію тестостерону на різні депо ЖТ [101].

Таким чином, змінений баланс ліполізу/ліпогенезу сприяє збільшенню накопичення ліпідів у жирових клітинах і, отже, розвитку

нездорового (гіпертрофічного) збільшення маси вісцерального депо. Надлишок андрогенів сам по собі є явним індукуючим фактором гіпертрофії адипоцитів, які надлишково продукують прозапальні адипокіни, що призводить до локального запалення. Гіпертрофовані адипоцити справді інсулінорезистентні та асоційовані з посиленням ендоплазматичного оксидативного стресу клітинного ретикулу, підвищеною ліполітичною активністю, клітинною гіпоксією та апоптозом. Крім того, імунна система погано розпізнає гіпертрофовані інсулінорезистентні адипоцити, і, як наслідок, макрофаги реагують проти дисфункціональної ЖТ, посилюючи запальний стан (рис. 2) [102].

Механізми, які впливають на індивідуальний розподіл ЖТ в організмі включають генетичні та епігенетичні фактори. Повногеномні

дослідження останніх років вказують на те, що існує сильний зв'язок між групами генетичних факторів та розподілом жирових депо, особливо серед жіночої популяції [103]. Так, наприклад, СПКЯ асоційований із накопиченням вісцерального жиру при нормальній або надлишкової масі тіла та з ранньою появою окремих складових МС [104]. Чи є вісцеральне ожиріння причиною чи наслідком гіперандрогенії, наразі достеменно невідомо, проте обидва ці стани стимулюють один одного і знаходяться в залежності від певного генотипу [105].

Резистентність до інсуліну з компенсаторною гіперінсулінемією або без неї, сприяє пригніченню вироблення печінкою глобуліну, що зв'язує статеві гормони, і стимулює секрецію андрогенів яєчниками й наднирниковими залозами.

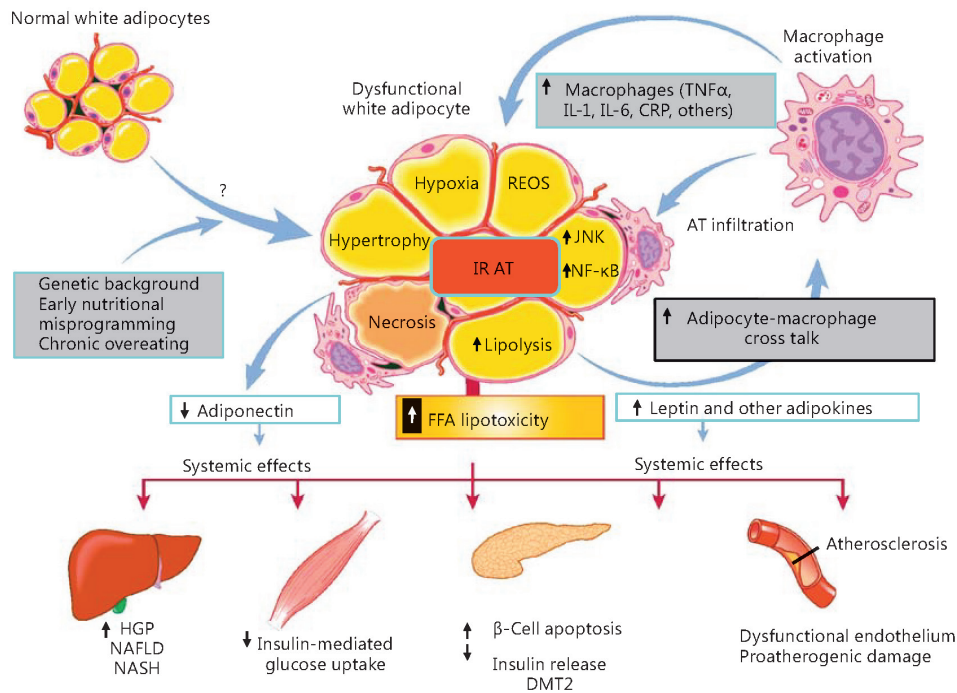


Рис. 2. Вплив хронічного запалення на функцію ЖТ [102].

Примітки: TNF- α – фактор некрозу пухлин α , IL-6 – інтерлейкін-6, CRP – с-реактивний протеїн, IR AT – інсулінорезистентна жирова тканина, REOS – оксидативний стрес ендоплазматичного ретикулу, JNK – янус-кіназа, NF- κ B – ядерний фактор каппа-підсилювач легкого ланцюга активованих В-клітин, FFA – вільні жирні кислоти, HGP – вироблення глюкози печінкою, NAFLD – неалкогольна жирова хвороба печінки, NASH – неалкогольний стеатогепатит, DMT2 – ЦД2.

Fig. 2. The influence of the chronic inflammation on the function of adipose tissue [102].

Note: TNF- α – tumor necrosis factor- α , IL-6 – interleukin-6, CRP – C-reactive protein, IR AT – insulin resistant adipose tissue, REOS – reticulum endoplasmic oxidative stress, JNK – Janus kinase, NF- κ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, FFA – free fatty acid, HGP – hepatic glucose production, NAFLD – nonalcoholic fatty liver disease, NASH – nonalcoholic steatohepatitis, DMT2 – diabetes mellitus type 2.

Огляди

МС і репродуктивна система жінки

МС стає все більш розповсюдженим серед жінок фертильного віку. Тому постає питання у взаємозв'язку розладів репродуктивної сфери з компонентами МС.

Для початку, становлення та підтримки нормального менструального циклу в організмі жінки має бути достатній вміст ЖТ. Водночас, надмірна вага та ожиріння в різні вікові періоди чинить негативний вплив на функціонування репродуктивної системи.

Патологічні зміни в співвідношенні статевих гормонів можуть призвести до окремих компонентів МС. Разом із тим, ІР є одним із факторів розвитку гінекологічної патології через прискорення статевого розвитку, вірилізацію і, як наслідок, дисфункцію яєчників, ендометрію, розвиток гестаційного ЦД.

Висновок

Вивчення взаємозв'язку між проявами МС, репродуктивною функцією і гінекологічною патологією жінок різного віку та з різною репродуктивною функцією; оцінка впливу МС та окремих його складових на фертильність, а також на віддалені наслідки на здоров'я потомства; визначення додаткових параметрів, пов'язаних із МС, комплексу обов'язкових методів діагностики МС та методів профілактики можливих ускладнень – є питаннями, актуальними і не до кінця вивченими.

Список використаної літератури

- O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015 Jan;16(1):1-12. doi: 10.1111/obr.12229.
- Oda E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms, and limitations. *Acta Diabetol.* 2012 Apr;49(2):89-95. doi: 10.1007/s00592-011-0309-6.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009 Oct 20;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998 Jul;15(7):539-53. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new worldwide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006 May;23(5):469-80. doi: 10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x. PMID: 16681555.
- Ross R, Neeland IJ, et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol.* 2020 Mar;16(3):177-189. doi: 10.1038/s41574-019-0310-7.
- Ashwell M, Gunn P, Gibson S. Waist-to-height ratio is a better screening tool than waist circumference and BMI for adult cardiometabolic risk factors: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2012 Mar;13(3):275-86. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00952.x.
- O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev.* 2015 Jan;16(1):1-12. doi: 10.1111/obr.12229.
- Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015 Jun 29;8:295-302. doi: 10.2147/DMSO.S61296.
- Moore JX, Chaudhary N, Akinyemiju T. Metabolic syndrome prevalence by race/ethnicity and sex in the United States, National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-2012. *Prev Chronic Dis.* 2017 Mar 16;14:E24. doi: 10.5888/pcd14.160287.
- Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW, Reading SA, Dalleck LC. Prevalence of metabolic syndrome and metabolic syndrome components in young adults: A pooled analysis. *Prev Med Rep.* 2017 Jul 19;7:211-5. doi: 10.1016/j.pmedr.2017.07.004.
- Aronne LJ, Segal KR. Adiposity and fat distribution outcome measures: assessment and clinical implications. *Obes Res.* 2002 Nov;10 Suppl 1:14S-21S. doi: 10.1038/oby.2002.184.
- Abou Ziki MD, Mani A. Metabolic syndrome: genetic insights into disease pathogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Apr;27(2):162-71. doi: 10.1097/MOL.0000000000000276.
- Khan AM, Cheng S, Magnusson M, Larson MG, Newton-Cheh C, McCabe EL, et al. Cardiac natriuretic peptides, obesity, and insulin resistance: evidence from two community-based studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct;96(10):3242-9. doi: 10.1210/jc.2011-1182.
- Singh R, De Aguiar RB, Naik S, Mani S, Ostadsharif K, Wencker D, et al. LRP6 enhances glucose metabolism by promoting TCF7L2-dependent insulin receptor expression and IGF receptor stabilization in humans. *Cell Metab.* 2013 Feb 5;17(2):197-209. doi: 10.1016/j.cmet.2013.01.009.
- van der Klaauw AA, Farooqi IS. The hunger genes: pathways to obesity. *Cell.* 2015 Mar 26;161(1):119-32. doi: 10.1016/j.cell.2015.03.008.
- Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, Day FR, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature.* 2015 Feb 12;518(7538):197-206. doi: 10.1038/nature14177.
- Burrows R, Burgueño M, Leiva L, Ceballos X, Guillier I, Gattas V, et al. Perfil metabólico de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes obesos con menor sensibilidad insulínica [Cardiovascular risk and metabolic profile in obese children and adolescents with low insulin sensitivity]. *Rev Med Chil.* 2005 Jul;133(7):795-804. Spanish. doi: 10.4067/s0034-98872005000700007.
- Abou Ziki MD, Mani A. Metabolic syndrome: genetic insights into disease pathogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Apr;27(2):162-71. doi: 10.1097/MOL.0000000000000276.
- Keramati AR, Fathzadeh M, Go GW, Singh R, Choi M, Faramarzi S, et al. A form of the metabolic syndrome associated with mutations in DYRK1B. *N Engl J Med.* 2014 May 15;370(20):1909-19. doi: 10.1056/NEJMoa1301824.
- Tammen SA, Friso S, Choi SW. Epigenetics: the link between nature and nurture. *Mol Aspects Med.* 2013 Jul-Aug;34(4):753-64. doi: 10.1016/j.mam.2012.07.018.
- Doblado M, Moley KH. Glucose metabolism in pregnancy and embryogenesis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2007 Dec;14(6):488-93. doi: 10.1097/MED.0b013e3282f1cb92.

23. Kaar JL, Crume T, Brinton JT, Bischoff KJ, McDuffie R, Dabelea D. Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: the exploring perinatal outcomes among children study. *J Pediatr*. 2014 Sep;165(3):509-15. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.05.050.
24. Lévy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? *Horm Res*. 2006;65 Suppl 3:123-30. doi: 10.1159/000091517.
25. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia*. 1993 Jan;36(1):62-7. doi: 10.1007/BF00399095.
26. Carel JC, Ecosse E, Landier F, Meguelli-Hakkas D, Kagueldou F, Rey G, et al. Long-term mortality after recombinant growth hormone treatment for isolated growth hormone deficiency or childhood short stature: preliminary report of the French SAGhE study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Feb;97(2):416-25. doi: 10.1210/jc.2011-1995.
27. Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Gillman MW, Hennekens CH, et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med*. 1999 Feb 16;130(4 Pt 1):278-84. doi: 10.7326/0003-4819-130-4_part_1-199902160-00005.
28. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia*. 1992 Jul;35(7):595-601. doi: 10.1007/BF00400248.
29. Cardozo E, Pavone ME, Hirshfeld-Cytron JE. Metabolic syndrome and oocyte quality. *Trends Endocrinol Metab*. 2011 Mar;22(3):103-9. doi: 10.1016/j.tem.2010.12.002.
30. Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015 Jun 29;8:295-302. doi: 10.2147/DMSO.S61296.
31. Pekgor S, Duran C, Berberoglu U, Eryilmaz MA. The role of visceral adiposity index levels in predicting the presence of metabolic syndrome and insulin resistance in overweight and obese patients. *Metab Syndr Relat Disord*. 2019 Jun;17(5):296-302. doi: 10.1089/met.2019.0005.
32. Grün F, Blumberg B. Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling. *Endocrinology*. 2006 Jun;147(6 Suppl):S50-5. doi: 10.1210/en.2005-1129.
33. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reprod Toxicol*. 2017 Mar;68:3-33. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.10.001.
34. Karthikeyan R, Marimuthu G, Spence DW, Pandi-Perumal SR, BaHammam AS, Brown GM, et al. Should we listen to our clock to prevent type 2 diabetes mellitus? *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Nov;106(2):182-90. doi: 10.1016/j.diabres.2014.07.029.
35. Lin YC, Hsieh IC, Chen PC. Utilizing the metabolic syndrome component count in workers' health surveillance: An example of day-time vs. day-night rotating shift workers. *Int J Occup Med Environ Health*. 2015;28(4):675-88. doi: 10.13075/ijomh.1896.00335.
36. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Quantity and quality of sleep and incidence of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2010 Feb;33(2):414-20. doi: 10.2337/dc09-1124.
37. Cardinali DP, Vigo DE. Melatonin, mitochondria, and the metabolic syndrome. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Nov;74(21):3941-54. doi: 10.1007/s00018-017-2611-0.
38. Tamura H, Takasaki A, Taketani T, Tanabe M, Kizuka F, Lee L, et al. The role of melatonin as an antioxidant in the follicle. *J Ovarian Res*. 2012 Jan 26;5:5. doi: 10.1186/1757-2215-5-5.
39. Luboshitzky R, Qupti G, Ishay A, Shen-Orr Z, Futerman B, Linn S. Increased 6-sulfatoxymelatonin excretion in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2001 Sep;76(3):506-10. doi: 10.1016/s0015-0282(01)01930-6.
40. Jain P, Jain M, Haldar C, Singh TB, Jain S. Melatonin and its correlation with testosterone in polycystic ovarian syndrome. *J Hum Reprod Sci*. 2013 Oct;6(4):253-8. doi: 10.4103/0974-1208.126295.
41. Reiter RJ, Tamura H, Tan DX, Xu XY. Melatonin and the circadian system: contributions to successful female reproduction. *Fertil Steril*. 2014 Aug;102(2):321-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.06.014.
42. Matuszek MA, Anton A, Thillainathan S, Armstrong NJ. Increased insulin following an oral glucose load, genetic variation near the melatonin receptor MTNR1B, but no biochemical evidence of endothelial dysfunction in young asian men and women. *PLoS One*. 2015 Jul 21;10(7):e0133611. doi: 10.1371/journal.pone.0133611.
43. Wang L, Wang Y, Zhang X, Shi J, Wang M, Wei Z, et al. Common genetic variation in MTNR1B is associated with serum testosterone, glucose tolerance, and insulin secretion in polycystic ovary syndrome patients. *Fertil Steril*. 2010 Nov;94(6):2486-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.01.059.
44. Moran LJ, March WA, Whitrow MJ, Giles LC, Davies MJ, Moore VM. Sleep disturbances in a community-based sample of women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2015 Feb;30(2):466-72. doi: 10.1093/humrep/deu318.
45. Kahal H, Kyrou I, Tahrani AA, Randeva HS. Obstructive sleep apnoea and polycystic ovary syndrome: A comprehensive review of clinical interactions and underlying pathophysiology. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Oct;87(4):313-9. doi: 10.1111/cen.13392.
46. Lim AJ, Huang Z, Chua SE, Kramer MS, Yong EL. Sleep duration, exercise, shift work and polycystic ovarian syndrome-related outcomes in a healthy population: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2016 Nov 21;11(11):e0167048. doi: 10.1371/journal.pone.0167048.
47. Tagliaferri V, Romualdi D, Scarinci E, Cicco S, Florio CD, Immediata V, et al. Melatonin treatment may be able to restore menstrual cyclicity in women with PCOS: a pilot study. *Reprod Sci*. 2018 Feb;25(2):269-75. doi: 10.1177/1933719117711262.
48. Mesri Alamdari N, Mahdavi R, Roshanravan N, Lotfi Yaghin N, Ostadrahimi AR, Faramarzi E. A double-blind, placebo-controlled trial related to the effects of melatonin on oxidative stress and inflammatory parameters of obese women. *Horm Metab Res*. 2015 Jun;47(7):504-8. doi: 10.1055/s-0034-1384587.
49. Gonciarz M, Gonciarz Z, Bielanski W, Mularczyk A, Konturek PC, Brzozowski T, et al. The effects of long-term melatonin treatment on plasma liver enzymes levels and plasma concentrations of lipids and melatonin in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a pilot study. *J Physiol Pharmacol*. 2012 Feb;63(1):35-40.
50. Järhult J, Falck B, Ingemansson S, Nobin A. The functional importance of sympathetic nerves to the liver and endocrine pancreas. *Ann Surg*. 1979 Jan;189(1):96-100. doi: 10.1097/0000658-197901000-00018.
51. Thorp AA, Schlaich MP. Relevance of sympathetic nervous system activation in obesity and metabolic syndrome. *J Diabetes Res*. 2015;2015:341583. doi: 10.1155/2015/341583.
52. Straznicki NE, Eikelis N, Lambert EA, Esler MD. Mediators of sympathetic activation in metabolic syndrome obesity. *Curr Hypertens Rep*. 2008 Dec;10(6):440-7. doi: 10.1007/s11906-008-0083-1.
53. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, et al. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation*. 2002 Nov 19;106(21):2659-65. doi: 10.1161/01.cir.0000038364.26310.bd.
54. Lee ZS, Critchley JA, Tomlinson B, Young RP, Thomas GN, Cockram CS, et al. Urinary epinephrine and norepinephrine interrelations with obesity, insulin, and the metabolic syndrome in Hong Kong Chinese. *Metabolism*. 2001 Feb;50(2):135-43. doi: 10.1053/meta.2001.19502.
55. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferaa Y, et al. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12;23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786.
56. Ford ES, Ajani UA, McGuire LC, Liu S. Concentrations of serum vitamin D and the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*. 2005 May;28(5):1228-30. doi: 10.2337/diacare.28.5.1228.

Огляди

57. Vimalaswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, et al. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PLoS Med.* 2013;10(2):e1001383. doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
58. Sato M, Hiragun A. Demonstration of 1 alpha,25-dihydroxyvitamin D3 receptor-like molecule in ST 13 and 3T3 L1 preadipocytes and its inhibitory effects on preadipocyte differentiation. *J Cell Physiol.* 1988 Jun;135(3):545-50. doi: 10.1002/jcp.1041350326.
59. Li YC, Qiao G, Uskokovic M, Xiang W, Zheng W, Kong J. Vitamin D: a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system and blood pressure. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004 May;89-90(1-5):387-92. doi: 10.1016/j.jsmb.2004.03.004.
60. Gao Y, Wu X, Fu Q, Li Y, Yang T, Tang W. The relationship between serum 25-hydroxy vitamin D and insulin sensitivity and β -cell function in newly diagnosed type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2015;2015:636891. doi: 10.1155/2015/636891.
61. Sarrafzadegan N, Khosravi-Boroujeni H, Lotfizadeh M, Pourmogaddas A, Salehi-Abargouei A. Magnesium status and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2016 Apr;32(4):409-17. doi: 10.1016/j.nut.2015.09.014.
62. Bays H. Adiposopathy, "sick fat," Ockham's razor, and resolution of the obesity paradox. *Curr Atheroscler Rep.* 2014 May;16(5):409. doi: 10.1007/s11883-014-0409-1.
63. Karastergiou K, Smith SR, Greenberg AS, Fried SK. Sex differences in human adipose tissues - the biology of pear shape. *Biol Sex Differ.* 2012 May 31;3(1):13. doi: 10.1186/2042-6410-3-13.
64. Lafontan M. Adipose tissue and adipocyte dysregulation. *Diabetes Metab.* 2014 Feb;40(1):16-28. doi: 10.1016/j.diabet.2013.08.002.
65. Goossens GH. The metabolic phenotype in obesity: fat mass, body fat distribution, and adipose tissue function. *Obes Facts.* 2017;10(3):207-15. doi: 10.1159/000471488.
66. Di Renzo L, Bertoli A, Bigioni M, Del Gobbo V, Premrov MG, Calabrese V, et al. Body composition and -174G/C interleukin-6 promoter gene polymorphism: association with progression of insulin resistance in normal weight obese syndrome. *Curr Pharm Des.* 2008;14(26):2699-706. doi: 10.2174/138161208786264061.
67. Fried SK, Lee MJ, Karastergiou K. Shaping fat distribution: New insights into the molecular determinants of depot- and sex-dependent adipose biology. *Obesity (Silver Spring).* 2015 Jul;23(7):1345-52. doi: 10.1002/oby.21133.
68. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000 Dec;21(6):697-738. doi: 10.1210/edrv.21.6.0415.
69. Montague CT, Prins JB, Sanders L, Digby JE, O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes.* 1997 Mar;46(3):342-7. doi: 10.2337/diab.46.3.342.
70. Van Harmelen V, Röhrig K, Hauner H. Comparison of proliferation and differentiation capacity of human adipocyte precursor cells from the omental and subcutaneous adipose tissue depot of obese subjects. *Metabolism.* 2004 May;53(5):632-7. doi: 10.1016/j.metabol.2003.11.012.
71. Sopasakis VR, Sandqvist M, Gustafson B, Hammarstedt A, Schmelz M, Yang X, et al. High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obes Res.* 2004 Mar;12(3):454-60. doi: 10.1038/oby.2004.51.
72. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Jun;89(6):2569-75. doi: 10.1210/jc.2004-0165.
73. Poirier P. Adiposity and cardiovascular disease: are we using the right definition of obesity? *Eur Heart J.* 2007 Sep;28(17):2047-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehm321.
74. Mohamed-Ali V, Pinkney JH, Coppack SW. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998 Dec;22(12):1145-58. doi: 10.1038/sj.ijo.0800770.
75. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *Br J Nutr.* 2004 Sep;92(3):347-55. doi: 10.1079/bjn20041213.
76. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med.* 1996 Feb 1;334(5):292-5. doi: 10.1056/NEJM199602013340503.
77. Berglund ED, Vianna CR, Donato J Jr, Kim MH, Chuang JC, Lee CE, et al. Direct leptin action on POMC neurons regulates glucose homeostasis and hepatic insulin sensitivity in mice. *J Clin Invest.* 2012 Mar;122(3):1000-9. doi: 10.1172/JCI59816.
78. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and obesity: role and clinical implication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 May 18;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
79. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon KM, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulates cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Apr 9;316(3):924-9. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.02.130.
80. Chow WS, Cheung BM, Tso AW, Xu A, Wat NM, Fong CH, et al. Hypoadiponectinemia as a predictor for the development of hypertension: a 5-year prospective study. *Hypertension.* 2007 Jun;49(6):1455-61. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.086835.
81. Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, Kumada M, Takahashi M, Matsuda M, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome. *Diabetes.* 2002 Jul;51(7):2325-8. doi: 10.2337/diabetes.51.7.2325.
82. Helfer G, Wu QF. Chemerin: a multifaceted adipokine involved in metabolic disorders. *J Endocrinol.* 2018 Aug;238(2):R79-R94. doi: 10.1530/JOE-18-0174.
83. Chu SH, Lee MK, Ahn KY, Im JA, Park MS, Lee DC, et al. Chemerin and adiponectin contribute reciprocally to metabolic syndrome. *PLoS One.* 2012;7(4):e34710. doi: 10.1371/journal.pone.0034710.
84. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J, Zimmet P, Jowett J, Collier G, et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology.* 2007 Oct;148(10):4687-94. doi: 10.1210/en.2007-0175.
85. Saiki A, Ohira M, Endo K, Koide N, Oyama T, Murano T, et al. Circulating angiotensin II is associated with body fat accumulation and insulin resistance in obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2009 May;58(5):708-13. doi: 10.1016/j.metabol.2009.01.013.
86. Lassègue B, Sorescu D, Szöcs K, Yin Q, Akers M, Zhang Y, et al. Novel gp91(phox) homologues in vascular smooth muscle cells: nox1 mediates angiotensin II-induced superoxide formation and redox-sensitive signaling pathways. *Circ Res.* 2001 May 11;88(9):888-94. doi: 10.1161/hh0901.090299.
87. Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007 Jan;292(1):C82-97. doi: 10.1152/ajpcell.00287.2006.
88. Grundy SM, Adams-Huet B, Vega GL. Variable contributions of fat content and distribution to metabolic syndrome risk factors. *Metab Syndr Relat Disord.* 2008 Dec;6(4):281-8. doi: 10.1089/met.2008.0026.
89. Snitker S. Use of body fatness cutoff points. *Mayo Clin Proc.* 2010 Nov;85(11):1057; author reply 1057-8. doi: 10.4065/mcp.2010.0583.
90. Basdevant A, Raison J, Guy-Grand B. Influence de la distribution de la masse grasse sur le risque vasculaire [Influence of the distribution of body fat on vascular risk]. *Presse Med.* 1987 Feb 7;16(4):167-70. French.
91. De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol.* 2016 Jan 14;22(2):681-703. doi: 10.3748/wjg.v22.i2.681.
92. Durward CM, Hartman TJ, Nickols-Richardson SM. All-cause mortality risk of metabolically healthy obese individuals in NHANES III. *J Obes.* 2012;2012:460321. doi: 10.1155/2012/460321.
93. Flint AJ, Hu FB, Glynn RJ, Caspard H, Manson JE, Willett WC, et al. Excess weight and the risk of incident coronary heart disease among men and women. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Feb;18(2):377-83. doi: 10.1038/oby.2009.223.
94. Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Are metabolically healthy overweight and obesity benign conditions?: A systematic review

- and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013 Dec 3;159(11):758-69. doi: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00008.
95. Fenichel P, Rougier C, Hieronimus S, Chevalier N. Which origin for polycystic ovaries syndrome: Genetic, environmental or both? *Ann Endocrinol (Paris).* 2017 Jul;78(3):176-85. doi: 10.1016/j.ando.2017.04.024.
 96. Su CL, Chen M, Zhang PN, Xu W, Lin JF. [Effects and mechanism of testosterone on the production of inflammatory cytokines and glucose uptake in co-culture of RAW264.7 macrophage and 3T3-L1 adipocytes]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2016 Sep 6;96(33):2665-70. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.33.014.
 97. Alexanderson C, Eriksson E, Stener-Victorin E, Lystig T, Gabriellsson B, Lönn M, et al. Postnatal testosterone exposure results in insulin resistance, enlarged mesenteric adipocytes, and an atherogenic lipid profile in adult female rats: comparisons with estradiol and dihydrotestosterone. *Endocrinology.* 2007 Nov;148(11):5369-76. doi: 10.1210/en.2007-0305.
 98. Zubiria MG, Vidal-Bravo J, Spinedi E, Giovambattista A. Relationship between impaired adipogenesis of retroperitoneal adipose tissue and hypertrophic obesity: role of endogenous glucocorticoid excess. *J Cell Mol Med.* 2014 Aug;18(8):1549-61. doi: 10.1111/jcmm.12308.
 99. Alzamendi A, Castrogiovanni D, Ortega HH, Gaillard RC, Giovambattista A, Spinedi E. Parametrial adipose tissue and metabolic dysfunctions induced by fructose-rich diet in normal and neonatal-androgenized adult female rats. *Obesity (Silver Spring).* 2010 Mar;18(3):441-8. doi: 10.1038/oby.2009.255.
 100. Dieudonne MN, Pecquery R, Boumediene A, Leneuve MC, Giudicelli Y. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids. *Am J Physiol.* 1998 Jun;274(6):C1645-52. doi: 10.1152/ajpcell.1998.274.6.C1645.
 101. Macut D, Božić-Antić I, Bjekić-Macut J, Tziomalos K. Management of endocrine disease: polycystic ovary syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. *Eur J Endocrinol.* 2017 Sep;177(3):R145-58. doi: 10.1530/EJE-16-1063.
 102. Pagano ES, Spinedi E, Gagliardino JJ. White adipose tissue and circadian rhythm dysfunctions in obesity: pathogenesis and available therapies. *Neuroendocrinology.* 2017;104(4):347-63. doi: 10.1159/000453317.
 103. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, Ferreira T, Locke AE, Mägi R, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature.* 2015 Feb 12;518(7538):187-96. doi: 10.1038/nature14132.
 104. Ehrmann DA, Liljenquist DR, Kasza K, Azziz R, Legro RS, Ghazzi MN, et al. Prevalence and predictors of the metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Jan;91(1):48-53. doi: 10.1210/jc.2005-1329.
 105. Couto Alves A, Valcarcel B, Mäkinen VP, Morin-Papunen L, Sebert S, Kangas AJ, et al. Metabolic profiling of polycystic ovary syndrome reveals interactions with abdominal obesity. *Int J Obes (Lond).* 2017 Sep;41(9):1331-40. doi: 10.1038/ijo.2017.126.

Список скорочень

- АГ – артеріальна гіпертензія
 ЖТ – жирова тканина
 ІМТ – індекс маси тіла
 ІР – інсулінорезистентність
 МС – метаболічний синдром
 ОТ – об'єм талії
 СНС – симпатична нервова система
 СПКЯ – синдром полікістозу яєчників
 ССЗ – серцево-судинні захворювання
 ЦД – цукровий діабет
 ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

Clinical significance of components of metabolic syndrome in women of fertile age with different reproductive function disorders

M.V. Vlasenko¹, O.K. Krokhamlyuk², H.V. Khmelnyvska³, K.V. Krokhamlyuk³

¹National Pyrohov Memorial Medical University, Vinnytsia

²Communal Non-Commercial Enterprise, Vinnytsia City Clinical Hospital № 1

³Communal Non-Commercial Enterprise, Tulchyn Central District Hospital of Tulchyn City Council

Abstract. Introduction. Metabolic syndrome (MS) is a complex medical and social problem and is directly related to obesity, diabetes mellitus, cardiovascular diseases, which have a negative impact on women's fertility. **The aim.** To analyze the relationship between the components of the MS with different disorders of the female reproductive function and the pathogenesis of their occurrence. **Material and methods.** The literature sources were reviewed, and the obtained data were analyzed. **Results.** The initial manifestations of metabolic disorders are associated with obesity or adiposopathy. Waist circumference is a better prognostic indicator than body mass index. The leading role in the progression of MS is played by lifestyle, chronic stress, lack of sleep, and hereditary factors. Insulin resistance is often observed in newborns with low weight for gestational age and is sharply increased in obesity. Low nighttime melatonin levels are associated with insulin resistance, especially in women with polycystic ovary syndrome. The feedback between the level of vitamin D and the degree of obesity is established, since vitamin D is able to suppress the adipogenesis process. Leptin is an important factor in binding obesity, MS and cardiovascular disease. Android obesity is strongly correlated with the development of metabolic and cardiovascular complications. Excessive androgens are an inductive factor in adipocyte hypertrophy and local inflammation. Polycystic ovary syndrome associated with visceral fat accumulation, and insulin resistance in women stimulates androgen secretion with ovaries. **Conclusions.** Pathological changes in the ratio of sex hormones can lead to individual components of MS. At the same time, insulin resistance is one of the factors in the development of gynecological pathology from the acceleration of sexual development, virilization and, as a result, dysfunction of the ovaries, endometrium, and the development of gestational diabetes. The relationship between the MS manifestations, reproductive function and gynecological pathology in women of all ages requires further study to determine additional MS parameters, mandatory methods of diagnosis and prevention.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, reproductive function.

Для цитування: Власенко МВ, Крохмалюк ОК, Хмельнівська ГВ, Крохмалюк КВ. Клінічна значущість компонентів метаболічного синдрому в жінок фертильного віку з різними порушеннями репродуктивної функції. *Ендокринологія.* 2023;28(4):393-408. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.393.

Огляди

Адреса для листування: Крохмалюк Ольга Костянтинівна, okkrokhmaliuk@gmail.com; Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, вул. Пирогова, 56, Вінниця 21018, Україна.

Відомості про авторів: Власенко Марина Володимирівна, д-р мед. наук, проф., завідувачка кафедри ендокринології з курсом післядипломної освіти ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ORCID: 0000-0003-3285-5727; Крохмалюк Ольга Костянтинівна, лікар-інтерн поліклінічного відділення КНП «Вінницька міська клінічна лікарня №1», ORCID: 0009-0003-1989-1886; Хмельнівська Галина Володимирівна, лікар акушер-гінеколог, завідувачка жіночої консультації КНП «Тульчинська центральна районна лікарня» Тульчинської міської ради, ORCID: 0009-0007-1172-9736; Крохмалюк Костянтин Віталійович, лікар акушер-гінеколог гінекологічного відділення КНП «Тульчинська центральна районна лікарня» Тульчинської міської ради, ORCID: 0009-0007-2160-7345.

Особистий внесок: Власенко М.В. – концепція та дизайн дослідження, аналіз даних літератури; Крохмалюк О.К. – підготовка й оформлення статті; Хмельнівська Г.В. – збір та аналіз даних літератури; Крохмалюк К.В. – збір та аналіз даних літератури.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти авторів.

Декларація з етики: автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 13.11.2023 р.; перероблена 20.11.2023 р.; прийнята до друку 28.11.2023 р.; надрукована 30.12.2023 р.

For citation: Vlasenko MV, Krokhmalyuk OK, Khmelnivska HV, Krokhmalyuk KV. Clinical significance of components of metabolic syndrome in women of fertile age with different reproductive

function disorders. Endokrynologia. 2023;28(4): 393-408. DOI: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.393.

Address for correspondence: Krokhmalyuk Olha Kostyantynivna, okkrokhmaliuk@gmail.com; Vinnytsia National Pyrohov Memorial Medical University, 56 Pyrohova Str., Vinnytsia 21018, Ukraine.

Information about the authors: Vlasenko Maryna Volodymyrivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrinology with a Post-Graduate Course of the Vinnytsia National Pyrohov Memorial Medical University, ORCID: 0000-0003-3285-5727; Krokhmalyuk Olha Kostyantynivna, an Intern at the Polyclinic Department of the Communal Non-Commercial Enterprise Vinnytsia City Clinical Hospital N1, ORCID: 0009-0003-1989-1886; Khmelnivska Halyna Volodymyrivna, Obstetrician-Gynecologist, Head of the Women's Consultation Center of the Communal Non-Commercial Enterprise Tulchyn Central District Hospital of Tulchyn City Council, ORCID: 0009-0007-1172-9736; Krokhmalyuk Kostyantyn Vitaliyovych, Obstetrician-Gynecologist of Gynecological Department of the Communal Non-Commercial Enterprise Tulchyn Central District Hospital of Tulchyn City Council, ORCID: 0009-0007-2160-7345.

Personal contribution: Vlasenko M.V. – research concept and design, literature data analysis; Krokhmalyuk O.K. – preparation and design of the article; Khmelnivska H.V. – collection and analysis of literature data; Krokhmalyuk K.V. – collection and analysis of literature data.

Funding: the article was prepared with the authors' own expense.

Declaration of ethics: the authors have declared no conflict of interests or financial obligations.

Article: received November 13, 2023; revised November 20, 2023; November 28, 2023; published December 30, 2023.

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Попова В.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І.,
Куліковська Г.В., Фурманова О.В., Зак К.П. 1:36

Механізм дії та особливості застосування
холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах
розвитку цукрового діабету 1-го типу

Резніков О.Г., Сачинська О.В., Фалюш О.А.,
Лимарева А.А., Перчик І.Г. 1:21

Ендокринні дизраптори – пренатальні чинники
розладів репродуктивного здоров'я

Тронько М.Д., Ковзун О.І., Левчук Н.І., Пушкар'єв В.В.,
Лукашеня О.С., Пушкар'єв В.М. 1:5

Активність сигнального каскаду PI3K/Akt у плазмі
та мононуклеарах периферичної крові у хворих на
цукровий діабет 2-го типу

ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Кравченко В.І., Сімуров О.В., Раков О.В., Лузанчук І.А.,
Ковтун В.А., Красніков В.І. 2:120

Елементне забезпечення населення України та
його значення при тиреоїдній патології

Орленко В.Л., Іваськівка К.Ю., Добровинська О.В.,
Тронько К.М., Болгарська С.В., Прохорова Г.О. 2:136

Удосконалені методи лікування хворих
на ожиріння на основі вивчення деяких
патогенетичних чинників цього захворювання

Таращенко Ю.М., Омельчук О.В., Коваленко А.Є.,
Остафійчук М.В., Янчій І.Р., Болгов М.Ю. 2:167

Оптимізація діагностики, хірургічного лікування
та прогнозування перебігу пухлин щитоподібної
залози та інциденталом надниркових залоз

Терехова Г.М., Булдигіна Ю.В., Федько Т.В.,
Клочкова В.М., Страфун Л.С., Лисова З.Г.,
Савосько І.І., Замотаєва Г.А., Шовковий Є.А. 2:151

Оптимізація лікування хворих на дифузний
токсичний зоб з автоімунною офтальмопатією
на підставі аналізу клініко-імунологічних
особливостей перебігу захворювання та
віддалених результатів лікування

Тронько М.Д., Зелінська Г.В., Замотаєва Г.А.,
Черська М.С., Божок Ю.М., Кучменко Т.М.,
Кулініченко Г.М., Устименко Г.Я. 2:103

Удосконалені методи діагностики, прогнозування
та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної
залози та цукрового діабету)

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Комісаренко І.І. 3:222

Варіативність показників тиреотропного гормону в
клінічній практиці

Болгов М.Ю., Таращенко Ю.М., Тимків А.В.,
Комісаренко І.І., Гулеватий С.В. 4:321

Ефективність радіоїоддіагностики в
післяопераційному веденні пацієнтів із
високодиференційованими карциномами
щитоподібної залози

Большова О.В., Кваченюк Д.А., Ризничук М.О. 1:67

Система гормон росту/інсуліноподібний
чинник росту-1 та вміст вітаміну D у дітей із
соматотропною недостатністю

Булдигіна Ю.В., Терехова Г.М., Тронько К.М.,
Клочкова В.М., Белякова Ю.І., Шляхтич С.Л. 3:214

Вміст антитиреоїдних антитіл у хворих із хворобою
Грейвса та тиреоїд-асоційованою орбітопатією
під час медикаментозного лікування та після
тиреоїдектомії

Писарук А.В., Чижова В.П., Шатило В.Б. 3:207

Біологічний вік жінок із метаболічним синдромом

Радченко О.М., Урбанович А.М., Комариця О.Й.,
Сяська Л.В., Боровець М.О. 4:327

Стеатотична хвороба печінки, пов'язана з
метаболічною дисфункцією ендокринного генезу

Соколова Л.К., Бельчіна Ю.Б., Цимбал Т.С.,
Червякова С.А., Тронько М.Д. 4:335

Застосування екстракту трави квасолі звичайної
(Phaseolus vulgaris L.) як компонента комплексної
терапії цукрового діабету

Терехова Г.М., Страфун Л.С., Пастер І.П.,
Замотаєва Г.А., Тронько М.Д. 1:51

Динамічне спостереження вузлового зоба в членів
Українсько-Американської тиреоїдної когорти:
аналіз результатів 6 циклів стандартизованого
скринінгу

Ткач С.М. 4:311

Діагностика депресивного синдрому у хворих
на цукровий діабет за даними різних шкал
опитування та можливість її покращення

Янко Р.В. 1:75

Дослідження впливу L-триптофану на гістоморфо-
логічні зміни щитоподібної залози щурів з алімен-
тарним ожирінням

- Gorobeiko M.B., Dinets A.V., Hoperia V.H., Pysmenna Yu.M., Lovin A.V., Abdalla K.M.* 3:231 Основні транскрипційні фактори, які беруть участь у функціонуванні стовбурових клітин. Особливості їх активації та експресії в β -клітинах підшлункової залози (частина 2) 4:341
Reznikov A.G.
- Papillary thyroid microcarcinoma: clinical and pathomorphological differences from larger cancers
- ОГЛЯДИ**
- Боровець М.О., Радченко О.М., Москва Х.А., Комариця О.Й., Урбанович А.М.* 3:270 Oxidative stress as a mandatory participant in the pathogenesis of stress-induced reproductive disorders
- Ураження органів травлення при цукровому діабеті
- ЛЕКЦІЇ**
- Власенко М.В., Крохмалюк О.К., Хмельнівська Г.В., Крохмалюк К.В.* 4:393 *Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Комісаренко І.І., Остафійчук М.В., Щупачинська Л.О., Янчій І.Р., Таращенко Ю.М., Робаков С.Й.* 2:179
- Клінічна значущість компонентів метаболічного синдрому в жінок фертильного віку з різними порушеннями репродуктивної функції
- Гуда Б.Б., Комісаренко І.І., Кобринська Н.Я., Гамезардашвілі І.В.* 3:254 Історія, сучасний стан та перспективи розвитку відділу хірургії ендокринних залоз ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Медулярний рак щитоподібної залози: особливості лікувально-тактичних підходів та післяопераційного менеджменту пацієнтів
- Большова О.В., Спринчук Н.А., Маліновська Т.М., Лукашук І.В., Кваченюк Д.А., Пахомова В.Г., Вишневська О.А., Самсон О.Я.* 3:288
- Гуда Б.Б., Таращенко Ю.М., Комісаренко І.І., Остафійчук М.В.* 4:363 Основні наукові досягнення відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» як основа розвитку сучасної української дитячої ендокринології
- Синдром ектопічної АКТГ (огляд літератури та випадок із практики)
- ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**
- Маліновська Т.М., Орленко В.Л., Попова В.В., Соколова Л.К., Кравченко В.І., Булдігіна Ю.В.* 3:276 *Кондратишин А.Р., Фік М.С., Коваль А.-М.В., Наумова Л.В., Хоміцький С.Б.* 1:90
- Вітамін D і поліморфізм гена VDR як можливі ланки генетичного патогенезу ожиріння та цукрового діабету в дітей та підлітків
- Перспективи використання безперервного моніторингу рівня глюкози у хворих з інсуліновою
- Пушкарьов В.М., Ковзун О.І., Левчук Н.І., Пушкарьов В.В., Соколова Л.К., Тронько М.Д.* 4:349 *Спринчук Н.А., Большова О.В.* 1:82
- Роль брадикініну в розвитку COVID-19 та інших захворювань
- Синдром біологічно неактивного гормону росту – особливості діагностики та лікування
- Сергієнко В.О., Сегін В.Б., Сергієнко Л.М., Сергієнко О.О.* 4:377 **АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ**
- Посттравматичний стресовий розлад, метаболічний синдром і вегетативна нервова система
- Тронько М.Д., Ковзун О.І., Сологуб Н.В., Гончар І.В., Пастер І.П.* 2:194
- Тронько М.Д., Пушкарьов В.М., Ковзун О.І., Соколова Л.К., Пушкарьов В.В.* 3:237 Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2022 рік

Авторський покажчик журналу «Ендокринологія» 2023;28(1-4):1-412

Белякова Ю.І.	3:214	Куліковська Г.В.	1:36	Спринчук Н.А.	1:82
Бельчіна Ю.В.	4:335	Кулініченко Г.М.	2:103		3:288
Божок Ю.М.	2:103	Кучменко Т.М.	2:103		
Болгарська С.В.	2:136	Лабанець Я.І.	1:36	Страфун Л.С.	1:51
Болгов М.Ю.	2:167	Левчук Н.І.	1:5		2:151
	2:179		4:349		
	3:222			Сяська Л.В.	4:327
	4:321	Лимарева А.А.	1:21	Таращенко Ю.М.	2:167
		Лисова З.Г.	2:151		2:179
Большова О.В.	1:67	Лузанчук І.А.	2:120		4:321
	1:82	Лукашеня О.С.	1:5		4:363
	3:288	Лукашук І.В.	3:288		
		Маліновська Т.М.	3:276	Терехова Г.М.	1:51
Боровець М.О.	3:270		3:288		2:151
	4:327				3:214
		Москва Х.А.	3:270		
Булдігіна Ю.В.	2:151	Наумова Л.В.	1:90	Тимків А.В.	4:321
	3:214	Омельчук О.В.	2:167	Ткач С.М.	4:311
	3:276		2:179	Тронько К.М.	2:136
			3:222		3:214
Вишневська О.А.	3:288				
Власенко М.В.	4:393	Орленко В.Л.	2:136	Тронько М.Д.	1:5
Гамезардашвілі І.В.	3:254		3:276		1:36
Гетьман Н.В.	1:36				1:51
Гончар І.В.	2:194	Остафійчук М.В.	2:167		2:103
Гуда Б.Б.	3:254		2:179		2:194
	4:363		4:363		3:237
					4:335
Гулеватий С.В.	4:321	Пастер І.П.	1:51		4:349
Добровинська О.В.	2:136		2:194		
Зак К.П.	1:36			Урбанович А.М.	3:270
Замотаєва Г.А.	1:51	Пахомова В.Г.	3:288		4:327
	2:103	Перчик І.Г.	1:21		
	2:151	Писарук А.В.	3:207	Устименко Г.Я.	2:103
		Попова В.В.	1:36	Фалюш О.А.	1:21
Зелінська Г.В.	2:103		3:276	Федько Т.В.	2:151
Іваськіва К.Ю.	2:136			Фік М.С.	1:90
Кваченюк Д.А.	1:67	Прохорова Г.О.	2:136	Фурманова О.В.	1:36
	3:288	Пушкарьов В.В.	1:5	Хмельнівська Г.В.	4:393
			3:237	Хоміцький С.Б.	1:90
Клочкова В.М.	2:151		4:349	Цимбал Т.С.	4:335
	3:214			Червякова С.А.	4:335
		Пушкарьов В.М.	1:5	Черська М.С.	2:103
Кобринська Н.Я.	3:254		3:237	Чижова В.П.	3:207
Коваленко А.Є.	2:167		4:349	Шатило В.Б.	3:207
Коваль А.-М.В.	1:90	Радченко О.М.	3:270	Шляхтич С.А.	3:214
Ковзун О.І.	1:5		4:327	Шовковий Є.А.	2:151
	2:194			Щупачинська Л.О.	2:179
	3:237			Янко Р.В.	1:75
	4:349	Раков О.В.	2:120	Янчій І.Р.	2:167
		Резніков О.Г.	1:21		2:179
Ковтун В.А.	2:120	Reznikov A.G.	4:341		
Комариця О.Й.	3:270	Рібаков С.Й.	2:179	Abdalla K.M.	3:231
	4:327	Ризничук М.О.	1:67	Dinets A.V.	3:231
		Савосько І.І.	2:151	Gorobeiko M.B.	3:231
Комісаренко І.І.	2:179	Самсон О.Я.	3:288	Hoperia V.H.	3:231
	3:222	Сачинська О.В.	1:21	Lovin A.V.	3:231
	3:254	Сегін В.Б.	4:377	Pysmenna Yu.M.	3:231
	4:321	Сергієнко В.О.	4:377		
	4:363	Сергієнко Л.М.	4:377		
Кондратишин А.Р.	1:90	Сергієнко О.О.	4:377		
Кравченко В.І.	2:120	Сімуров О.В.	2:120		
	3:276	Соколова Л.К.	3:237		
			3:276		
Красніков В.І.	2:120		4:335		
Крохмалюк К.В.	4:393		4:349		
Крохмалюк О.К.	4:393	Сологуб Н.В.	2:194		

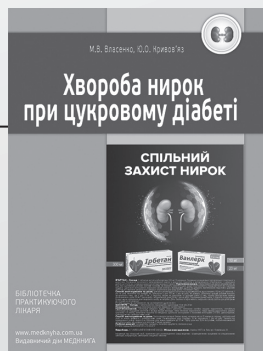
<https://medknyha.com.ua>

GO

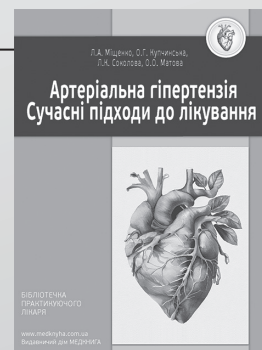
М.В. Власенко, Ю.О. Кривов'яз

**ХВОРОБА НИРОК
ПРИ ЦУКРОВОМУ
ДІАБЕТІ****Навчально-практичне видання**

У виданні надано огляд проблем, які виникають у пацієнтів із цукровим діабетом із приводу уражень нирок. Воно допоможе кожному лікарю, який лікує хворих на цукровий діабет, своєчасно зрозуміти зміни видільної системи, обрати оптимальне рішення ведення таких пацієнтів. Ця робота ознайомить із сучасними підходами в розумінні підтримки гомеостазу глюкози на організм і впливу гіперглікемії на патологічні зміни в нирках. Публікація стане консультантом у питаннях, які цікавлять ендокринологів, терапевтів, сімейних лікарів, і допоможе в діагностиці, лікуванні, підтримці хворих із діабетичною нефропатією. Книга буде корисною всім лікарям, перед якими стоїть завдання профілактики розвитку хвороби нирок при цукровому діабеті, і розрахована як на лікарів загальної практики, так і вузьких спеціалістів – нефрологів та ендокринологів, а також студентів медичних університетів і лікарів-інтернів зі спеціальності «Внутрішня медицина», «Сімейна медицина».

Л.А. Міщенко, О.Г. Купчинська,
Л.К. Соколова, О.О. Матова**АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ
Сучасні підходи
до лікування****Науково-практичне видання**

У монографії узагальнено та систематизовано сучасний вітчизняний і світовий досвід із надання допомоги хворим із артеріальною гіпертензією. Наведено класифікації та стандарти діагностики й лікування артеріальної гіпертензії. Особливий акцент зроблено на медикаментозній та немедикаментозній терапії артеріальної гіпертензії, а також на особливостях лікувальних підходів до коморбідних станів, пов'язаних із цим захворюванням. Видання буде корисним для кардіологів, лікарів загальної практики – сімейної медицини, а також для слухачів вищих медичних навчальних закладів післядипломної освіти і студентів медичних ВНЗів.



Гематологічні захворювання в клінічній практиці. Родіонова І.О., Дземан Н.А.	NEW
Практична психосоматика: тривога. Навчальний посібник. За заг. ред. О.О. Чабана, О.О. Хаустової	
Хвороба нирок при цукровому діабеті. М.В. Власенко, Ю.О. Кривов'яз	NEW
Артеріальна гіпертензія. Сучасні підходи до лікування. Л.А. Міщенко, О.Г. Купчинська, Л.К. Соколова, О.О. Матова	NEW
Нейростоматологія. Навчальний посібник для студентів стоматологічних факультетів. За редакцією Гриб В.А.	
Лабораторна діагностика, діагностичні тести в ендокринології. Власенко М.В., Біляєва К.С., Паламарчук А.В. та ін.	
Практична психосоматика: депресія. За заг. ред. О.С. Чабана, О.О. Хаустової.	
Довідник з клінічної ендокринології. За ред. Тронька М.Д., Большової О.В.	
Основи діагностики та лікування захворювань суглобів. Журавльова Л.В., Олійник М.О., Сікало Ю.К., Федоров В.О.	

Безкоштовна передплата на електронну версію журналу**ШАНОВНІ КОЛЕГИ!**

Для того, щоб оформити БЕЗКОШТОВНУ передплату на електронну версію будь-якого журналу

Видавничого дому «МЕДКНИГА», необхідно:

1. Надіслати свій e-mail на нашу електронну адресу med_peredplata@ukr.net
2. Вказати назву журналу, який би Ви хотіли отримувати:
 - «Практикуючий лікар»
 - «Ендокринологія»
 - «Журнал Неврології» ім. Б.М. Маньковського
 - «ТЕРАПЕВТИКА» імені професора М.М. Березницького
3. Вказати Ваше прізвище, ім'я та спеціальність.
4. Вказати Ваш контактний номер телефону.



**ПРАКТИКУЮЧИЙ
ЛІКАР**

Ендокринологія
ENDOKRYNOLOGIA

Журнал
НЕВРОЛОГІЇ
ім. Б.М. Маньковського

ТЕРАПЕВТИКА
імені професора М.М. Березницького



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
www.facebook.com/EndoSchool
www.youtube.com/c/EndoTime

Науково-освітній Проект

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ)
НУОЗ імені П.Л. Шупика, кафедра ендокринології

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д.мед.н., Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, майстер-класи,
розбір клінічних випадків, дискусії

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти, хірурги,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2024:

- 20-24 лютого м. Київ
- 16-20 квітня м. Ужгород
- 11-15 червня локація уточнюється
- 03-07 вересня м. Львів
- 29 жовтня - 02 листопада м. Одеса

*Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням ситуації у країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

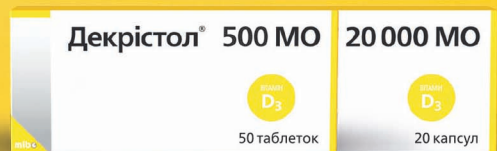
ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
www.endotime.com.ua
endoschool@ukr.net



НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 МО, 18 грудня 2017 р., 2000 МО – 14 серпня 2017 р., 4000 МО – 4 грудня 2017 р., 5600 МО – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 МО. Краплі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА». Склад: Таблетка містить колекальцеферолу (у вигляді концентрату [прошоквова форма]) 12,5 мг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Порушення до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія вітчужу. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № ІА/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmlog» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому обсязі серед інших лікарських засобів АТС S11C S05 колекальцеферол та детинних добавок (джерела моновітамінів та вітамінорганічних речовин) у підручнику 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відтворюються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

mib

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

Декрістол® 20 000 МО. Краплі прозорі мілі капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальцеферолу 200 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих, профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, а також солі або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіперпаратиріоз. Нервовіза Ніркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперальбурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № ІА/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія вітчужу. За рецептом.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом інструкції.