

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



TOM 29

№3

2024

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

2024

ТОМ 29, № 3

VOLUME 29, No. 3

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



OAJI
.net Open Academic
Journals Index

ICJ
JOURNALS
MASTER LIST

Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

Ендокринологія

2024 Том 29, №3

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3

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)

Наказом Міністерства освіти і науки України від 20.12.2023 р. № 1543 журнал включено до категорії «А» Переліку наукових фахових видань України за медичними (222) і біологічними (091) спеціальностями.

Рішенням Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення від 25.04.2024 р. № 1391 журнал зареєстрований як суб'єкт у сфері друкованих медіа

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., Пушкарьов 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 18.10.2024 (протокол № 10)

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 18.10.2024 р. Наклад 4000 прим.
 Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк. Зам. №

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2024

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2024

ENDOKRYNOLOGIA

2024 Volume 29, No.3

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3

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 PIP 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 publications 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 publications of Ukraine (biological sciences)

According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 20.12.2023 N 1543, the journal is included in category «A» of the List of specific scientific publications of Ukraine by medical (222) and biological (091) specialties.

According to the Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting dated 25.04.2024 N 1391, the journal is registered as a subject in the field of print media

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., Luchytskyi 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» (18 October, 2024, Protocol N 10)

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: Kyryliv'ska str., 160, Kyiv, 04124, Ukraine
 Tel.: +380 (44) 587-81-07

For printing on 18.10.2024. Circulation 4000 copies.

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

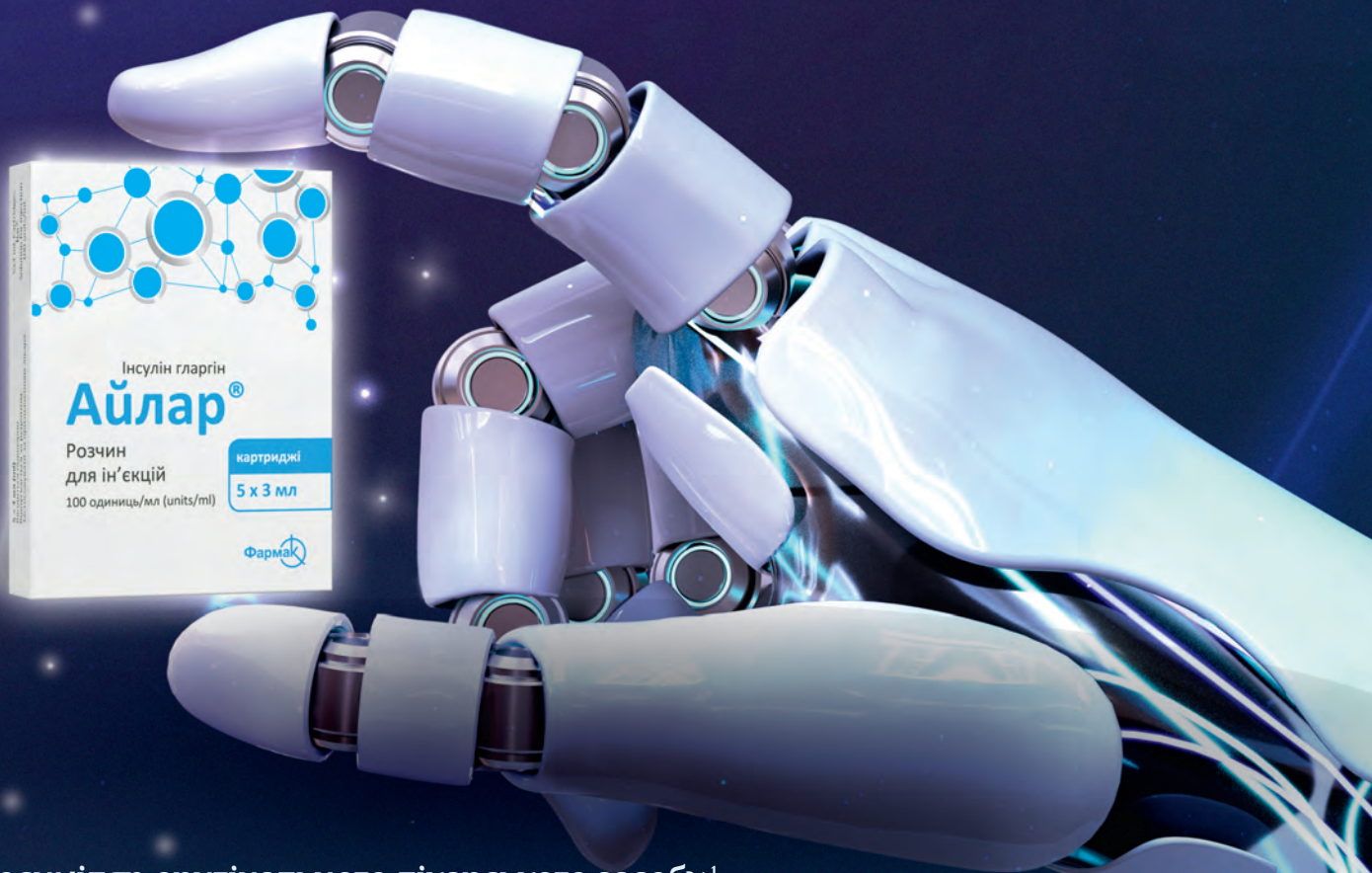
© SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2024

© «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2024

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. **Протипоказання.** 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 амліодоз 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 кетозацидозу. 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 шприц-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 пачці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біокон Байолоджикс Лімітед, Biocoon Biologicals Limited, AT «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 «Санові-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;

e-mail: info@farmak.ua;

веб-сайт: www.farmak.ua

Farmak

Сінторікс

і життя заграє
новими фарбами

левотироксин натрію

25 • 50 • 75 • 100 • 125 • 150



- ▶ доведена біоеквівалентність до референтного левотироксину¹
- ▶ широкий спектр дозувань для зручної та безпечної титрації²
- ▶ відсутність лактози²

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування лікарського засобу Сінторікс

1. Comparative, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single dose, open-label, crossover bioequivalence study of Levothyroxine sodium 150 µg tablets (JSC «Farmak», Ukraine) versus Euthyrox® 150 µg tablet (MAH: Merck Serono GmbH Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt) in healthy subjects under fasting conditions.

2. **Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІНТОРІКС (SINTORIX).** **Склад:** діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксин натрію у перерахуванні на 100 % речовину 25 мкг або 50 мкг; або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг; **допоміжні речовини:** маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, желатин, натрію кроскармелоза, магнію стеарат. **Лікарська форма.** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ Н03А А01. **Клінічні характеристики. Показання.** **Сінторікс 25–200 мкг** • Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. • Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. • Як замісна терапія при гіпотиреозі. • Супресивна терапія раку щитоподібної залози. **Сінторікс 25–100 мкг** • Як допоміжний препарат під час проведення антитиреоїдної терапії при гіпертиреозі. **Сінторікс 100/150/200 мкг** • Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** • Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. • Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. • Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. • Комбінована терапія левотироксином і антитиреоїдними засобами у період вагітності не призначається (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Для лікування кожного окремого пацієнта залежно від його індивідуальної потреби Сінторікс випускається у таблетках, які містять від 25 мкг до 150 мкг левотироксину натрію. Іому пацієнтам, як правило, призначають тільки по 1 таблетці на добу. Інформація щодо дозування має лише рекомендаційний характер. Добову дозу визначають індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Добову дозу лікарського засобу приймають вранці натще, за 30 хвилин до їди, запиваючи невеликою кількістю води (пів склянки води). **Побічні реакції.** Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення індивідуальної переносної дози левотироксину, якщо дозу швидко збільшувати на початку лікування. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. **Дата останнього перегляду.** 11.09.2023.

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.
Сінторікс 25 мкг Р.П. № UA/20184/01/01, Сінторікс 50 мкг Р.П. № UA/20184/01/02, Сінторікс 75 мкг Р.П. № UA/20184/01/03, Сінторікс 100 мкг Р.П. № UA/20184/01/04, Сінторікс 125 мкг Р.П. № UA/20184/01/05, Сінторікс 150 мкг Р.П. № UA/20184/01/06 від 13.09.2023 р. (наказ МОЗ України від 11.09.2023 р. № 1605).
УКР/ПРОМО/03/2024/СНС/БАН/00

Виробник: АТ «Фармак»,
04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63.
тел.: +38 (044) 496-87-87
e-mail: info@farmak.ua
www.farmak.ua

Farmak

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 201 Рівні брадикініну та інтерлейкіну-6 у крові хворих на COVID-19 та цукровий діабет

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

- 207 Новий сучасний скринінговий комплекс профілактичної медицини

Черська М.С., Куцевляк С.В.

- 213 Мелатонін знижує структурні розлади щитоподібної залози в щурів з індукованим вісцеральним ожирінням

Янко Р.В., Щербатюк Т.Г., Літовка І.Г.

- 220 Параметри складу тіла та коморбідність як маркери клінічно значущого фіброзу печінки (F2, F3 стадії) у пацієнтів із метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки

Шатило С.С., Соловйова Г.А., Кваченюк К.Л.

- 227 Патогенетичні аспекти діабетичного остеоартриту

Орленко В.Л., Іваськіва К.Ю., Кравчук М.Г.

- 234 Ефективність використання безлігатурної методики операції на щитоподібній залозі

Омельчук О.В., Болгов М.Ю.

- 240 Клініко-демографічні характеристики пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу різних вікових груп та їх взаємозв'язок із ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень

Саєнко Я.А., Писарук А.В., Кошель Н.М., Маньковський Б.М.

ORIGINAL PAPERS

- 201 Bradykinin and interleukin-6 content in the blood of patients with COVID-19 and diabetes mellitus

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

- 207 The new modern screening complex for preventive medicine

Cherska M.S., Kutsevlyak S.V.

- 213 Melatonin reduces structural disorders of the thyroid gland in rats with induced visceral obesity

Yanko R.V., Shcherbatiuk T.G., Lithovka I.G.

- 220 Body composition parameters and comorbidities as markers of clinically significant liver fibrosis (F2, F3 stages) in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

Shatylo S.S., Solovyova G.A., Kvacheniuk K.L.

- 227 Pathogenetic aspects of diabetic-associated osteoarthritis

Orlenko V.L., Ivaskiva K.I., Kravchuk M.G.

- 234 Effectiveness of the ligature-free thyroid surgery technique

Omelchuk O.V., Bolgov M.Yu.

- 240 Clinical and demographic characteristics of patients with type 2 diabetes of different age groups and their relationship with the risk of developing cardiovascular complications

Sayenko Ya.A., Pysaruk A.V., Koshel N.M., Mankovsky B.M.

Зміст / Table of contents

247 Аналіз показників росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245 G/T гена COL1A1 у дітей із дефіцитом гормону росту

Ризничук М.О.

254 Депресивні розлади у хворих на цукровий діабет та вплив комбінованого фітопрепарату звіробію та валеріани на вуглеводний обмін та психоемоційний стан пацієнтів із тривожно-депресивним синдромом

Ткач С.М.

262 Вміст антитиреоїдних антитіл у хворих на аутоімунний тиреоїдит та їхні клінічні кореляції

Булдигіна Ю.В., Галецька А.Г., Терехова Г.М., Ключкова В.М., Белякова Ю.І.

ОГЛЯДИ

269 Лейкоцитарний склад крові та індекс запалення ВНЛ (відношення нейтрофілів до лімфоцитів) у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з різним індексом маси тіла на тлі постковіду

Попова В.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Фурманова О.В.

283 Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 1)

Кобринська Н.Я., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І., Тронько М.Д.

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

294 Зак Костянтин Петрович. До 100-річчя від дня народження

247 Analysis of growth indicators and vitamin D metabolism dependence on the +1245 G/T polymorphism of the COL1A1 gene in children with growth hormone deficiency

Ryznychuk M.O.

254 Depressive disorders in patients with diabetes mellitus and the effect of the combined herbal phytopreparation of *Hypericum perforatum* with *Valeriana* on the carbohydrate metabolism and psychoemotional state of patients with anxiety-depressive syndrome

Tkach S.M.

262 The content of antithyroid antibodies in patients with autoimmune thyroiditis and their clinical correlations

Buldygina Yu.V., Haletska A.H., Terekhova H.M., Klochkova V.M., Belyakova Yu.I.

REVIEW

269 Leukocyte blood composition and inflammation index of the NLR (ratio of neutrophils to lymphocytes) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes with different body mass index against the background of post-Covid

Popova V.V., Hetman N.V., Labanets Ya.I., Kulikovska H.V., Furmanova O.V.

283 Mechanisms and markers of thyroid cancer metastasis. Review of literature and own data (part 1)

Kobrynska N.Ya., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Kovzun O.I., Komisarenko I.I., Tronko M.D.

ACTUAL INFORMATION

294 Zak Kostyantyn Petrovych. To the 100th anniversary of his birth

ПЕРЕВІРЕНИЙ МЕТФОРМІН ЦЕ:



ЯКІСНА СУБСТАНЦІЯ

GMP ВИРОБНИЦТВО

БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
після їжі

БІОЕКВІВАЛЕНТНІСТЬ
натще

У програмі ДОСТУПНІ ЛІКИ



Скорочена інструкція МЕТАФОРА®-SR

Склад: 1 таблетка містить метформіну гідрохлориду 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.
Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за винятком інсулінів. Код АТХ А10В А02.
Фармакологічні властивості. **Фармакодинаміка.** Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після вживання їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не виявляє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.
Показання. – Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з порушеною толерантністю до глюкози та/або з порушеною глікемією натще та/або з підвищеним рівнем HbA1C; – Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла.
Спосіб застосування та дози: Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв). Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу. *Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.* Лікарський засіб Метафора®-SR 1000 мг застосовувати 1 раз на добу під час вживання їжі ввечері. Максимальна рекомендована доза становить 2 таблетки на добу. **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 «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», м. Київ, вул. Копилівська, 38.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. МЕТАФОРА®-SR - РП МОЗ України № UA/18616/01/01 від 16.03.2021. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

ЗДОРОВ'Я В КАПСУЛІ



ЩОДНЯ



ЩОТИЖНЯ

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); нефролітіаз (сечокам'яна хвороба); ниркова недостатність; саркоїдоз; туберкульоз; додатковий прийом вітаміну D (може призвести до передозування). **Спосіб застосування та дози:** Початкове лікування дефіциту вітаміну D: 40000 МО на тиждень (6–12 тижнів). Лікування дефіциту вітаміну D та підтримка його рівня: від 60000 до 120000 МО на місяць (до 6 місяців). Профілактика дефіциту вітаміну D: 20000 МО на тиждень (з листопада по квітень). Доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D або у пацієнтів із ризиком нестачі вітаміну D: 20000-40000 МО на місяць у поєднанні з препаратом кальцію, якщо це є потрібним. **Діти.** Не рекомендується застосування лікарського засобу дітям та підліткам (віком до 18 років). **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 капсул у блістері; по 2 блістери в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Відеїн - РП МОЗ України № UA/18050/01/03 від 23.04.2020; № UA/18050/01/04 від 15.08.2023. Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Bradykinin and interleukin-6 content in the blood of patients with COVID-19 and diabetes mellitus

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

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

Abstract. To explain the causes of acute respiratory distress syndrome, which occurs as a result of SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) infection, two main hypotheses are proposed: a cytokine storm theory and a bradykinin (BK) storm theory. From a cytokine storm perspective, elevated levels of cytokines, primarily interleukin-6 (IL-6), cause multisystem pathologic manifestations of COVID-19 (Coronavirus disease 2019), including acute lung injury and respiratory distress syndrome in critically ill patients. The BK storm theory emphasizes the importance of decreased angiotensin-converting enzymes in lung epithelial cells, resulting in an inability to break down BK and the BK analog des-Arg9-BK. **The aim** of the work was a comparative study of BK levels in the blood of patients with diabetes mellitus (DM) and patients with mild and severe forms of COVID-19. **Material and methods.** Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA tubes. Plasma was separated by centrifugation within 10 minutes after blood sampling. The amount of BK was determined using enzyme immunoassay kits ab136936 («Abcam», Great Britain), IL-6 – EH2IL6 («Invitrogen», Austria). **Results.** It was shown that the BK level increased significantly in patients with DM. Patients with DM and COVID-19 had a slight increase in the amount of BK. At the same time, the amount of IL-6 increased significantly in patients with DM and, especially, in patients with acute COVID-19. **Conclusions.** The BK level increase in the blood of patients with DM and COVID-19 is caused mainly by DM. In patients with acute COVID-19, the level of the pro-inflammatory cytokine IL-6 increased almost threefold compared to controls.

Keywords: coronavirus infection, bradykinin, diabetes mellitus, interleukin-6.

Introduction

There is still no clear understanding of the causes of acute respiratory distress syndrome, which occurs as a result of SARS-CoV-2 infection. There are two main hypotheses: a cytokine storm theory and a BK storm theory [1-3]. From a cytokine storm perspective, elevated cytokine levels cause multi-

system pathological manifestations of COVID-19 (Coronavirus disease 2019), including acute lung injury and respiratory distress syndrome in critically ill patients. The more recent theory of the BK storm emphasizes the importance of a decrease in the number of angiotensin-converting enzymes (ACE and ACE2) in the lung epithelial cells, which leads to the inability to break down BK and the BK analog

Оригінальні дослідження

des-Arg9-BK [2, 3]. BK is a 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, which in turn is part of the renin-angiotensin-aldosterone system, which plays a key role in the pathogenesis of COVID-19. Acute respiratory distress syndrome caused by SARS-CoV-2 disrupts the kallikrein-kinin system and renin-angiotensin-aldosterone system, triggering a BK storm, a process that leads to increased BK expression and downstream effects mediated by its signaling [1-7]. There are also a number of urgent problems related to the most optimal methods for treatment of patients with DM – the most vulnerable and large-scale category of patients, both during the coronavirus pandemic and in the post-coronavirus period [8].

The aim of the work was to compare the BK levels in the blood of patients with DM, patients with DM who suffered from mild or severe COVID-19, and patients with acute COVID-19.

Material and methods

The research protocol was approved by the Ethics Committee of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine». All patients signed informed consent for further diagnostic and scientific research on their biomaterials.

Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA tubes. Plasma was separated by centrifugation within 10 minutes after blood sampling. Samples were stored at -80°C until use. The amount of BK (n=70) was determined using enzyme immunoassay kits ab136936 («Abcam», Great Britain), IL-6 (n=36) – EH2IL6 («Invitrogen», Austria). Measurements were performed at an optical wavelength of 450 nm on an immunoenzymatic plate analyzer Stat Fax 3200 («Awareness Technology», USA). The calibration curve (**Fig. 1**) indicates that there is no scatter in the data.

70 patients with DM and COVID-19 participated in the study. Controls were individuals without DM who did not have COVID-19. The groups were represented by patients with DM (group 2, n=10), DM patients after mild COVID-19 (group 3, n=19), DM patients after severe COVID-19 (group 4, n=20), acute COVID-19 patients (patients during COVID-19) without DM, or with DM lasting no

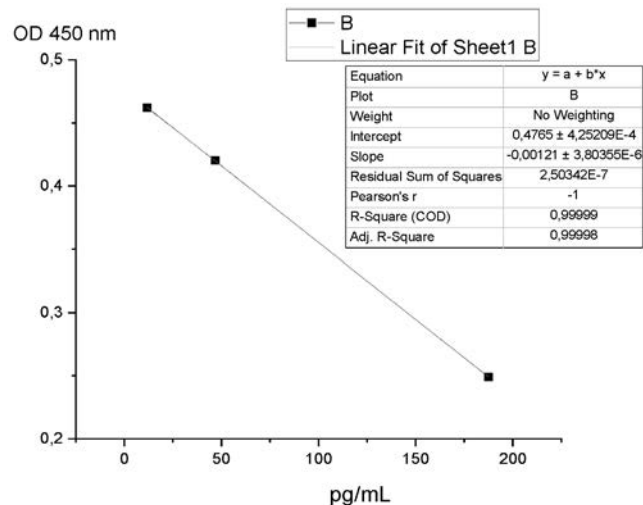


Fig. 1. Calibration curve for determination of BK in blood plasma.

more than 5 years (group 5, n=9), acute COVID-19 patients with DM lasting more than 10 years (group 6, n=12). Groups 2-4 included 19 men and 30 women, groups 5 and 6 (patients during COVID-19) had 10 men and 11 women.

The groups were representative of age (mean 51.50 ± 0.93 years; groups 5 plus 6 – 64.90 ± 2.01 years), body mass index (mean 28.89 ± 0.39 kg; groups 5 plus 6 – 34.89 ± 1.56 kg). Treatment of DM and associated pathology was in accordance with the ADA/EASD recommendations for patients with high cardiovascular risk and was similar in all groups.

The presence of COVID-19 in patients was determined by PCR, the average oxygen saturation in groups 5 and 6 was 88.14 ± 0.73 %, the average maximum temperature was 38.13 ± 0.19 °C. From the groups 5 plus 6, ten patients were treated with ACE inhibitors (iACE), and 15 received metformin. Determination of the degree of severity of COVID-19, as well as treatment of the coronavirus disease, was in accordance with the protocol «Providing medical assistance for the treatment of the coronavirus disease COVID-19», approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine (April 2, 2020 No. 762). The group with severe COVID-19 included patients who used oxygen during treatment or got sick 2 or more times.

Statistical analysis and data presentation were performed using Origin 7.0 software. The results of the study are presented as $M \pm SE$. Student's *t*-test was used to compare data groups. Values of $p < 0.05$ were considered significant.

Results and discussion

The level of BK increased significantly in patients with DM (**Fig. 2, column 2**). A slight additional BK amount increase was observed in patients with DM who have suffered from COVID-19 (**Fig. 2, columns 3, 4**). There was no difference between patients who contracted a mild and severe form of COVID-19 (**Fig. 2, columns 3 and 4**).

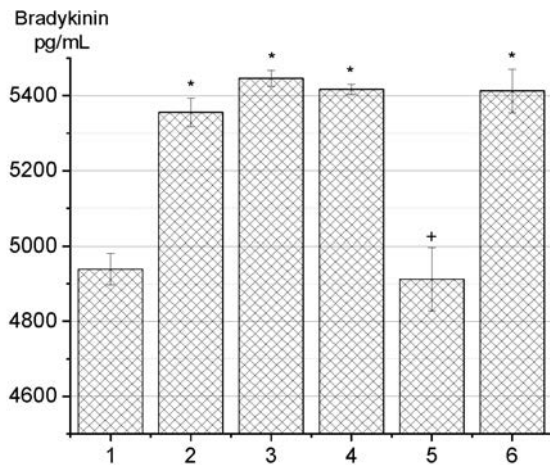


Fig. 2. BK levels in patients with DM and COVID-19.

Notes: 1 – control (n=8), 2 – patients with DM (n=10), 3 – patients with DM who suffered from mild COVID-19 (n=19), 4 – patients with DM who suffered from severe COVID-19 (n=20), 5 – patients with acute COVID-19 without DM, with newly detected DM or with DM lasting up to 5 years (n=9), 6 – patients with acute COVID-19 with DM lasting more than 10 years (n=12).

Therefore, the BK level increase under the conditions of our study is determined mainly by DM. This can be explained by the fact that current guidelines recommend the use of iACE/angiotensin II type 1 receptor blockers (iACE/ARB) in patients with concomitant cardiovascular pathologies, but there are assumptions that an increase in BK levels and the severity of the COVID-19 course when using some drugs are observed. In particular, therapy with peptidase inhibitors, such as iACE and neprilysin inhibitors, increases the concentration of BK [9]. Therefore, to maintain normal blood pressure, the body must balance the levels of ACE and ACE2. It is assumed that because the coronavirus attaches to the angiotensin receptor on the cell surface and increases the synthesis of ACE2, entering the cell with the help of this molecule, but decreases its activity – it causes a significant increase in the concentration of BK (BK storm) and critical complications, especially in

patients with arterial hypertension who take iACE for pressure regulation. Currently available ARBs or sartans are able to block this pathological process. Sartans can contribute to renin-angiotensin-aldosterone system inhibition more effectively than iACE, while it does not inhibit ACE with the subsequent formation of excess BK and does not cause the development of a BK storm.

It is important to note that in patients with acute COVID-19 without DM, with newly diagnosed DM or with DM lasting no more than 5 years, the BK level decreased to the control level (**Fig. 2, column 5**), in contrast to patients with DM duration of more than 10 years (**Fig. 2, column 6**). At the same time, the number of blood monocytes increased in the second group compared to the first group (**Table 1**), which indicates the development of inflammatory processes, probably due to viral infection and DM. The average level of glucose in patients at the time of admission to the clinic and at the time of discharge was also higher in the group with DM duration of more than 10 years. This fact further indicates that diabetes makes the main contribution to the increase in BK concentration in the body of patients with DM and COVID-19.

Table 1. The glucose level and number of monocytes in the blood of patients with DM and COVID-19 (groups 5 plus 6)

Indicators	DM duration in patients with COVID-19	
	≤5 years	>10 years
BK (pg/mL)	4912.40±84.15	5412.67±57.66+
Glucose (mmol/L)*	6.62±1.11	10.36±1.16+
Glucose (mmol/L)**	4.96±0.54	8.01±0.68+
Monocytes (%)	5.40±0.36	8.83±0.59+

Notes. * – glucose level at the time of patient hospitalization; ** – glucose level at the time of patient discharge. + – differences between groups are significant, $p < 0.05$.

It is worth noting that the BK level in COVID-19 patients (groups 5 plus 6) treated with metformin is significantly lower than in untreated patients (5181.27±69.70 pg/mL vs 5332.89±54.18 pg/mL) while iACE treatment led to the opposite result (5395.04±40.98 pg/mL vs 5173.25±65.71 pg/mL). In addition, patients with a body mass index >30 kg/m² had higher BK levels compared to pa-

Оригінальні дослідження

tients with a lower index (5392.04 ± 38.60 pg/mL vs 5077.69 ± 34.92 pg/mL). Lower levels of BK in the group of patients treated with metformin can be explained by a decrease in renin-angiotensin-aldosterone system activity under treatment of drug. Therefore given the pathophysiology of insulin resistance and its implication for vascular function, many have hypothesized a potential beneficial effect of metformin on endothelium-dependent vasodilation, finding positive relational evidence in many animal studies and human trials [10].

Increased BK plasma concentrations may be due to reduced BK degradation because of iACE treatment or decreased levels of kinin degrading enzymes.

The cytokine storm theory, which is an uncontrolled inflammatory response, is attributed to IL-6, which is involved in immune responses and inflammatory processes, including the cytokine storm in COVID-19. IL-6, transcription factors nuclear factor kappa B (NF- κ B) and signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) are the main factors driving the cytokine storm. Synergistic interactions between NF- κ B and STAT3 induce hyperactivation of NF- κ B with subsequent production of inflammatory cytokines. Because IL-6 is a target of NF- κ B, simultaneous activation of NF- κ B and STAT3 in non-immune cells orchestrates a positive feedback loop of NF- κ B activation by the IL-6/STAT3 axis. This positive feedback loop is termed the IL-6 amplifier (IL-6-Amp). IL-6-Amp is activated by a variety of local initiators, demonstrating that the IL-6/STAT3 axis is a critical target for disease therapy [1, 11].

According to our data, the level of IL-6 increased from 0.89 ± 0.01 pg/mL in healthy individuals to 1.10 ± 0.04 pg/mL in patients with DM who became ill with COVID-19 and almost three times – up to 2.56 ± 0.67 pg/mL – in patients with acute COVID-19 (Table 2).

Table 2. The interleukin-6 level (pg/mL) in the blood of patients with DM and COVID-19

Groups	IL-6 level (n)
Control	0.888 ± 0.097 (4)
DM	0.973 ± 0.064 (6)
DM after suffering from COVID-19	1.097 ± 0.038 (8)+
During COVID-19	2.561 ± 0.673 (21)*

Notes. + – differences from control are significant, $p < 0.05$; * – differences from groups 2 and 3 are significant, $p < 0.05$.

BK is a potent short-lived vasoactive peptide that is part of kallikrein-kinin system, associated with the inflammatory response and mediating various functions of vascular permeability, such as thrombosis and blood coagulation. BK induces vasodilatation in the peripheral circulatory system by reducing arterial smooth muscle tone and increasing blood flow [1, 2, 4-7]. In addition, it initiates extravasation of plasma, due to its effect on the endothelium of capillaries, and vasoconstriction through smooth muscle fibers of veins induction. During inflammatory conditions, such as asthma, it promotes the movement of cells from blood to tissues and activates mast cells, fibroblasts, macrophages, and smooth muscles of organs [12]. BK-mediated signaling has also been implicated in vasculopathy, obesity, neuropathy, diabetes, cancer, and chronic pain [8, 13, 14]. Research by Turnic et al. [3] strongly supports the BK storm hypothesis. Since elevated BK levels have been found in the majority of fatal COVID-19 cases, future therapeutic strategies for COVID-19 should focus on reducing serum BK concentrations. At the same time, our data are more in favor of the cytokine storm theory than the BK storm theory, possibly due to the specificity of the patient treatment using a complex of iACE/blockers of angiotensin II type 1 receptors, that can influence BK level. Therefore, in the future, it is worth studying the connection between taking ACE inhibitors and the BK level.

Conclusions

The BK level increase in the blood of patients with DM and COVID-19 is caused mainly by DM.

In patients with acute COVID-19, the level of the pro-inflammatory cytokine IL-6 increased almost threefold compared to controls.

References

1. Tsybalyuk VI, Tronko MD, Popova VV, Kovzun OI, Orlenko VL, Pushkarev VM, et al. COVID-19 and the endocrine system. TOV «Chas Zmin Inform». 556 p. Ukrainian. ISBN: 978-617-8136-02-4.
2. 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):349-62. Ukrainian. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.349.
3. Turnic TN, Popadic V, Klasnja S, Sekulic A, Nikolic N, Zivkovic V, et al. Bradykinin and galectin-3 in survived and deceased patients with COVID-19 pneumonia: an increasingly promising biochemical target. Oxid Med Cell Longev. 2022 Oct 27;2022:7920915. doi: 10.1155/2022/7920915.
4. Wilczynski SA, Wencelau CF, McCarthy CG, Webb RC. A cytokine/bradykinin storm comparison: what is the relationship be-

- tween hypertension and COVID-19? *Am J Hypertens.* 2021 Apr 20;34(4):304-6. doi: 10.1093/ajh/hpaa217.
5. 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.
 6. 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):9915-27. doi: 10.1007/s11033-022-07539-2.
 7. 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):301-10. doi: 10.1007/s12079-021-00652-0.
 8. 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.
 9. Campbell DJ. Neprilysin inhibitors and bradykinin. *Front Med (Lausanne).* 2018 Sep 19;5:257. doi: 10.3389/fmed.2018.00257.
 10. Landin K, Tengborn L, Smith U. Treating insulin resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. *J Intern Med.* 1991 Feb;229(2):181-7. doi: 10.1111/j.1365-2796.1991.tb00328.x.
 11. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol.* 2021 Mar 1;33(3):127-48. doi: 10.1093/intimm/dxaa078.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.

Abbreviations

ACE – angiotensin-converting enzymes

BK – bradykinin

COVID-19 – Coronavirus disease 2019

DM – diabetes mellitus

iACE – angiotensin-converting enzymes inhibitors

IL-6 – interleukin-6

Рівні брадикініну та інтерлейкіну-6 у крові хворих на COVID-19 та цукровий діабет

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

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

Резюме. Для пояснення причин гострого респіраторного синдрому, який виникає внаслідок інфікування SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2) висунуті дві головні гіпотези: теорія цитокінового шторму та теорія брадикінінового (БК) шторму. З погляду цитокінового шторму, підвищення рівня цитокінів, у першу чергу інтерлейкіну-6, викликає багатосистемні патологічні прояви

COVID-19, включаючи гостре ураження легенів і респіраторний дистрес-синдром у тяжкохворих пацієнтів. Теорія БК шторму підкреслює важливість зниження кількості ангіотензинперетворюючих ферментів в епітеліальних клітинах легенів, що призводить до нездатності розщеплювати БК та його аналог des-Arg9-BK. **Метою** роботи було порівняльне дослідження рівнів БК у крові хворих на цукровий діабет (ЦД) та пацієнтів, що перехворіли легкою і важкою формами COVID-19. **Матеріал і методи.** Кров отримували за допомогою стандартної венепункциї та зберігали в пробірках з ЕДТА. Плазму відокремлювали центрифугуванням протягом 10 хв після забору крові. Кількість БК визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу ab136936 («Abcam», Велика Британія), інтерлейкіну-6 (n=36) – EH2IL6 («Invitrogen», Austria). **Результати.** Показано, що рівень БК вірогідно зростав у хворих на ЦД. У хворих на ЦД і COVID-19 спостерігалося незначне зростання кількості БК. Водночас кількість інтерлейкіну-6 вірогідно зростала у хворих на ЦД і, особливо, у хворих гострим COVID-19. **Висновки.** Зростання рівня брадикініну в крові хворих на ЦД із COVID-19 визначається головним чином захворюванням на ЦД. У хворих гострою COVID-19 рівень прозапального цитокіна IL-6 зростав майже в три рази порівняно з контролем.

Ключові слова: коронавірусна інфекція-2, брадикінін, цукровий діабет, інтерлейкін-6.

For citation: Pushkarev VV, Levchuk NI, Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Tronko MD. Bradykinin and interleukin-6 content in the blood of patients with COVID-19 and diabetes mellitus. *Endokrynologia.* 2024;29(3):201-206. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.201.

Correspondence address: Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, 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 Viktor Volodymyrovych – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510; 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; Sokolova Lyubov Kostyantynivna – Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of Diabetology Department; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych – Dr. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, 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; Tronko Mykola Dmytrovych – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Corresponding Member of NAS of Ukraine, Academician of 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.V., Levchuk N.I. – setting up experiments, writing, design and translation; Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Kovzun O.I. – analysis of literature sources, writing, design, editing text and 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 according to the plan of research work of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine».

Оригінальні дослідження

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

Article: received April 29, 2024; revised August 17, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.

Для цитування: Пушкаръов ВВ, Левчук НІ, Соколова ЛК, Пушкаръов ВМ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Рівні брадикініну та інтерлейкіну-6 у крові хворих на COVID-19 та цукровий діабет. Ендокринологія. 2024;29(3):201-206. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.201.

Адреса для листування: Пушкаръов 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: Пушкаръов Віктор Володимирович – канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Левчук Наталія Іванівна – канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Соколова Любова Костянтинівна – д-рка мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Пушкаръов Володимир

Михайлович – д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Ковзун Олена Ігорівна – д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0002-6906-6636; 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: Пушкаръов В.В., Левчук Н.І. – постановка експериментів, написання, дизайн та переклад; Соколова Л.К., Пушкаръов В.М., Ковзун О.І. – аналіз літературних джерел, написання, оформлення, редагування тексту та переклад; Тронько М.Д. – ідея роботи та консультації при редагуванні статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Декларація з етики: автори заявили про відсутність конфлікту інтересів або фінансових зобов'язань.

Стаття: надійшла до редакції 29.04.2024 р.; перероблена 17.08.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.207

The new modern screening complex for preventive medicine

M.S. Cherska¹,
S.V. Kutsevlyak²

¹State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²SK-Telemed GmbH, Austria

Abstract. Cardiometabolic diseases are a major global health problem affecting millions of people worldwide. Addressing this problem requires a multifaceted approach that includes lifestyle changes, medical interventions, and public health strategies to reduce the prevalence and impact of these diseases. A comprehensive examination is a key element of prevention and early detection of cardiometabolic diseases. Thanks to careful anamnesis and diagnosis, we can identify risks in time and develop individual treatment and prevention programs that significantly improve the prognosis and patients' quality of life. **Aim.** To develop a diagnostic system for determining the risks of cardiovascular, metabolic and renal diseases. **Materials.** The analysis was conducted in the PubMed Central database using the keywords «cardiometabolic diseases», «diagnosis and prevention of cardiometabolic diseases» for the period from 2019 to 2023. **Results.** There was developed the IDIS2GO diagnostic system to automate the collection and evaluation of medical and diagnostic data based on the latest recommendations of world professional associations, using artificial intelligence algorithms and training own neural networks. IDIS2GO consists of three parts: the first part is the patient's history (questions included in the examination are aimed at identifying risk factors and potential health problems); the second part – diagnostic procedures (based on the answers to the above questions, users can perform the following diagnostic procedures for a more detailed assessment of the patient's state of health); the third part is risk assessment scales (cardiovascular disease, lipids, diabetes and emergencies). Thus, IDIS2GO is a new diagnostic system designed to optimize the medical examination process. It is a portable, integrated solution that includes advanced diagnostic tools and a powerful software platform for real-time health monitoring and clinical decision support. IDIS2GO combines cardiovascular risk scoring algorithms (SCORE2 and SCORE2-OP) and diabetes screening for a comprehensive risk assessment. The IDIS2GO system helps to collect all these data in a single examination file. The data are automatically entered into the cloud storage and can be transferred to any information system, ensuring their availability to the doctor at a convenient time. The doctor can interpret the data, evaluate them and give the necessary recommendations.

Keywords: cardiometabolic diseases, IDIS2GO, prevention, risk assessment.

The concept of cardiometabolic patients and their prevalence in the world

Patients with cardiometabolic diseases (CMDs) are individuals who suffer from a group of conditions that include cardiovascular diseases (CVDs) and metabolic disorders such as diabetes, obesity, and hypertension. These conditions are often interconnected and share common risk factors, such as poor diet, lack of physical activity, and genetic predisposition [1-7].

The concept of CMDs includes:

1. CVDs: heart diseases such as coronary artery disease, heart attack, and stroke.

2. Metabolic Disorders:

- Diabetes mellitus: particularly type 2 diabetes, which is often associated with obesity and insulin resistance;
- obesity: excess body fat that increases the risk of various health problems, including CVDs and diabetes;
- hypertension: high blood pressure, which is a major risk factor for heart disease and stroke;
- dyslipidemia: abnormal levels of lipids in the blood, such as high cholesterol or triglycerides, contributing to atherosclerosis and CVDs.

CMDs are a leading cause of mortality and morbidity worldwide. According to the World Health Organization, CVDs are the number one cause of death globally [1-7]. The International Diabetes Federation reports that approximately 537 million adults aged 20-79 were living with diabetes in 2021, and this number is expected to rise to 643 million by 2030 and 783 million by 2045. High-income countries often have a higher prevalence of obesity and diabetes due to lifestyle factors such as sedentary behavior and high-calorie diets. However, they also have better access to healthcare, which can mitigate some of the impacts of these diseases. Low- and middle-income countries have a rising prevalence of CMDs in these regions due to urbanization, changing diets, and increased sedentary lifestyles. These countries often face challenges in healthcare infrastructure, making it harder to manage and treat these conditions effectively.

It is known that older adults are at a higher risk of CMDs due to the cumulative effects of risk factors over time. Men are generally at higher risk for CVDs at an earlier age, but the risk for women increases and often surpasses that of men after menopause.

CMDs are a significant global health challenge, affecting millions of people worldwide. Addressing

these conditions requires a multifaceted approach that includes lifestyle changes, medical interventions, and public health strategies to reduce the prevalence and impact of these diseases.

To prevent and manage we need 2 ways:

1. Lifestyle modifications:

- healthy eating (rich in fruits, vegetables, whole grains, and lean proteins);
- regular physical activity;
- smoking cessation;
- moderate alcohol consumption;
- weight management.

2. Medical interventions:

- medications to manage blood pressure, cholesterol, and blood sugar levels;
- regular health check-ups for early detection and management of risk factors;
- surgical interventions in severe cases (e.g., angioplasty, bypass surgery).

Comprehensive examinations are a key element for prevention and early detection of cardiovascular, metabolic, and renal diseases. Through meticulous history-taking and diagnostic tests, we can timely identify risks and develop individualized treatment and prevention programs, which significantly improve the prognosis and patients' quality of life.

SK-Telemed GmbH has assembled a group of scientists and qualified specialists in the **Health Algorithms project** to develop tools for automating the collection and evaluation of medical and diagnostic data based on the latest recommendations from global professional associations, using artificial intelligence algorithms and training our own neural network. This significantly intensifies preventive examinations. We create such comprehensive diagnostic system for these purposes – IDIS2GO – to determine the risks of cardiovascular, metabolic, and renal diseases (**Fig.**).

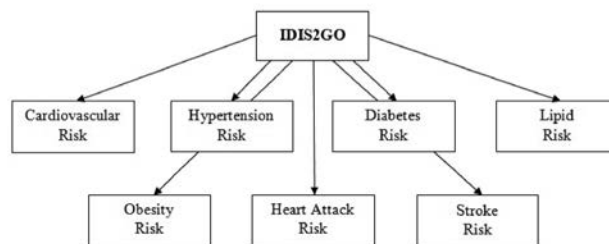


Fig. IDIS2GO is new important instrument for prevention screening.

IDIS2GO consists of 3 parts. **First is history of patient.** The questions included in the

examination are aimed at identifying risk factors and potential health problems.

Below are the main questions included in the diagnostic algorithm:

1. Age: An important factor for assessing disease risk.
2. Gender: Men and women have different risks for various diseases.
3. Do you smoke? Smoking significantly increases the risk of CVDs.
4. How much do you walk in a day? Physical activity is important for heart health.
5. Do you have thyroid diseases? Can affect metabolism and the cardiovascular system.
6. How often do you eat vegetables, fruits, berries? Nutrition plays a key role in maintaining health.
7. Do your close relatives have diabetes? Family history of diabetes increases the risk.
8. Do your close relatives have heart attack or stroke? Family history increases the risk of heart attack.
9. Have you had hyperglycemia? It is an important marker for diabetes diagnosis.
10. Have you had atrial fibrillation? It is associated with an increased risk of stroke.
11. Do you have familial hypercholesterolemia? It is a genetic risk factor for atherosclerosis.
12. Do you have chronic kidney disease? It affects overall health and cardiovascular risk.
13. Do you take medications for high blood pressure? Blood pressure control is important for preventing complications.
14. Do you experience shortness of breath or chest pain during exertion? Symptoms indicating possible heart problems.

The second part is diagnostic procedures.

Based on the answers to the above questions, users can conduct the following diagnostic procedures for a more detailed assessment of the patient's health:

1. Electrocardiogram: Assessing the electrical activity of the heart, detecting arrhythmias and ischemia.
2. Blood glucose measurement: Diagnosing diabetes and controlling glucose levels.
3. Lipid profile: Determining cholesterol and lipid levels in the blood, assessing atherosclerosis risk.
4. Blood creatinine measurement: Assessing kidney function.

5. Urinalysis: Detecting kidney and other systemic diseases.
6. Height and weight measurements, Body Mass Index calculation: An important indicator for assessing overall health and metabolic risks.
7. Waist circumference measurement and its ratio to hip circumference: An important indicator for determining metabolic risks.
8. Cardiac troponin level measurement: If there is a positive response to questions about shortness of breath or chest pain during exertion.
9. Glycated hemoglobin measurement: If there are positive responses to questions about family diabetes or hyperglycemia in the medical history and currently elevated blood glucose levels.

The third part is Risk Assessment Scales (cardiovascular, lipids, diabetes and emergency situations).

Thus, IDIS2GO – a new diagnostic system designed to optimize the medical examination process. This is a portable, integrated solution that includes advanced diagnostic tools and a powerful software platform for real-time health monitoring and clinical decision support. IDIS2GO combines the scoring algorithms for cardiovascular risk (SCORE2 and SCORE2-OP) and diabetes screening for a comprehensive risk assessment.

The IDIS2GO system helps to collect all these data into a single examination file. The data automatically goes to cloud storage and can be transmitted to any information system, ensuring its availability to the doctor at a convenient time. The doctor can interpret the data, assess them, and make the necessary prescriptions.

We are already training our own artificial intelligence and will soon introduce the function of automatic interpretation of examination data and prediction of cardiovascular, renal, and metabolic risks, which will significantly ease and speed up the doctor's work.

With the use of IDIS2GO, processes that previously took 30-35 minutes can be reduced to 20 minutes or less due to automation and support from medical staff:

1. Examination and measurements are performed by a nurse, the results are entered into the system – 5 minutes.
2. Patient survey can also be performed by a nurse with automatic data entry – 5 minutes.

Оригінальні дослідження

3. Examinations with IDIS2GO are performed by a nurse, their time is reduced due to the speed of the devices and automatic data transmission – up to 15 minutes.
4. Data recording, transmission to the cloud, and HIS are done automatically.
5. Interpretation and assessment of data by the doctor from ready results – up to 5 minutes (the doctor does not need to be present during the examination procedures and can do this at a convenient time).

If a doctor wants to conduct such an examination today, it would take at least 350 working hours or about 50 working days per year for 700 patients (30 minutes per patient). With the distribution of functions, collection of history, and objective data allowed by the new technology, the doctor will spend only 58.3 hours or about 8.5 working days (up to 5 minutes per data evaluation and prescription).

Organization of Pre-medical Reception Office

It is advisable to organize a pre-medical reception office where patients will be referred for annual preventive examinations.

Potential capacity of such an office:

- serving one patient – up to 25 minutes;
- 20 people per day;
- 100 people per week;
- 400 people per month;
- 4500 people per year.

Serving multiple family doctors: Considering the need for annual health evaluation of 1500 to 2000 citizens per family doctor, with a 40% necessity for examinations, this will average 700 patients per year. Thus, one pre-medical reception office can serve up to 7 family doctors.

Economic Efficiency

Saving 41.5 working days of a doctor per year will allow freeing up time for more productive work with patients. The savings in working time for 7 doctors will amount to 2042 hours or 291 working days. The cost of such working time will fully pay off the investment in the organization of such an office with new technology and the salary of the nurse working there within a year.

Implementing the IDIS2GO comprehensive diagnostic system not only saves doctors' working time but also allows for rational use of resources. Thanks to process automation and reduced doctor workload, medical institutions can reduce operational costs and improve the quality

of services provided. The quick return on investment and reduction in labor costs make the implementation of IDIS2GO an economically effective solution.

Today examinations are conducted by doctors. It takes a lot of time, several visits, and it is not always convenient to enter and save all the data in the patient's record. This greatly affects the effectiveness of preventive diagnostics, due to the shortage of medical personnel in the European Union and in the world. Offering a comprehensive diagnostic system using express methods, in one visit, with automatic data collection and evaluation, significantly reduces the labor costs of the doctor and all medical staff, reduces the risk of errors, and provides a complete diagnostic report for the doctor, the patient and his medical documentation.

The IDIS2GO system is an innovative solution that significantly reduces the working time of family doctors during annual preventive examinations. It does not only improve work efficiency but also enhances the quality of medical care, leading to better patient outcomes. Organizing a pre-medical reception office and using the IDIS2GO system will allow efficient allocation of medical staff working time and improve the results of preventive examinations.

The potential of implementation IDIS2GO as comprehensive examination to determine the risks of cardiovascular, metabolic, and renal diseases

IDIS2GO is an innovative portable diagnostic system designed to conduct comprehensive examinations for assessing the risks of cardiovascular, metabolic, and renal diseases. Its potential lies in its ability to provide accurate, real-time health assessments in various settings, including remote and underserved areas.

Here's a closer look at its potential implementation:

1. Comprehensive Health Assessment:
 - cardiovascular: IDIS2GO can monitor blood pressure, heart rate, and electrocardiograms, helping detect hypertension, arrhythmias, and other heart conditions;
 - metabolic: By measuring blood glucose and cholesterol levels, it can identify individuals at risk for diabetes and dyslipidemia.

- renal: It can assess kidney function through markers like creatinine and estimated glomerular filtration rate, identifying early signs of kidney disease.

2. Accessibility:

- remote areas: IDIS2GO's portability makes it ideal for use in remote or underserved regions where access to healthcare facilities and comprehensive diagnostic tools is limited;
- mobile clinics: It can be used in mobile health clinics to reach populations that might not have regular access to healthcare services.

3. Real-time Data and Monitoring:

- Immediate Results: The device provides real-time results, allowing for immediate analysis and decision-making;
- Continuous Monitoring: It can be used for continuous monitoring of patients with chronic conditions, enabling better management and timely interventions.

4. Cost-Effectiveness:

- Reduced Healthcare Costs: Early detection of diseases can lead to earlier and more effective treatments, potentially reducing long-term healthcare costs;
- Efficiency: Combining multiple diagnostic tests into one portable device streamlines the diagnostic process, saving time and resources.

5. Improved Patient Outcomes:

- Early Detection: Identifying risk factors and diseases early can lead to better patient outcomes through timely treatment and lifestyle interventions;
- Personalized Care: The data collected can be used to tailor personalized treatment plans for patients.

We need to provide following implementation strategies:

1. Pilot Programs:

- Conduct pilot programs in diverse settings to evaluate the effectiveness, accuracy, and user experience of IDIS2GO;
- Gather data on its impact on early disease detection, patient outcomes, and healthcare costs.

2. Partnerships:

- Collaborate with healthcare providers, governments, and non-governmental organizations to facilitate widespread adoption and deployment;
- Partner with technology companies to enhance device capabilities and integrate with digital health platforms.

3. Education and Training:

- Develop comprehensive training programs for healthcare providers and community health workers;
- Provide educational materials and resources for patients to understand their health data and take proactive steps in disease prevention and management.

4. Regulatory Approvals:

- Ensure compliance with relevant regulatory standards and obtain necessary approvals from health authorities.

Conclusion

IDIS2GO holds significant potential as a comprehensive diagnostic tool for assessing the risks of cardiovascular, metabolic, and renal diseases. Its portability, real-time data capabilities, and comprehensive assessments can enhance healthcare delivery, especially in remote and underserved areas. With proper implementation, training, and integration, IDIS2GO can play a pivotal role in early disease detection, improving patient outcomes, and reducing healthcare costs. SK-Telemed GmbH has assembled a group of scientists and qualified specialists in the Health Algorithms project to develop tools for automating the collection and evaluation of medical and diagnostic data based on the latest recommendations from global professional associations, using artificial intelligence algorithms and training our own neural network. This significantly intensifies preventive examinations. We create such comprehensive diagnostic system for these purposes – IDIS2GO – to determine the risks of cardiovascular, metabolic, and renal diseases.

References

1. Budreviciute A, Damiati S, Sabir DK, Onder K, Schuller-Goetzburg P, Plakys G, et al. Management and Prevention Strategies for Non-communicable Diseases (NCDs) and Their Risk Factors. *Front Public Health*. 2020 Nov 26;8:574111. doi: 10.3389/fpubh.2020.574111.
2. Dominguez LJ, Di Bella G, Veronese N, Barbagallo M. Impact of mediterranean diet on chronic non-communicable diseases and longevity. *Nutrients*. 2021 Jun 12;13(6):2028. doi: 10.3390/nu13062028.
3. Guan B, Wang A, Xu H. Causal associations of remnant cholesterol with cardiometabolic diseases and risk factors: a mendelian randomization analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Aug 10;22(1):207. doi: 10.1186/s12933-023-01927-z.
4. Park MJ, Choi KM. Association between variability of metabolic risk factors and cardiometabolic outcomes. *Diabetes Metab J*. 2022 Jan;46(1):49-62. doi: 10.4093/dmj.2021.0316.

Оригінальні дослідження

5. Small AM, Yutzey KE, Binstadt BA, Voigts Key K, Bouatia-Naji N, Milan D, et al. Unraveling the mechanisms of valvular heart disease to identify medical therapy targets: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2024 Jun 17. doi: 10.1161/CIR.0000000000001254.
6. Tahir UA, Gerszten RE. Molecular biomarkers for cardiometabolic disease: risk assessment in young individuals. *Circ Res*. 2023 Jun 9;132(12):1663-73. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.123.322000.
7. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021 Sep 7;42(34):3227-337. doi: 10.1093/eurheartj/ehab484. Erratum in: *Eur Heart J*. 2022 Nov 7;43(42):4468. doi: 10.1093/eurheartj/ehac458.

Abbreviations

CMD – cardiometabolic diseases

CVD – cardiovascular diseases

IDIS2GO – Integrated diagnostic intelligent system

Новий сучасний скринінговий комплекс профілактичної медицини

М.С. Черська¹, С.В. Куцевляк²

¹ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

²SK-Telemed GmbH, Австрія

Резюме. Кардіометаболічні захворювання є серйозною глобальною проблемою для здоров'я, яка вражає мільйони людей у всьому світі. Розв'язання цієї проблеми потребує багатогранного підходу, який включає зміни способу життя, медичні втручання та стратегії охорони здоров'я для зменшення поширеності та впливу цих захворювань. Комплексне обстеження є ключовим елементом профілактики та раннього виявлення кардіометаболічних захворювань. Завдяки ретельному збору анамнезу та діагностиці ми можемо вчасно визначити ризики та розробити індивідуальні програми лікування та профілактики, які значно покращують прогноз та якість життя пацієнтів. **Мета.** Розробити діагностичну систему для визначення ризиків серцево-судинних, обмінних та ниркових захворювань. **Матеріали.** Аналіз проведено по базі PubMed Central за ключовими словами «кардіометаболічні захворювання», «діагностика та профілактика кардіометаболічних захворювань», за період з 2019 року по 2023 рік. **Результати.** Розробили діагностичну систему IDIS2GO для автоматизації збору та оцінки медичних і діагностичних даних на основі останніх рекомендацій світових професійних асоціацій, використовуючи алгоритми штучного інтелекту та навчаючи власні нейронні мережі. IDIS2GO складається з трьох частин: перша частина – історія пацієнта (питання, включені до обстеження, спрямовані на виявлення факторів ризику та потенційних проблем зі здоров'ям); друга частина – діагностичні процедури (на підставі відповідей на вищезазначені питання користувачі можуть провести наступні діагностичні процедури для більш детальної оцінки стану здоров'я пацієнта); третя частина — це шкали оцінки ризиків (серцево-судинні захворювання, ліпіди, діабет і надзвичайні ситуації). Таким чином, IDIS2GO – нова діагностична система, призначена для оптимізації процесу медичного огляду. Це порта-

тивне інтегроване рішення, яке включає передові інструменти діагностики та потужну програмну платформу для моніторингу стану здоров'я в реальному часі та підтримки прийняття клінічних рішень. IDIS2GO поєднує в собі алгоритми оцінки серцево-судинного ризику (SCORE2 і SCORE2-OP) і скринінг діабету для комплексної оцінки ризику. Система IDIS2GO допомагає зібрати всі ці дані у єдиний екзаменаційний файл. Дані автоматично потрапляють в хмарне сховище і можуть бути передані в будь-яку інформаційну систему, забезпечуючи їх доступність для лікаря в зручний час. Лікар може інтерпретувати дані, оцінити їх і дати необхідні рекомендації.

Ключові слова: кардіометаболічні захворювання, IDIS2GO, профілактика, оцінка ризику.

For citation: Cherska MS, Kutsevlyak SV. The new modern screening complex for preventive medicine. *Endokrynologia*. 2024;29(3):207-212. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.207.

Correspondence address: Cherska Mariia Serhiyivna; emariya83@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshhorodska str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Cherska Mariia Serhiyivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of the Consulting and Diagnostic Department, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID: 0000-0002-3689-2683; Kutsevlyak Serhiy Valeriyovych, Cand. Sci. (Medicine), Director of SK-Telemed GmbH, Austria, ORCID: 0009-0009-8466-5504.

Personal contribution: Cherska M.S. – development of this complex, study of literature on the topic, writing the article, analysis of literary sources; Kutsevlyak S.V. – development of this complex, study of literature on the topic.

Funding: the article was prepared at the authors' own expense.

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

Article: received July 19, 2024; revised September 05, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.

Для цитування: Черська МС, Куцевляк СВ. Новий сучасний скринінговий комплекс профілактичної медицини. *Ендокринологія*. 2024;29(3):207-212. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.207.

Адреса для листування: Черська Марія Сергіївна; emariya83@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Черська Марія Сергіївна, д-рка мед. наук, старша дослідниця, завідувачка консультативно-діагностичним відділенням ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-3689-2683; Куцевляк Сергій Валерійович, канд. мед. наук, директор SK-Telemed GmbH, Austria, ORCID: 0009-0009-8466-5504.

Особистий внесок: Черська М.С. – розробка цього комплексу, вивчення літератури з теми, написання статті, аналіз літературних джерел; Куцевляк С.В. – розробка комплексу, загальний концепт статті.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти авторів.

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

Стаття: надійшла до редакції 19.07.2024 р.; перероблена 05.09.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.213

Melatonin reduces structural disorders of the thyroid gland in rats with induced visceral obesity

R.V. Yanko¹,
T.G. Shcherbatiuk²,
I.G. Litovka¹

¹Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine

²Kyiv National University of Technology and Design

Abstract. Visceral obesity (VO) can cause many diseases in the body, including leading to thyroid pathology. Therefore, the search and development of new effective methods for preventing of thyroid dysfunction in obesity is a relevant research area. One of these methods can be the use of the pineal gland hormone – melatonin. **The aim** was to study the effect of melatonin on the histomorphometric changes in the thyroid gland of rats with VO and to evaluate the possibility of its use as a prophylactic agent for gland dysfunction in this pathology. **Material and methods.** For the experiment, 30 male Wistar rats aged 3 months were selected. VO in animals was modeled by maintaining them on a high-calorie diet (HCD). 3 groups of rats were formed: group I – control, group II – animals that were on the HCD for 12 weeks, and group III – rats that were on the HCD for 8 weeks, and then for another 4 weeks, in addition to this diet, orally received melatonin (Unipharm Inc., USA) at a dose of 5 mg/kg. Histological preparations were made from the thyroid tissue. Histomorphometry was performed using the «ImageJ» computer program. The concentration of total lipids, triglycerides and cholesterol was determined in blood serum. **Results.** Rats received HCD showed clear signs of VO: the weight of visceral fat and the concentration of lipid metabolism indicators probably increased. Structural changes were found in the thyroid gland, which indicated its hypofunction. Follicles were emptied of colloid and its accumulation was inhibited. Hyperplasia of the thyroid gland was observed, which led to an increase in its size. Rats that received melatonin in addition to HCD had significantly less structural thyroid dysfunction. In addition, melatonin contributed to reducing the degree of obesity development, namely, it reduced the weight of visceral fat and returned lipid metabolism indicators to control values. **Conclusion.** Administration of melatonin to rats has a protective effect on the thyroid gland against the harmful effects of obesity. This may be of practical interest when using melatonin as a prophylactic agent for disorders of the structure and function of the thyroid gland caused by VO.

Keywords: thyroid gland, melatonin, visceral obesity.

Оригінальні дослідження

The global increase in obesity among the population has become a serious problem in health care. Obesity can cause many diseases in the body, including leading to thyroid pathology [1]. Studies have shown that there may be a connection between obesity and thyroid activity [2]. It has been studied that hypothyroidism can cause the development of obesity. And obesity, in turn, can lead to a decrease in gland activity and further weight gain [3].

Obese people often have thyroid dysfunction. With obesity, the hypothalamic-pituitary-thyroid axis is activated, which leads to an increase in the level of thyroid-stimulating hormone. At the same time, the synthesis of thyroid hormones is at a low level [4]. In addition, obesity is often associated with insulin resistance, which can affect thyroid function, preventing the penetration of thyroid hormones into cells and the manifestation of their metabolic effects. In conclusion, obesity is the main risk factor for the development of thyroid dysfunction [5]. Therefore, the search and development of new effective methods for preventing thyroid function disorders in obesity is an actual direction of research. One of these methods can be the use of the pineal gland hormone – melatonin.

It is known from the literature data that exogenous melatonin supplements reduce weight gain and visceral fat deposition in many animal models associated with HCD feeding [6]. It has also been studied that melatonin plays an important role in glycemic homeostasis, mitochondrial activity, increases the activity of brown adipose tissue, and has antioxidant and anti-inflammatory properties [7]. While other works did not reveal a significant effect of melatonin on the development of obesity [8]. Therefore, additional studies are needed for further clinical confirmation of the melatonin effect in this pathology. The dose, time and duration of melatonin administration should be considered as a treatment option among the factors that determine its effectiveness.

Among scientists, there is no single point of view regarding the influence of melatonin on thyroid activity. Some researchers note the suppressive effect of melatonin on the thyroid gland [9], others – a stimulating effect [10], and some others deny any involvement of melatonin in the gland functioning [11]. Also, there is still no consensus on the possible role of melatonin as an adjunctive drug for the treatment of structural disorders of the thyroid gland in VO, although it shows great potential in this aspect. For a better understanding the mechanisms of me-

latonin's effect on the state of the thyroid gland in obesity, further researches are needed in this direction.

The aim of this work was to study the effect of melatonin on the histomorphometric changes in the thyroid gland of rats with VO and to evaluate the possibility of its use as a prophylactic agent for gland dysfunction in this pathology.

Material and methods

Experiment was conducted on 30 male Wistar rats aged 3 months. VO in animals was modeled by maintaining them on a HCD. 3 groups of rats were formed: group I – control, group II – animals that were on HCD, and group III – rats that were on HCD for 8 weeks, and then for another 4 weeks orally received melatonin (Unipharm Inc., USA) at a dose of 5 mg/kg in addition to HCD.

Each rat of the control group received 20 g of standard feed daily (66 kcal), which contained: 6% fat, 23% protein, and 55% carbohydrates (recipe K120-1 «Rezon-1», Ukraine). Animals of this group had free access to water. Experimental rats of the II and III groups received HCD with a total daily caloric content of 116 kcal per animal. The composition of such a diet, in addition to standard mixed feed, included pork lard, white breadcrumbs and sunflower seeds (fats – 45%, proteins – 9% and carbohydrates – 31%). In addition, experimental rats received a 10% fructose solution after a day instead of water, which increased the caloric content to 140 kcal and accelerated the development of VO [12].

Rats were removed from the experiment by decapitation under isoflurane anesthesia. All manipulations with rats were carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of 1975 and its revision of 1983, as well as in accordance with the «Rules for the performance of work using experimental animals» approved by the Ministry of Health of Ukraine. All protocols were also approved by the Committee on Biomedical Ethics of Animal Care and Use of the Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine (protocol No. 5 dated 31.11.19).

For histomorphometric studies of the thyroid gland, samples of its tissue were taken from the central part, from which histological preparations were made according to the standard method [13]. The samples were fixed in Bouin's liquid, dehydrated in alcohols of increasing concentration and embed-

ded in paraffin. Paraffin sections 6 μm thick were made on a sled microtome (MS-2, Reichert, Austria). Staining of the obtained sections was carried out according to Van Gieson. Using a digital camera, micropreparations were photographed on an «Eclipse E100» microscope (Nikon, Japan). Morphometry on digital images of micropreparations was performed using the «ImageJ» program.

The cross-sectional area of follicles, colloid and follicular epithelium, external and internal diameters of follicles, the height of the follicular epithelium on histological sections of the thyroid gland were measured. The average number of thyrocytes in the follicles was calculated. The follicular-colloid index (the ratio of the area of the follicular epithelium to the area of the colloid), the stereological resorption index ($4/h$, where h is the average chord length of the line segments falling on the colloid) and the colloid accumulation index (the ratio of the average internal diameter to twice the height of the epithelium) were determined. Using the method of superimposing point morphometric grids, the relative area of the connective and parenchymal tissue of the gland was determined and the stromal-parenchymal index was calculated (the ratio of the relative area of the connective tissue to the relative area of the parenchyma of the gland). The width of interlobar, interlobular and interfollicular connective tissue layers was measured [14, 15].

The concentration of total lipids, triglycerides, and cholesterol was determined in the blood serum of rats by a colorimetric-enzymatic method using standard sets of reagents («Filisit-Diagnostika», Ukraine) on a biochemical analyzer («Sinnowa», China). The obtained data were processed by the methods of variational statistics using the software Statistica 6.0 for Windows («StatSoft», USA) and Excel 2010 («Microsoft», USA). The normality of the distribution of digital arrays was checked using the Shapiro-Wilk W -test. One-way analysis of variance was used to compare the samples. Differences at $p < 0.05$ were considered significant.

Results and discussion

The presence of VO in rats was determined by the weight of visceral fat and by indicators of lipid metabolism in the blood serum. In the rats that received HCD for 12 weeks (group II), clear signs of VO were observed. This was evidenced by a significant greater weight of visceral fat by 133%

(Fig. 1). Serum lipid parameters were also significantly increased, namely total lipids – by 50%, triglycerides – by 76%, and cholesterol – by 28% compared to controls. Rats that received melatonin in addition to HCD (group III) had less pronounced signs of VO. Thus, their visceral fat weight was 45% higher ($p < 0.05$), and the indicators of lipid metabolism, in general, did not differ from the control values. That is, the administration of exogenous melatonin suppresses the development of VO in rats. Other authors also noted that administration of melatonin to the HCD can reduce the concentration of triglycerides and cholesterol in the blood of animals [16].

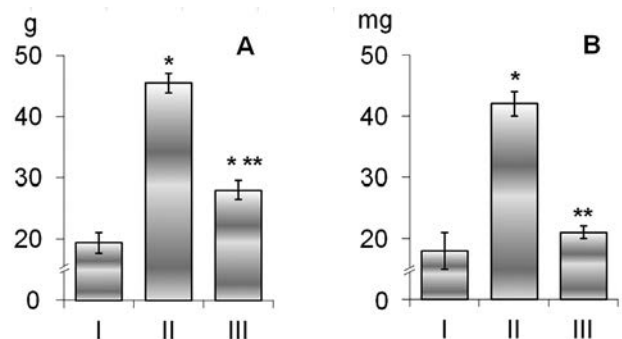


Fig. 1. Weight of visceral fat (A) and thyroid gland (B).

Note: I – control rats, II – rats receiving HCD and III – rats receiving HCD and melatonin; * $p < 0.05$ compared to the group I, ** $p < 0.05$ compared to the group II; one way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test, $n = 10$ rats/group.

At the end of the experiment, the rats of the group II showed an increase in the weight of the thyroid gland by 133% ($p < 0.05$) compared to the control, which indicates its hyperplasia. One of the main reasons for the development of thyroid hyperplasia is insufficient synthesis of hormones and a decrease in their concentration in the blood. This leads to active stimulation of the gland, cell proliferation with subsequent increase in its weight and size [17]. Other authors also noted the increase in thyroid volume during obesity, associating it with an increase in the number of gland nodes [18]. In another study, after a 6-month stay of rats on the HCD, an increase in the size of the thyroid gland, an increase in the concentration of triglycerides in it, and a decrease in the concentration of thyroxine in the blood serum were found. In addition, the thyroid gland of these rats decreased the concentration of proteins associated with hormone synthesis [19]. Thyroid weight in animals of the group III did not differ from the control (Fig. 1).

Оригінальні дослідження

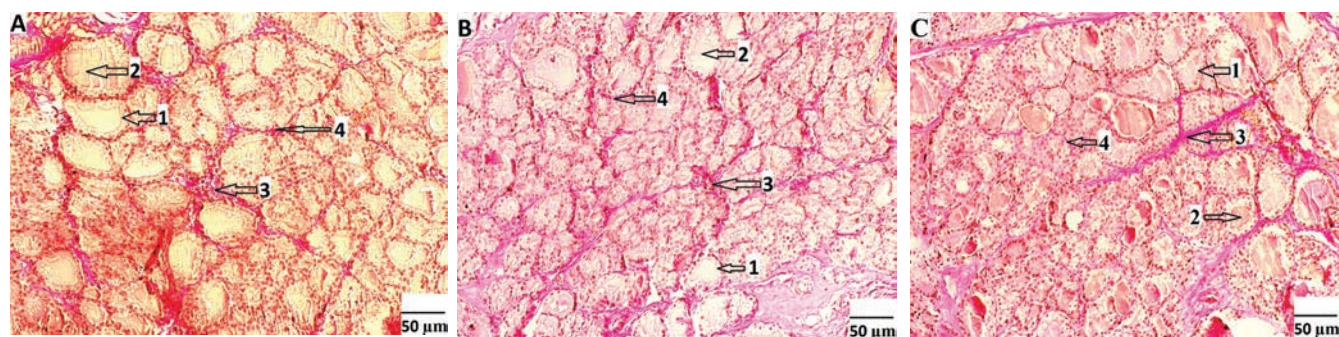


Fig. 2. Photomicrograph of a thyroid section of a control animal (A), after exposure to a HCD (B) and a rat that received a HCD and melatonin (C). Van Gieson's stain $\times 400$.

Note. 1 – follicle; 2 – colloid; 3 – interlobular connective tissue; 4 – interfollicular connective tissue.

It was found that the thyroid gland of rats, which were on the HCD, preserved the lobular structure. The follicles were mostly small in size. Intensive processes of colloid resorption and reduction of its area were observed. This indicates inhibition of colloid accumulation, depletion of the gland and its hypofunction. Thyrocytes were mostly prismatic, rarely cubic in shape. An increase in the number of interfollicular islands (aggregation of thyrocytes without colloid) was detected. This may be related to compensatory mechanisms of the gland (in connection

with its insufficient hormonal secretion), which are manifested by hyperplasia of thyrocytes (**Fig. 2**).

Histomorphometric analysis of the thyroid gland in group II of rats revealed a significantly smaller area of follicles, colloid, and follicular epithelium by 36, 57, and 24%, respectively, than in controls. The external and internal diameters of follicles in these rats were smaller by 23 and 39% ($p < 0.05$), respectively. The number of thyrocytes lining the follicle wall was also 13% less than in the control ($p < 0.05$) (**Table**).

Table. Histomorphometric parameters of the thyroid gland ($M \pm m$, $n=10$)

Parameters	Control	HCD	HCD+Melatonin
The relative area of parenchyma, %	77.9 \pm 1.8	76.2 \pm 1.3	76.3 \pm 1.6
Area, μm^2 :			
follicle	2590 \pm 76	1650 \pm 41*	2389 \pm 55^
colloid	940 \pm 46	400 \pm 20*	701 \pm 26*^
follicular epithelium	1650 \pm 70	1250 \pm 49*	1688 \pm 36^
Follicle diameter, μm :			
external	52.2 \pm 1.0	40.1 \pm 1.1*	50.5 \pm 1.5^
interior	30.7 \pm 1.3	18.7 \pm 1.5*	26.3 \pm 1.0^
The height of thyrocytes, μm	10.8 \pm 0.3	10.7 \pm 0.8	12.1 \pm 0.4
The number of thyrocytes in the follicle, pcs	21.5 \pm 0.7	18.8 \pm 0.5*	21.6 \pm 0.3
The relative area of stroma, %	22.1 \pm 1.1	23.8 \pm 1.0	23.7 \pm 1.8
Stromal-parenchymal index	0.28 \pm 0.02	0.31 \pm 0.03	0.31 \pm 0.01
The width of the interlayers of the connective tissue, μm :			
interlobar	22.1 \pm 1.5	23.3 \pm 1.0	20.8 \pm 1.2
interlobular	8.1 \pm 0.3	13.0 \pm 1.2*	8.3 \pm 0.3^
interfollicular	1.45 \pm 0.09	1.52 \pm 0.07	1.38 \pm 0.06

Note. * – $P < 0.05$ significant difference compared to the control, ^ – $P < 0.05$ significant difference compared to the rats received HCD.

Other authors found that the follicles in the thyroid gland of rats that were on the HCD were mostly large in size with excessive accumulation of colloid. The height of thyrocytes decreased, the cell cytoplasm was vacuolated and had a broken membrane [20]. The discrepancy in the obtained data may be related to different conditions of the experiments.

Rats that received melatonin in addition to HCD had smaller thyroid structural changes compared to animals in the group II. In the thyroid gland of these rats, the area of follicles, colloid, and follicular epithelium was found to be 45, 75, and 35% larger, respectively, than in animals of the group II. The external and internal diameter of the follicles in rats of the group III were larger than those of the group II by 26 and 41% ($p < 0.05$), respectively (Table, Fig. 2).

Follicular-colloid index, stereological resorption index and colloid accumulation index were indicators that characterize the dynamics of colloid accumulation and removal. It was found that the follicular-colloid index and the stereological resorption index were significantly higher by 78 and 65%, respectively, in the rats that were placed on the HCD, compared to the control. The index of colloid accumulation, on the contrary, was lower by 39% ($p < 0.05$). Changes in these parameters indicate the emptying of follicles from colloid and inhibition of its accumulation. In the thyroid gland of rats that received melatonin in addition to HCD, these indicators underwent less intense changes. Thus, the follicular-colloid index and the stereological resorption index were 23 and 29% lower ($p < 0.05$), respectively, and the colloid accumulation index, on the contrary, was 23% ($p < 0.05$) higher than in animals of the group II (Fig. 3).

In the rats that were on the HCD, a tendency towards an increase in the amount of connective tissue in the gland was revealed. And the width of interlobular connective tissue layers was significant by 60% larger compared to the control. This is also a sign of gland hypofunction. In the thyroid gland of rats treated with melatonin, the width of the interlobular connective tissue did not differ from that of the control and was smaller than that of the group II by 36% ($p < 0.05$). Other morphometric parameters of the connective tissue were close to the control values (Table).

It is known from the literature data that excessive obesity can lead to an increase in the interfollicular fat depot or steatosis in the thyroid follicular cells. Thus, steatosis and ultrastructural changes, including stretching of the endoplasmic reticulum and mitochondrial disorders in follicular cells of the thyroid gland, were constantly observed in mice with VO [21].

There are many works devoted to the influence of melatonin on the state of the thyroid gland. However, the results obtained by different authors are ambiguous and often opposite. In the majority of studies based on numerous experiments with direct administration of melatonin into the body, its suppressive effect on the functional activity of the thyroid gland has been shown [9]. Some authors give melatonin the role of a stimulating factor in the thyroid gland. Thus, Gevorgyan A.R. et al. found that injections of melatonin (for 10 days) at a dose of 0.05 mg/kg and 0.5 mg/kg (to a greater extent) led to the stimulation of thyroid hormone secretion in old rats [10]. The antitumor properties of melatonin in the thyroid gland were also revealed [22]. Other re-

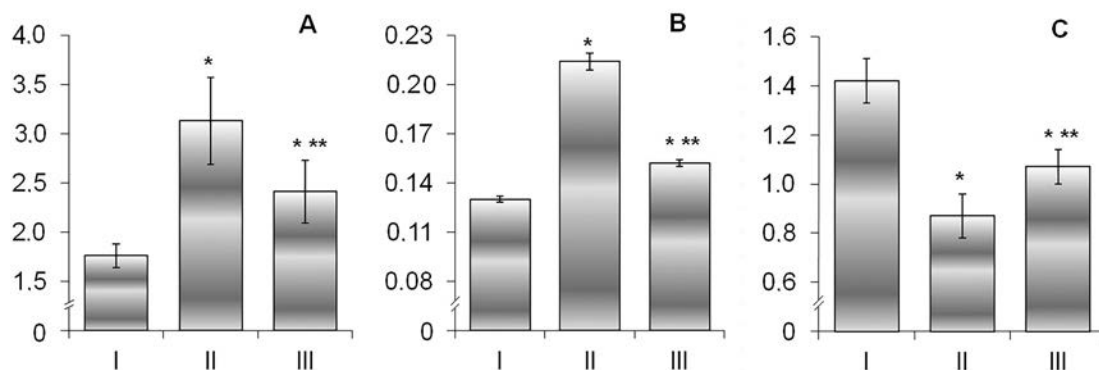


Fig. 3. Follicular-colloid index (A), stereological resorption index (B) and colloid accumulation index (C).

Note: I – control rats, II – rats receiving HCD and III – rats receiving HCD and melatonin; * $p < 0.05$ compared to the group I, ** $p < 0.05$ compared to the group II; one way ANOVA followed by Bonferroni post hoc test, $n = 10$ rats/group.

Оригінальні дослідження

searchers did not note the effect of melatonin in the regulation of thyroid function [11].

Previously, we conducted experiments to investigate the effect of melatonin on the state of the thyroid gland in rats fed a standard diet. According to most of the obtained histomorphometric indicators, it was established that the 28th daily administration of melatonin (5 mg/kg) reduced the functional activity and physiological regeneration of the thyroid gland [15].

Therefore, the ambiguity of the literature data regarding the influence of obesity or melatonin on the structure and function of the thyroid gland may be related to: the use of different models of the thyroid gland, the degree of obesity, different dosages and duration of melatonin administration, age and sex of animals, etc. In our opinion the effect of melatonin on the structural state of the thyroid gland with VO is generally poorly studied. Therefore, the study of the role and mechanisms of melatonin's effect on the thyroid gland in obesity and the possibility of using it for preventive purposes in this pathology remains a relevant area of research.

Conclusions

In rats that received HCD for 12 weeks, clear signs of VO and histomorphometric changes in the thyroid gland, which indicated its hypofunction were observed.

Rats that received melatonin (5 mg/kg) in addition to HCD had significantly less thyroid structural disorders compared to animals that were only on HCD. Thus, administration of melatonin to rats has a protective effect on the thyroid gland against the harmful effects of obesity. In addition, melatonin contributes to reduce the degree of obesity, namely, it reduces the weight of visceral fat and returns indicators of lipid metabolism to control values.

The obtained data may be of practical interest when using melatonin as a prophylactic agent for disorders of the thyroid gland function caused by VO.

References

1. Fruh SM. Obesity: risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2017;29(S1):S3-S14. doi: 10.1002/2327-6924.12510.
2. Sanyal D, Raychaudhuri M. Hypothyroidism and obesity: An intriguing link. *Indian J Endocrinol Metab.* 2016 Jul-Aug;20(4):554-7. doi: 10.4103/2230-8210.183454.
3. Aurangabadkar G, Kusuma B. Hypothyroidism and obesity Is there a bidirectional link? What is the impact on our clinical practice? *Thyroid Res Pract.* 2020;17(3):118-22. doi: 10.4103/trp.trp_59_20.
4. Walczak K, Sieminska L. Obesity and thyroid axis. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Sep 7;18(18):9434. doi: 10.3390/ijerph18189434.
5. Teixeira PFDS, Dos Santos PB, Pazos-Moura CC. The role of thyroid hormone in metabolism and metabolic syndrome. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020 May 13;11:2042018820917869. doi: 10.1177/2042018820917869.
6. Delpino FM, Figueiredo LM. Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2021 Nov-Dec;91-2:111399. doi: 10.1016/j.nut.2021.111399.
7. Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: A review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res.* 2021 Jan;163:105254. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105254.
8. Guan Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Mechanisms of melatonin in obesity: A review. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec 25;23(1):218. doi: 10.3390/ijms23010218.
9. Üstündağ H, Şentürk E, Gül M. Melatonin and hyperthyroidism. *Arch Basic Clin Res.* 2020;2: 59-64. doi:10.5152/ABCR.2020.03.
10. Gevorkyan A, Gubina-Vakulik G, Bondarenko L. The morphofunctional changes in the thyroid of old rats after a course of melatonin application with 24-hourly dependence. *Problems of Endocrine Pathology.* 2009;4:103-11. Ukrainian.
11. Souissi A, Dergaa I, Chtourou H, Ben Saad H. The effect of daytime ingestion of melatonin on thyroid hormones responses to acute submaximal exercise in healthy active males: A pilot study. *Am J Mens Health.* 2022 Jan-Feb;16(1):15579883211070383. doi: 10.1177/15579883211070383.
12. Yanko RV, Zinchenko AS, Chaka OG, Levashov MI, inventors; Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, assignee. Method of modeling alimentary fatty liver disease in laboratory rats. Ukraine patent UK 150511. 2022 Feb 23. Ukrainian.
13. Rehfeld A, Nylander M, Karnov K. *Histological Methods.* In: *Compendium of Histology.* Springer, Cham; 2017. p. 11-24. doi: 10.1007/978-3-319-41873-5_2.
14. Dalvinder S, Nagar M, Prakash R. Histomorphometry of the thyroid gland in rat after lithium administration. *Asian J Pharmaceut Clin Res.* 2015; 8(1):339-41.
15. Yanko RV. Morphofunctional state of the thyroid gland after melatonin administration. *Fiziol Zh.* 2015;61(5):46-51. Ukrainian. doi: 10.15407/fz61.05.046.
16. Tung YT, Chiang PC, Chen YL, Chien YW. Effects of melatonin on lipid metabolism and circulating irisin in Sprague-Dawley rats with diet-induced obesity. *Molecules.* 2020 Jul 22;25(15):3329. doi: 10.3390/molecules25153329.
17. Sheu SY, Görges R, Schmid KW. Hyperplasien der schilddrüse [Hyperplasia of the thyroid gland]. *Pathologe.* 2003 Sep;24(5):348-56. German. doi:10.1007/s00292-003-0627-8.
18. Zhang F, Li Y, Yu X, Wang X, Lin Z, Song B, et al. The relationship and gender disparity between thyroid nodules and metabolic syndrome components based on a recent nationwide cross-sectional study and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Sep 21;12:736972. doi: 10.3389/fendo.2021.736972.
19. Shao SS, Zhao YF, Song YF, Xu C, Yang JM, Xuan SM, et al. Dietary high-fat lard intake induces thyroid dysfunction and abnormal morphology in rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2014 Nov;35(11):1411-20. doi: 10.1038/aps.2014.82.
20. El-Sayed SM, Ibrahim HM. Effect of high-fat diet-induced obesity on thyroid gland structure in female rats and the possible ameliorating effect of metformin therapy. *Folia Morphol.* 2020;79(3):476-88. doi: 10.5603/FM.a2019.0100.
21. Min HL, Jung UL, Kyong HJ, Yong KK, Min JR, Seong EL, et al. Thyroid dysfunction associated with follicular cell steatosis in obese male mice and humans. *Endocrinology.* 2015;156(3):1181-93. doi:10.1210/en.2014-1670.
22. Stępniaak J, Karbownik-Lewińska M. Protective effects of melatonin against carcinogen-induced oxidative damage in the thyroid. *Cancers (Basel).* 2024 Apr 25;16(9):1646. doi: 10.3390/cancers16091646.

Abbreviations

HCD – high-calorie diet
VO – visceral obesity

Acknowledgments

The authors gratefully acknowledge to Chaka O.G., Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology of Connective Tissue, Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, for the biochemically determined indicators of lipid metabolism.

Мелатонін знижує структурні розлади щитоподібної залози в щурів з індукованим вісцеральним ожирінням

Р.В. Янко¹, Т.Г. Щербатюк², І.Г. Літовка¹

¹Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця Національної академії наук України

²Київський національний університет технологій та дизайну

Резюме. Вісцеральне ожиріння (ВО) може викликати безліч захворювань в організмі, зокрема призводити до патології щитоподібної залози (ЩЗ). Тому, пошук та розробка нових ефективних методів профілактики порушень функції ЩЗ при ожирінні є актуальним напрямком досліджень. Одним із таких методів може бути використання гормону шишкоподібної залози – мелатоніну. **Мета** – дослідити вплив мелатоніну на гістоморфометричні зміни ЩЗ щурів із ВО та оцінити можливість його використання як профілактичного засобу при порушенні функції залози при цій патології. **Матеріал і методи.** Для експерименту було відібрано 30 щурів самців лінії Wistar у віці 3 міс. ВО у тварин моделювали шляхом їх утримання на висококалорійному раціоні (ВКР). Було сформовано 3 групи щурів: група I – контроль, група II – тварини, які знаходилися на ВКР протягом 12 тижнів, і група III – щури, які 8 тижнів знаходилися на ВКР, а потім ще 4 тижні, на додаток до цього раціону, перорально отримували мелатонін (Unipharm Inc., США) у дозі 5 мг/кг. З тканини ЩЗ виготовляли гістологічні препарати. Гістоморфометрію здійснювали за допомогою комп'ютерної програми «ImageJ». У сироватці крові визначали концентрацію загальних ліпідів, тригліцеридів та холестерину. **Результати.** У щурів, які були на ВКР, спостерігали явні ознаки ВО: вірогідно зросла маса вісцерального жиру та концентрація показників ліпідного обміну. У ЩЗ виявили структурні зміни, які свідчили про її гіпофункцію. Відбувалось спустошення фолікулів від колоїду та пригнічення його накопичення. Спостерігали гіперплазію ЩЗ, що призводила до збільшення її розмірів. Щури, які на додаток до ВКР отримували мелатонін, мали значно менші структурні розлади ЩЗ. Крім того, мелатонін сприяв зменшенню ступеня розвитку ожиріння, а саме знижував масу вісцерального жиру та повертав показники ліпідного обміну до контрольних значень. **Висновок.** Введення щурам мелатоніну має захисний ефект на ЩЗ від згубного впливу ожиріння. Це може становити практичний інтерес при використанні мелатоніну

як профілактичного засобу при порушеннях структури та функції ЩЗ, викликаних ВО.

Ключові слова: щитоподібна залоза, мелатонін, вісцеральне ожиріння.

Для цитування: Янко РВ, Щербатюк ТГ, Літовка ІГ. Мелатонін знижує структурні розлади щитоподібної залози в щурів з індукованим вісцеральним ожирінням. *Ендокринологія*. 2024;29(3):213-219. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.213.

Адреса для листування: Янко Роман Васильович; biolag@ukr.net; Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, вул. Богомольця, 4, Київ 01024, Україна.

Відомості про авторів: Янко Роман Васильович, канд. біол. наук, старший науковий співробітник відділу клінічної фізіології сполучної тканини Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, ORCID: 0000-0002-0397-7517; Щербатюк Тетяна Григорівна, д-рка біол. наук, професорка кафедри біотехнології, шкіри та хутра Київського національного університету технологій та дизайну, ORCID: 0000-0003-1144-8006; Літовка Ірина Георгіївна, д-рка біол. наук, провідна наукова співробітниця відділу клінічної фізіології сполучної тканини Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, ORCID: 0000-0001-9163-3572.

Особистий внесок: Янко Р.В. – написання статті, комп'ютерна морфометрія, аналіз даних; Щербатюк Т.Г. – обговорення отриманих результатів, редагування англomовного варіанта статті; Літовка І.Г. – концепція та дизайн дослідження.

Фінансування: Робота виконана в рамках бюджетного фінансування НАН України за планом науково-дослідної роботи «Роль серотонінергічної системи в регуляції процесів регенерації сполучної тканини в нормі і патології» Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (№ державної реєстрації: 0119U103965).

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

Стаття: надійшла до редакції 25.07.2024 р.; перероблена 06.08.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

For citation: Yanko RV, Shcherbatiuk TG, Litovka IG. Melatonin reduces structural disorders of the thyroid gland in rats with induced visceral obesity. *Endokrynologia*. 2024;29(3):213-219. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.213.

Correspondence address: Roman Yanko; biolag@ukr.net; Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine, Bogomoletz Str., 4, Kyiv 01024, Ukraine.

Information about the authors: Roman Yanko, Ph. D., Senior Researcher, Department of Clinical Physiology of Connective Tissue, Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine, ORCID: 0000-0002-0397-7517; Tatiana Shcherbatiuk, Dr. Sci. (Biology), Prof., Department of Biotechnology, Leather and Fur, Kyiv National University of Technology and Design, ORCID: 0000-0003-1144-8006; Irina Litovka, Dr. Sci. (Biology), Senior Researcher, Department of Clinical Physiology of Connective Tissue, Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine, ORCID: 0000-0001-9163-3572.

Personal contribution: Yanko R.V. – writing of the article, computer morphometry, data analysis; Shcherbatiuk T.G. – discussion of the obtained results, editing of the article; Litovka I.G. – concept and design of the study.

Funding: the work was performed as part of the budget funding of the NAS of Ukraine according to the plan of research work «The role of serotonergic system in regulation of the connective tissue regeneration processes in norm and pathology» of the Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine (№ state registration: 0119U103965).

Declaration of ethics: the author declared the absence of a conflict of interest and financial obligation.

Article: received July 25, 2024; revised August 06, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.

Body composition parameters and comorbidities as markers of clinically significant liver fibrosis (F2, F3 stages) in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease

S.S. Shatylo,
G.A. Solovyova,
K.L. Kvacheniuk

Bogomolets National Medical University

Abstract. The global incidences of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD) and obesity are increasing. Liver fibrosis stage is considered the strongest predictor of disease-specific mortality in MASLD. **Aim.** This study aimed to examine the possible associations between body composition parameters assessed by bioimpedance analysis (BIA), comorbidities, and clinically significant liver fibrosis (F2, F3) in Ukrainian patients with MASLD. **Material and methods.** It was an observational study involving adult patients aged ≥ 18 years with a diagnosis of MASLD and liver steatosis, confirmed by ultrasound imaging, who underwent liver shear-wave elastography for assessment of liver fibrosis and body composition assessment. Logistic regression analysis was performed to determine possible factors associated with clinically significant liver fibrosis (F2, F3). **Results.** The study included 79 patients with a mean age of 45.66 ± 14.26 years, and 64.6% were female. The body mass index (BMI) median was 31.9 kg/m^2 (Q1, Q3: 29.25, 37.3) and clinically significant liver fibrosis (F2, F3) was observed in 15.2% of patients ($n=12$). Patients with F2, F3 stages had higher BMI (median= 37.55 ; Q1, Q3: 33.11, 42.45) than patients without clinically significant liver fibrosis (median= 31.2 ; Q1, Q3: 28.63, 35.35; $p=0.0027$). Excessive visceral fat level was associated with clinically significant liver fibrosis (F2, F3) (odds ratio [OR]= 5.74 , 95% confidence interval (CI): 1.41-23.29, $p=0.0145$). We found that type 2 diabetes (T2D) was significantly associated with clinically significant liver fibrosis (F2, F3) in patients with MASLD (OR= 4.15 , 95% CI: 1.15-14.99, $p=0.0297$) and this association remained significant after adjustment for age and sex, as well as in the multivariable model. **Conclusion.** We demonstrated that a high-

er visceral fat level was associated with clinically significant liver fibrosis (F2, F3), suggesting that the presence of excessive visceral fat accumulation determined with BIA may be used as a potential marker of clinically significant liver fibrosis (F2, F3) in patients with MASLD. Our study also confirmed the link between T2D and significant liver fibrosis (F2, F3) in Ukrainian adults with MASLD. These findings demonstrate the importance of timely screening of this category of patients for liver fibrosis, as recommended by the current guidelines.

Keywords: metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, liver fibrosis, visceral fat, bioimpedance analysis, body mass index.

MASLD affects approximately 30% of the world's population, and its prevalence is anticipated to increase in the near future [1, 2]. According to previous research, liver fibrosis stage is considered the strongest predictor of disease-specific mortality in MASLD [3]. Moreover, studies have shown that advanced liver fibrosis is prevalent among outpatients with T2D, demonstrating the need for systematic screening [4]. The rising global incidence of MASLD co-exists with the worldwide increase in overweight and obesity [5]. Previous studies have demonstrated the association between body composition parameters and hepatic fibrosis in patients with sarcopenic obesity and non-alcoholic fatty liver disease; the use of the index skeletal muscle mass to visceral fat area ratio in MASLD; and the body composition assessment in patients with MASLD using BIA, a non-invasive technique widely used in clinical practice and research [6-10].

This study aimed to examine the possible associations between body composition parameters assessed by BIA, comorbidities, and clinically significant liver fibrosis (F2, F3 stages) in Ukrainian patients with MASLD.

Material and methods

Ethical approval. The study protocol was approved by the Ethic Committee of the Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine (Protocol number 152). Participants gave their informed consent during the primary data collection.

Design of the study. It was an observational study involving patients with MASLD. Participants were recruited from outpatients who received medical care in KNE «Kyiv Municipal Consultative and Diagnostic Centre» in Ukraine in period from January 2022 to June 2024. The inclusion criteria for participation in the study

were as follows: adult patients aged ≥ 18 years with a diagnosis of MASLD and liver steatosis confirmed by ultrasound imaging, who underwent liver elastography for assessment of liver fibrosis and body composition. Exclusion criteria were pregnancy, breast-feeding, patients with liver cirrhosis, daily alcohol intake of more than 30 g per day for men and 20 g per day for women, acute or chronic liver diseases (hepatitis B, hepatitis C, etc.) other than MASLD [11]. The diagnosis of MASLD was based on the criteria defined by the American Association for the Study of Liver Diseases, which are consistent with the EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines [11, 12]. As some patients were diagnosed with non-alcoholic fatty liver disease, we evaluated them in accordance with the new nomenclature and criteria.

Assessment of liver steatosis and fibrosis. Two experienced physicians performed abdominal ultrasound examination and shear-wave elastography to confirm liver steatosis and assess liver stiffness, respectively; with determination of liver fibrosis stages (F0, F1, F2, F3, F4) following the manufacturer's instructions and current recommendations (Hitachi Aloka Arietta S70) [13-15].

Body composition assessment. Weight and height were measured with further BMI calculation. Weight to the nearest 100 g and body composition parameters were assessed by an experienced dietitian using the BIA scale (Tanita BC-545N, Japan). The following body composition parameters were assessed: body fat (%), visceral fat level (1-59 range: low to high), muscle mass (kg), total body water (%), and bone mass (kg). Following the manufacturer's recommendations, a visceral fat level >12 was considered an excessive level of visceral fat.

Statistical Analysis. Categorical variables were presented as number of cases and percentages. Continuous variables were checked for

Оригінальні дослідження

normality using the Shapiro-Wilk test and histograms. Normally distributed continuous variables were expressed as mean \pm standard deviation (SD) and non-normally distributed variables as medians with 25th and 75th percentiles (Q1 and Q3). The t-test (for normally distributed data) and Mann-Whitney U test (for non-normally distributed data) were used to assess the differences between groups. We used the chi-squared test to analyse categorical data. Logistic regression analysis was performed to determine possible factors associated with clinically significant liver fibrosis (F2, F3). As most variables did not follow a normal distribution, we used the Spearman rank correlation coefficient (ρ , r_s) for the correlation analysis. The sample size was defined as at least 59 participants (10 participants with stages F2, F3 and 49 participants without clinically significant fibrosis, stages <F2) with a power set of 80% ($p < 0.05$), and the null hypothesis was that the mean difference in BMI between participants with clinically significant liver fibrosis and without would be 5 or less, with SD 5 for both groups and the ratio 1:5. A p-value of < 0.05 was considered statistically significant; 95% CI for an OR, which does not include 1.0, was considered to be statistically significant at the 5% level. Data was analysed using MedCalc® Statistical Software version 20.215 [16]. We assessed 84 patients with MASLD for eligibility, five of whom were excluded due to the absence of some necessary data.

Results

The study included 79 patients with a mean age of 45.66 ± 14.26 years, and 64.6% were female. The median BMI was 31.9 kg/m^2 (Q1, Q3: 29.25, 37.3) and clinically significant liver fibrosis (F2, F3 stages) was observed in 15.2% of patients ($n=12$). The main clinical characteristics of participants are summarised in **Table 1**.

Based on results of liver fibrosis severity stages assessed by patients with shear-wave elastography were divided in two groups: patients without clinically significant liver fibrosis (<F2) and patients with clinically significant liver fibrosis (F2, F3 stages). There was no difference in age and sex of participants between the groups (**Table 2**). However, patients with F2, F3 stages had higher BMI (median= 37.55 ; Q1, Q3: 33.11 ,

Table 1. The main clinical characteristics of participants

Characteristics	Results
Age (years), mean \pm SD	45.66 \pm 14.26
	Sex, n (%)
Female	51 (64.6%)
Male	28 (35.4%)
	Liver fibrosis (n=79)
<F2	67
F2, F3	12
F4	0
BMI (median: Q1, Q3), kg/m ²	31.9 (29.25, 37.30)
	BMI category, n (%)
<18.5 kg/m ²	0 (0%)
18.5 to <25 kg/m ²	1 (1%)
25.0 to <30 kg/m ²	24 (29%)
30 to < 35 kg/m ²	29 (37%)
35 to < 40 kg/m ²	14 (18%)
$\geq 40 \text{ kg/m}^2$	12 (15%)
	Comorbidities, n (%)*
Arterial hypertension	4 (5%)
T2D	19 (24%)
Prediabetes	1 (1.27%)
GERD	3 (3.8%)
Gout	7 (8.86%)
Hypothyroidism	16 (20.25%)

Note. * – some patients have more than one comorbidity.

42.45) than patients without clinically significant liver fibrosis (median= 31.2 ; Q1, Q3: 28.63 to 35.35 ; $p=0.0027$). Moreover, visceral adiposity level was also significantly higher in patients with F2, F3 stages (median= 16.5 , Q1, Q3: 12.5 , 22 ; $p=0.0015$), but not the total fat (%) content.

To further assess the associations between clinically significant liver fibrosis (F2, F3) and body composition parameters as well as comorbidities, the univariate logistic regression analysis was performed (**Table 3**).

Table 2. Comparison of body composition parameters and comorbidities between patients without clinically significant liver fibrosis (<F2) and with clinically significant liver fibrosis (F2, F3).

	Without clinically significant liver fibrosis (<F2) (n=67)	Clinically significant liver fibrosis (F2, F3) (n=12)	p
Age (years), mean±SD	45.97±14.18	43.92 ±15.25	0.6489*
Sex (male), n (%)	22 (32.8%)	6 (50%)	0.2553***
Arterial hypertension, n (%)	3 (4.5%)	1 (8.3%)	0.5772***
T2D, n (%)	13 (19.4%)	6 (50%)	0.0232***
Prediabetes, n (%)	1 (1.5%)	0	0.6721***
GERD, n (%)	3 (4.5%)	0	0.4577***
Gout, n (%)	5 (7.5%)	2 (16.7%)	0.3046***
Hypothyroidism, n (%)	13 (19.4%)	3 (25%)	0.6589***
BMI, median (Q1, Q3), kg/m ²	31.2 (28.63, 35.35)	37.55 (33.11, 42.45)	0.0027**
Fat, median (Q1, Q3), %	37.6 (32.625, 44.45)	40.85 (34.45, 45.65)	0.3529**
Visceral fat, median (Q1, Q3), level	10.5 (7.5, 13)	16.5(12.5, 22)	0.0015**
Water, median (Q1, Q3), %	46.2 (41.3, 48.65)	43.25 (40, 47.45)	0.1852**
Muscle mass, median (Q1, Q3), kg	53.6 (47.78, 61.15)	64.8(53, 79.05)	0.0188**
Bone mass, median (Q1, Q3), kg	2.8 (2.525, 3.2)	3.4 (2.8, 4.1)	0.021**

Note. * T-test, ** Mann-Whitney rank test, *** A Chi-square test.

Table 3. Markers of clinically significant liver fibrosis (F2, F3), using binary logistic regression analysis

Marker	Unadjusted		
	OR	95% CI	p
Age	0.9898	0.9475 to 1.0339	0.6444
Sex (male)	2.0455	0.5912 to 7.0766	0.2584
Arterial hypertension	1.9394	0.1846 to 20.3742	0.5809
T2D	4.1538	1.1510 to 14.9912	0.0297
Prediabetes	0.0000	-	-
Gastroesophageal reflux disease	7.2266 × 10 ⁻⁹	-	0.9984
Gout	2.48	0.4221 to 14.5693	0.3147
Hypothyroidism	1.3846	0.328 to 5.8449	0.6578
BMI	1.1663	1.0517 to 1.2934	0.0036
Fat, %	1.0402	0.9675 to 1.1185	0.2862
Visceral fat, level	1.2137	1.0712 to 1.375	0.0024
Water, %	0.9276	0.8284 to 1.0386	0.1924
Muscle mass, kg	1.0701	1.0177 to 1.1251	0.0081
Bone mass, kg	4.1669	1.4632 to 11.8668	0.0075

Оригінальні дослідження

Markers, which were associated with clinically significant liver fibrosis in univariate logistic regression analysis, also remained significant after adjustment for age and sex (Model (1), **Table 4**).

Table 4. Model (1). Adjusted for age, sex

Marker	OR	95% CI	p
T2D	6.1107	1.3949 to 26.7699	0.0163
BMI	1.2094	1.0727 to 1.3634	0.0019
Visceral fat, level	1.3421	1.1166 to 1.6131	0.0017
Muscle mass, kg	1.1414	1.0364 to 1.2571	0.0072
Bone mass, kg	15.944	2.1911 to 116.0214	0.0062

However, in the multivariable model (Model (2), **Table 5**), only associations between T2D (OR=8.7661, 95% CI: 1.3231 to 58.0791), visceral adiposity (OR=1.1966, 95% CI: 1.0511 to 1.3623) and clinically significant liver fibrosis were statistically significant.

Table 5. Model (2). Multivariable model

Marker	OR	95% CI	p
T2D	8.7661	1.3231 to 58.0791	0.0244
BMI	1.0885	0.9562 to 1.2390	0.1997
Visceral fat, level	1.1966	1.0511 to 1.3623	0.0067
Muscle mass, kg	0.5987	0.2246 to 1.5959	0.3051
Bone mass, kg	2.08×10^5	0.0002 to 1.76×10^{14}	0.2431

In the univariate regression model, excessive visceral fat (visceral fat levels higher than 12) was associated with clinically significant liver fibrosis (F2, F3) (OR=5.74, 95% CI: 1.41 to 23.29, $p=0.0145$). After adjustment for age and sex, the association remained significant (OR=8.71, 95% CI: 1.69 to 44.81, $p=0.0096$). Bone mass (kg) correlated with weight (kg) of the participants ($rs=0.749$, $p<0.0001$), visceral adiposity level ($rs=0.457$, $p<0.0001$), BMI ($rs=0.424$, $p=0.0001$). Muscle mass (kg) also correlated with weight (kg) of the participants ($rs=0.741$, $p<0.0001$),

visceral adiposity level ($rs=0.453$, $p<0.0001$), BMI ($rs=0.415$, $p=0.0001$). This may explain why the OR for bone and muscle mass were significant in the univariate logistic regression analysis, but not in the multivariable model (2).

Discussion

Liver fibrosis is considered to be linked to fat mass, as well as to visceral fat, in patients with non-alcoholic fatty liver disease [17]. Visceral adipose tissue dysfunction, for example, contributes to metabolic syndrome and therefore may lead to further deterioration of liver function and fibrosis progression [18]. Our findings that visceral fat was associated with liver fibrosis (F2, F3) are consistent with results of the study conducted in Spain demonstrated the association between highest quartile of visceral adiposity index, BMI ≥ 30 kg/m², and abdominal obesity with the prevalence of MASLD and liver fibrosis, as well as with fibrosis progression [19].

T2D is considered to be the major determinant of fibrosis progression in patients with MASLD [11]. Our study confirmed that T2D is associated with clinically significant liver fibrosis in Ukrainian adults with MASLD, even after adjustment for possible confounders such as age and sex, as well as other factors such as body composition parameters. Impaired fasting glucose is one of the parameters used in the non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score however, some studies suggest T2D, rather than prediabetes, to be a risk factor for clinically significant liver fibrosis [20, 21]. As most patients in our study had T2D and only one participant had prediabetes, we could not establish the association between prediabetes and significant liver fibrosis.

Conclusion

We consider BIA to be useful for body composition assessment in patients diagnosed with MASLD. We also suggest that the presence of excessive visceral fat accumulation determined with BIA may be used as a potential marker of clinically significant liver fibrosis (F2, F3) in patients with MASLD. Our study confirmed the link between T2D and significant liver fibrosis (F2, F3) in Ukrainian adults with MASLD, additionally indicating the importance of timely

screening of this category of patients for liver fibrosis, as recommended by the current guidelines.

References

- Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 Sep;7(9):851-61. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00165-0.
- Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. *Hepatology*. 2023;77(4):1335-47. doi: 10.1097/HEP.0000000000000004.
- Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, Fredrikson M, Stål P, Kechagias S, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015;61(5):1547-54. doi: 10.1002/hep.27368.
- Lomonaco R, Godinez Leiva E, Bril F, Shrestha S, Mansour L, Budd J, et al. Advanced liver fibrosis is common in patients with type 2 diabetes followed in the outpatient setting: The need for systematic screening. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):399-406. doi: 10.2337/dc20-1997.
- Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism*. 2019;92:82-97. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.014.
- Kim TH, Jeong CW, Lee C, Noh S, Lim DW, Kim JW, et al. Association between body composition contents and hepatic fibrosis in sarcopenic obesity. *J Clin Med*. 2023;12(13):4279. Published 2023 Jun 26. doi: 10.3390/jcm12134279.
- Mai Z, Chen Y, Mao H, Wang L. Association between the skeletal muscle mass to visceral fat area ratio and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: A cross-sectional study of NHANES 2017-2018. *J Diabetes*. 2024;16(6):e13569. doi: 10.1111/1753-0407.13569.
- Onishi S, Fukuda A, Matsui M, Ushiro K, Nishikawa T, Asai A, et al. Body composition analysis in patients with metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. *Nutrients*. 2023;15(18):3878. doi: 10.3390/nu15183878.
- Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr J*. 2008;7:26. doi:10.1186/1475-2891-7-26.
- Choi JW, Yoo JJ, Kim SG, Kim YS. Bioelectrical impedance analysis can be an effective tool for screening fatty liver in patients with suspected liver disease. *Healthcare (Basel)*. 2022;10(11):2268. doi: 10.3390/healthcare10112268.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO), Tacke F, Horn P, Wai-Sun Wong V, et al. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the Management of Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease (MASLD). *Obes Facts*. 2024;17(4):374-444. doi: 10.1159/000539371.
- Rinella ME, Lazarus JV, Ratzin V, Francque SM, Sanyal AJ, Kanwal F, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. *J Hepatol*. 2023;79(6):1542-56. doi: 10.1016/j.jhep.2023.06.003.
- Wattacheril JJ, Abdelmalek MF, Lim JK, Sanyal AJ. AGA Clinical practice update on the role of noninvasive biomarkers in the evaluation and management of nonalcoholic fatty liver disease: expert review. *Gastroenterology*. 2023;165(4):1080-8. doi: 10.1053/j.gastro.2023.06.013.
- European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; Clinical Practice Guideline Panel; Chair; EASL Governing Board representative; Panel members. EASL Clinical Practice Guidelines on non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis – 2021 update. *J Hepatol*. 2021;75(3):659-89. doi: 10.1016/j.jhep.2021.05.025.
- Barr RG, Wilson SR, Rubens D, Garcia-Tsao G, Ferraioli G. Update to the Society of radiologists in ultrasound liver elastography consensus statement. *Radiology*. 2020;296(2):263-74. doi: 10.1148/radiol.2020192437.
- MedCalc® Statistical Software version 20.215 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium), 2023 [cited 2024 Sep 06]. Available from: <https://www.medcalc.org>.
- Miyake T, Miyazaki M, Yoshida O, Kanzaki S, Nakaguchi H, Nakamura Y, et al. Relationship between body composition and the histology of non-alcoholic fatty liver disease: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol*. 2021;21(1):170. doi: 10.1186/s12876-021-01748-y.
- Hutchison AL, Tavaglione F, Romeo S, Charlton M. Endocrine aspects of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): Beyond insulin resistance. *J Hepatol*. 2023;79(6):1524-41. doi: 10.1016/j.jhep.2023.08.030.
- Julián MT, Arteaga I, Torán-Monserrat P, Pera G, Pérez-Montes de Oca A, Ruiz-Rojano I, et al. The link between abdominal obesity indices and the progression of liver fibrosis: Insights from a population-based study. *Nutrients*. 2024;16(11):1586. doi: 10.3390/nu16111586.
- Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*. 2007;45(4):846-54. doi: 10.1002/hep.21496.
- Park J, Kwon HJ, Sohn W, Cho JY, Park SJ, Chang Y, et al. Risk of liver fibrosis in patients with prediabetes and diabetes mellitus. *PLoS One*. 2022;17(6):e0269070. doi: 10.1371/journal.pone.0269070.

Abbreviation

- BIA** – bioimpedance analysis
BMI – body mass index
CI – confidence interval
MASLD – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
OR – odds ratio
T2D – type 2 diabetes

Acknowledgments

We express our sincere thanks to our colleagues at KNE «Kyiv Municipal Consultative and Diagnostic Centre».

Параметри складу тіла та коморбідність як маркери клінічно значущого фіброзу печінки (F2, F3 стадії) у пацієнтів із метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки

С.С. Шатило, Г.А. Соловйова, К.Л. Кваченюк

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. Глобальна захворюваність на метаболічно-асоційовану стеатотичну хворобу печінки (МАСХП) та ожиріння зростає. Стадія фіброзу печінки вважається найсильнішим предиктором смертності при МАСХП, що зумовлена захворюванням. **Мета.** Дослідження мало на меті вивчити можливі зв'язки між параметрами складу тіла, оціненими за допомогою біоімпедансного аналізу, супутніми захворюваннями та клінічно значущим фіброзом печінки (F2, F3) в пацієнтів із МАСХП в Україні. **Матеріал і методи.** Це було обсерваційне дослідження за участю дорослих пацієнтів віком ≥ 18 років із діагнозом МАСХП та стеатозом печінки, підтвердженим

Оригінальні дослідження

ультразвуковим дослідженням, яким проводили еластографію печінки методом зсувної хвилі для оцінки фіброзу печінки та оцінку складу тіла. Для визначення можливих факторів, пов'язаних із клінічно значущим фіброзом печінки (F2, F3), було проведено логістичний регресійний аналіз. **Результати.** Дослідження включало 79 пацієнтів середнього віку $45,66 \pm 14,26$ років, 64,6% із них були жінки. Медіана індексу маси тіла становила $31,9 \text{ кг/м}^2$ (Q1, Q3: 29,25; 37,3), а клінічно значущий фіброз печінки (F2, F3) спостерігався в 15,2% пацієнтів ($n=12$). Пацієнти зі стадіями F2, F3 мали вищий індекс маси тіла (медіана= $37,55$; Q1, Q3: 33,11; 42,45), ніж пацієнти без клінічно значущого фіброзу печінки (медіана= $31,2$; Q1, Q3: 28,63; 35,35; $p=0,0027$). Надмірний рівень вісцерального жиру був пов'язаний із клінічно значущим фіброзом печінки (F2, F3) (співвідношення шансів= $5,74$; 95% довірчий інтервал: від 1,41 до 23,29; $p=0,0145$). Ми виявили, що цукровий діабет 2-го типу був суттєво пов'язаний із клінічно значущим фіброзом печінки (F2, F3) у пацієнтів із МАСХП (співвідношення шансів= $4,15$, 95% довірчий інтервал: 1,15–14,99, $p=0,0297$), і цей зв'язок залишався значущим після поправки на вік і стать, а також у багатоваріантній моделі.

Висновок. Ми продемонстрували, що вищий рівень вісцерального жиру був пов'язаний із клінічно значущим фіброзом печінки (F2, F3), тож ми розглядаємо надмірне накопичення вісцерального жиру, визначене за допомогою біоімпедансного аналізу, у ролі потенційного маркера клінічно значущого фіброзу печінки (F2, F3) у пацієнтів із МАСХП. Наше дослідження також підтвердило зв'язок між цукровим діабетом 2-го типу та значним фіброзом печінки (F2, F3) у дорослих із МАСХП в Україні. Ці дані свідчать про важливість своєчасного скринінгу фіброзу печінки для цієї категорії пацієнтів, як це рекомендовано сучасними настановами.

Ключові слова: метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, фіброз печінки, вісцеральний жир, біоімпедансний аналіз, індекс маси тіла.

For citation: Shatylo SS, Solovyova GA, Kvacheniuk KL. Body composition parameters and comorbidities as markers of clinically significant liver fibrosis (F2, F3 stages) in patients with metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Endokrynologia*. 2024;29(3):220-226. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.220.

Correspondence address: Sofiia Shatylo, dr.shatylo@gmail.com, Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, Bogomolets

National Medical University, Volodymyr Vynnychenko Str., 9, Kyiv 04053, Ukraine.

Information about the authors: Shatylo Sofiia Serhiivna, MD, PhD student, Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, ORCID: 0000-0001-6201-3710; Solovyova Galyna Anatoliivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, ORCID: 0000-0001-8245-3051; Kvacheniuk Kateryna Leonidivna, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry, ORCID: 0000-0001-8850-2088.

Personal contribution: Shatylo S.S. – conceptualization, methodology, formal analysis, data curation, writing – original draft; Solovyova G.A. – conceptualization, writing – review & editing; Kvacheniuk K.L. – investigation, resources, data curation.

Funding: initiative publication.

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

Article: received September 03, 2024; revised September 11, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.

Для цитування: Шатило СС, Соловійова ГА, Кваченюк КЛ. Параметри складу тіла та коморбідність як маркери клінічно значущого фіброзу печінки (F2, F3 стадії) у пацієнтів із метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки. *Ендокринологія*. 2024;29(3):220-226. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.220.

Адреса для листування: Шатило Софія Сергіївна, dr.shatylo@gmail.com, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, вул. Володимира Винниченка, 9, Київ 04053, Україна.

Відомості про авторів: Шатило Софія Сергіївна – аспірантка кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету, ORCID: 0000-0001-6201-3710; Соловійова Галина Анатоліївна – д-рка мед. наук, проф., в.о. завідувачки кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету, ORCID: 0000-0001-8245-3051; Кваченюк Катерина Леонідівна – канд. мед. наук, лікарка-консультант кафедри внутрішніх хвороб стоматологічного факультету, ORCID: 0000-0001-8850-2088.

Особистий внесок: Шатило С.С. – концептуалізація, методологія, курація та статистичний аналіз даних, написання статті; Соловійова Г.А. – концептуалізація, огляд і редагування статті; Кваченюк К.Л. – курація пацієнтів, виконання інструментального дослідження, збір матеріалу.

Фінансування: ініціативна публікація.

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

Стаття: надійшла до редакції 03.09.2024 р.; перероблена 11.09.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.227

Pathogenetic aspects of diabetes-associated osteoarthritis

V.L. Orlenko¹,
K.Yu. Ivaskiva¹,
M.H. Kravchuk²

¹ State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

²Bogomolets National Medical University

Abstract. Damage to the musculoskeletal system is one of the serious, but understudied complications of diabetes mellitus (DM). Inflammatory and/or degenerative structural changes in the joints against the background of long-term hyperglycemia in the initial stages cause limitation of joint mobility, and later lead to persistent contractures and disability of patients. Therefore, the studying formation mechanisms of joint lesions in patients with DM is extremely important and relevant. **The aim** of our study was to identify the levels of specific hormones and biochemical markers of connective tissue metabolism in patients with diabetic arthropathy and to establish their possible influence on the development of joint pathology in this category of patients.

Material and methods. The presence and degree of severity of diabetic arthropathy was assessed according to the method of A. Rosenblum. Levels of insulin, leptin, and osteocalcin in blood serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using Diaclone reagent kits (France) and a Stat fax 3200 tablet immunoenzymatic analyzer (USA). Collagenase activity was assessed according to the method developed by S. Lindy and J. Halme. Glycosaminoglycans were determined by the Orcin method described by S.A. Klyatsky and R.I. Lifshits. Hydroxyproline fractions were isolated from blood serum according to the method proposed by S. Frey. And hydroxyproline was identified using reagents produced by Merck (Germany). **Results.** As a result of the study, it was found that the development of arthropathy did not depend on the type of DM. The odds of developing arthropathy were the same in men and women with type 1 DM (T1DM). Women with type 2 DM (T2DM) were 6.4 times more likely to develop arthropathy than men. It was established that in both types of DM, an increase in insulin and leptin levels was observed along with the progression of arthropathy. Osteocalcin levels were 53.9% higher in patients with T1DM and arthropathy than in patients without arthropathy. Regardless of the type of DM, patients with arthropathy had an increased level of biochemical markers indicating catabolic processes in the connective tissue of collagenase and free hydroxyproline. **Conclusion.** Thus, the important role of the hormones insulin and leptin in the development of lesions of the articular system in patients with DM has been established. Determination of osteocalcin, collagenase and hydroxyproline levels was an important early marker of catabolic processes in patients with diabetic arthropathy.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic arthropathy.

Оригінальні дослідження

Due to the progressive increase in the incidence and disability among patients of working age, DM remains one of the most significant medical and social challenges of our time. Damage to the musculoskeletal system is one of the serious but understudied complications of DM. Diabetes-related arthropathies are inflammatory and/or degenerative structural changes in the joints that initially cause limited joint mobility and then eventually result in contractures. According to various authors [1, 2], damage to the joints is frequently observed in patients with DM. Only some fragmentary studies, though, have provided a description of the progression, clinical presentation, and diagnosis of diabetic arthropathy.

There are many questions regarding the pathogenesis of diabetic arthropathy since the development of this condition is a complicated and multifaceted process [3]. The impact of metabolic factors and various hormones (insulin, leptin, osteocalcin, adiponectin, osteoprotegerin, etc.) on the occurrence of joint damage in diabetic patients has been conclusively demonstrated in the latest studies. Numerous recent randomized trials have shown the high comorbidity of both diseases [4, 5].

Insulin and leptin directly affect the structural components of the joints in diabetic patients. When chondrocytes are stimulated by leptin, they synthesize pro-inflammatory mediators that cause inflammation. These mediators then activate metalloproteinases, including collagenase, which leads to joint damage. The direct effect of leptin on chondrocytes has been shown to synergize with interferon- γ and interleukin-1 β by activating nitric oxide synthesis, which induces a wide range of pro-inflammatory cytokines and is a pro-inflammatory mediator in the cartilage, promoting metalloproteinase activation and chondrocyte apoptosis [6]. Leptin increases the production of pro-inflammatory cytokines through the activation of nuclear factor κ B [7, 8]. These findings support the idea that leptin acts as a pro-inflammatory cytokine having a direct effect on immune-inflammatory responses and suggest that leptin emerges as a link between obesity and inflammation, which is associated with changes in cartilage homeostasis [9].

The only energy substrate for chondrocytes with an exclusively anaerobic metabolism is glucose. Insufficient glucose supply to chondrocytes impedes the synthetic processes and leads to primary degeneration of the cartilaginous tissue [10, 11].

There is increasing evidence that the subchondral bone (SCB) is the initiator and key player in the progression of osteoarthritis (OA). Recent studies prove the potential use of active metabolites of SCB in the diagnosis of early stages of OA [12-15]. It should be noted that in OA, the level of some markers of bone resorption increases long before the change in the concentration of markers of cartilage degradation, and this can be considered as a predictor of disease progression.

There are two types of cells in the SCB in OA: osteoblasts and osteoblast-like cells. The second type of cells, unlike normal osteoblasts, cannot form a complete bone matrix and is capable of producing large amounts of osteocalcin and bone isoenzyme alkaline phosphatase [16]. The demineralization of collagen fibrils and the activation of matrix metalloproteinases are thought to be the fundamental processes in the formation of the osteo-like matrix of SCB. These processes may be mediated by the influence of osteoblast-stimulating factor-1, which is actively expressed in the area of subchondral sclerosis by osteoblast-like cells and is involved in the suppression of type I, II, and X collagen synthesis [17].

The formation of an abnormal subpopulation of osteocytes in SCB is considered an important factor in the development of OA [18]. The processes occurring in this case lead to the activation of specific molecules that can serve as biological markers of remodeling. Osteocalcin has been shown to reflect the biological synthetic reserves of SCB osteoblasts. Therefore, it can be used to control the effectiveness of pharmacological action on bone and cartilaginous tissue [16].

Increased expression of osteocalcin, alkaline phosphatase, and type I collagen is associated with an excessive effect of leptin on osteoblasts in OA. Inhibition of leptin activity led to a decrease in the levels of osteocalcin and other markers of osteoblast differentiation [19]. These findings indicate the existence of feedback markers for the interaction of SCB with external factors in the OA pathogenesis. Osteocalcin is of interest for understanding the processes occurring in SCB during the early stages of remodeling, and it can be used as an independent marker of the effectiveness of pharmacological action. Low mineral activity of osteoblasts and high levels of osteocalcin may play an important role in the remodeling of SCB in OA.

The aim of our study was to identify the levels of specific hormones and biochemical markers of con-

nective tissue metabolism in patients with diabetic arthropathy and to establish their potential impact on the development of joint pathology in this category of patients.

Material and methods

A total of 77 patients (28 men and 49 women) were included in the study. The patients were divided into two groups depending on the type of DM. 40 patients (17 men and 23 women) were diagnosed with T1DM, and 37 patients (11 men and 26 women) had T2DM. The mean age of patients with T1DM and their body mass index (BMI) were expected to be significantly lower than in the group of patients with T2DM ($p < 0.001$). In this sample, patients with T2DM had a mean BMI 24.2% higher than those with T1DM ($t = 10.5$; $p = 0.001$). The groups did not differ statistically in the DM duration ($p > 0.07$). No gender differences were found in the studied parameters ($p > 0.2$). Arthropathy was diagnosed in 59 (76.6%) patients, and joint pathology was not detected in 18 (23.4%) patients. DM compensation was recorded at glycated hemoglobin levels up to 7%. The presence and severity of diabetic arthropathy were assessed using the A. Rosenbloom method. Insulin, leptin, and osteocalcin levels in blood serum were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using reagent kits from Diaclone (France) and a plate enzyme immunoassay analyzer Stat fax 3200 (USA). Collagenase activity was assessed using the method developed by S. Lindy and J. Halme. Glycosaminoglycans were determined by the orcin method described by S.A. Klyatskin and R.I. Lifshitz. Hydroxyproline fractions were isolated from blood serum using the method proposed by S. Frey and hydroxyproline was identified with the help of reagents produced by Merck (Germany).

Statistical processing of the obtained data was carried out using the methods of variational statis-

tics of the standard package for statistical calculations, Statistica 5.0 Microsoft Office Excel 2003.

Results and discussion

Arthropathy was diagnosed in 75% of patients with T1DM and in 78% of patients with T2DM ($t = 0.35$; $p > 0.1$). **Table 1** shows the distribution of patients by type of DM, gender, and the presence of arthropathy. Analysis of variance (classic t-test was used for unrelated samples) revealed that women with T2DM were 6.4 times more likely to develop arthropathy than men (OR=6.39; CI=1.18-34.62, $p = 0.032$). In T1DM, the chances of developing arthropathy in men and women were equal (OR=1.5; CI=0.36-6.32, $p = 0.581$).

Table 1. Distribution of patients by type of DM, gender and the presence of OA, % (n)

Groups	Gender	Without OA	With OA
T1DM ($\chi^2 = 0.31$; $p = 0.579$)	males	29 (5)	71 (12)
	females	22 (5)	78 (18)
	both groups	25 (10)	75 (30)
T2DM ($\chi^2 = 5.25$; $p = 0.022$)	males	45 (5)	54.6 (6)
	females	12 (3)	89 (23)
	both groups	22 (8)	78 (29)
Both groups ($\chi^2 = 0.12$; $p = 0.726$)	males	36 (10)	64 (18)
	females	16 (8)	84 (41)
	both groups	23 (18)	77 (59)

When analyzing the average levels of the studied hormones in patients with and without joint pathology, a significant increase in insulin and leptin was found in both types of the disease. The average levels of osteocalcin were significantly higher only in patients with arthropathy and T1DM (**Table 2**).

A logit-regression analysis was carried out separately for patients with T1DM and T2DM to estimate the risk of developing arthropathy based on

Table 2. Mean hormone levels in diabetic patients without/with arthropathy, M \pm m (n)

Hormones	T1DM			T2DM		
	Without OA	With OA	p	Without OA	With OA	p
Insulin, mkU/mL	5.5 \pm 0.7 (10)	8.9 \pm 0.3 (30)	0.001	6.4 \pm 0.3 (8)	14.3 \pm 1.4 (29)	0.001
Leptin, ng/mL	18.2 \pm 4.4 (10)	32.3 \pm 3.8 (30)	0.02	18.4 \pm 6.2 (8)	39.8 \pm 3.9 (29)	0.014
Osteocalcin, ng/mL	11.7 \pm 1.8 (10)	25.5 \pm 3.2 (30)	0.001	19.4 \pm 1.3 (8)	19.4 \pm 1.4 (29)	0.998

Оригінальні дослідження

the insulin level. The quasi-Newton method was used for analysis and model construction. For a group of patients with T1DM, the chances of developing arthropathy increase with increasing insulin levels (OR=3.80; CI 1.38-10.45). The model is statistically significant ($\chi^2=19.7$; $p<0.001$). The sensitivity of the model is 80.0% and its specificity is 86.4%.

The model constructed for a group of patients with T2DM also indicates a 2.6-fold increased risk of developing arthropathy with higher insulin levels (OR=2.62; CI 1.05-6.53). The model is statistically significant ($\chi^2=18.4$; $p<0.001$). The sensitivity of the model is 87.5% and its specificity is 88.9%.

There were statistically significant differences in the average insulin level depending on the stage of arthropathy and the type of DM ($F=2.9$; $p=0.04$). Thus, for the group of patients with T1DM, statistically significant differences were found only in patients with or without arthropathy ($t=5.1$; $p<0.001$) with corresponding levels of 5.5 ± 0.7 and 8.9 ± 0.3 mkU/mL. In the presence of arthropathy, there were no differences in the values of insulin levels at different stages of arthropathy ($F=0.14$; $p=0.87$).

In the group of patients with T2DM, insulin levels increased with the progression of the arthropathy stage ($F=9.9$; $p<0.001$). In patients with and without arthropathy and T2DM, the mean values of the «Insulin» indicator were 14.3 ± 1.4 and 6.4 ± 0.3 , respectively ($t=5.4$; $p<0.001$). A more detailed analysis showed that there were no statistically significant differences in the average insulin level in the absence of arthropathy or its 1st stage ($t=0.05$; $p=0.96$). At the 2nd stage of arthropathy, the average insulin level was 1.7 times higher than at the 1st stage ($t=2.9$; $p=0.015$), and at the 3rd stage, it was 1.6 times higher than at the 2nd stage ($t=2.5$; $p=0.022$).

In 70.0% (T1DM) and 72.4% (T2DM) of patients with arthropathy, the presence of insulin resistance was revealed. A direct correlation was found between insulin resistance and the presence of arthropathy, both in T1DM ($r=0.46$; $p<0.001$) and in T2DM ($r=0.68$; $p<0.001$) (Spearman correlation). That is, for patients with T1DM, the greater the dose of exogenous insulin administered, the higher the chances of developing arthropathy. High doses of insulin are associated with severe complications of the underlying disease in patients with T1DM [1]. Our previous studies show that joint

pathology frequently develops in the background of other late complications of DM, such as polyneuropathy, nephropathy, and angiopathy of the lower extremities. Additionally, it has been demonstrated that insulin resistance in patients with T2DM contributes to the pathogenesis of arthropathies by increasing the production of various cytokines and mediators, which in turn triggers nonspecific inflammation and the activation of metalloproteases, which destroy cartilage [12].

A logit-regression analysis showed an increased risk of developing arthropathy with an increase in leptin levels in patients with T1DM (OR=1.27; CI 1.03-1.57). The model is statistically significant ($\chi^2=16.6$; $p<0.001$). The sensitivity of the model is 71.4% and its specificity is 100.0%. For the group of patients with T2DM, a significant risk of developing arthropathy was also determined with an increase in leptin levels (OR=1.17; CI 1.02-1.35). The model is significant ($\chi^2=15.1$; $p<0.001$). The sensitivity of the model is 94.6% and its specificity is 61.5%.

An analysis of variance was used to determine differences in the average leptin levels according to «type of DM», «gender» and «stage of arthropathy». As a result, significant differences were noted in «gender» ($F=3.3$; $p=0.02$) and «stage of arthropathy» ($F=6.7$; $p=0.01$). There was insufficient evidence to conclusively prove the influence of all three factors ($F=1.4$; $p=0.25$).

An analysis of the distribution of mean leptin values in patients with T1DM revealed differences only in the presence or absence of arthropathy ($t=2.4$; $p=0.02$), while the mean leptin values at various stages of arthropathy did not differ statistically ($F=0.25$; $p=0.78$).

The average leptin levels increased in patients with T2DM as the arthropathy stage progressed, with a statistically significant difference between the groups of patients with the 1st and 2nd stages of arthropathy ($t=2.6$; $p=0.03$) and those with the 1st and 3rd stages of the disease ($t=3.1$; $p=0.007$). There were no statistically significant differences in the means of patients without arthropathy and the first stage of arthropathy ($t=0.35$; $p=0.73$), as well as those with the 2nd and 3rd stages of the disease ($t=0.62$; $p=0.54$).

A direct correlation was established between the levels of «leptin» and «insulin» in patients with T2DM ($r=0.50$; $p=0.002$). In patients without arthropathy, the correlation coefficient was 0.70

($p=0.050$), and in patients with arthropathy, it was 0.41 ($p=0.029$). The values were divided into three categories: below the norm; above the norm; and the norm. It allowed us to carry out a correlation analysis with the determination of the Spearman coefficient. It was found that both types of DM had an increase in «insulin» and «leptin» levels along with the arthropathy progression ($p<0.01$).

A study of the risk of developing arthropathy depending on the level of osteocalcin did not confirm the hypothesis of an increased chance of developing arthropathy with an increase or decrease in the level of osteocalcin. The chances of patients are equal regardless of the type of diabetes and the level of osteocalcin. The constructed models are not reliable ($p>0.1$), have a specificity of 0.0% and a sensitivity of 100.0%. However, a logit model for patients with T1DM revealed a trend towards a higher probability of developing arthropathy with a rise in osteocalcin level.

An analysis of variance established the dependence of the «osteocalcin» level on the mutual action of such factors as «DM» and «arthropathy» ($F=4.3$; $p=0.008$), with a study power of 0.85 and a standard error of 0.05. Osteocalcin levels were often 53.9% higher in patients with T1DM and arthropathy than they were in patients without arthropathy ($t=4.1$; $p=0.0003$). No such differences were observed in patients with T2DM ($p>0.5$).

A more detailed analysis showed that the average osteocalcin level in patients with stage 1 arthropathy was significantly higher than in patients without arthropathy ($t=4.9$; $p=0.0004$) and in patients with stage 2 of arthropathy ($t=2.2$; $p=0.042$). Osteocalcin levels in patients with stages 2 and 3, as well as those with stages 1 and 3, did not differ statistically ($p>0.1$). The average osteocalcin levels in patients with T2DM and the 2nd stage of arthropathy were significantly higher than in those with the 1st stage ($t=2.7$; $p=0.019$). Other values did not differ statistically ($p>0.2$).

We also evaluated biomarkers that represent the synthetic and catabolic phases of collagen and glycosaminoglycan metabolism, which are the two building blocks of connective tissue. Deviation from the normal values of the concentration of the free fraction of hydroxyproline allows for evaluation of collagen catabolism, i.e., it is a biochemical marker of resorption of bone and cartilage tissues since the main protein of these tissues is collagen. Hydroxyproline is an amino acid that is a specific

marker of collagen proteins. Remodeling, i.e., degradation or proteolysis, of collagen fibers of the intracellular matrix of cartilage and bone tissue is carried out by matrix metalloproteinases (MMPs) [16]. The activity of various MMPs (collagenases) has an extremely wide range of biological consequences since they degrade most components of the extracellular matrix [16-18].

Our observations support the hypothesis that osteoarthritis pathogenesis is mediated by increased MMP activity (**Table 3-4**).

Table 3. Biochemical markers of connective tissue metabolism in the blood serum of patients with T1DM, $M\pm m$

Markers	Without OA (n=24)	With OA (n=16)	p
Collagenase, mmol/L	4.94±0.21	3.94±0.12	0.001
Free hydroxyproline mmol/L	7,80±0,16	7.15±0.17	0.008
Protein-bound hydroxyproline, mmol/L	12.83±0.13	12.51±0,23	0.242
GAGs, g/L	0.061±0.003	0.056±0.003	0.150
Hyaluronidase, mmol/L	228.83±1.31	226.81±2.12	0.426

Table 4. Biochemical markers of connective tissue metabolism in the blood serum of patients with T2DM, $M\pm m$

Markers	Without OA (n=25)	With OA (n=12)	p
Collagenase, mmol/L	4.47±0.16	3.88±0.24	0.046
Free hydroxyproline mmol/L	7,83±0,17	7.04±0.27	0.014
Protein-bound hydroxyproline, mmol/L	12.67±0.15	12.35±0,27	0.269
GAGs, g/L	0.057±0.003	0.055±0.003	0.597
Hyaluronidase, mmol/L	225.96±1.36	223.83±2.75	0.441

An analysis of variance showed that the mean collagenase levels varied depending on the stage of arthropathy ($F=6.7$; $p<0.001$) but did not differ according to the type of DM ($p=0.23$). The mean collagenase levels were different in patients with T1DM and T2DM, and with or without arthropathy. Thus, patients with T1DM and arthropathy had collagenase levels that were 16.6% higher ($t=3.1$; $p=0.004$) than those with T1DM and without arthropathy. The same indicator for T2DM was

Оригінальні дослідження

17.1% ($t=2.6$; $p=0.025$). In T1DM, a linear increase in the mean collagenase levels was found with the progression of arthropathy ($R^2=0.95$), with statistically significant differences in collagenase levels between stage 1 and 3 of arthropathy ($t=2.8$; $p=0.016$). No other statistically significant differences were established.

The correlation analysis revealed a direct relationship between the level of osteocalcin and collagenase in the general study group ($r=0.32$; $p=0.006$), in the group of patients with T1DM ($r=0.37$; $p=0.023$) and in the group of women ($r=0.37$; $p=0.012$).

A more detailed analysis showed that a direct correlation between osteocalcin and collagenase parameters was determined only in women with T1DM ($t=0.48$; $p=0.026$). No correlations were noted between the levels of other metabolic enzymes and calcium.

Conclusions

1. The study found that the development of arthropathy does not depend on the type of DM. The chances of developing arthropathy in men and women with T1DM were equal. Women with T2DM were more likely to develop arthropathy than men.
2. The chances of detecting arthropathy are higher with insulin and leptin levels in T1DM and T2DM. A direct correlation was found between insulin resistance and the presence of arthropathy in T2DM. In women with T2DM, the average leptin level was 1.8 times higher than in men.
3. A direct correlation was established between the levels of «Leptin» and «Insulin» in patients with T2DM and arthropathy. It was found that both types of DM had an increase in «Insulin» and «Leptin» levels along with the arthropathy progression.
4. Osteocalcin levels were 53.9% higher in patients with T1DM and arthropathy than they were in patients without arthropathy.
5. Regardless of the type of DM, patients with arthropathy had elevated levels of biochemical markers that indicate catabolic processes in the connective tissue (collagenase and free hydroxyproline).
6. A direct correlation between osteocalcin and collagenase levels in women with T1DM was determined. Patients with T1DM and arthropathy had collagenase levels that were 16.6% higher than those with T1DM and without arthropathy. The same indicator for T2DM was 17.1%.

References

1. Larkin ME, Barnie A, Braffett BH, Cleary PA, Diminick L, Harth J, et al. Musculoskeletal complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1863-9. doi: 10.2337/dc13-2361.
2. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015 Jun 2;1(1):e000077. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077.
3. Шуба НМ, Воронова ТД, Тарасенко ТМ, Крилова АС. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції. *Український медичний часопис*. 2012;2(88):113-9 (Shuba NM, Voronova TD, Tarasenko TM, Krilova AS. New aspects of the pathogenesis of osteoarthritis and ways of its correction. *Ukrainian Medical Hours*. 2012;2(88):113-9. Ukrainian).
4. Berenbaum F. Diabetes-induced osteoarthritis: from a new paradigm to a new phenotype. *Ann Rheum Dis*. 2011 Aug;70(8):1354-6. doi: 10.1136/ard.2010.146399.
5. Rousseau JC, Delmas PD. Biological markers in osteoarthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007 Jun;3(6):346-56. doi: 10.1038/ncprheum0508.
6. Yan M, Zhang J, Yang H, Sun Y. The role of leptin in osteoarthritis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Apr;97(14):e0257. doi: 10.1097/MD.00000000000010257.
7. Figenschau Y, Knutsen G, Shahzeydi S, Johansen O, Sveinbjörnsson B. Human articular chondrocytes express functional leptin receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001 Sep 14;287(1):190-7. doi: 10.1006/bbrc.2001.5543.
8. Hamrick MW, Herberg S, Aronleut P, He HZ, Shiver A, Qi RQ, et al. The adipokine leptin increases skeletal muscle mass and significantly alters skeletal muscle miRNA expression profile in aged mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 Sep 24;400(3):379-83. doi: 10.1016/j.bbrc.2010.08.079.
9. Simopoulou T, Malizos KN, Iliopoulos D, Stefanou N, Papatheodorou L, Ioannou M, et al. Differential expression of leptin and leptin's receptor isoform (Ob-Rb) mRNA between advanced and minimally affected osteoarthritic cartilage; effect on cartilage metabolism. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Aug;15(8):872-83. doi: 10.1016/j.joca.2007.01.018.
10. Fan Z, Chubinskaya S, Rueger DC, Bau B, Haag J, Aigner T. Regulation of anabolic and catabolic gene expression in normal and osteoarthritic adult human articular chondrocytes by osteogenic protein-1. *Clin Exp Rheumatol*. 2004 Jan-Feb;22(1):103-6. PMID: 15005012.
11. Laiguillon MC, Courties A, Houard X, Auclair M, Sautet A, Capeau J, et al. Characterization of diabetic osteoarthritic cartilage and role of high glucose environment on chondrocyte activation: toward pathophysiological delineation of diabetes mellitus-related osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Sep;23(9):1513-22. doi: 10.1016/j.joca.2015.04.026.
12. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Dec;122:198-206. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.021.
13. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthritis!). *Osteoarthritis Cartilage*. 2013 Jan;21(1):16-21. doi: 10.1016/j.joca.2012.11.012.
14. King KB, Rosenthal AK. The adverse effects of diabetes on osteoarthritis: update on clinical evidence and molecular mechanisms. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jun;23(6):841-50. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.031.
15. Tu M, Yao Y, Qiao FH, Wang L. The pathogenic role of connective tissue growth factor in osteoarthritis. *Biosci Rep*. 2019 Jul 18;39(7):BSR20191374. doi: 10.1042/BSR20191374.
16. Scully SP, Lee JW, Ghert PMA, Qi W. The role of the extracellular matrix in articular chondrocyte regulation. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Oct;(391 Suppl):S72-89. doi: 10.1097/00003086-200110001-00008.
17. Gho WG, Choi Y, Park KH, Huh JK. Expression of collagenases (matrix metalloproteinase-1, 8, 13) and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 of retrodiscal tissue in temporomandibular joint disorder patients. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2018

- Jun;44(3):120-7. doi: 10.5125/jkaoms.2018.44.3.120.
18. Sabah Ali, Zainab A, Sahar H, Abdul-Kareem, Heba F. Hassan, Rasha M, et al. Estimation of serum matrix metalloproteinases-1 levels in Iraqi female patients with osteoarthritis. *Int J Med Res Health Sci.* 2018;7(5):18-22.
19. Upadhyay J, Farr OM, Mantzoros CS. The role of leptin in regulating bone metabolism. *Metabolism.* 2015 Jan;64(1):105-13. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.021.

List of abbreviations:

DM – diabetes mellitus
GAG – glycosaminoglycans
OA – osteoarthropathy
SCB – subchondral bone
T1DM – type 1 diabetes mellitus
T2DM – type 2 diabetes mellitus

Патогенетичні аспекти діабетичного остеоартриту

В.Л. Орленко, К.Ю. Іваськіва, М.Г. Кравчук

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
 Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. Ураження опорно-рухового апарата є одним із серйозних, але маловивчених ускладнень цукрового діабету (ЦД). Запальні та/або дегенеративні структурні зміни в суглобах на тлі тривалої гіперглікемії на початкових етапах спричиняють обмеження рухливості суглобів, а згодом призводять до стійких контрактур і інвалідизації хворих. Тому вивчення механізмів формування ураження суглобів у хворих на ЦД є надзвичайно важливим і актуальним. **Метою** нашого дослідження було виявити рівні специфічних гормонів і біохімічних маркерів метаболізму сполучної тканини у хворих на діабетичну артропатію та встановити їх можливий вплив на розвиток патології суглобів у цієї категорії хворих. **Матеріал і методи.** Всього в дослідження було включено 77 пацієнтів. Наявність та ступінь тяжкості діабетичної артропатії оцінювали за методом А. Розенблума. Рівні інсуліну, лептину та остеокальцину в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням наборів реактивів фірми Diaclone (Франція) та планшетного імуноферментного аналізатора Stat fax 3200 (США). Колагеназну активність оцінювали за методикою, розробленою S. Lindy і J. Halme. Глікозаміноглікани визначали орциновим методом, описаним С.А. Кляцкіним та Р.І. Ліфшицем. Фракції гідроксипроліну виділяли із сироватки крові за методом, запропонованим С. Фреєм. А гідроксипролін ідентифікували за допомогою реактивів фірми Merck (Німеччина). **Результати.** У результаті дослідження виявлено, що розвиток артропатії не залежить від типу цукрового діабету. Шанси розвитку артропатії в чоловіків і жінок із ЦД 1-го типу були однаковими. Жінки з ЦД 2-го типу мали в 6,4 раза більше шансів на розвиток артропатії, ніж чоловіки. Встановлено, що при обох типах ЦД разом із прогресуванням артропатії спостерігалось підвищення рівнів інсуліну та лептину. Рівні остеокальцину були на 53,9% вищими в пацієнтів із ЦД 1-го типу та артропатією, ніж у пацієнтів без артропатії. Незалежно від типу ЦД у хворих на артропатію спостерігався підвищений рівень біохімічних маркерів, що вказують на катаболічні процеси в сполучній тканині колагенази та вільного гідроксипроліну. **Висновок.** Таким чином, встановлена важлива

роль гормонів інсуліну та лептину в розвитку уражень суглобової системи в пацієнтів із ЦД. Визначення рівнів остеокальцину, колагенази та гідроксипроліну є важливими ранніми маркерами катаболічних процесів у пацієнтів із діабетичною артропатією.

Ключові слова: цукровий діабет, діабетична артропатія.

For citation: Orlenko VL, Ivaskiva KYu, Kravchuk MH. Pathogenetic aspects of diabetes-associated osteoarthritis. *Endokrynologia.* 2024;29(3):227-233. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.227.

Correspondence address: Orlenko Valeriya Leonidivna, orleva@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 authors: Orlenko Valeriya Leonidivna, Dr. Sci. (Medicine), Head of Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0002-8400-576X; Ivaskiva Kateryna Yuriyivna, Ph (Medicine), Senior Researcher fellow of Department of Scientific and Advisory Preventive Care for Patients with Endocrine Disorders, ORCID: 0000-0003-1680-4663; Kravchuk Mariya Hryhorivna, Ph (Medicine), Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Biology ORCID ID 0000-0002-0175-5750.

Personal contribution: Orlenko V.L. – research concept and design, analysis of results, preparation and writing of the article; Ivaskiva K.Yu. – writing, editing the article; Kravchuk M.H. – analysis of research results and literature data, writing a fragment of the article.

Funding: the article was prepared within the budgetary funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work «Improve the methods of treatment for obese patients based on the study of some pathogenetic factors of this disease» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (state registration number: 0120U100644).

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

Article: received October 01, 2024; revised October 10, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.

Для цитування: Орленко ВЛ, Іваськіва КЮ, Кравчук МГ. Патогенетичні аспекти діабетичного остеоартриту. *Ендокринологія.* 2024;29(3):227-233. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.227.

Адреса для листування: Орленко Валерія Леонідівна, orleva@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Орленко Валерія Леонідівна, д-рка мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією, ORCID: 0000-0002-8400-576X; Іваськіва Катерина Юріївна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця науково-консультативного відділу амбулаторно-поліклінічної допомоги хворим з ендокринною патологією ORCID: 0000-0003-1680-4663; Кравчук Марія Григорівна, канд. мед. наук, доцентка, доцентка кафедри біології ORCID ID 0000-0002-0175-5750.

Особистий внесок: Орленко В.Л. – концепція та дизайн дослідження, аналіз результатів, підготовка та написання статті; Іваськіва К.Ю. – написання, редагування статті; Кравчук М.Г. – аналіз результатів досліджень та даних літератури, написання фрагменту статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Удосконалити методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100644).

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

Стаття: надійшла до редакції 01.10.2024 р.; перероблена 10.10.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

Ефективність використання безлігатурної методики операції на щитоподібній залозі

О.В. Омельчук,
М.Ю. Болгов

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

Резюме. Питання вдосконалення хірургічної техніки при операціях на щитоподібній залозі (ЩЗ) з метою зменшення кількості ускладнень, часу операції та косметичного дефекту залишаються актуальними і сьогодні. Перспективним є використання принципово нової безлігатурної методики (БМ) тиреоїдектомії за допомогою вітчизняного апарата ЕКВЗ-300 («Патонмед», Україна). **Мета.** Визначення ефективності використання безлігатурної методики при операціях на ЩЗ. **Матеріал і методи.** Було проаналізовано 565 операцій в обсязі тиреоїдектомії (без дисекції лімфовузлів ший), які виконали в період із листопада 2022 року по лютий 2024 року та при об'ємі ЩЗ до 100 см³, зокрема 156 операцій – за розробленою БМ (група БМ) та 409 за класичною методикою (КМ), тобто без використання безлігатурної технології (група КМ). У групі БМ вік пацієнтів становив 8-74 роки (48,34±14,65 року), із них жінок було 129 осіб (82,7%); у групі КМ вік пацієнтів становив 13-76 років (51,15±13,11 року), жінок було 353 особи (86,3%). Порівнювали час операції, післяопераційний рівень іонізованого кальцію та наявність скарг пацієнтів на будь-які зміни голосу на наступний день після операції.

Результати. Середній час виконання тиреоїдектомії в групі БМ становив 53,87±0,96 хв, тоді як у групі КМ він становив 61,61±0,77 хв ($p<0,001$). Середній післяопераційний рівень іонізованого кальцію в групі БМ становив 1,12±0,01 ммоль/л, у групі КМ – 1,07±0,004 ммоль/л ($p<0,001$). Порівняння випадків наявності будь-яких скарг пацієнтів на зміни голосової функції на наступний день після операції виявили статистично значущу різницю в групах за методикою χ^2 ($p<0,001$): відсутність будь-яких скарг при використанні БМ спостерігалася в 62,61%, тоді як при використанні КМ – у 37,39%. **Висновки.** Використання розробленої БМ дозволяє скоротити час операції, зменшити падіння рівня іонізованого кальцію та відсоток скарг пацієнтів на будь-які зміни голосу після операції.

Ключові слова: щитоподібна залоза, тиреоїдектомія, методика тиреоїдектомії.

Історія хірургії ЩЗ починається з робіт Більрота, Кохера та Хальстеда, які розробили техніку тиреоїдектомії між 1873 та 1910 роками [1].

Хірургія ЩЗ з часом перетворилася з однієї з найбільш ризикованих операцій на одну з

найбезпечніших хірургічних процедур. Останні технологічні інновації дозволяють хірургам видаляти ЩЗ з іншої анатомічної ділянки, уникаючи видимих шрамів на шії [2].

Еволюція оперативної техніки в хірургії ЩЗ, що сталася за останні кілька десятиліть,

була б неможлива, якби не своєрідна революція в хірургії на рубежі XIX і XX століть. Три найважливіші події кінця XIX століття – введення наркозу, застосування артеріальних щипців та перев'язка судин, а також профілактичне лікування періопераційних інфекцій – вирішальним чином вплинули на покращення результатів операцій на ЩЗ.

Хірургічне лікування захворювань ЩЗ пов'язане з можливістю розвитку ускладнень, серед яких найбільш серйозними є кровотечі та значне ушкодження функціонально важливих структур: гортанних нервів та прищитоподібних залоз. Досягнутий консенсус між розвитком науки та прогресом сучасних технологій став основою для впровадження та популяризації малоінвазивних процедур, зокрема операцій із використанням доступу через природні отвори тіла.

Такий безпрецедентний розвиток хірургічної техніки був би неможливим без пристроїв для коагуляції кровоносних судин. За механізмом гемостазу сучасні судинні герметизуючі пристрої в цілому можна розділити на три групи: ультразвукові, біполярні та гібридні системи, що поєднують обидві енергетичні модальності [3].

Для підвищення кваліфікації хірургів, які виконують операції на ЩЗ, навчання ендокринної хірургії повинно проводитися у відділеннях, які щорічно виконують щонайменше 100 операцій на ЩЗ, 50 – на прищитоподібних залозах, 15 – на надниркових залозах [4]. Кваліфікованими вважають хірургів, які провели щонайменше 50 операцій на ЩЗ, 10 центральних або бічних лімфатичних дисекцій, 15 операцій на прищитоподібних залозах, 5 операцій на надниркових залозах.

Важливими моментами при виконанні тиреоїдектомії є запобігання пошкодженню зворотних гортанних нервів, верхнього гортанного нерва, збереження прищитоподібних залоз, надійний гемостаз та відмінний косметичний ефект. За останні роки у хірургії ЩЗ було запропоновано та застосовано значні вдосконалення та нові технології, зокрема мініінвазивну тиреоїдектомію, регіонарну анестезію та інтраопераційний нейромоніторинг. Крім того, було запропоновано нові пристрої для дисекції та гемостазу, коли метою лікування судин є збереження операційного поля вільним від надлишку крові та зменшення крововтрати в пацієнтів [5].

Електрохірургічні інструменти «Harmonic Focus» («Ethicon, Johnson and Johnson», США), «LigaSure Small Jaw» («Medtronic, Covidien Products», США) та «Thunderbeat Open Fine Jaw» («Olympus», Японія) широко використовуються в ендокринній хірургії. Найчастішими їх недоліками були пошкодження леза, неправильна функція та пошкодження тканини або тefлонової прокладки. При використанні «Harmonic Focus» та «LigaSure Small Jaw» найчастіше повідомляли про опіки [6].

При порівнянні небажаних явищ, пов'язаних із використанням пристроїв «Harmonic Focus» та «LigaSure Small Jaw» у хірургії голови та шиї встановлено, що було значно більше перегрівання пристрою «Harmonic Focus» (6,9% проти 0,6%, $p=0,003$) та мимовільної самоактивації (4,4% проти 0,0%, $p=0,032$) [7]. Хоча інтраопераційні та післяопераційні ускладнення були однаковими в обох групах, при використанні «LigaSure Small Jaw» спостерігали значно більше випадків інтраопераційних кровотеч порівняно з використанням «Harmonic Focus» (8,2% проти 0,0%, $p=0,001$).

З порівняння безпеки використання в хірургії ЩЗ встановлено, що скальпелі «Harmonic Focus» та «LigaSure Small Jaw» можуть бути безпечнішими, ніж електротом [8].

Згідно з даними метааналізу, використання скальпеля «Harmonic Focus» у хірургії ЩЗ порівняно з традиційними методами дозволяє скоротити середній час операції, об'єм крововтрати та час перебування в стаціонарі без посилення болю та ускладнень [9]. За цими параметрами не було помітної різниці між «Harmonic Focus» та «LigaSure Small Jaw».

Підрахунок економічної вигоди використання «Harmonic Focus» і «LigaSure Small Jaw» показав, що тотальна тиреоїдектомія з використанням гармонійного скальпеля була найдешевшою процедурою, оскільки вона була найшвидшою та безкровною, а гемостаз виконувався одним інструментом [10]. Хірургічна безпечність була однаковою для «LigaSure Small Jaw» і «Harmonic Focus», оскільки їх використання сприяло зменшенню післяопераційного болю, ніж при використанні традиційних методів гемостазу [10].

Вважають, що система коагуляції судин за допомогою «LigaSure Small Jaw» і «Harmonic Focus» є такою ж безпечною, як і звичайне

Оригінальні дослідження

зав'язування вузлів при тиреоїдектомії, із перевагою в скороченні часу операції, вираженості післяопераційного болю та ранньому безболісному поверненні до нормальної діяльності та роботи [11-14].

Втім є також роботи в яких не доведено переваги використання «LigaSure Small Jaw» у хірургії ЩЗ: не зафіксовано значне скорочення часу операції, об'єм крововтрати чи частоти ускладнень порівняно з традиційним зав'язуванням вузлів, однак збільшились операційні витрати [15].

Мета – визначення ефективності розробленої БМ операції на ЩЗ.

Матеріал і методи

Для проведення порівняльного аналізу ефективності операцій за КМ та БМ з госпітального реєстру пацієнтів ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» були відібрані всі випадки виконання тиреоїдектомій за період із листопада 2022 року по лютий 2024 року при обсязі ЩЗ до 100 см³.

Діагноз, із приводу якого виконувалась тиреоїдектомія, до уваги не брався, але були виключені всі випадки при наявності гіперпаратиреозу (зокрема тільки за гістологічним висновком) і всі випадки виконання дисекції лімфовузлів шиї.

БМ тиреоїдектомії за допомогою вітчизняного високочастотного зварювального електрокоагулятора ЕКВЗ-300 («Патонмед», Україна) детально описана нами раніше [16].

Групи операцій за КМ і БМ виявились суттєво різними за кількістю спостережень, але це не було наслідком вибіркості при включенні в групи. Серед 565 операцій в обсязі тиреоїдектомії 156 було виконано за розробленою БМ та 409 – за КМ. У групі БМ вік пацієнтів становив 8-74 роки (48±14,65 року), із них жінок було 129 осіб (82,7%), у групі КМ вік пацієнтів становив 13-76 років (51±13,11 року), жінок було 353 особи (86,3%).

Порівнювали час операції, післяопераційний рівень іонізованого кальцію та наявність скарг пацієнтів на будь-які зміни голосу на наступний день після операції з використанням спеціально розробленої анкети.

Було проведено аналіз груп лише за відсутністю чи наявністю будь-яких змін, без урахування їх особливостей та ступеню порушення, хоча в анкетах деталізацію було передбачено. У числових рядах (об'єм ЩЗ, час операції та

рівень іонізованого кальцію) порівнювались середні арифметичні, а статистична значимість розбіжностей вираховувалась за допомогою t-критерію. Непараметричні дані (наявність скарг на зміни голосу) порівнювались за допомогою методики χ^2 .

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 року), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964-2013 роки). Протокол дослідження погоджений Комісією з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Результати та обговорення

Для забезпечення коректності проведення подальших розрахунків та пошуку розбіжностей були порівняні загальні об'єми ЩЗ до операції в обох групах (**таблиця 1**).

Таблиця 1. Порівняння об'ємів ЩЗ до операції в групах тиреоїдектомій за КМ і БМ

Table 1. Comparison of thyroid volumes before surgery in the thyroidectomy groups using the classical and ligature-free method

Показник Indicator	КМ Classical method (n=409)	БМ Ligature-free method (n=156)
Мінімум Minimum	6,77	7,56
Максимум Maximum	99,69	99,78
Арифметична середня Arithmetic mean	36,5	35,28
Медіана The median	31,04	29,84
Дисперсія вибірки Dispersion	464,16	387,27
Стандартне відхилення Standard deviation	21,54	19,68
Стандартна похибка Standard error	1,07	1,58
Коефіцієнт варіації The coefficient of variation	0,59	0,56
Асиметричність Asymmetry	-0,83	-0,86
Екцес Excess	-0,14	0,02

Статистична значимість розбіжностей середніх арифметичних у цих групах виявилась $>0,05$ ($36,3 \pm 1,07$ проти $35,28 \pm 1,58$), що дало змогу вважати подальші порівняння коректними.

При порівнянні тривалості операції виявили наявність викиду за Q-test (значення 120 хв у групі операцій за БМ), який видалили з подальшого аналізу (таблиці 2).

Таблиця 2. Порівняння тривалості операції в групах тиреоїдектомії за КМ і БМ

Table 2. Comparison of the duration of the surgery in the thyroidectomy groups using the classical and ligature-free methods

Показник Indicator	КМ Classical method (n=409)	БМ методика Ligature-free method (n=155)
Мінімум Minimum	30	25
Максимум Maximum	120	95
Арифметична середня Arithmetic mean	61,61	53,87
Медіана The median	60	50
Дисперсія вибірки Dispersion	242,98	142,39
Стандартне відхилення Standard deviation	15,59	11,93
Стандартна похибка Standard error	0,77	0,96
Коефіцієнт варіації The coefficient of variation	0,25	0,22
Асиметричність Asymmetry	-0,97	-0,63
Екссес Excess	1,23	0,42

Середні арифметичні обох груп мають суттєву статистично значиму розбіжність: $61,61 \pm 0,77$ хв у групі КМ та $53,87 \pm 0,96$ хв у групі БМ ($p < 0,001$).

При порівнянні післяопераційного рівню іонізованого кальцію виявили наявність викиду за Q-test (значення $1,17$ ммоль/л у групі операцій за КМ), який також видалили з подальшого аналізу (таблиця 3). Також до обох груп не були включені всі випадки гіперпаратиреозу (включено зі знахідками тільки при патогістологічному дослідженні).

Таблиця 3. Порівняння рівня іонізованого кальцію в групах тиреоїдектомії за КМ і БМ після операції

Table 3. Comparison of the level of ionized calcium in the thyroidectomy groups using the classical and ligature-free methods after surgery

Показник Indicator	КМ Classical method (n=408)	БМ Ligature-free method (n=156)
Мінімум Minimum	0,77	0,87
Максимум Maximum	1,3	1,38
Арифметична середня Arithmetic mean	1,07	1,12
Медіана The median	1,07	1,12
Дисперсія вибірки Dispersion	0,01	0,01
Стандартне відхилення Standard deviation	0,09	0,09
Стандартна похибка Standard error	0,004	0,01
Коефіцієнт варіації The coefficient of variation	0,08	0,08
Асиметричність Asymmetry	0,19	-0,16
Екссес Excess	-0,03	0,46

Таким чином, середні значення рівня іонізованого кальцію статистично значимо відрізнялись ($1,12 \pm 0,01$ ммоль/л у групі БМ проти $1,07 \pm 0,004$ ммоль/л у групі КМ, $p < 0,001$).

Порівняння скарг на зміни голосу на наступний день після тиреоїдектомії проводили за допомогою спеціально розробленої анкети, де враховували різні ступені порушень (незначні, значні, дуже значні, можливість ефективного відкашлювання, наявність поперхування під час пиття тощо). Але в цій роботі представили результати порівняння випадків відсутності чи наявності будь-яких скарг, незалежно від їх конкретних характеристик (таблиця 4).

Аналіз за методикою χ^2 показав статистично значущу різницю в групах: відсутність будь-яких скарг у групі БМ спостерігали в 62,61% випадків, тоді як у групі КМ – у 37,39% ($\chi^2 = 19,7$ та $p < 0,001$). Аналогічну значимість розбіжностей отримано при розрахунку з поправкою Йетса

Оригінальні дослідження

Таблиця 4. Порівняння наявності/відсутності скарг на післяопераційні зміни голосу в групах тиреоїдектомії за КМ і БМ, n (%)

Table 4. Comparison of the presence/absence of complaints about postoperative voice changes in the thyroidectomy groups using the classical and ligature-free methods, n (%)

Наявність скарг Presence of complaints	КМ Classical method	БМ Ligature-free method	Всього Total
Є будь-які скарги There are any complaints	260 (79,51)	67 (20,49)	327 (100)
Скарги відсутні There are no complaints	149 (62,61)	89 (37,39)	238 (100)
Всього Total	409	156	565

на безперервність (Yate's correction: $\chi^2=18,87$ та $p<0,001$) та поправкою на правдоподібність (Likelihood correction: $\chi^2=18,87$ та $p<0,001$).

Таким чином, нами доведено ефективність використання БМ за допомогою вітчизняного електрозварювального апарата PatonMed, враховуючи те, що інструменти є багаторазовими, то і економічна вигода його використання є набагато більша за використання пристроїв LigaSure та Harmonic.

Висновки

1. Використання БМ дозволяє скоротити тривалість операції на ЩЗ.
2. Падіння рівня іонізованого кальцію після тиреоїдектомії за БМ менше, ніж при використанні КМ.
3. Наявність будь-яких скарг пацієнтів на зміни голосу після операції за БМ зустрічається менше, ніж при виконанні тиреоїдектомії з використанням КМ.

Список використаної літератури

1. Dionigi G, Bacuzzi A, Bertocchi V, Carrafiello G, Boni L, Rovera F, et al. Safe incorporation of new technologies in thyroid surgery. *Expert Rev Med Devices*. 2008 Nov;5(6):747-58. doi: 10.1586/17434440.5.6.747.
2. Mohamed SE, Noureldine SI, Kandil E. Alternate incision-site thyroidectomy. *Curr Opin Oncol*. 2014 Jan;26(1):22-30. doi: 10.1097/CCO.0000000000000031.
3. Konturek A, Szpyra B, Stopa-Barczyńska M, Barczyński M. Energy-based devices for hemostasis in thyroid surgery. *Gland Surg*. 2020 Feb;9(Suppl 2):S153-S158. doi: 10.21037/gs.2019.10.17.
4. Gimm O, Barczyński M, Mihai R, Raffaelli M. Training in

endocrine surgery. *Langenbecks Arch Surg*. 2019 Dec;404(8):929-944. doi: 10.1007/s00423-019-01828-4.

5. Dionigi G, Boni L, Rovera F, Dionigi R. Thyroid surgery: new approach to dissection and hemostasis. *Surg Technol Int*. 2006;15:75-80.
6. Lee E, Tong JY, Pasick LJ, Benito DA, Joshi A, Thakkar PG, et al. Complications associated with energy-based devices during thyroidectomy from 2010-2020. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Apr 28;9(1):35-44. doi: 10.1016/j.wjorl.2021.04.008.
7. Fritz CG, Monos SD, Panara K, Rajasekaran K. Comparing adverse events associated with LigaSure and Harmonic devices in head and neck surgery. *Head Neck*. 2024 Feb;46(2):378-385. doi: 10.1002/hed.27593.
8. Yang X, Cao J, Yan Y, Liu F, Li T, Han L, et al. Comparison of safety electrode, Harmonic scalpel, i LigaSure for management of thyroid surgery. *Head Neck*. 2017 Jun;39(6):1078-1085. doi: 10.1002/hed.24701.
9. Cannizzaro MA, Borzi L, Lo Bianco S, Okatyeva V, Cavallaro A, Buffone A. Comparison between Focus Harmonic scalpel and other hemostatic techniques in open thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis. *Head Neck*. 2016 Oct;38(10):1571-8. doi: 10.1002/hed.24449.
10. Pons Y, Gauthier J, Ukkola-Pons E, Clément P, Roguet E, Poncet JL, et al. Comparison of LigaSure vessel sealing system, harmonic scalpel, and conventional hemostasis in total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Oct;141(4):496-501. doi: 10.1016/j.otohns.2009.06.745.
11. Bhattani MK, Rehman M, Khan MS, Altaf HN, Hakeem Khan K, et al. Safety and Cost-effectiveness of LigaSure® in Total Thyroidectomy in Comparison with Conventional Suture Tie Technique. *Cureus*. 2019 Dec 12;11(12):e6368. doi: 10.7759/cureus.6368.
12. Ruggiero R, Docimo G, Bosco A, Lanza Volpe M, Terracciano G, Gubitosi A, et al. Update on sutureless thyroidectomy. *G Chir*. 2018 Jan-Feb;39(1):45-50. doi: 10.11138/gchir/2018.39.1.045.
13. Cheng H, Soleas IM, Ferko NC, Cameron CG, Clymer JW, Amaral JF. Hospital costs associated with thyroidectomy performed with Harmonic device compared to conventional techniques: a systematic review and meta-analysis. *J Med Econ*. 2016 Aug;19(8):750-8. doi: 10.3111/13696998.2016.1168826.
14. Youssef T, Mahdy T, Farid M, Latif AA. Thyroid surgery: use of the LigaSure Vessel Sealing System versus conventional knot tying. *Int J Surg*. 2008 Aug;6(4):323-7. doi: 10.1016/j.ijssu.2008.05.005.
15. Kiriakopoulos A, Dimitrios T, Dimitrios L. Use of a diathermy system in thyroid surgery. *Arch Surg*. 2004 Sep;139(9):997-1000. doi: 10.1001/archsurg.139.9.997.
16. Болгов МЮ, Омельчук ОВ, Янчій ІР, Зінич ПП, Комісаренко ІІ, Ткаченко ВА, та ін. Атлас безлігатурних операцій на ЩЗ. КІМ; 2024. 168 с. (Bolgov MYu, Omelchuk OV, Yanchii IR, Zinich PP, Komisarenko II, Tkachenko VA, et al. Atlas of ligature-free operations on the thyroid gland. KIM; 2024. 168 p.). Ukrainian.

Список скорочень

- БМ** – безлігатурна методика
КМ – класична методика
ЩЗ – щитоподібна залоза

Effectiveness of the ligature-free thyroid surgery technique

O.V. Omelchuk, M.Yu. Bolgov

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

Abstract. The issues of improving surgical techniques in thyroid surgery to reduce the number of complications, surgery time and cosmetic defects remain relevant today. The use of a fundamentally new ligature-free technique of thyroidectomy using the domestic device EKVZ-300 («Patonmed», Ukraine) is promising. **The aim.** Determination of the effectiveness of using a ligature-free technique in thyroid surgery. **Material and methods.** We analyzed 565 patients with thyroidectomy (without dissection of the neck lymph nodes) performed between November 2022 and February 2024, and with a thyroid volume up to 100 cm³. Of these surgical interventions, 156 were performed using the developed ligature-free technique and 409 using the classical one, i.e. without the use of ligature-free technology. In the group with the ligature-free technique, the age of the patients was 8-74 years (48.34±14.65 years), of which there were 129 (82.7%) women, in the group with the classical method, the age of the patients was 13-76 years (51.15±13.11 years), there were 353 women (86.3%). The surgery time, postoperative level of ionized calcium, and the presence of patient complaints of voice changes the next day after surgery were compared. **The results.** The average time for performing thyroidectomy using the ligature-free method was 53.87±0.96, while in the group of operations using the classical method it was 61.61±±0.77 (p<0.001). The average postoperative level of ionized calcium in the group using the ligature-free technique was 1.12±0.01 mmol/L, while this indicator was 1.07±0.004 mmol/L (p<0.001) in operations according to the classical technique. A comparison of the presence of any patient complaints about changes in voice function the next day after surgery revealed a statistically significant difference in the groups using the χ^2 method (p<0.001). The absence of any complaints when using the ligature-free technique was observed in 62.61%, while when using the classic technique, such patients were 37.39%. **Conclusion:** The use of the developed ligature-free surgery technique allows to reduce the surgery time, decrease the drop in the level of ionized calcium and patients' complaints about any changes in voice after surgery.

Keywords: thyroid gland, thyroidectomy, thyroidectomy technique.

Для цитування: Омельчук ОВ, Болгов МЮ. Ефективність використання безлігатурної методики операції на щитоподібній залозі. Ендокринологія. 2024;29(3):234-239. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.234.

Адреса для листування: Омельчук Олександр Вікторович, omelchuk.a@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Омельчук Олександр Вікторович, канд. мед. наук, завідувач відділення хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-9011-9982.

Особистий внесок: Омельчук О.В. – ідея, участь у обробці матеріалу та оформленні статті; Болгов М.Ю. – участь у обробці матеріалу та оформленні статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики, хірургічного лікування та прогнозування перебігу пухлин ЩЗ, інцидентом надниркових залоз та паратиреоїдних аденом» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0120U100647).

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

Стаття: надійшла до редакції 22.04.2024 р.; перероблена 02.09.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

For citation: Omelchuk OV, Bolgov MYu. Effectiveness of the ligature-free thyroid surgery technique. Endokrynologia. 2024;29(3):234-239. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.234.

Correspondence address: Omelchuk Oleksii Viktorovich, omelchuk.a@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: Omelchuk Oleksii Viktorovich, Cand. Sci. (Medicine), Chief of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-8993-9513; Bolgov Mychailo Yuriyovich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9011-9982.

Personal contribution: Omelchuk O.V. – research concept and design, data analysis, article writing; Bolgov M.Y. – participation in processing the material and design 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 «Optimization of diagnosis, surgical treatment and prognosis of the course of thyroid tumors, incidental adrenal glands and parathyroid adenomas» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (state registration number: 0120U100647).

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

Article: received April 22, 2024; revised September 02, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.

Клініко-демографічні характеристики пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу різних вікових груп та їх взаємозв'язок із ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень

Я.А. Саєнко,
А.В. Писарук,
Н.М. Кошель,
Б.М. Маньковський

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України»

Резюме. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) значно підвищує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, інсульт, серцева недостатність (СН) та інші. **Мета** роботи – проаналізувати клініко-демографічні характеристики пацієнтів із ЦД2 різних вікових груп та їх взаємозв'язок із ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. **Матеріал і методи.** Обстежено 233 хворих на ЦД2 віком 30-80 років. Усім обстежуваним проводили антропометричні вимірювання, артеріальний тиск, визначали рівень глюкози, глікованого гемоглобіну, С-пептиду, загального холестерину (ХС), тригліцеридів, ХС ліпопротеїдів низької та високої щільності. Порівнювалися групи пацієнтів різного віку та тривалості захворювання на ЦД2 за допомогою критерію Стюдента та критерію Пірсона (хі-квадрат). **Результати.** Середній рівень глюкози в крові натще, глікованого гемоглобіну та С-пептиду істотно вищі за норму, але вірогідно не відрізняються у хворих на ЦД2 в різних вікових групах, а також із різною тривалістю захворювання. Це свідчить про однакову тяжкість перебігу ЦД2 у хворих різних вікових груп. Серед показників ліпідного обміну лише рівень тригліцеридів у крові перевищує норму в обох вікових групах, а також із різною тривалістю захворювання. Рівень загального ХС нижчий у хворих ЦД2 у віці ≥ 60 років. Це обумовлено прийманням статинів хворими похилого віку. Частота ішемічної хвороби серця (ІХС) (відношення шансів (odds ratio, OR) OR=3,46; 95% довірчий інтервал (ДІ) 1,99-6,02; $p < 0,0001$), інфаркту (OR=3,58; 95% ДІ 1,78-7,23; $p = 0,0004$), СН (OR=5,5; 95% ДІ 2,66-11,12; $p < 0,0001$) та інсульту (OR=3,96; 95% ДІ 1,11-14,07; $p = 0,03$) вірогідно вища в людей старшої вікової групи. Частота ІХС (OR=1,8; 95% ДІ

1,04-3,20; $p=0,037$), інфаркту ($OR=2,22$; 95% ДІ 1,20-4,09; $p=0,011$) та СН ($OR=2,97$; 95% ДІ 1,62-5,45; $p<0,0004$) достовірно вища в людей, які хворіють ≥ 10 років. **Висновок.** Аналіз отриманих нами даних показав, що розвиток ускладнень ЦД2 залежить від віку пацієнта та тривалості діабету, які є незалежними предикторами розвитку ускладнень ЦД2.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, фактори ризику ускладнень, серцево-судинні захворювання.

Серцево-судинні захворювання є однією з провідних причин смерті та інвалідності у всьому світі, особливо серед пацієнтів із ЦД2 [1-4]. Відомо, що цукровий діабет (ЦД) значно підвищує ризик виникнення серцево-судинних ускладнень, таких як інфаркт міокарда, інсульт, СН та інші [5-7]. Фактори, такі як вік та тривалість ЦД, грають критичну роль у визначенні цього ризику [9-14]. Старіння організму призводить до природного зниження функціональних можливостей серцево-судинної системи, що само по собі збільшує ризик серцево-судинних захворювань. Крім того, тривалість ЦД2 впливає на патогенез і прогресування метаболічних та судинних ускладнень, що додатково загострює ситуацію. Розкриття цих аспектів не лише сприятиме покращенню профілактики та лікування, але й допоможе в розробці персоналізованих стратегій управління ЦД та профілактики серцево-судинних захворювань у вразливих груп населення.

Мета роботи – проаналізувати клініко-демографічні характеристики пацієнтів із ЦД2 різних вікових груп та їх взаємозв'язок із ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень.

Матеріал і методи

Дослідження виконано відповідно до вимог дотримання етичних норм та принципів Гельсінської Декларації. Усім учасникам до початку дослідження було надано детальну письмову інформацію про дослідження. Програму обстеження, інформацію для пацієнта та форму інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні розглянуто та затверджено етичною комісією. Кожна особа, включена в дослідження, добровільно підписала форму згоди щодо участі в дослідженні.

Обстежено 233 хворих ЦД2 у віці 30-80 років. Дані про ЦД, гіпертонічну хворобу, перенесений інсульт, інфаркт міокарда отримано з

медичних висновків, виписок з історій хвороби. Діагностику ішемічної хвороби серця здійснювали за допомогою навантажувального ЕКГ-тесту (третімл-тесту). СН діагностували, застосовуючи клініко-інструментальні методи дослідження відповідно до рекомендацій Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної СН від 2023 року. Визначали клінічні дані пацієнта, тобто наявності відповідних скарг, а саме: задишки, ортопное, зниження переносимості фізичних навантажень, набряків гомілок та підвищеної стомлюваності. Усім хворим були проведені інструментальні методи дослідження ЕКГ та ЕхоКГ. Опіраючись на отримані дані, встановлювали стадію СН відповідно до міжнародної класифікації та за критеріями Стражеска-Василенка.

Усім обстежуваним вимірювали масу тіла та зріст за допомогою повірених електронних ваг і портативного стадіометра, обвід талії (ОТ) та обвід стегон (ОС) у положенні стоячи, а також вимірювали систолічний та діастолічний артеріальний тиск у положенні сидячи. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували як відношення маси тіла в кг до квадрата зросту в метрах. Усім хворим проводили забір венозної крові натщесерце, після восьмигодинного голодування. У сироватці крові визначали рівні тригліцеридів, загального ХС, ХС ліпопротеїдів низької та високої щільності. Концентрацію глюкози в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом на біохімічному аналізаторі. Глікований гемоглобін та С-пептид визначали імунохімічним методом за допомогою автоматизованого аналізатора.

Антропометрична характеристика досліджуваних осіб наведена в **табл. 1**.

Отже, хворі на ЦД2 мають I ступінь ожиріння (ІМТ 30-34,9 кг/м²). Високий ризик передчасної смерті від порушень вуглеводного обміну та захворювань серця асоціюється з ОТ >88 см у жінок та >10² см у чоловіків [7]. Обстежені нами люди з ЦД2 мали в середньому ОТ >108,81±1,29 см.

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Антропометричні показники обстежених людей із ЦД2**Table 1.** Anthropometric indicators of the examined people with type 2 diabetes

Показники Indicators	M±m
Зріст, см Height, cm	170,02±8,95
Маса тіла, кг Body mass, kg	93,7±18,2
ІМТ, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	32,3±5,80
ОТ, см Waist circumference (WC), cm	108,81±1,29
ОС, см Hip circumference (HC), cm	108,44±1,09
ОТ/ОС WC/HC	1,00±0,01

Для аналізу отриманих даних використані методи варіаційної статистики за допомогою програми Statistica 12.0 («StatSoft», USA). Статистичну значущість різниці між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та критерію Пірсона (хі-квадрат), а також розраховували OR. Відмінності середніх величин вважалися значущими при $p < 0,05$.

Отже, хворі на ЦД2 мають I ступінь ожиріння (ІМТ 30,3-34,9 кг/м²). Високий ризик передчасної смерті від порушень вуглеводного обміну та захворювань серця асоціюється з ОТ >88 см у жінок та >102 см у чоловіків [7]. Обстежені нами люди з ЦД2 мали в середньому ОТ >108,81±1,29 см.

Для аналізу отриманих даних використані методи варіаційної статистики за допомогою програми Statistica 12.0 («StatSoft», USA). Статистичну значущість різниці між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та критерію Пірсона (хі-квадрат), а також розраховували OR. Відмінності середніх величин вважалися значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Відомо, що з віком розвиваються несприятливі зміни вуглеводного та ліпідного обміну, порушується функція нирок. Це призводить до підвищення ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Для оцінки впливу віку хворих на ЦД2 на антропометричні показники та метаболізм усі обстежені були поділені на дві групи:

<60 років і старше. Розподіл на більшу кількість вікових груп був нераціональним через малу чисельність. У **табл. 2** представлені середні значення показників у хворих на ЦД2 залежно від їх віку.

Таблиця 2. Середні значення клінічних показників у пацієнтів із ЦД2 залежно від віку (M±m)**Table 2.** Average values of clinical indicators in patients with type 2 diabetes depending on age (M±m)

Показники Indicators	<60 років <60 years (n=98)	≥60 років ≥60 years (n=135)
Вік, років Age, years	50,62±0,63	68,05±0,59*
Вік дебюту ЦД2, років Age at onset of type 2 diabetes, years	45,24±0,79	60,34±0,98*
Тривалість ЦД2, років Duration of type 2 diabetes, years	5,09±0,48	6,36±0,44
Маса тіла, кг Body mass, kg	100,26±1,85	96,68±1,48
ІМТ, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	32,75±0,53	32,21±0,53
ОТ, см WC, cm	109,92±1,32	108,31±1,18
ОС, см HC, cm	108,81±1,07	107,04±0,96
ОТ/ОС WC/HC	1,012±0,007	1,004±0,006
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст. SBP, mm Hg	134,11±1,63	135,71±1,32
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст. DBP, mm Hg	82,87±0,95	81,49±0,95
Глюкоза крові натще, ммоль/л Fasting plasma glucose, mmol/L	9,44±0,34	9,36±0,29
Глікований гемоглобін, % Glycated hemoglobin, %	7,68±0,20	7,74±0,16
C-пептид, нг/мл C-peptide, ng/ml	3,50±0,20	3,56±0,24
Загальний ХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	5,39±0,16	4,71±0,14*
ХС ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л High density lipoprotein cholesterol, mmol/L	1,18±0,03	1,22±0,06
ХС ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л Low density lipoprotein cholesterol, mmol/L	3,41±0,12	2,93±0,10*
Тригліцериди, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	2,29±0,17	1,78±0,09*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з віковою групою <60 років.Note. * – $p < 0.05$ in comparison with the age group <60 years.

У групі хворих на ЦД2 ≥ 60 років вірогідно вищий середній вік дебюту ЦД2. Це очевидний факт, зумовлений тим, що у вікову групу < 60 років не входять випадки дебюту захворювання в пізнішому віці. Тривалість захворювання вірогідно не відрізняється в різних вікових групах. Це дозволяє оцінити вплив віку, як окремого фактора незалежно від тривалості ЦД2.

Середні значення антропометричних показників та артеріального тиску не мали вірогідних відмінностей у групах хворих на ЦД2 різного віку. Водночас відомо, що в здорових людей старшого віку вища маса тіла, ІМТ, ОТ та артеріальний тиск. Середні значення цих показників у обстежених хворих на ЦД2 були істотно вищими за вікову норму, особливо в молодшій групі. Усі ці показники є чинниками ризику розвитку ЦД2. Тому отриманий результат є цілком закономірним.

Середній рівень глюкози в крові натще, глікованого гемоглобіну та С-пептиду вірогідно не відрізняється в розглянутих двох вікових групах. Це свідчить про однакову тяжкість ЦД2 в пацієнтів різних вікових груп. Рівень загального ХС трохи вищий норми у хворих ≥ 60 років і в межах норми у хворих < 60 років. Це обумовлено прийманням статинів хворими на ЦД2.

Таблиця 3. Частота (%) ускладнень ЦД2 залежно від віку хворих

Table 3. Frequency (%) complications of type 2 diabetes depending on age of patients

Показники Indicators	<60 років <60 years (n=98)	≥ 60 років ≥ 60 years (n=135)
Гіпертензія Hypertension	78	81
ІХС Ischemic heart disease (IHD)	30	59*
Інфаркт міокарда Myocardial infarction	12	33*
Серцева недостатність (СН) Heart failure (HF)		
Стадія В. ХСН 0-1 Stage B. Chronic heart failure 0-1	48	53
Стадія С. ХСН ІІА Stage C. Chronic heart failure ІІА	11	41*
Інсульт Stroke	3	11*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з віковою групою < 60 років.

Note. * – $p < 0.05$ in comparison with the age group < 60 years.

Аналіз частоти ускладнень ЦД в різних вікових групах показав (табл. 3), що частота гіпертензії дуже висока в обох вікових групах (78% і 81%). Це збігається з літературними даними [8]. ЦД2 сприяє розвитку гіпертензії внаслідок ураження артерій і розвитку ниркової патології. Частота ІХС (OR=3,46; 95% ДІ 1,99-6,02; $p < 0,0001$), інфаркту (OR=3,58; 95% ДІ 1,78-7,23; $p = 0,0004$), СН (OR=5,5; 95% ДІ 2,66-11,12; $p < 0,0001$) та інсульту (OR=3,96; 95% ДІ 1,11-14,07; $p = 0,03$) вірогідно вища в людей старшої вікової групи. Звідси випливає, що вік є значущим фактором ризику розвитку ускладнень ЦД2.

Одним із важливих факторів, що впливає на розвиток ускладнень ЦД2, є тривалість хвороби [9-13]. Тому ми проаналізували, як змінюються вивчені показники за різної тривалості захворювання (табл. 4). Усі обстежені особи були розділені за тривалістю хвороби на тих, хто хворіє < 10 років і тих, тривалість захворювання яких ≥ 10 років. За такого поділу виходять достатні за чисельністю групи, щоб зробити вірогідні висновки.

Як представлено у табл. 4, середній вік у розглянутих групах вірогідно не відрізняється. Це дозволяє виключити вплив віку та вважати, що відмінності обумовлені тривалістю захворювання. Середня тривалість захворювання різнилася в цих групах дуже значно ($p < 0,01$). Середній вік дебюту ЦД2 в обстежених людей вірогідно нижчий у групі із більшою тривалістю захворювання. Це цілком зрозуміло – ті, що захворіли раніше хворіють довше. Середні значення антропометричних показників та артеріального тиску вірогідно не відрізняються в групах хворих із різною тривалістю ЦД2. Також не відрізняються середній рівень глюкози в крові натще, глікований гемоглобін та С-пептид. Можна було очікувати, що з прогресуванням захворювання ці показники будуть збільшуватися. Але, цукор крові ефективно контролюється в процесі лікування. Несподіваними виявились результати дослідження ліпідного обміну. У людей, які хворіють на ЦД2 ≥ 10 років, дещо нижчі середні рівні загального ХС та ХС ліпопротеїдів низької щільності в крові. Середні рівні ХС ліпопротеїдів високої щільності і тригліцеридів у крові вірогідно не відрізняються в цих групах. Такий результат можна пояснити тим, що при тривалому перебігу хвороби відбуваються несприятливі зміни в печінці, які призводять до зниження синтезу ХС.

Було проаналізовано частоту ускладнень ЦД2 в групах із різною тривалістю хвороби (табл. 5).

Оригінальні дослідження

Таблиця 4. Середні значення клінічних показників у людей із ЦД2 залежно від тривалості хвороби (M±m)**Table 4.** Average values of clinical indicators in patients with type 2 diabetes depending on the duration of the disease (M±m)

Показники Indicators	<10 років <10 years (n=140)	≥10 років ≥10 years (n=77)
Вік, років Age, years	61,06±0,82	63,27±0,87
Вік дебюту ЦД2, років Age at onset of type 2 diabetes, years	56,71±1,05	47,18±1,08*
Тривалість ЦД2, років Duration of type 2 diabetes, years	3,34±0,22	15,86±0,68*
Маса тіла, кг Body mass, kg	94,47±1,67	91,95±1,73
ІМТ, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	32,85±0,52	31,86±0,53
ОТ, см WC, cm	109,20±1,22	106,73±1,43
ОС, см HC, cm	108,62±1,02	105,64±1,21
ОТ/ОС WC/HC	1,012±0,005	1,011±0,008
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст. SBP, mm Hg	134,73±1,33	133,14±1,57
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст. DBP, mm Hg	82,59±0,96	80,66±1,03
Глюкоза крові натще, ммоль/л Fasting plasma glucose, mmol/L	9,20±0,26	9,93±0,42
Глікований гемоглобін, % Glycated hemoglobin, %	7,59±0,16	7,96±0,22
С-пептид, нг/мл C-peptide, ng/ml	3,65±0,22	3,96±0,31
Загальний ХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/L	5,19±0,14	4,49±0,16*
ХС ліпопротеїдів високої щільності, ммоль/л High density lipoprotein cholesterol, mmol/L	1,20±0,03	1,17±0,09
ХС ліпопротеїдів низької щільності, ммоль/л Low density lipoprotein cholesterol, mmol/L	3,29±0,11	2,78±0,11*
Тригліцериди, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	1,96±0,11	2,02±0,15

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з віковою групою <10 років.

Note. * – $p < 0.05$ compared to the age group <10 years.

Аналіз частоти ускладнень ЦД залежно від тривалості ЦД2 показав наступне. Частота гіпертензії дуже висока (79%) і не залежить від

Таблиця 5. Частота (%) ускладнень ЦД2 та її залежність від тривалості хвороби**Table 5.** Frequency (%) of complications of type 2 diabetes depending on the duration of the disease

Показники Indicators	<10 років <10 years (n=140)	≥10 років ≥10 years (n=77)
Гіпертензія Hypertension	79	79
ІХС Ischemic heart disease (IHD)	44	58*
Інфаркт міокарда Myocardial infarction	21	38*
СН Heart failure (HF)		
Стадія В. ХСН 0-I Stage B. Chronic heart failure 0-1	54	45
Стадія С. ХСН ІІА Stage C. Chronic heart failure ІІА	26	51*
Інсульт Stroke	4	9*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з віковою групою <10 років.

Note. * – $p < 0.05$ compared to the age group <10 years.

тривалості захворювання. Водночас, частота ІХС (OR=1,8; 95% ДІ 1,04-3,20; $p=0,037$), інфаркту (OR=2,22; 95% ДІ 1,20-4,09; $p=0,011$) та СН (OR=2,97; 95% ДІ 1,62-5,45; $p < 0,0004$) вірогідно вища в людей, які хворіють ≥10 років. Таким чином, тривалість хвороби є значущим фактором ризику розвитку ускладнень ЦД2.

Згідно з даними дослідження N. Sattar et al. [14], розвиток серцево-судинних ускладнень ЦД2 залежить від віку початку захворювання. Цей вік дорівнює віку пацієнта мінус тривалість захворювання. За нашими даними (табл. 4 і 5), де ми аналізуємо відмінності показників у групах хворих із різною тривалістю захворювання, вік дебюту ЦД2 вірогідно нижчий у групі хворих із більшою тривалістю захворювання. Це узгоджується з наведеним співвідношенням між віком початку та тривалістю захворювання. Тому з наведених у табл. 4-5 даних випливає, що частота ускладнень ЦД2 вища в тих людей, у яких захворювання манифестувало в молодшому віці.

Висновки

1. Розвиток ускладнень ЦД2 залежить від віку пацієнта, тривалості ЦД2 та віку дебюту захворювання.

- Вік пацієнта та тривалість ЦД є незалежними предикторами розвитку ускладнень ЦД2.
- Ризик розвитку серцево-судинних захворювань у хворих на ЦД2 в похилому віці значно підвищується, особливо, якщо ЦД2 дебютував у молодому віці та триває вже багато років.

Список використаної літератури

- Ali MK, Pearson-Stuttard J, Selvin E, Gregg EW. Interpreting global trends in type 2 diabetes complications and mortality. *Diabetologia*. 2022 Jan;65(1):3-13. doi: 10.1007/s00125-021-05585-2.
- Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S, Gadowski AM, Pavkov ME, Kenealy T, et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia*. 2021 Feb;64(2):275-87. doi: 10.1007/s00125-020-05319-w.
- Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Apr;8(4):325-36. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X.
- Yousri NA, Suhre K, Yassin E, Al-Shakaki A, Robay A, Elshafei M, et al. Metabolic and metabo-clinical signatures of type 2 diabetes, obesity, retinopathy, and dyslipidemia. *Diabetes*. 2022 Feb 1;71(2):184-205. doi: 10.2337/db21-0490.
- Seo DH, Kim M, Suh YJ, Cho Y, Ahn SH, Hong S, et al. Association between age at diagnosis of type 2 diabetes and cardiovascular morbidity and mortality risks: A nationwide population-based study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2024 Feb; 208:111098. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111098.
- Kim SM, Lee G, Choi S, Kim K, Jeong SM, Son JS, et al. Association of early-onset diabetes, prediabetes and early glycaemic recovery with the risk of all-cause and cardiovascular mortality. *Diabetologia*. 2020 Nov;63(11):2305-14. doi: 10.1007/s00125-020-05252-y.
- Yusuf S, Joseph P, Rangarajan S, Islam S, Mentz A, Hystad P, et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 7;395(10226):795-808. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32008-2.
- Mancia G. The association of hypertension and diabetes: prevalence, cardiovascular risk and protection by blood pressure reduction. *Acta Diabetol*. 2005 Apr;42 Suppl 1:S17-S25. doi: 10.1007/s00592-005-0177-z.
- de Jong M, Woodward M, Peters SAE. Duration of diabetes and the risk of major cardiovascular events in women and men: a prospective cohort study of UK biobank participants. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jun;188:109899. doi: 10.1016/j.diabres.2022.109899.
- Li FR, Yang HL, Zhou R, Zheng JZ, Chen GC, Zou MC, et al. Diabetes duration and glycaemic control as predictors of cardiovascular disease and mortality. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Jun;23(6):1361-70. doi:10.1111/dom.14348.
- Østergaard L, Mogensen UM, Bundgaard JS, Dahl A, Wang A, Torp-Pedersen C, et al. Duration and complications of diabetes mellitus and the associated risk of infective endocarditis. *Int J Cardiol*. 2019 Mar 1;278:280-4. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.09.106.
- Morton JI, Lazzarini PA, Polkinghorne KR, Carstensen B, Magliano DJ, Shaw JE. The association of attained age, age at diagnosis, and duration of type 2 diabetes with the long-term risk for major diabetes-related complications. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Aug;190:110022. doi: 10.1016/j.diabres.2022.110022.
- Yao X, Zhang J, Zhang X, Jiang T, Zhang Y, Dai F, et al. Age at diagnosis, diabetes duration and the risk of cardiovascular disease in patients with diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Front. Endocrinol*. 2023 May 8;14:1131395. doi: 10.3389/fendo.2023.1131395.
- Sattar N, Rawshani A, Franzén S, Rawshani A, Svensson AM, Rosengren A, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation*. 2019 May 7;139(19):2228-37. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885.

Список скорочень

ДІ – довірчий інтервал
 ІМТ – індекс маси тіла
 ІХС – ішемічна хвороба серця
 ОС – обвід стегон
 ОТ – обвід талії
 СН – серцева недостатність
 ХС – холестерин
 ЦД – цукровий діабет
 ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
 ОР – odds ratio (відношення шансів)
 НС – hip circumference
 WC – waist circumference

Clinical and demographic characteristics of patients with type 2 diabetes of different age groups and their relationship with the risk of developing cardiovascular complications

Ya.A. Sayenko, A.V. Pysaruk, N.M. Koshel, B.M. Mankovsky

State Institution «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Type 2 diabetes mellitus (T2D) significantly increases the risk of developing cardiovascular complications, such as myocardial infarction, stroke, heart failure, and others. **The aim** of this study is to analyze the clinical and demographic characteristics of patients with T2D across different age groups and their relationship with the risk of developing cardiovascular complications. **Material and methods.** The study examined 263 patients with T2D aged between 30 and 80 years. All examined patients underwent anthropometric measurements, blood pressure assessment, and determination of glucose levels, glycated hemoglobin, C-peptide, total cholesterol, triglycerides, low-density and high-density lipoprotein cholesterol. Comparisons were made between patient groups of different ages and durations of T2D using the Student's t-test and Pearson's chi-squared test. **Results.** The average fasting blood glucose, glycated hemoglobin, and C-peptide levels were significantly higher than normal but did not differ significantly in T2D patients of different age groups as well as with different disease durations. This indicates the same severity of T2D in patients of different age groups. Among the lipid metabolism indicators, only the triglyceride level in the blood exceeds the norm in both age groups, as well as with different disease durations. The total cholesterol level was lower in T2D patients aged 60 years and older, that is due to taking statins by elderly patients. The frequency of coronary heart disease (CHD) (odds ratio (OR)=3.46; 95% confidence interval (CI) 1.99-6.02; p<0.0001), myocardial infarction (OR=3.58; 95% CI 1.78-7.23; p=0.0004), heart failure (OR=5.5; 95% CI 2.66-11.12; p<0.0001), and stroke (OR=3.96; 95% CI 1.11-14.07; p=0.03) was significantly higher in the older age group. The frequency of CHD (OR=1.8; 95% CI 1.04-3.20; p=0.037),

Оригінальні дослідження

myocardial infarction (OR=2.22; 95% CI 1.20-4.09; $p=0.011$), and heart failure (OR=2.97; 95% CI 1.62-5.45; $p<0.0004$) was significantly higher in patients with a disease duration of 10 years or more. **Conclusion.** The analysis of our data showed that the development of T2D complications depends on the patient's age and the duration of diabetes, which are independent predictors of the development of T2D complications.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, risk factors for complications, cardiovascular diseases.

Для цитування: Саєнко ЯА, Писарук АВ, Кошель НМ, Маньковський БМ. Клініко-демографічні характеристики пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу різних вікових груп та їх взаємозв'язок із ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень. *Ендокринологія*. 2024;29(3):240-246. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.240.

Адреса для листування: Писарук Анатолій Васильович; avpisaruk54@gmail.com; ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, 04114, Україна.

Відомості про авторів: Саєнко Янина Андріївна, канд. мед. наук, завідувачка відділу вивчення вік асоційованих кардіометаболічних захворювань ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», ORCID: 0000-0003-1953-1066; Писарук Анатолій Васильович, д-р мед. наук, завідувач лабораторії математичного моделювання процесів старіння ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», ORCID: 0000-0001-5522-0172; Кошель Наталія Михайлівна, канд. біол. наук, провідна наукова співробітниця лабораторії математичного моделювання процесів старіння ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», ORCID: 0000-0003-1429-2326; Маньковський Борис Микитович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, директор ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», ORCID: 0000-0001-8289-3604.

Особистий внесок: Саєнко Я.А. – обстеження пацієнтів і написання рукопису; Писарук А.В. – аналіз та інтерпретація даних і написання рукопису; Кошель Н.М. – статистичний аналіз даних; Маньковський Б.М. – ідея дослідження та редагування рукопису.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України».

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

Стаття: надійшла до редакції 02.06.2024 р.; перероблена 19.08.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

For citation: Sayenko YaA, Pysaruk AV, Koshel NM, Mankovsky BM. Clinical and demographic characteristics of patients with type 2 diabetes of different age groups and their relationship with the risk of developing cardiovascular complications. *Endokrynologia*. 2024;29(3):240-246. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.240.

Correspondence address: Pysaruk Anatoliy Vasylovych; avpisaruk54@gmail.com; State Institution «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Vyshhorodska Str., 67, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Saenko Yanina Andriivna, PhD, Head of the Department for the Study of Age-associated Cardiometabolic Diseases, «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-1953-1066; Pysaruk Anatoly Vasylovich, MD, PhD, Head of the Laboratory of Mathematical Modeling of Aging Processes, «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-5522-0172; Koshel Nataliya Mykhailovna, PhD (Biology), Leading Researcher of the Laboratory of Mathematical Modeling of Aging Processes, «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-1429-2326; Mankovsky Boris Mykytovych, MD, PhD, Prof., Corresponding Member NAMS of Ukraine, Director of «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-8289-3604.

Personal contribution: Sayenko Ya.A. – examination of patients, writing of the manuscript; Pysaruk A.V. – data analysis and interpretation, manuscript writing; Koshel N.M. – statistical data analysis; Mankovsky B.M. – research idea, manuscript editing.

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

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


Article: received June 02, 2024; revised August 19, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.

прегабалін

ЗОНІК

– це прегабалін

 **Нейропатичний біль**^{1,2}

 **Генералізований тривожний розлад**^{3,4}

 **Фіброміалгія**^{5,6}



ЗОНІК (ZONIC®) Pregabalin. РП МОЗ України № UA/19526/01/01, UA/19526/01/02, UA/16350/01/01, UA/16350/01/02. **Лікарська форма.** Капсули тверді. **Склад.** 1 капсула містить 25, або 50, або 75, або 150 мг прегабаліну. **Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A X16. **Показання.** Нейропатичний біль, епілепсія, генералізований тривожний розлад, фібрміалгія. **Протипоказання.** Гіперчутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.** З боку крові та лімфатичної системи: нейтропенія. З боку імунної системи: гіперчутливість, ангіоневротичний набряк, алергічні реакції, анафілактоїдні реакції. З боку обміну речовин, метаболізму: підвищення апетиту, втрата апетиту, гіпоглікемія. З боку психіки: ейфорія, сплутаність свідомості, дратівливість, дезорієнтація, безсоння тощо. З боку серця: тахікардія, атріовентрикулярна блокада першого ступеня. З боку нервової системи: запаморочення, сонливість, головний біль, атаксія, порушення координації тощо. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників.** Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Дослідження, які наведені нижче, проводилися щодо діючої речовини – прегабаліну.

1. Арез Дж.К. та ін. «ВМСНеврологія», 2008: 8:33. (Arezz J.C et al. VMS Neurology 2008: 8:33). 2. Дроукін Р.Г. та ін. «Неврологія», 2003; 60; 1274-83. (Drowkin R.H. et al. Neurology 2003; 60; 1274-83). 3. Рікетс К. та ін. «Архиви загальної психіатрії», вересень 2005 р.; 62(9):1022-30. (Ricke K. et al. Arch Gen Psychiatry. 2005 Sep; 62(9):1022-30). 4. Болдун Д.С. та ін. «Нервово-психіатричні захворювання та лікування», 2013 рік; 9:883-92/ (Baldwin D.S. et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2013; 9:883-92) 5. Кроуфорд Л.Дж. та ін. «Біль», 2008; 136(3):419-31. (Crofford L.J. et al. Pain 2008; 136(3):419-31). 6. Амольд Л.М. та ін. «Біль», вересень 2008 р.; 9(9): 792-805. (Arnold L.M. et al. J. Pain. 2008 Sep; 9(9): 792-805).



glad pharm

Виробник: Кусум Хелтхкер Пвт Лтд.



Офіційний дистриб'ютор: ТОВ «Гледфарм ЛТД».

Тел.: (044) 495-82-88, www.kusum.ua



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

www.iem.net.ua
www.lavconsult.com.ua
www.facebook.com/EndoSchool
www.youtube.com/c/EndoTime

Науково-освітній Проєкт

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЄКТУ:

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-р мед. наук, 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

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951
www.lavconsult.com.ua
www.fb.com/EndoSchool
www.endotime.com.ua
endoschool@ukr.net

*Дати/локації можуть бути змінені з урахуванням ситуації в країні

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.247

Аналіз показників росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245 G/T гена *COL1A1* у дітей із дефіцитом гормону росту

М.О. Ризничук

Буковинський державний медичний університет

Резюме. Поліморфізм +1245 G/T гена *Collagen type I alpha 1 chain (COL1A1)*, що бере участь у синтезі колагену та формуванні щільності кісток, є важливою причиною порушення росту в дітей. Дефіцит гормону росту (ГР) є надважливою складовою затримки зросту в дитячому віці, та формування остеопорозу – у дорослому. **Метою** нашого дослідження стало вивчення окремих показників у дітей із дефіцитом ГР залежно від поліморфізму +1245 G/T гена *COL1A1*. **Матеріал і методи.** Проведено обстеження 28 дітей із дефіцитом ГР препубертатного віку. Визначення поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. **Результати.** Найбільше відставання в рості спостерігали при гомозиготному генотипі Т/Т, діти-гетерозиготи по алелях Т/Г мали найменше відставання в зрості. Базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних групах незалежно від генотипу, але найнижчим був у носіїв гомозиготного генотипу Т/Т. Рівень ГР після стимуляційної проби з клонідином найнижчим був у дітей гомозигот Т/Т. Рівень інсуліноподібного чинника росту-1 (ІПЧР-1) у досліджуваних із наявністю гетерозиготного поліморфізму Т/Г був знижений, а в дітей-гомозигот – нормальний. **Висновки.** Значна кількість дітей із дефіцитом ГР (53,57%) мають гомозиготний генотип G/G поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*, гомозиготи по алелях Т/Т становили 7,14% та гетерозиготи по алелях Т/Г – 39,29%. Гіповітаміноз D встановлений у всіх пацієнтів із дефіцитом ГР: дефіцит – у дітей із гетерозиготним генотипом Т/Г ($45,09 \pm 8,43$ нмоль/л), а недостатність вітаміну D (віт. D) – у носіїв гомозиготних генотипів, а саме: генотипу Т/Т ($57,15 \pm 7,57$ нмоль/л) та гомозиготного генотипу G/G ($56,70 \pm 5,66$ нмоль/л). **Ключові слова:** дефіцит гормону росту, діти, поліморфізм +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*, розподіл генотипів.

Оригінальні дослідження

Віт. D має широкий спектр біологічних функцій, включаючи гомеостаз кальцію та фосфатів, метаболізм скелета [1]. Рецептор віт. D є рецептором-мішенню, що регулює транскрипцію віт. D, а також вважається, що він відіграє ключову роль у клітинній диференціації та проліферації [2].

ГР та ПЧР-1 є важливими регуляторами розвитку та підтримки скелета людини з дитинства до старості [3, 4]. Соматотропні клітини передньої частки гіпофіза є джерелом секреції ГР [5, 6].

Під дією ГР відбувається секреція ПЧР-1 печінкою, який виділяється в кров та стимулює вироблення тканинами локального ПЧР-1. ГР та ПЧР-1 регулюють гомеостаз кісток, а саме: стимулюється дозрівання, проліферація та диференціація хондроцитів та остеобластів. Активність хондроцитів в епіфізних пластинках росту в дітей призводить до лінійного росту кісток, тоді як стимульована активність остеобластів збільшує кісткоутворення. Отже, активована соматотропна вісь стимулює кісткоутворення та резорбцію кісткової тканини, що призводить до збільшення метаболізму та ремоделювання останньої, але кісткоутворення переважає над резорбцією [7, 8].

Також, ГР бере участь у регуляції гомеостазу кальцію та фосфору внаслідок стимуляції 1α -гідроксилювання віт. D, тим самим підвищуючи абсорбцію кальцію та фосфору в нирках.

У людини ген *COL1A1*, що кодує ланцюг α 1 типу I колаген, розташований на довгому плечі 17 хромосоми (17q21.3-q22), має розмір 18 кб і складається з 51 екзону. Транскрипція *COL1A1* колагену I типу регулюється промотором і першим інтроном [9].

Мутації гена *COL1A1* призводять до розвитку недосконалого остеогенезу [10]. Поліморфізми цього гена впливають на щільність кісток, що доведено відповідними науковими роботами [11].

Численні дослідження *COL1A1* зосереджені на поліморфізмі, який впливає на сайт зв'язування Sp1 у першому інтроні в положенні +1245 (rs1800012) (G/T). [12]. Показано, що цей поліморфізм змінює щільність кісток шляхом зміни афінності зв'язків із транскрипційним чинником Sp1 [13].

Мета роботи – вивчення віт. D-статусу та ауксологічних показників у дітей із дефіцитом ГР залежно від поліморфізму +1245 G/T гена *COL1A1*.

Матеріал і методи

Проведено клінічне та генетичне обстеження 28 дітей із недостатністю ГР, які перебували на лікуванні в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Були враховані: стать та вік пацієнта, антропометричні дані, рівень віт. D у крові (виключені літні місяці набору хворих), кістковий вік, рівні ГР на тлі стимуляційних тестів (клонідином або інсуліном), ПЧР-1, загального та іонізованого кальцію в крові. Середній вік дітей (21 хлопчик і 7 дівчат), включених у дослідження, становив $10,86 \pm 3,15$ років. Середнє відставання в зрості становило мінус $2,34 (\pm 0,85)$ SDS. На момент обстеження всі пацієнти знаходились у стані еутиреозу. У дослідження були включені діти, які не отримували препарати кальцію та віт. D ≥ 6 місяців. Діти із дефіцитом ГР мали суттєве зниження рівня ПЧР-1 (від 22,83 до 93,04 нг/мл).

Проведено визначення поліморфізму гена *COL1A1*, а саме +1245 G/T (rs1800012). Генотипу ДНК для молекулярно-генетичного дослідження виділяли з периферійної крові за допомогою комерційної тест-системи «Quick-DNATM Universal Kit» («Zymo Research», США). Для визначення поліморфних варіантів +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* використовували метод полімеразної ланцюгової реакції із наступним аналізом поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) за модифікованими протоколами з олігонуклеотидними праймерами («Metabion», Німеччина) (табл. 1) та комерційним набором «DreamTaqGreen PCR MasterMix» («Thermo Scientific», США).

Таблиця 1. Нуклеотидна послідовність праймерів для полімеразної ланцюгової реакції +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*

Table 1. Nucleotide sequence for PCR primers of +1245 G/T (rs1800012) in gene *COL1A1*

Праймери Primers
F – TAACTTCTGGACTATTTGCGGACTTTTGG
R – GTCCAGCCCTCATCTGGCC

Пробірки з готовою ампліфікаційною сумішшю переносили в ампліфікатор «FlexCyclerBU» («Analytik Jena», Німеччина) для забезпечення відповідного температурного режиму полімеразної ланцюгової реакції (табл. 2).

Таблиця 2. Температурні цикли ампліфікації фрагментів ДНК +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1***Table 2.** Temperature cycles of amplification of DNA fragments of +1245 G/T (rs1800012) gene *COL1A1*

Етап Stage	Температура Temperature	Час Time	Кількість циклів Number of cycles
Передплавлення Premelting	95 °C	2 хв 2 min	} 35
Плавлення Melting	95 °C	30 с 30 sec.	
Відпал Annealing	61 °C	30 с 30 sec.	
Синтез Synthesis	72 °C	30 с 30 sec.	
Пролонгація синтезу Synthesis prolongation	72 °C	2 хв 2 min	

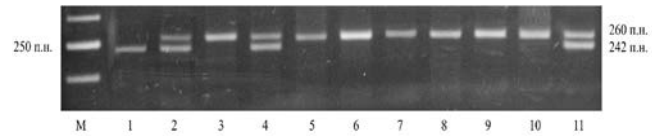
Продукти ампліфікації фрагментів ДНК (амплікони) підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою відповідних ендонуклеаз рестрикції («Thermo Scientific», США) (табл. 3) з дотриманням температурних умов виробника.

Таблиця 3. Ендонуклеази рестрикції та очікувані розміри рестрикційних фрагментів поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1***Table 3.** Restriction endonucleases and expected sizes of restriction fragments of the +1245 G/T (rs1800012) polymorphism in gene *COL1A1*

Ендонуклеаза рестрикції, рестрикційний буфер Restriction endonuclease, restriction buffer	Рестрикційні фрагменти Restriction fragments
MscI, Buffer R	Генотип G/G: 260 п.н. Genotype G/G: 260 p.n. Генотип G/T: 18, 242 і 260 п.н. Genotype G/T: 18, 242 і 260 p.n. Генотип T/T: 18 і 242 п.н. Genotype T/T: 18 і 242 p.n.

Стан рестрикційних фрагментів генів аналізували в агарозному гелі («CleverScientific», Великобританія) з додаванням бромистого етидію як барвника. Для оцінки молекулярної маси (табл. 3) використовували маркер «GeneRuler 50 bpDNA Ladder» («ThermoScientific», США). Візуалізували розподіл фрагментів у гелі за допомогою системи для горизонтального електрофорезу

(«MultiSubMidi, Cleaver Scientific Ltd») та здійснювали фотофіксацію (рис.).

**Рис.** Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1*.

Примітки. М – маркер молекулярної ваги, зразки 3 і 5-10 – генотип G/G, зразки 2, 4 і 11 – генотип G/T, зразок 1 – генотип T/T.

Figure. Electrophoregram of the distribution of restriction fragments of the +1245 G/T (rs1800012) polymorphism in the *COL1A1* gene.

Note. M – molecular weight marker, samples 3 and 5-10 – G/G genotype, samples 2, 4 and 11 – G/T genotype, sample 1 – T/T genotype.

Якщо після гідролітичного розщеплення ампліконів поліморфного варіанту +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* утворювались рестрикційні фрагменти з молекулярною вагою 242 п.н. та 18 п.н. (останній не візуалізується), то це свідчило про генотип T/T. Якщо під дією ендонуклеази рестрикції фрагмент залишався незмінним (260 п.н.), реєструвався генотип G/G. Рестрикційні фрагменти ДНК з молекулярною вагою 260 п.н. та 242 п.н., що спостерігалися одночасно, вказували на генотип G/T (рис.).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel.

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої асоціації охорони здоров'я про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людей (1964-2013). Комісія з біомедичної етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявлено. Була отримана інформована згода учасників та їх батьків.

Результати та обговорення

Проаналізовано показники зросту, рівень 25(OH)D у крові, рівні ГР, ПІЧР-1, рівні загального та іонізованого кальцію та фосфору сироватки в дітей із недостатністю ГР залежно від поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1* (табл. 4).

Оригінальні дослідження

Таблиця 4. Аналіз деяких показників у дітей із дефіцитом ГР залежно від поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена *COL1A1***Table 4.** Analysis of some parameters in children with growth hormone deficiency depending on the +1245 G/T (rs1800012) polymorphism in gene *COL1A1*

Показники Indexes	Референтні значення Reference values	Генотип Genotype		
		T/T	T/G	G/G
Кількість Number	28	2	11	15
SDS зросту Ht SDS		-2,83±0,95	-2,21±0,91	-2,36±0,62
Базальний рівень ГР, нг/мл Basal level of growth hormone, ng/mL	0,05-14,90	0,11±0,03	0,67±0,05	0,49±0,02
Рівень ГР після стимуляційної проби із клонідином, нг/мл Growth hormone level after stimulation test with clonidine, ng/mL	>10 – норма > 10 – norm 7-10 – частковий дефіцит ГР 7-10 – partial growth hormone deficiency 5-7 – повний дефіцит ГР 5-7 – total growth hormone deficiency	4,54±0,44	5,69±0,32	3,97±0,28
ІПЧР-1, нг/мл IGF-1, ng/mL	Дівчатка: Girls: 7-10 років: 80-233 7-10 years: 80-233 10-12 років: 96-545 10-12 years: 96-545 Хлопчики: Boys: 7-10 років: 55-222 7-10 years: 55-222 10-12 років: 95-315 10-12 years: 95-315	166,05±16,46	87,40±7,78	99,74±9,93
25(OH)D, нмоль/л 25(OH)D, nmol/L	>75 – норма >75 – norm 50-75 – недостатність 50-75 – insufficiency <50 – дефіцит <50 – deficiency	57,15±7,57	45,09±8,43	56,70±5,66
Рівень фосфору сироватки крові, ммоль/л Serum phosphorus level, mmol/L	1,26-1,94	1,53±0,13	1,54±0,22	1,49±0,27
Рівень загального кальцію сироватки крові, ммоль/л Total serum calcium level, mmol/L	2,19-2,69	2,46±0,04	2,42±0,09	2,43±0,15
Рівень іонізованого кальцію сироватки крові, ммоль/л Serum ionized calcium level, mmol/L	1,09-1,35	1,66±0,06	1,21±0,06	1,21±0,06

Встановлено, що найбільша кількість дітей були носіями гомозиготної алелі G/G (53,57%), гомозиготи по алелях T/T становили 7,14% та гетерозиготи по алелях T/G – 39,29%.

Найбільше відставання в рості спостерігали при гомозиготному генотипі T/T, на другому місці були гомозиготи G/G, діти-гетерозиготи по алелях T/G мали найменше відставання

в зрості серед всіх пацієнтів із дефіцитом ГР. Базальний рівень ГР був низьким у всіх досліджуваних групах незалежно від генотипу, але найнижчим був у носіїв гомозиготного генотипу Т/Т. Рівень ГР після стимуляційної проби з клоїдином найнижчим був у дітей гомозигот Т/Т, та низьким у гетерозигот Т/Г та гомозигот G/G, що вказувало на повну недостатність ГР в усіх групах пацієнтів.

Рівень ІПЧР-1 у досліджуваних осіб із наявністю гетерозиготного поліморфізму Т/Г був знижений, а в дітей-гомозигот – нормальний.

Дефіцит віт. D встановлено в дітей-гетерозигот Т/Г, недостатність віт. D спостерігали в дітей-гомозигот Т/Т та G/G, що теж впливало на зріст дітей із недостатністю ГР та може бути однією з причин порушення зросту. Не дивлячись на дефіцит/недостатність віт. D в організмі наших пацієнтів, рівні загального та іонізованого кальцію та фосфору були в межах вікових норм, що вказує на активацію механізмів компенсації, та стимуляцію резорбції кісток із вививанням кальцію із них.

Колаген є найпоширенішим структурним компонентом позаклітинного матриксу, а колаген типу I є основним білком у шкірі, зв'язках і кістках; тоді як COL1A1, так і COL1A2 присутні в основних компонентах міжхребцевого диска, фіброзному кільці (у першу чергу) і пульпозному ядрі [14].

Поліморфізм +1245 G/T у регуляторній ділянці COL1A1, який впливає на сайт розпізнавання транскрипційного чинника Sp1, пов'язаний зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, остеопорозом і переломами хребців переважно в постменопаузальних жінок [14, 15].

Проведені дослідження асоціації поліморфізму промотора та інтрона 1 гаплотипів гена COL1A1 із підвищеним ризиком остеопорозу виявили, що Т-алель поліморфізму +1245 G/T асоціюється зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини ($p=0,02$). Зроблено припущення, що алелі ділянці Sp1 (+1245 G/T) взаємодіють з алелями в ділянці -1997 G/T для регулювання мінеральної щільності кісткової тканини [16,17].

У гетерозигот Т/Г виявлено менше неорганічних і більше органічних компонентів кістки, що впливають на міцність та її мінералізацію [13]. Біопсія кістки показала, що носії Т/Г мали нижчу мінералізацію та гетерогенність кісткової

тканини порівняно з носіями G/GSp1 COL1A1. Дослідження *in vitro* виявили низьку активність остеобластів у формуванні ділянок мінералізації кістки в носіїв Т/Г, що також впливає на міцність кісток [18]. У нашому дослідженні видно, що діти гетерозиготи Т/Г мають дефіцит віт. D, що може бути одним зі шляхів порушення мінералізації кістки, та розвитком остеопорозу в подальшому житті. Гомозиготи Т/Т мають найнижчий рівень базального ГР та недостатність віт. D, що теж впливає на структуру кісток та синтез колагену. Ці припущення потребують подальшого вивчення.

Висновки

Значна кількість дітей із дефіцитом ГР (53,57%) мають гомозиготний генотип G/G поліморфізму +1245 G/T (rs1800012) гена COL1A1, гомозиготи по алелях Т/Т становили 7,14% та гетерозиготи по алелях Т/Г – 39,29%.

Гіповітаміноз D встановлений у всіх пацієнтів із дефіцитом ГР: дефіцит – у дітей із гетерозиготним генотипом Т/Г ($45,09\pm 8,43$ нмоль/л), а недостатність віт. D – у носіїв гомозиготних генотипів, а саме: генотипу Т/Т ($57,15\pm 7,57$ нмоль/л) та гомозиготного генотипу G/G ($56,70\pm 5,66$ нмоль/л).

Список використаної літератури

1. Zhao B, Zhang W, Du S, Zhou Z. Vitamin D receptor BsmI polymorphism and osteoporosis risk in post-menopausal women. Arch Med Sci. 2016 Feb 1; 12(1): 25-30. doi: 10.5114/aoms.2016.57475.
2. Qin G, Dong Z, Zeng P, Liu M, Liao X. Association of vitamin D receptor BsmI gene polymorphism with risk of osteoporosis: a meta-analysis of 41 studies. Mol Biol Rep. 2013 Jan; 40(1):497-506. doi: 10.1007/s11033-012-2086-x.
3. Giustina A, Mazziotti G, Canalis E. Growth hormone, insulin-like growth factors, and the skeleton. Endocr Rev. 2008 Aug;29(5):535-59. doi: 10.1210/er.2007-0036.
4. Monson JP, Drake WM, Carroll PV, Weaver JU, Rodriguez-Arnao J, Savage MO. Influence of growth hormone on accretion of bone mass. Horm Res. 2002;58 Suppl 1:52-6. doi: 10.1159/000064765.
5. van der Eerden BC, Karperien M, Wit JM. Systemic and local regulation of the growth plate. Endocr Rev. 2003 Dec;24(6):782-801. doi: 10.1210/er.2002-0033.
6. Nilsson O, Marino R, De Luca F, Phillip M, Baron J. Endocrine regulation of the growth plate. Horm Res. 2005;64(4):157-65. doi: 10.1159/000088791.
7. Parfitt AM. The bone remodeling compartment: a circulatory function for bone lining cells. J Bone Miner Res. 2001 Sep;16(9):1583-5. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.9.1583.
8. Baroncelli GI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Acquisition of bone mass in normal individuals and in patients with growth hormone deficiency. J Pediatr Endocrinol Metab. 2003 Mar;16 Suppl 2:327-35.
9. A Linjawi S, E Tork S, M Shaibah R. Genetic association of the COL1A1 gene promoter -1997 G/T (rs1107946) andSp1

Оригінальні дослідження

- +1245 G/T (rs1800012) polymorphisms and keloid scars in a Jeddah population. *Turk J Med Sci.* 2016 Feb 17;46(2):414-23. doi: 10.3906/sag-1412-41.
10. Brown MA, Haughton MA, Grant SF, Gunnell AS, Henderson NK, Eisman JA. Genetic control of bone density and turnover: role of the collagen 1alpha1, estrogen receptor, and vitamin D receptor genes. *J Bone Miner Res.* 2001 Apr;16(4):758-64. doi: 10.1359/jbmr.2001.16.4.758.
 11. Todhunter CE, Sutherland-Craggs A, Bartram SA, Donaldson PT, Daly AK, Francis RM, et al. Influence of IL-6, COL1A1, and VDR gene polymorphisms on bone mineral density in Crohn's disease. *Gut.* 2005 Nov;54(11):1579-84. doi: 10.1136/gut.2005.064212.
 12. Seifert O, Mrowietz U. Keloid scarring: bench and bedside. *Arch Dermatol Res.* 2009 Apr; 301(4):259-72. doi: 10.1007/s00403-009-0952-8.
 13. Mann V, Hobson EE, Li B, Stewart TL, Grant SF, Robins SP, et al. A COL1A1 Sp1 binding site polymorphism predisposes to osteoporotic fracture by affecting bone density and quality. *J Clin Invest.* 2001 Apr; 107(7): 899-907. doi: 10.1172/JCI110347.
 14. Tilkeridis C, Bei T, Garantziotis S, Stratakis CA. Association of a COL1A1 polymorphism with lumbar disc disease in young military recruits. *J Med Genet.* 2005 Jul; 42(7): e44. doi: 10.1136/jmg.2005.033225.
 15. González-Bofill N, Husted LB, Harsløf T, Tofteng CL, Abrahamsen B, Eiken P, et al. Effects of COL1A1 polymorphisms and haplotypes on perimenopausal bone mass, postmenopausal bone loss and fracture risk. *Osteoporos Int.* 2011 Apr; 22(4):1145-56. doi: 10.1007/s00198-010-1292-4.
 16. Enoch S, Leaper DJ. Basic science of wound healing. *Surgery* 2008; 26(2): 31-7. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2007.11.005>.
 17. Stewart TL, Jin H, McGuigan FE, Albagha OM, Garcia-Giralt N, Bassiti A, et al. Haplotypes defined by promoter and intron 1 polymorphisms of the COL1A1 gene regulate bone mineral density in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Sep; 91(9):3575-83. doi: 10.1210/jc.2005-2651.
 18. Stewart TL, Roschger P, Misof BM, Mann V, Fratzl P, Klaushofer K, et al. Association of COL1A1 Sp1 alleles with defective bone nodule formation *in vitro* and abnormal bone mineralization *in vivo*. *Calcif Tissue Int.* 2005 Aug;77(2):113-8. doi: 10.1007/s00223-004-0188-8.

Список скорочень

Віт. D – вітамін D

ГР – гормон росту

ІПЧР-1 – інсуліноподібний чинник росту-1

COL1A1 – Collagen type I alpha 1 chain (білок, який кодується однойменним геном)

Analysis of growth indicators and vitamin D metabolism dependence on the + 1245 G/T polymorphism of the COL1A1 gene in children with growth hormone deficiency

М.О. Ryznychuk

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi

Abstract. The +1245 G/T polymorphism of the Collagen type I alpha 1 chain (COL1A1) gene, which is involved in collagen synthesis and bone density formation, is an important cause of growth disorders in children. Growth hormone (GH) deficiency is a very important component of growth retardation in childhood and the formation of osteoporosis in adulthood. **The aim** of our study was to inves-

tigate certain parameters in children with growth hormone deficiency in depending on the +1245 G/T polymorphism of the COL1A1 gene. **Material and methods.** We studied 28 children of prepubertal age with growth hormone deficiency. Determination of the +1245 G/T (rs1800012) polymorphism in the COL1A1 gene was performed by polymerase chain reaction, followed by analysis of the length of restriction fragments when detected them by agarose gel electrophoresis. **Results.** The greatest growth retardation was observed in the homozygous T/T genotype; children heterozygous for the T/G alleles had the less growth retardation. Basal GH levels were low in all studied groups regardless of genotype, but they were the lowest in carriers of the homozygous T/T genotype. GH levels after stimulation with clonidine were lowest in children of T/T homozygotes. The level of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) was reduced in subjects with the presence of the heterozygous T/G polymorphism, and normal in homozygous children. **Conclusions.** A significant number of children with GH deficiency (53.57%) have a homozygous G/G genotype of the +1245 G/T polymorphism (rs1800012) in the COL1A1 gene, homozygotes for T/T alleles accounted for 7.14% and heterozygotes for T/G alleles were 39.29%. Hypovitaminosis D was detected in all patients with GH deficiency: deficiency – in children with heterozygous T/G genotype (45.09±8.43 nmol/L), and vitamin D insufficiency – in carriers of homozygous genotypes, namely T/T genotype (57.15±7.57 nmol/L) and homozygous G/G genotype (56.70±5.66 nmol/L).

Keywords: growth hormone deficiency; children; polymorphism +1245 G/T (rs1800012) of the COL1A1 gene; genotype distribution.

Для цитування: Ризничук МО. Аналіз показників росту та обміну вітаміну D залежно від поліморфізму +1245 G/T гена COL1A1 у дітей із дефіцитом гормону росту. *Ендокринологія.* 2024;29(3):247-253. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.247.

Адреса для листування: Ризничук Мар'яна Олександрівна, ryznychuk.mariana@gmail.com; Буковинський державний медичний університет, пл. Театральна, 2, Чернівці, 58001, Україна.

Відомості про авторів: Ризничук Мар'яна Олександрівна – канд. мед. наук, доцентка кафедри педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, ORCID: 0000-0002-3632-2138.

Особистий внесок: Ризничук М.О. – написання тексту, клінічне обстеження пацієнтів, збір та обробка матеріалів; статистичний аналіз отриманих даних; клінічне обстеження пацієнтів, концепція та дизайн дослідження.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України за планом науково-дослідної роботи «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори в дітей та підлітків з ендокринною патологією залежно від забезпеченості вітаміном D і варіантів поліморфізму гена його рецептора» (№ державної реєстрації: 0122U000420).

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

Стаття: надійшла до редакції 25.06.2024 р.; перероблена 22.07.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

For citation: Ryznychuk MO. Analysis of growth indicators and vitamin D metabolism dependence on the +1245 G/T polymorphism of the *COL1A1* gene in children with growth hormone deficiency. *Endokrynologia*. 2024;29(3):247-253. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.247.

Correspondence address: Ryznychuk Mariana Oleksandrivna, ryznychuk.mariana@gmail.com; Bukovinian State Medical University, square Teatralna, 2, Chernivtsi 58001, Ukraine.

Information about the authors: Ryznychuk Mariana Oleksandrivna – Cand. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics of Bukovinian State Medical University, ORCID: 0000-0002-3632-2138.

Personal contribution: Ryznychuk M.O. – preparation and writing of the article, clinical examination of patients, collection

and processing of materials, statistical analysis of results, research concept and design, clinical examination of patients.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the research work plan «To study the state of the growth hormone/growth factors system in children and adolescents with endocrine pathology depending on the supply of vitamin D and polymorphism variants of its receptor gene» (state registration number: 0122U000420).

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

Article: received June 25, 2024; revised July 22, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.

Депресивні розлади у хворих на цукровий діабет та вплив комбінованого фітопрепарату звіробою та валеріани на вуглеводний обмін та психоемоційний стан пацієнтів із тривожно-депресивним синдромом

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

Резюме. Депресивні розлади (ДР) є досить частими у хворих на цукровий діабет (ЦД). Депресія асоціюється з погіршенням контролю глікемії. Спроби покращити його шляхом використання в комплексній терапії синтетичних антидепресантів мали неоднозначні результати. **Мета:** оцінити поширеність тривожно-депресивних розладів у хворих на ЦД, що лікуються в ендокринологічному стаціонарі та оцінити вплив комбінованого фітопрепарату, що містить екстракти звіробою (100 мг) та валеріани (50 мг) на вуглеводний обмін та психоемоційний стан пацієнтів із тривожно-депресивним синдромом (ТДС). **Матеріал і методи:** у дослідження було включено 122 хворих на ЦД 1-го і 2-го типів, 103 жінки та 19 чоловіків, у віці від 18 до 75 років. 33 з них із ТДС взяли участь у 3-місячному дослідженні, 16 з яких додатково приймали фітопрепарат звіробою та валеріани по 2 капсули двічі на день упродовж 2-х міс. Інші 17 пацієнтів становили контрольну групу. До, а також через 2 тижні, 1, 2, 3 міс. від початку спостереження проводилася оцінка психоемоційного стану з визначенням ступеня тяжкості депресивного синдрому (ДС) за шкалою депресії Бека, опитувальника Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), а також стану особистісної та реактивної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна. Глікований гемоглобін визначали до та через 3 міс. від початку моніторингу. Цукрознижувальна терапія у хворих протягом спостереження не змінювалася. **Результати.** ДР визначалися у 80,3% та 67,2% обстежених, відповідно, за даними шкал PHQ-9 та Бека. У більшості пацієнтів відзначалися ДР легкого та середнього ступенів тяжкості. Висока особистісна

тривожність виявлена в 66,4%, висока реактивна тривожність – у 50,8% хворих. У пацієнтів основної групи, що приймали фітопрепарат звіробою та валеріани, відмічене суттєве покращення депресивної симптоматики зі зниженням балів за шкалою PHQ-9 із $13,7 \pm 1,6$ до $9,3 \pm 1,4$ ($p < 0,05$) вже після 1-го міс. лікування, та за шкалою Бека з $23,9 \pm 1,8$ до $18,2 \pm 1,9$ бала ($p < 0,05$) після 2-го міс. лікування, на відміну від хворих контрольної групи: $11,9 \pm 1,2$ та $10,8 \pm 1,1$ бала ($p > 0,1$) за шкалою PHQ-9 і $19,7 \pm 1,7$ та $18,9 \pm 2,3$ бала ($p > 0,1$) за шкалою Бека відповідно. Досягнуте покращення психоемоційного стану хворих після закінчення лікування фітопрепаратом звіробою та валеріани зберігалось і через 3 міс. від початку моніторингу: $7,1 \pm 1,3$ бала за шкалою PHQ-9 та $16,1 \pm 2,1$ бала за шкалою Бека відповідно ($p < 0,01$). Після 2-х міс. терапії фітопрепаратом звіробою і валеріани в групі пацієнтів із ТДС, на відміну від хворих контрольної групи, знизилася особистісна тривожність із $59,5 \pm 2,2$ до $53,5 \pm 1,9$ бала ($p < 0,05$) та реактивна тривожність із $57,4 \pm 2,5$ до $49,3 \pm 2,7$ бала ($p < 0,05$). На тлі позитивної динаміки депресивної симптоматики у хворих, які приймали фітопрепарат звіробою та валеріани, через 3 місяці після початку терапії відбулося суттєве зниження глікованого гемоглобіну: із $9,4 \pm 0,5\%$ до $8,1 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$), на відміну від хворих контрольної групи. **Висновки.** Визначено, що в 63,1% госпіталізованих хворих спостерігається ТДС із ДР переважно легкого та середнього ступенів тяжкості, із високими особистісною та реактивною тривожностями. Фітопрепарат звіробою та валеріани в комплексній терапії хворих на ЦД, крім позитивного пролонгованого ефекту на тривожно-депресивну симптоматику, сприяє покращенню вуглеводного обміну, зі зниженням за 3 місяці глікованого гемоглобіну на 1,3%. Це вказує на доцільність використання фітопрепарату як із метою лікування тривожно-депресивних розладів, так і для покращення вуглеводного обміну у хворих на ЦД із ТДС.

Ключові слова: цукровий діабет; депресія, тривожно-депресивний синдром, глікемічний контроль, звіробій, валеріана.

У хворих на ЦД депресія спостерігається у 22,8-71,2% випадків, що значно більше, ніж у популяції [1, 2]. І хоча ДС у хворих на ЦД у переважній більшості пацієнтів має легкий або помірний ступінь тяжкості, однак відсоток хворих із ДР може досягати 74,3% серед госпіталізованих хворих на ЦД середньої та тяжкої форми, частіше в жінок із ЦД 2-го типу старшої вікової групи [3].

Досягнення компенсації ЦД є головним чинником профілактики його ускладнень і тому залишається основною метою лікування хворих [4]. Однак на шляху до цього перешкоджають не лише порушення дієтичного режиму чи недостатня цукрознижувальна терапія, але й психоемоційний стан хворого, оскільки доведено, що депресія в діабетичних хворих асоціюється з погіршенням глікемічного контролю та прогресуванням ускладнень ЦД [5, 6]. До того ж встановлено, що ДР є причиною зниження тривалості життя, погіршення самоконтролю ЦД та значного підвищення ризику суїциду [7, 8].

Спроби покращити контроль глікемії шляхом використання в терапії синтетичних антидепресантів дали неоднозначні результати: як позитивні для окремих препаратів [9, 10], так і відсутність впливу на вуглеводний обмін [11].

Існують дані, що за ефективністю дії у хворих із легкою та помірною депресією рослинні препарати, що містять звіробій, компонент, що забез-

печує доведений антидепресивний ефект, більш ефективні, ніж деякі синтетичні антидепресанти [12], та мають кращу, ніж до синтетичних сполук, переносність [13]. Однак досі залишається до кінця невизначеним вплив рослинних антидепресантів на стан вуглеводного обміну при лікуванні ТДС у хворих на ЦД. Відомо лише, що стандартизована комбінація рослинних препаратів звіробою 100 мг та валеріани 50 мг, сприяла швидкій та довготривалій антидепресивній дії у хворих із депресією без ЦД [13, 14]. Крім того, у попередньому нашому дослідженні було встановлено, що двомісячне приймання комбінованого фітопрепарату звіробою та валеріани позитивно впливав на стан вуглеводного обміну у хворих із ДС, призводячи до суттєвого зниження рівня глікемії та глікованого гемоглобіну [15]. Однак ефективність цього фітопрепарату у хворих на ЦД із ТДС залишається невідомою.

Мета дослідження – оцінка впливу фітопрепарату звіробою та валеріани на вуглеводний обмін та психоемоційний стан пацієнтів, хворих на ЦД із ТДС.

Матеріал і методи

У дослідження ввійшли 122 стаціонарних хворих на ЦД (68 пацієнтів із ЦД 1-го типу та 54 пацієнти з ЦД 2-го типу), 103 жінки та

Оригінальні дослідження

19 чоловіків, віком від 18 до 75 років (середній вік $50,5 \pm 1,3$ року), які підписали інформовану згоду на проведення діагностичних і лікувальних заходів. Переважна більшість пацієнтів на початку спостереження перебували в стані субкомпенсації або декомпенсації ЦД. Середній показник глікованого гемоглобіну становив $9,1 \pm 0,2\%$.

Для оцінки психоемоційного стану у всіх хворих проводилося опитування з використанням шкали депресії Бека та опитувальника PHQ-9 [16, 17]. Застосування одночасно цих двох шкал зумовлено тим, що згідно з проведеними дослідженнями додаткове до опитувальника PHQ-9 використання шкали депресії Бека дозволяє покращити діагностику ДС у хворих на ЦД [3]. Стан особистісної та реактивної (ситуативної) тривожностей визначали за шкалою Спілбергера-Ханіна [18]. До обстеження не включались пацієнти з супутніми психічними захворюваннями та особи, які лікувались психоактивними препаратами.

Надалі було відібрано 33 пацієнти, у яких за результатами обстеження був виявлений ТДС, та яким не призначалися лікарські засоби, здатні вплинути на результати дослідження. Відібрані хворі з ТДС були рандомізовані у дві групи. 16 пацієнтам основної групи було запропоновано, окрім цукрознижувальної терапії, додаткове лікування комбінованим фітопрепаратом звіробою та валеріани: по 2 капсули 2 рази на добу: вранці та за годину до сну протягом 2-х місяців. Інші 17 пацієнтів увійшли до контрольної групи. Упродовж спостереження протягом 3-х місяців дози цукрознижувальної терапії не змінювалися.

Через 2 тижні, 1, 2 та 3 міс. від початку моніторингу у хворих проводилося опитування з використанням шкал: PHQ-9, Бека та Спілбергера-Ханіна. До та через 3 міс. від початку спостереження визначався рівень глікованого гемоглобіну.

Статистичний аналіз проводили за допомогою статистичного програмного забезпечення Microsoft Excel Statistica 7.0 for Windows. Для перевірки закону розподілу кількісних даних використовувався тест Шапіро-Вілка. У разі нормального розподілу розраховували середнє арифметичне зі стандартною похибкою. Порівняння проводили за допомогою t-критерію Стьюдента відповідно. Результати надано у вигляді середніх значень та їх стандартної похибки ($\text{mean} \pm \text{SE}$). У всіх тестах значення $p < 0,05$ вважалося значущим.

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).

Результати та обговорення

За результатами проведеного опитування зі 122 госпіталізованих пацієнтів діабетологічного стаціонару депресивна симптоматика була виявлена в 98 (80,3%) з них за шкалою PHQ-9, та у 82 (67,2%) хворих – за шкалою Бека.

Хворі з депресією мали скарги на порушення сну (прокидалися на 1-2 години раніше, ніж звичайно, їм важко було знову заснути), плаксивість, зниження зацікавленості що-небудь робити та задоволення від своєї діяльності, були пригнічені, мали почуття втоми, тривоги, розчарування, дратівливості, почували себе засмученими, помічали за собою зниження рухливості та швидкості розмови, втрату або зниження сексуального інтересу.

Аналіз результатів опитування за шкалою PHQ-9 показав, що серед 98 пацієнтів із депресією в 48 хворих (49%) мали місце мінімальні депресивні прояви, у 25 (25,5%) – легка депресія, у 18 осіб (18,4%) – середня та в 7 хворих (7,1%) – тяжка депресія. Опитування за шкалою Бека визначило серед 82 хворих із депресивними проявами у 28 із них (34,1%) – легку, у 22 осіб (26,8%) – помірну, у 24 (29,3%) – середню та у 8 (9,8%) пацієнтів тяжку депресію.

За даними опитування за шкалою Спілбергера-Ханіна у 81 (66,4%) зі 122 пацієнтів визначена висока, у 36 осіб (29,5%) – помірна й лише в 5 (4,1%) – низька особистісна тривожність. Реактивна тривожність зі 122 опитаних була високою в 62 пацієнтів (50,8%), у 51 (41,8%) – помірною та в 9 (7,4%) низькою.

За отриманими результатами ТДС спостерігався в 63,1% хворих на ЦД і в 19,7% пацієнтів був ДС без порушень тривожності. Здебільшого в останніх спостерігалися мінімальні та легкі депресивні порушення, з чого можна припустити, що депресивні зміни при ЦД передують ознакам тривожності.

Серед відібраних 33 пацієнтів із ТДС для довготривалого моніторингу з лікуванням фітопрепаратом звіробою та валеріани хворі мали легку, помірну та середню тяжкість ДС. На відміну від

пацієнтів із ДС, у хворих із ТДС одночасно з депресивними проявами були присутні симптоми тривоги: відчуття страху, тривожність, підвищена чутливість, емоційні коливання, дратівливість без наявних причин, прискорене серцебиття, прояви емоційної напруги, відчуття ознобу, підвищена пітливість тощо. За результатами опитування за шкалами Бека та PHQ-9 рівні тривожно-депресивних розладів в основній та в контрольних групах пацієнтів не мали суттєвих відмінностей ($p > 0,05$) (табл. 1). У переважній більшості хворих обох груп спостерігалася висока тривожність як особистісна, так і реактивна. Однак були й такі пацієнти в яких був підвищеним лише один вид тривожності. Загалом в основній групі було 15 пацієнтів із високою особистісною і 14 – із реактивною тривожністю, а в контрольній групі – 17 хворих із високою особистісною і 13 – із реактивною тривожністю. Хворі обох груп суттєво не відрізнялися за віком, статтю та рівнем глікованого гемоглобіну.

Вже через 1-2 тижні після початку приймання фітопрепарату пацієнти почали помічати позитивні зміни депресивної симптоматики, які поступово зростали протягом 4-8 тижнів і зберігалися до кінця спостереження. Пацієнти відмічали зменшення почуття тривоги, відчуття страху, емоційних коливань, дратівливості,

плаксивості, покращення сну (збільшилася його тривалість, скоротився час до засинання), покращення настрою, появу зацікавленості щонебудь робити та задоволення від результатів своєї діяльності, позитивне ставлення до себе.

Позитивна клінічна динаміка в пацієнтів, які приймали фітопрепарат, відповідала результатам опитування за шкалами PHQ-9 і Бека (табл. 2, 3). Так, в основній групі хворих на ЦД на тлі приймання звіробою та валеріани відбулося вірогідне зниження ступеня тяжкості депресивної симптоматики за шкалою PHQ-9 вже через 1 місяць від початку лікування і зберігалося до кінця спостереження. За результатами опитування за шкалою Бека вірогідне зниження ступеня тяжкості депресивної симптоматики відбулося через 2 місяці від початку лікування фітопрепаратом звіробою та валеріани й зберігалося після закінчення лікування протягом наступного місяця до кінця спостереження.

Протягом моніторингу більшість хворих контрольної групи, які не приймали фітопрепарат, не відмічали суттєвих змін з боку депресивної симптоматики. Оцінка даних їх опитування протягом усього періоду спостереження не показала вірогідної динаміки симптомів депресії та динаміки стану особистісної та реактивної тривожностей (див. табл. 2–4).

Таблиця 1. Характеристика груп хворих на ЦД на початку спостереження ($M \pm m$)

Table 1. Characteristics of groups of patients with diabetes mellitus at the beginning of observation (mean \pm SE)

Показники Parameters	Контрольна група Control group (n=17)	Основна група Main group (n=16)
Стать, жінки/чоловіки Gender, female/male	16/1	15/1
Вік, роки Age, years	57,5 \pm 3,2	54,5 \pm 3,2
Глікований гемоглобін, % Glycated hemoglobin, %	8,4 \pm 0,3	9,4 \pm 0,5
Оцінка тяжкості депресії за шкалою PHQ-9, бали Assessment of the severity of depression according to the PHQ-9, points	11,9 \pm 1,2	13,7 \pm 1,6
Оцінка тяжкості депресії за шкалою Бека, бали Assessment of the severity of depression according to the Beck-II Inventory, points	19,4 \pm 1,7	23,9 \pm 1,8
Оцінка рівня особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна, бали Assessment of the level of personal anxiety according to the Spielberger-Hanin Inventory, points	56,3 \pm 1,6	58,2 \pm 2,5
Оцінка рівня реактивної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна, бали Evaluation of the level of reactive anxiety according to the Spielberger-Hanin Inventory, points	49,9 \pm 1,9	55,6 \pm 2,9

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Динаміка ступеня тяжкості ДР за шкалою PHQ-9 у хворих на ЦД із ТДС до та протягом 3 місяців лікування фітопрепаратом звіробою та валеріани, бали ($M \pm m$)

Table 2. Dynamics of the severity of depressive disorders according to the PHQ-9 in patients with diabetes with anxiety-depressive syndrome before and during 3 months of treatment with herbal medicine of Hypericum perforatum with Valeriana, points (mean \pm SE)

Період Period	Контрольна група Control group (n=17)	Основна група Main group (n=16)
На початку At the beginning	11,9 \pm 1,2	13,7 \pm 1,6
2 тижні 2 weeks	10,4 \pm 1,2	10,7 \pm 1,5
1 міс. 1 month	10,8 \pm 1,1	9,3 \pm 1,4*
2 міс. 2 months	9,6 \pm 0,8	8,3 \pm 1,5*
3 міс. 3 months	11,6 \pm 1,4	7,1 \pm 1,3**

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – вірогідність різниці з показниками на початку моніторингу

Note: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – difference with the dates of the beginning of monitoring

Таблиця 3. Динаміка ступеня тяжкості ДР за шкалою Бека у хворих на ЦД із ТДС до та протягом 3 місяців лікування фітопрепаратом звіробою та валеріани, бали ($M \pm m$)

Table 3. Dynamics of the severity of depressive disorders according to the Beck Depression Inventory in patients with diabetes and anxiety-depressive syndrome before and during 3 months of treatment with herbal medicine of Hypericum perforatum with Valeriana, points (mean \pm SE)

Період Period	Контрольна група Control group (n=17)	Основна група Main group (n=16)
На початку At the beginning	19,7 \pm 1,7	23,9 \pm 1,8
2 тижні 2 weeks	22,4 \pm 1,9	21,5 \pm 1,8
1 міс. 1 month	20,2 \pm 2,0	20,2 \pm 2,1
2 міс. 2 months	18,9 \pm 2,3	18,2 \pm 1,9*
3 міс. 3 months	20,9 \pm 2,3	16,1 \pm 2,1**

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – вірогідність різниці з показниками на початку моніторингу

Note: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ – difference with the dates of the beginning of monitoring

Аналіз стану тривожності за результатами опитування за шкалою Спілбергера-Ханіна показав, що через 2 місяці лікування фітопрепаратом звіробою та валеріани в групі пацієнтів із початково високою особистісною тривожністю її рівень суттєво знизився. Також у пацієнтів суттєво знизився рівень реактивної тривожності та залишався таким до кінця спостереження (табл. 4, 5).

вень суттєво знизився. Також у пацієнтів суттєво знизився рівень реактивної тривожності та залишався таким до кінця спостереження (табл. 4, 5).

Таблиця 4. Оцінка ступеня особистісної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна у хворих на ЦД із ТДС до та протягом 3 місяців лікування фітопрепаратом звіробою та валеріани, бали ($M \pm m$)

Table 4. Assessment of the degree of personal anxiety according to the Spielberger-Hanin state-trait anxiety inventory, in patients with diabetes mellitus and anxiety-depressive syndrome before and within 3 months of treatment with herbal medicine of Hypericum perforatum with Valeriana, points (mean \pm SE)

Період Period	Контрольна група Control group (n=17)	Основна група Main group (n=15)
На початку At the beginning	56,3 \pm 1,5	59,5 \pm 2,2
2 тижні 2 weeks	58,5 \pm 1,4	57,9 \pm 2,0
1 міс. 1 month	58,4 \pm 1,3	55,1 \pm 2,0
2 міс. 2 months	57,9 \pm 1,3	53,5 \pm 1,9*
3 міс. 3 months	59,4 \pm 1,5	54,3 \pm 2,0

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці з показниками на початку моніторингу.

Note: * – $p < 0,05$ – difference with the dates of the beginning of monitoring.

Таблиця 5. Оцінка ступеня реактивної тривожності за шкалою Спілбергера-Ханіна у хворих на ЦД із ТДС до та протягом 3 місяців лікування фітопрепаратом звіробою та валеріани, бали ($M \pm m$)

Table 5. Evaluation of the degree of reactive anxiety according to the Spielberger-Hanin State-Trait Anxiety Inventory in patients with diabetes mellitus with anxiety-depressive syndrome before and within 3 months of treatment with herbal medicine of Hypericum perforatum with Valeriana, points (mean \pm SE)

Період Period	Контрольна група Control group (n=13)	Основна група Main group (n=14)
На початку At the beginning	52,7 \pm 1,8	57,4 \pm 2,5
2 тижні 2 weeks	51,9 \pm 2,5	50,5 \pm 2,6
1 міс. 1 month	53,0 \pm 2,9	50,5 \pm 3,2
2 міс. 2 months	51,2 \pm 2,8	49,3 \pm 2,7*
3 міс. 3 months	57,3 \pm 2,8	49,0 \pm 3,0*

Примітка: * – $p < 0,05$ – вірогідність різниці з показниками на початку моніторингу.

Note: * – $p < 0,05$ – difference with the dates of the beginning of monitoring.

Оцінка показників вуглеводного обміну показала, що на тлі позитивної динаміки ТДС у хворих на ЦД, які приймали фітопрепарат звіробою та валеріани, спостерігалось суттєве зниження глікованого гемоглобіну з $9,4 \pm 0,5\%$ до $8,1 \pm 0,2\%$ ($p < 0,05$) на відміну від осіб контрольної групи – із $8,4 \pm 0,3\%$ до $8,6 \pm 0,4\%$ ($p > 0,1$).

У ході дослідження фітопрепарат звіробою та валеріани продемонстрував високий профіль безпеки і переносності – побічних явищ у хворих не було. Отримані нами дані щодо антидепресантної та протитривожної дії комбінованого фітопрепарату звіробою та валеріани узгоджується з даними інших досліджень. Так, метааналіз 27 клінічних випробувань за участі 3808 хворих, у яких порівнювали використання звіробою та селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, показав, що в пацієнтів із легкою та помірною депресією звіробій має порівняну ефективність та значно нижчий рівень частоти припинення/відмови від лікування порівняно з селективними інгібіторами [19].

Таким чином, дослідженням встановлено, що більш ніж у половини госпіталізованих хворих визначається ТДС із високою особистісною та реактивною тривожностями – у 66,4% та в 50,8% хворих, відповідно, із ДР переважно легкого та середнього ступенів тяжкості.

Дослідження показало ефективність фітопрепарату звіробою та валеріани в лікуванні хворих на ЦД із ТДС, яка відмічалася через 1-2 тижні хворими від початку його приймання та була підтверджена через 1-2 місяці від початку лікування за результатами опитування за шкалами PHQ-9, Бека та Спілбергера-Ханіна. Більш пізній прояв антидепресивного ефекту фітопрепарату звіробою та валеріани в пацієнтів на ЦД із ТДС порівняно з даними попередніх досліджень, може бути пов'язаний із тим, що в ці дослідження з вказаним препаратом не включали хворих із тяжкими загальними (соматичними) хворобами яким є ЦД.

До того ж у хворих на ЦД, крім відомих неврологічних уражень (енцефалопатії, полінейропатії, автономної нейропатії), мають місце інші органічні зміни головного мозку: зменшення товщини кори та об'єму вентробазальних ядер таламуса [20], що, на нашу думку, може зумовлювати більш стійкий характер депресивних порушень і тому тривалий період лікування.

Надалі доцільним є проведення дослідження з оцінки ефективності фітопрепарату звіробою та валеріани із застосуванням плацебо в групі контролю.

Оцінити ступінь впливу лікування фітопрепаратом звіробою та валеріани на вуглеводний обмін допоможе порівняння з дією пероральних цукрознижувальних препаратів. Так, окреме застосування пероральних цукрознижувальних препаратів може призводити до зниження глікованого гемоглобіну на $0,44-1,77\%$ [21]. Тому падіння глікованого гемоглобіну за 3 місяці на 1,3% на тлі додаткового приймання препарату звіробою та валеріани, виглядає досить вагомим.

Отже, фітопрепарат звіробою та валеріани може бути корисним у комплексній терапії хворих на ЦД із ТДС, як додатковий препарат для покращення вуглеводного обміну та тривожно-депресивної симптоматики.

Висновки

Двомісячне приймання комбінованого фітопрепарату звіробою та валеріани на тлі традиційної цукрознижувальної терапії хворих на ЦД 1-го та 2-го типів із ТДС, сприяє покращенню вуглеводного обміну, зі зниженням за 3 місяці глікованого гемоглобіну на 1,3%. Застосування фітопрепарату звіробою та валеріани в комплексній терапії хворих на ЦД вже за 1-2 місяці застосування позитивно впливає на симптоматику ТДС зі збереженням дії після закінчення його приймання.

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. Ткач СМ. Діагностика депресивного синдрому у хворих на цукровий діабет за даними різних шкал опитування та можливість її покращення. *Ендокринологія*. 2023;28(4):311-20 (Tkach SM. Diagnosis of depressive syndrome in patients with diabetes according to the data of various survey scales and the possibility of its improvement. *Endokrynologia*. 2023;28(4):311-20. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.311.
4. 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.

Оригінальні дослідження

5. 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 Psychiatry*. 2016;33(Suppl.):S404-5. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.01.1461.
6. 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.
7. 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.
8. Salinero-Fort MA, Gómez-Campelo P, Cárdenas-Valladolid J, San Andrés-Rebollo FJ, de Miguel-Yanes JM, de Burgos-Lunar C; On behalf MADIABETES Research. Effect of depression on mortality in type 2 diabetes mellitus after 8 years of follow-up. The DIADEMA study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jun;176:108863. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108863.
9. Radojkovic J, Sikanic N, Bukumiric Z, Tadic M, Kostic N, Babic R. Improvement of glycemic control in insulin-dependent diabetics with depression by concomitant treatment with antidepressants. *Med Sci Monit*. 2016 Jun 22;22:2133-43. doi: 10.12659/msm.899571.
10. Brieler J, Salas J, Scherrer J. Achievement of glycemic control and antidepressant medication use in comorbid depression and type II diabetes. *Ann Fam Med*. 2022 Apr 1;20(20 Suppl 1):2902. doi: 10.1370/afm.20.s1.2902.
11. Gagnon J, Lussier MT, MacGibbon B, Daskalopoulou SS, Bartlett G. The impact of antidepressant therapy on glycemic control in Canadian primary care patients with diabetes mellitus. *Front Nutr*. 2018 Jun 12;5:47. doi: 10.3389/fnut.2018.00047.
12. Singer A, Schmidt M, Hauke W, Stade K. Duration of response after treatment of mild to moderate depression with Hypericum extract STW 3-VI, citalopram and placebo: a reanalysis of data from a controlled clinical trial. *Phytomedicine*. 2011 Jun 15;18(8-9):739-42. doi: 10.1016/j.phymed.2011.02.016.
13. Romanenko VI, Romanenko YuI, Romanenko IV. Treatment of anxiety-depressive disorders in somatic practice: the use of a combination of St. John's wort and valerian extracts. *International Neurological Journal*. 2016;79(1):97-102. Russian.
14. Naletov SV. Clinical pharmacology of valerian preparations and European traditions of their use: the destruction of post-Soviet stereotypes. Overview of foreign scientific sources. *Ukrainian medical journal*. 2009;71(3):41-7. Russian.
15. Ткач С.М. Вплив комбінованого фітопрепарату Седаристон на вуглеводний обмін та психоемоційний стан хворих на цукровий діабет з депресивним синдромом. *Ендокринологія*. 2019;24(2):139-45 (Tkach S.M. The effect of the combined phytopreparation Sedariston on carbohydrate metabolism and the psychoemotional state of diabetic patients with depressive syndrome *Endokrynologia*. 2019;24(2):139-45. Ukrainian). doi:10.31793/1680-1466.2019.24-2.132.
16. 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.
17. 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.
18. Raigorodsky DY, ed. Practical psychodiagnosis. Methods and tests. Textbook. Samara: Publishing House «BAHRAH-M»; 2008. 672 p. Russian.
19. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CY. Clinical use of Hypericum perforatum (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017 Mar 1;210:211-21. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.048.
20. Selvarajah D, Sloan G, Teh K, Wilkinson ID, Heiberg-Gibbons F, Awadh M, et al. Structural brain alterations in key somatosensory and nociceptive regions in diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care*. 2023 Apr 1;46(4):777-85. doi: 10.2337/dc22-1123.
21. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019 May;105(5):1213-23. doi: 10.1002/cpt.1307.

Список скорочень

- ДР – депресивні розлади
ТДС – тривожно-депресивний синдром
ЦД – цукровий діабет
PHQ-9 – Patient Health Questionnaire-9

Depressive disorders in patients with diabetes mellitus and the effect of the combined herbal phytopreparation of *Hypericum perforatum* with *Valeriana* on the carbohydrate metabolism and psychoemotional state of patients with anxiety-depressive syndrome

S.M. Tkach

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

Abstract. Depressive disorders are quite common in patients with diabetes mellitus (DM). Depression is associated with worsening glycemic control. Attempts to improve it through the use of synthetic antidepressants in complex therapy had mixed results. **The aim:** to evaluate the prevalence of anxiety-depressive disorders in patients with diabetes mellitus treated in diabetology department and to assess the effect of a combined medicine containing standardized extracts of *Hypericum perforatum* (St John's Wort or hypericin or hyperforin or johanniskraut) (100 mg) with *Valeriana* (50 mg) on carbohydrate metabolism and psychoemotional state of patients with anxiety-depressive syndrome (ADS). **Material and methods.** The study included 122 patients with type 1 and 2 DM, 103 women and 19 men, aged 18 to 75 years. 33 of them with ADS participated in a 3-month study, 16 of whom additionally took combined medicine of *Hypericum perforatum* with *Valeriana* 2 capsules twice a day for 2 months. The remaining 17 patients formed the control group. At the beginning of the study, as well as after 2 weeks, 1, 2, 3 months from the beginning of the observation, the psychoemotional state was assessed, determining the severity of depressive syndrome according to the Beck Depression Inventory (BDI), the Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), as well as the state of personal and reactive anxiety according to the Spielberger-Hanin scale. Glycated hemoglobin was determined before and 3 months after the start of monitoring. **Results.** Depressive disorders were identified in 80.3% and 67.2%, respectively, according to the PHQ-9 and the BDI-II. Most patients had mild to moderate depression. High personal anxiety was found in 66.4%, high reactive anxiety – in 50.8% of patients. In patients of the main group who took medicine of *Hypericum perforatum* with *Valeriana* a significant improvement in depressive symptoms was noted with a decrease in

points on PHQ-9 scale from 13.7 ± 1.6 to 9.3 ± 1.4 (mean \pm SE) ($p < 0.05$) after the first month of treatment, and on the BDI-II from 23.9 ± 1.8 to 18.2 ± 1.9 points ($p < 0.05$) after the second months of treatment, in contrast to patients in the control group: 11.9 ± 1.2 and 10.8 ± 1.1 points ($p > 0.1$) on the PHQ-9 scale and 19.7 ± 1.7 and 18.9 ± 2.3 points ($p > 0.1$) on the BDI-II, respectively. The achieved improvement of psychoemotional state of patients after the end of treatment with combined medicine of *Hypericum perforatum* with *Valeriana* was maintained after 3 months after the start of monitoring: 7.1 ± 1.3 points on the PHQ-9 scale and 16.1 ± 2.1 points on the BDI-II, respectively ($p < 0.01$). After 2 months of therapy with the herbal medicine of *Hypericum perforatum* with *Valeriana*, in the group of patients with anxiety-depressive syndrome, in contrast to patients in the control group, personal anxiety decreased from 59.5 ± 2.2 to 53.5 ± 1.9 points ($p < 0.05$) and reactive anxiety from 57.4 ± 2.5 to 49.3 ± 2.7 points ($p < 0.05$). Against the background of positive dynamics of depressive symptoms in patients taking herbal medicine of *Hypericum perforatum* with *Valeriana* 3 months after the start of therapy, 3 months after the start of therapy, there was a significant decrease in glycosylated hemoglobin: from $9.4 \pm 0.5\%$ to $8.1 \pm 0.2\%$ ($p < 0.05$), in contrast to patients of the control group. **Conclusions.** An ADS was defined in 63.1% of patients of the diabetology department, with depressive disorders mainly of mild and moderate severity, high personality and reactive anxieties. The herbal medicine of *Hypericum perforatum* with *Valeriana* in the complex therapy of patients with DM, in addition to a positive and prolonged effect on ADS, improves carbohydrate metabolism, with a 1.3% decrease in glycosylated hemoglobin over 3 months. This indicates the advisability of using the herbal medicine both for the treatment of anxiety-depressive disorders and for improving carbohydrate metabolism in patients with DM and ADS.

Keywords: diabetes mellitus; depression, anxiety-depressive syndrome, glycemic control, *Hypericum perforatum*, St John's Wort, *hypericin*, *Valeriana*.

Для цитування: Ткач С.М. Депресивні розлади у хворих на цукровий діабет та вплив комбінованого фітопрепарату звіробою та валеріани на вуглеводний обмін та психоемоційний стан пацієнтів із тривожно-депресивним синдромом. *Ендокринологія*. 2024;29(3):254-261. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.254.

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 05.07.2024 р.; перероблена 07.10.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

For citation: Tkach SM. Depressive disorders in patients with diabetes mellitus and the effect of the combined herbal phytopreparation of *Hypericum perforatum* with *Valeriana* on the carbohydrate metabolism and psycho-emotional state of patients with anxiety-depressive syndrome. *Endokrynologia*. 2024;29(3):254-261. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.254.

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 July 05, 2024; revised October 07, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.

Вміст антитиреоїдних антитіл у хворих на автоімунний тиреоїдит та їхні клінічні кореляції

Ю.В. Булдігіна,
А.Г. Галецька,
Г.М. Терехова,
В.М. Клочкова,
Ю.І. Белякова

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

Резюме. Актуальність дослідження зумовлена в першу чергу тим, що частота автоімунних захворювань щитоподібної залози (ЩЗ), до яких відносять автоімунний тиреоїдит (АІТ) та хворобу Грейвса (ХГ), значно зросла в останні десятиріччя, а АІТ є найпоширенішим захворюванням ЩЗ, частота якого становить 0,3-1,5 випадку на 1000 осіб. Останнім часом, спостерігаючи за перебігом АЗЩЗ, клініцисти частіше стикаються з «синдромом перехреста» – станом, коли одне автоімунне захворювання ЩЗ «змінюється» іншим зі зміною її функціонального стану – від гіпотиреозу до розвитку тиреотоксикозу і навпаки. Очевидно, що відбувається перехресна зміна антитиреоїдних антитіл, яка змінює функціональний стан ЩЗ, але пускові чинники й патогенетичні механізми цього процесу на сьогодні ще недостатньо вивчені.

Мета роботи – вивчити рівні антитіл до тиреопероксидази (АТПО), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) та стимулюючих антитіл до рецептора ТТГ (сАТ рТТГ) у хворих на АІТ і їхню кореляцію з тривалістю хвороби та функціональним станом ЩЗ.

Матеріал і методи. Дослідження виконано в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за допомогою клінічних, лабораторних і статистичних методів. Групу хворих становили 200 пацієнтів з АІТ, серед яких було 193 жінки і 7 чоловіків; середній вік хворих становив $33,80 \pm 0,60$ роки. У дослідженні були проаналізовані рівні АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ у хворих з АІТ залежно від тривалості хвороби та функціонального стану ЩЗ (еутиреоз і гіпотиреоз). **Результати.** Встановлено, що рівень АТПО, збільшений у два рази порівняно з верхнім референсом нормальних значень був у 74% хворих на АІТ, АТТГ – у 33,5%, сАТ рТТГ – у 12% пацієнтів (одночасно із підвищенням рівня АТПО). Ізольоване підвищення АТПО було в 50,5% пацієнтів, АТТГ – у 7,5%, а відсутність АТПО і АТТГ – у 6,5%. Не виявлено вірогідної різниці між значеннями АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ залежно від тривалості захворювання – рівні антитиреоїдних антитіл не відрізнялись у пацієнтів, тривалість захворювання яких становила 1-2 роки порівняно з пацієнтами, які хворіли >10 років. Також з'ясовано, що рівні АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ не залежали від наявності/відсутності гіпотиреозу, що може вказувати на те, що «синдром перехреста» може розвиватись і в пацієнтів із гіпотиреозом. Встановлено слабкий позитивний кореляційний зв'язок між рівнями АТТГ і об'ємом ЩЗ.

Ключові слова: щитоподібна залоза, автоімунний тиреоїдит, антитіла до тиреоглобуліну, антитіла до тиреопероксидази, антитіла до рецептора тиреотропного гормону, еутиреоз, гіпотиреоз.

АІТ, який також називають хронічним тиреоїдитом Хашимото (ТХ) чи лімфоцитарним тиреоїдитом є автоімунних захворювань ЩЗ, що характеризується збільшенням об'єму ЩЗ, лімфоцитарною інфільтрацією її паренхіми та наявністю антитіл, специфічних до тиреоїдних антигенів. АІТ разом із ХГ є автоімунними захворюваннями ЩЗ, частота яких значно зросла в останні роки [1-3]. АІТ наразі є основною причиною гіпотиреозу [1, 4]. Відомо, що АІТ часто поєднується з іншою автоімунною патологією (міастенія гравіс, системний червоний вовчак, інсулінозалежний цукровий діабет, ревматоїдний артрит, целиакія та ін.) [5, 6]. Також доведено, що пацієнти з АІТ частіше хворіють на серцево-судинні захворювання та злоякісні новоутворення [6-8].

Підвищена увага науковців до проблеми АІТ зумовлена тим, що АІТ є найпоширенішим захворюванням ЩЗ, частота якого значно зросла за останні десятиліття і становить 0,3-1,5 випадку на 1000 осіб. Понад 10% жінок мають позитивні антитиреоїдні антитіла; чоловіки становлять одну десяту цієї поширеності. Біла раса демонструє вищу захворюваність, ніж чорна, також АІТ рідко зустрічається в жителів тихоокеанських островів. Відомо, що поширеність захворювання зростає з віком внаслідок зниження автоімунної толерантності при старінні організму [9].

Вважається, що причина АІТ залежить від комбінації генетичної сприйнятливості та факторів ризику навколишнього середовища, що визначає порушення імунологічної толерантності з результатом автоімунної атаки на ЩЗ аж до розвитку фіброзу. Патогенез АІТ пов'язаний з автоантитілами з відповідною лімфоцитарною інфільтрацією ЩЗ, включаючи В- і Т-клітини в тканині ЩЗ. Вважається, що основною подією в патогенезі АІТ є функціональна зміна В-клітин з утворенням автоантитіл. У людей із класичним ТХ синтезуються специфічні сироваткові антитіла, які реагують із тиреоглобуліном і тиреоїдною пероксидазою. Ці антитіла (особливо антитіла проти тиреоїдної пероксидази) є імуноглобулінами, що зв'язують комплемент, і можуть бути цитотоксичними. Крім того, багато пацієнтів мають клітинний імунітет, спрямований проти тиреоїдних антигенів. Крім того, дисфункція

Т-клітин тісно пов'язана з порушенням імунного гомеостазу проти тканини ЩЗ. Клітинно-опосередкований імунітет також є ознакою експериментального тиреоїдиту, індукованого у тварин шляхом ін'єкції тиреоїдного антигена з ад'ювантами. АІТ є переважно клінічним проявом порушення клітинно-опосередкованого імунітету, що призводить до руйнування клітин ЩЗ і в найважчій формі викликає гіпотиреоз [10].

Діагноз АІТ базується на клінічних симптомах, позитивних антитиреоїдних антитілах і гістологічних особливостях. Однак клінічні симптоми спостерігаються тільки на стадії розвитку гіпотиреозу і не можуть бути надійним маркером у діагностиці АІТ, оскільки пацієнти з еутиреозом частіше не мають характерних клінічних симптомів, тоді як хворі з гіпотиреозом частіше мають три або більше симптомів гіпотиреозу [11].

Доведено, що позитивні сироваткові АТПО вважаються найвагомішою ознакою АІТ і присутні приблизно в 95% пацієнтів. Натомість АТТГ присутні в меншому (60-80%) відсотку випадків і тому є менш надійним маркером для діагностики АІТ [1]. Також відомо, що в частини пацієнтів з АІТ можуть бути присутніми сАТ рТТГ, що стимулюють ЩЗ і призводять до розвитку ХГ [12].

Доведено, що ТХ та ХГ є основними видами автоімунних захворювань ЩЗ, які мають багато спільного. Існують спостереження, що обидва захворювання можуть бути присутніми в одній і тій же родині [13]. У деяких випадках ХГ може спонтанно перейти в гіпотиреоз через розвиток ТХ. І навпаки, ТХ із гіпотиреозом може змінитися ХГ із гіпертиреозом [14, 15]. Повідомлялося, що приблизно в 15-20% пацієнтів із ХГ спостерігається спонтанний гіпотиреоз, що виникає внаслідок ТХ, тоді як перехід від ТХ до ХГ трапляється рідше. Встановлено, що медіанний час такої конверсії захворювання становить 7 років (діапазон: 0,1-27 років). Співвідношення чоловіків та жінок при конверсії АІТ у ХГ становить 1:9 [16, 17].

Мета роботи – вивчити рівні АТПО, АТТГ та сАТ рТТГ у хворих на АІТ і їхню кореляцію з тривалістю хвороби та функціональним станом ЩЗ.

Оригінальні дослідження

Матеріал і методи

Дослідження виконано 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).

Для визначення об'єму та структури ЩЗ проводили УЗД на УЗ апаратах SSA-550A «NEMIO» та TOSHIBA SSA-580A «NEMIO XG» («Tosiba», Японія) з електронними лінійними датчиками частотою 9-12 МГц і довжиною сканувальної поверхні 6 см.

Визначення рівнів тиреотропного гормону, вільних тироксину і трийодтироніну проводили методом хемілюмінесцентного імуноаналіза на аналізаторі «Cobase-411» («Roshe Diagnostics GmbH», Австрія) (референтні значення відповідно 0,27-4,20 мкОд/мл, 0,93-1,71 нг/дл і 2,02-4,43 пг/мл).

Визначення рівнів АТПО й АТТГ проводили методом хемілюмінесцентного імуноаналіза на аналізаторі «Cobase-411» («Roshe Diagnostics GmbH», Австрія) (референтні значення відповідно <34 МО/мл і <115 МО/мл).

Визначення рівня сАТ рТТГ проводили методом хемілюмінесцентного імуноаналіза на аналізаторі «Architect 2000» («Siemens», Німеччина) (референтні значення для позитивного результату >0,55 МО/мл і для негативного <0,55 МО/мл).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за методом варіаційної статистики з обчисленням t-критерію Стьюдента. Середні значення представлені як $M \pm m$. Відмінності вважали вірогідними за $p < 0,05$. Кореляційні зв'язки між показниками оцінювали за допомогою параметричного методу Пірсона.

Результати та обговорення

Групу пацієнтів становили 200 осіб: 193 жінки (96,5%) та 7 чоловіків (3,5%). Вік пацієнтів коливався в діапазоні від 11 до 62 років, середній вік становив $33,80 \pm 0,60$ років.

При дослідженні функціонального стану ЩЗ з'ясовано, що еутиреоз мав місце в 57 хворих; гіпотиреоз (субклінічний та явний із рівнем ТТГ >6,0 мОд/л) визначався в 143 хворих, із яких компенсація препаратами левотироксину мала місце в 58 осіб (діапазон ТТГ – 0,6-4,0 мОд/л,

середнє значення – $2,87 \pm 0,61$ мОд/л), декомпенсація гіпотиреозу – у 85 осіб (діапазон ТТГ – 6,1-83,5 мОд/л, середнє значення $9,75 \pm 2,48$ мОд/л).

При аналізі вмісту антитиреоїдних антитіл було виявлено, що рівень АТПО був підвищений більше ніж у два рази в 148 (74%) хворих і становив, у середньому, $520,26 \pm 63,56$ МО/мл.

Підвищений рівень АТТГ спостерігався в меншій кількості пацієнтів – рівні, що перевищували верхній референс нормальних значень більше ніж у 2 рази було виявлено в 67 пацієнтів (33,5%). Середній рівень АТТГ в обстежених хворих становив $293,85 \pm 38,16$ МО/мл.

У частини хворих з АІТ визначались підвищені титри сАТ рТТГ – виявлено підвищення рівня сАТ рТТГ більше ніж у два рази у 24 хворих (12%). Середній рівень сАТ рТТГ в обстежених хворих становив $8,08 \pm 3,85$ МО/мл. У 11 пацієнтів (5,5%) рівні сАТ рТТГ перевищували 10 МО/мл, із них 7 пацієнтів мали гіпотиреоз (63,6%) і 4 пацієнти – еутиреоз (36,4%).

Ізольоване підвищення АТПО мало місце в 50,5% пацієнтів, АТТГ – у 7,5%, а відсутність АТПО і АТТГ – у 6,5%.

Згідно з поставленою метою дослідження, ми проаналізували рівні антитиреоїдних антитіл залежно від тривалості захворювання ЩЗ (табл. 1).

Не було виявлено вірогідної різниці між рівнями АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ залежно від тривалості захворювання (табл. 1). Рівні АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ не відрізнялись у пацієнтів, тривалість захворювання яких становила 1-2 роки порівняно з пацієнтами, які хворіли >10 років.

Надалі, було проаналізовано рівні антитиреоїдних антитіл залежно від функціонального стану ЩЗ. Для цього хворі були розділені на дві групи – пацієнти, у яких зберігався еутиреоїдний стан і пацієнти з гіпотиреозом (у стані компенсації/декомпенсації). Було проаналізовано рівні АТПО, АТТГ і сАТ рТТГ окремо в кожній групі пацієнтів і проведено порівняння титрів антитиреоїдних антитіл залежно від функціонального стану ЩЗ (табл. 2).

З'ясовано, що у хворих з АІТ і еутиреозом, рівні АТПО коливались від 0,40 до 9000 МО/мл (медіана – 253,80 МО/мл, середнє значення – $540,14 \pm 90,83$ МО/мл), АТТГ – від 0,50 до 4000 МО/мл (медіана – 108,70 МО/мл,

Таблиця 1. Рівні антитиреоїдних антитіл залежно від тривалості АІТ (M±m)**Table 1.** Levels of antithyroid antibodies depending on the AIT duration (M±m)

Тривалість АІТ, роки AIT duration, years	АТПО, МО/мл ТРОAbs, IU/mL	АТТГ, МО/мл TgAbs, IU/mL	сАТ рТТГ, МО/мл TSHrAbs, IU/mL
1-2 (n=68)	598,29±140,27	263,21±66,28	11,14±5,61
3-5 (n=55)	569,61±123,99	301,38±88,71	13,80±12,03
5-10 (n=44)	442,86±89,39	309,33±64,24	0,64±0,14
>10 (n=33)	403,37±91,80	297,59±75,57	2,60±1,77
p (1-2 і 3-5 років) p (1-2 and 3-5 years)	0,88	0,72	0,83
p (3-5 і 5-10 років) p (3-5 and 5-10 years)	0,43	0,94	0,32
p (5-10 і >10 років) p (5-10 and >10 years)	0,76	0,90	0,19
p (1-2 і >10 років) p (1-2 and >10 years)	0,35	0,75	0,29

Примітка. p – вірогідність різниці між групами.

Note. p – significance of a difference between groups.

Таблиця 2. Рівні антитиреоїдних антитіл у хворих на АІТ залежно від функціонального стану ЩЗ (M±m)**Table 2.** Levels of antithyroid antibodies in patients with AIT, depending on the functional state of the thyroid gland (M±m)

Групи хворих Patient's groups	АТПО, МО/мл ТРОAbs, IU/mL	АТТГ, МО/мл TgAbs, IU/mL	сАТ рТТГ, МО/мл TSHrAbs, IU/mL
АІТ, еутиреоз AIT, euthyroidism (n=57)	540,14±90,83	286,94±43,40	2,65±1,32
АІТ, гіпотиреоз AIT, hypothyroidism (n=143)	513,30±74,61	229,17±47,27	3,61±3,07
p	0,85	0,42	0,24

середнє значення – 286,94±43,40 МО/мл), сАТ рТТГ – від 0,10 до 251,90 МО/мл (медіана – 0,5МО/мл, середнє значення – 2,65±1,32МО/мл). У групі хворих із гіпотиреозом рівні АТПО коливались від 1,40 до 4000 МО/мл (медіана – 282,00 МО/мл, середнє значення – 513,30±±74,61 МО/мл), АТТГ – від 0,90 до 1600 МО/мл (медіана – 64,80 МО/мл, середнє значення – 229,17±47,27 МО/мл) і сАТ рТТГ – від 0,10 до 602,40 МО/мл (медіана – 0,30 МО/мл; середнє

значення – 3,61±3,07 МО/мл). Не спостерігалось вірогідної різниці в рівнях антитіл залежно від функціонального стану ЩЗ (табл. 2).

Проведений нами кореляційний аналіз виявив слабкий вірогідний позитивний зв'язок між рівнями АТТГ і об'ємом ЩЗ ($r=0,15$; $p<0,05$) (табл. 3). Не було встановлено вірогідних кореляційних зв'язків між об'ємом ЩЗ і рівнями ТТГ, АТПО і сАТ рТТГ.

Таким чином, результати дослідження дозволили встановити, що в 74% хворих на АІТ рівень АТПО, який є найвагомішою ознакою АІТ, був підвищений більше ніж у двічі. Підвищений більше ніж у два рази рівень АТТГ спостерігався в 33,5% хворих. Збільшення рівня сАТ рТТГ зафіксовано у 24 хворих (12%). Було встановлено, що рівні сАТ рТТГ у пацієнтів з АІТ були значно підвищені (>10 МО/мл) в 11 пацієнтів (5,5%), із них – 7 пацієнтів мали гіпотиреоз (63,6%) і 4 пацієнти – еутиреоз (36,4%).

Вважається, що рівні антитіл при АІТ можуть змінюватися залежно від тривалості хвороби. На початку захворювання рівні антитіл, таких як АТПО та АТТГ, зазвичай високі, а з часом, у міру прогресування захворювання і розвитку гіпотиреозу, рівні цих антитіл можуть знижуватись, хоча в деяких пацієнтів вони можуть залишатися високими протягом багатьох років [18, 19]. На противагу цьому, проведене

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Коефіцієнти кореляції між віком хворих, рівнями ТТГ, АТТГ, АТПО, сАТ рТТГ та об'ємом ЩЗ**Table 3.** Correlation coefficients between the age of patients, levels of TSH, TgAbs, TPOAbs, TSHrAbs and the thyroid volume

Показники Indicators	Вік Age	ТТГ TSH	АТТГ TgAbs	АТПО TPOAbs	сАТ рТТГ TSHrAbs	Об'єм ЩЗ Thyroid volume
Вік Age	1,00	0,08	-0,01	-0,09	0,00	-0,13
ТТГ TSH	0,08	1,00	-0,08	0,06	-0,01	0,03
АТТГ TgAbs	-0,01	-0,08	1,00	-0,06	0,00	0,15*
АТПО TPOAbs	-0,09	0,06	-0,06	1,00	0,13	0,13
сАТ рТТГ TSHrAbs	0,00	-0,01	0,00	0,13	1,00	0,03
Об'єм ЩЗ Thyroid volume	-0,13	0,03	0,15*	0,13	0,03	1,00

Примітка. * коефіцієнт кореляції на рівні значущості $p < 0,05$.

Note. * correlation coefficients at the significance level of the $p < 0.05$.

нами дослідження продемонструвало відсутність вірогідної різниці між рівнями АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ залежно від тривалості захворювання. Рівні антитіл не відрізнялись у пацієнтів, тривалість захворювання яких становила 1-2 роки порівняно з пацієнтами, які хворіли >10 років.

Таким чином, на противагу дослідженням, які показують, що існує тенденція до зниження рівня антитіл при тривалій хворобі, наше дослідження демонструє, що скоріше це не є універсальним правилом і рівні антитіл можуть варіювати залежно від індивідуальних особливостей пацієнта.

Рівні антитіл при АІТ, зокрема АТПО та АТТГ можуть певною мірою залежати від функціонального стану ЩЗ, але цей зв'язок не є однозначним. Вважається, що зі збільшенням тривалості хвороби та при прогресуванні гіпотиреозу, рівні антитіл можуть знижуватися, але це залежить від індивідуальної реакції організму. Таким чином, хоча існує кореляція між рівнями антитіл і функціональним станом

ЩЗ, вона не є строго лінійною або прогнозованою [20].

Отримані нами результати дослідження демонструють відсутність вірогідної різниці в рівнях антитиреоїдних антитіл залежно від функціонального стану ЩЗ. Не було виявлено вірогідної різниці між рівнями АТПО, АТТГ і сАТ рТТГ у хворих на АІТ.

Відомо, що сАТ рТТГ частіше асоціюються з ХГ, а не з АІТ. Проте в деяких випадках у пацієнтів з АІТ також можуть бути виявлені ці антитіла, хоча це трапляється значно рідше. Так, загалом, згідно з різними дослідженнями, відсоток пацієнтів з АІТ, у яких виявляють сАТ рТТГ, варіює від 5% до 15% [21-23]. У нашому дослідженні підвищення рівня сАТ рТТГ спостерігалось у 12% пацієнтів. Варто зазначити, що наявність цих антитіл не обов'язково свідчить про клінічно значущий тиреотоксикоз. Натепер існують докази того, що різні форми рецептора ТТГ ускладнюють імунну відповідь на антиген, який у пацієнтів з аутоімунним захворюванням ЩЗ генерує реакцію аутоантитіл із кількома типами сАТ рТТГ [24]. У групі обстежених нами хворих рівні сАТ рТТГ >10 МО/мл мали місце в 11 пацієнтів, із яких 7 пацієнтів мали гіпотиреоз (63,6%) і 4 пацієнти – еутиреоз. З огляду на отримані результати можна припустити, що високий рівень сАТ рТТГ може призвести до «синдрому перехреста» з розвитком тиреотоксикозу чи розвитку тиреоїд-асоційованої орбітопатії, але очевидно, що для відповіді на це питання необхідна більша кількість досліджень.

Пошук причин розвитку зоба при АІТ, сприяв проведенню низки досліджень, в яких вивчались кореляційні зв'язки між рівнями антитиреоїдних антитіл та об'ємом ЩЗ. Треба зазначити, що результати подібних досліджень досить суперечливі – одні автори підтверджують наявність прямої кореляції між рівнями антитиреоїдних антитіл і розмірами ЩЗ [25], а інші спростовують [26]. Проаналізувавши кореляції між рівнями АТПО, АТТГ, сАТ рТТГ і об'ємом ЩЗ в наших пацієнтів, ми виявили прямий кореляційний зв'язок між об'ємом ЩЗ та рівнем АТТГ ($r=0,15$, $p<0,05$). Не виявлено кореляції між об'ємом ЩЗ та рівнями АТПО і сАТ рТТГ.

Висновки

1. У хворих на АІТ спостерігалися підвищені рівні АТПО (74% випадків), АТТГ (33,5%) і сАТ рТТГ (12%). Ізольоване підвищення АТПО було в 50,5% пацієнтів, АТТГ – у 7,5%, а відсутність АТПО і АТТГ – у 6,5%.
2. Не виявлено вірогідної різниці між рівнями АТПО, АТТГ і сАТ рТТГ залежно від тривалості захворювання – рівні антитіл не відрізнялись у пацієнтів, тривалість захворювання яких становила 1-2 роки порівняно з пацієнтами, які хворіли >10 років.
3. Рівень антитиреоїдних антитіл, у тому числі й сАТ рТТГ, не залежить від функціонального стану ЩЗ, що може вказувати на те, що «синдром перехреста» може розвиватись і в пацієнтів із гіпотиреозом.
4. Встановлено вірогідний прямий кореляційний зв'язок між рівнями АТТГ і об'ємом ЩЗ.

Список використаної літератури

1. Ralli M, Angeletti D, Fiore M, D'Aguanno V, Lambiasi A, Artico M, et al. Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation. *Autoimmun Rev*. 2020 Oct;19(10):102649. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102649.
2. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, Di Domenicantonio A, Fallahi P. Autoimmune thyroid disorders. *Autoimmun Rev*. 2015 Feb;14(2):174-80. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.016.
3. Ibili ABP, Selver Eklioglu B, Atabek ME. General properties of autoimmune thyroid diseases and associated morbidities. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020 Apr 28;33(4):509-15. doi: 10.1515/jpem-2019-0331.
4. Weetman AP. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):883-90. doi: 10.1007/s40618-020-01477-1.
5. Song RH, Yao QM, Wang B, Li Q, Jia X, Zhang JA. Thyroid disorders in patients with myasthenia gravis: A systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev*. 2019 Oct;18(10):102368. doi: 10.1016/j.autrev.2019.102368.
6. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol*. 1997 Sep;84(3):223-43. doi: 10.1006/clin.1997.4412.
7. Chen Y, Zhu C, Chen Y, Wang N, Li Q, Han B, et al. Are thyroid autoimmune diseases associated with cardiometabolic risks in a population with normal thyroid-stimulating hormone? *Mediators Inflamm*. 2018 Oct 10;2018:1856137. doi: 10.1155/2018/1856137.
8. Konturek A, Barczyński M, Wierzbowski W, Stopa M, Nowak W. Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis. *Langenbecks Arch Surg*. 2013 Mar;398(3):389-94. doi: 10.1007/s00423-012-1021-x.
9. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, et al. Hashimoto's thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2019 Dec;33(6):101367. doi: 10.1016/j.beem.2019.101367.
10. Paknys G, Kondrotas AJ, Kevelaitis E. Hashimoto tiroidito rizikos veiksniai ir patogenezė [Risk factors and pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis]. *Medicina (Kaunas)*. 2009;45(7):574-83. Lithuanian.

11. Canaris GJ, Manowitz NR, Mayor G, Ridgway EC. The Colorado thyroid disease prevalence study. *Arch Intern Med*. 2000 Feb 28;160(4):526-34. doi: 10.1001/archinte.160.4.526.
12. Smith BR, Sanders J, Furmaniak J. TSH receptor antibodies. *Thyroid*. 2007 Oct;17(10):923-38. doi: 10.1089/thy.2007.0239.
13. Takasu N, Yamada T, Sato A, Nakagawa M, Komiya I, Nagasawa Y, Asawa T. Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease: studies of eight cases. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1990 Dec;33(6):687-98. doi: 10.1111/j.1365-2265.1990.tb03906.x.
14. Takeda K, Takamatsu J, Kasagi K, Sakane S, Ikegami Y, Isotani H, et al. Development of hyperthyroidism following primary hypothyroidism: a case report with changes in thyroid-related antibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1988 Apr;28(4):341-4. doi: 10.1111/j.1365-2265.1988.tb03664.x.
15. Vassallo A, Ferrari F, di Filippo L, Giustina A, Loli P. Transition from Hashimoto thyroiditis to Graves's Disease: an unpredictable change? *Endocrine*. 2024 May;84(2):541-8. doi: 10.1007/s12020-023-03634-x.
16. Oueslati I, Salhi S, Yazidi M, Chaker F, Chihaoui M. A case of Hashimoto's thyroiditis following Graves' disease. *Clin Case Rep*. 2022 Oct 13;10(10):e6466. doi: 10.1002/ccr3.6466.
17. Umar H, Muallima N, Adam JM, Sanusi H. Hashimoto's thyroiditis following Graves' disease. *Acta Med Indones*. 2010 Jan;42(1):31-5. PMID: 20305330.
18. Vanderpump MP. The epidemiology of thyroid disease. *Br Med Bull*. 2011;99:39-51. doi: 10.1093/bmb/ldr030.
19. Ott J, Promberger R, Kober F, Neuhold N, Tea M, Huber JC, Hermann M. Hashimoto's thyroiditis affects symptom load and quality of life unrelated to hypothyroidism: a prospective case-control study in women undergoing thyroidectomy for benign goiter. *Thyroid*. 2011 Feb;21(2):161-7. doi: 10.1089/thy.2010.0191.
20. Chiovato L. Antibodies to thyroglobulin and to thyroid peroxidase in relation to the activity of autoimmune thyroid disease. *Scandinavian J Clin Labor Invest*. 1997; 57(2): 133-42.
21. Hiromatsu Y, Satoh H, Amino N. Hashimoto's thyroiditis: history and future outlook. *Hormones (Athens)*. 2013 Jan-Mar;12(1):12-8. doi: 10.1007/BF03401282.
22. Bartes B, Rodien P. The Graves' disease, consensus of the French Society of Endocrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec;79(6):597-8. doi: 10.1016/j.ando.2018.09.003.
23. Mezei M, Latif R, Davies TF. TSH receptor oligomers associated with the TSH receptor antibody reactome. *Endocrinology*. 2024 Aug 27;165(10):bqae099. doi: 10.1210/endo/bqae099.
24. Barić A, Brčić L, Gračan S, Škrabić V, Brekalo M, Šimunac M, et al. Thyroglobulin antibodies are associated with symptom burden in patients with Hashimoto's thyroiditis: A cross-sectional study. *Immunol Invest*. 2019 Feb;48(2):198-209. doi: 10.1080/08820139.2018.1529040.
25. Aksu ÖB, Şahin M, Özyılmaz EK, Hatipoğlu SN, Canpolat AG, Demir Ö, et al. Clinical features of patients with autoantibody positive Hashimoto thyroiditis: A single-center study. *J Ankara Univ Fac Med*. 2024 Jun;77(2):149-55. <https://doi.org/10.4274/atfm.galenos.2024.97268>.
26. Willms A, Bieler D, Wieler H, Willms D, Kaiser KP, Schwab R. Correlation between sonography and antibody activity in patients with Hashimoto thyroiditis. *J Ultrasound Med*. 2013 Nov;32(11):1979-86. doi: 10.7863/ultra.32.11.1979.

Список скорочень

АІТ – автоімунний тиреоїдит

АТТГ – антитіла до тиреоглобуліну

АТПО – антитіла до тиреопероксидази

сАТ рТТГ – стимулюючі антитіла до рецептора тиреотропного гормону

ТХ – тиреоїдит Хашимото

ХГ – хвороба Грейвса

ЩЗ – щитоподібна залоза

Оригінальні дослідження

The content of antithyroid antibodies in patients with autoimmune thyroiditis and their clinical correlations**Yu.V. Buldygina, A.H. Haletska, H.M. Terekhova, V.M. Klochkova, Yu.I. Belyakova**

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

Abstract. The relevance of the study is primarily due to the fact that the frequency of autoimmune thyroid diseases (AITDs), which include autoimmune thyroiditis (AIT) and Graves' disease, has increased significantly in recent decades, and AIT is the most common thyroid disease, the frequency of which is 0.3–1.5 cases per 1000 people. Recently, when observing the course of thyroid gland disease, clinicians often encounter the «crossroads syndrome» – a condition where one autoimmune thyroid disease is «changed» by another with a change in its functional state – from hypothyroidism to the development of thyrotoxicosis and vice versa. It is obvious that there is a cross-change of antithyroid antibodies, which changes the functional state of the thyroid gland, but the triggering factors and pathogenetic mechanisms of this process have not yet been sufficiently studied. **The aim** was to study the levels of Thyroid Peroxidase Antibodies (TPOAbs), Thyroglobulin antibodies (TgAbs) and the TSH receptor antibodies (TSHrAbs/TSI) in patients with AIT and their correlation with the disease duration and the functional state of the thyroid gland. **Material and methods.** The research was carried out at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» using clinical, laboratory, and statistical methods. The group of patients consisted of 200 patients with AIT, among whom there were 193 women and 7 men; the average age of the patients was 33.80±0.60 years. In the study, the levels of TPOAbs, TgAbs, and TSHrAbs/TSI in patients with AIT were analyzed depending on the disease duration and the functional state of the thyroid gland (euthyroidism and hypothyroidism).

Results. It was established that the level of TPOAbs, increased by two times compared to the upper reference of normal values, occurred in 74% of patients with AIT, TgAbs – in 33.5%, TSHrAbs – in 12% of patients (simultaneously with an increase in the level of TPOAbs). An isolated increase in TPOAbs occurred in 50.5% of patients, TgAbs in 7.5%, and absence of TPOAbs and TgAbs in 6.5%. No significant difference was found between the values of TPOAbs, TgAbs, and TSHrAbs/TSI depending on the duration of the disease – the levels of antithyroid antibodies did not differ in patients whose disease duration was 1-2 years compared to patients who were ill for more than 10 years. It was also found that the levels of TPOAbs, TgAbs, and TSHrAbs/TSI did not depend on the presence/absence of hypothyroidism, which may indicate that the «crossover syndrome» can also develop in patients with hypothyroidism. A weak positive correlation between TgAbs levels and thyroid volume was established.

Keywords: thyroid gland, autoimmune thyroiditis, thyroglobulin antibodies, thyroperoxidase antibodies, thyroid stimulating hormone receptor antibodies, hypothyroidism.

Для цитування: Булдігіна ЮВ, Галецька АГ, Терехова ГМ, Клочкова ВМ, Белякова ЮІ. Вміст антитиреоїдних антитіл у хворих на аутоімунний тиреоїдит та їхні клінічні кореляції. *Ендокринологія*. 2024;29(3):262-268. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.262.

Адреса для листування: Булдігіна Юлія Валеріївна, yuliya.buldygina@icloud.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Булдігіна Юлія Валеріївна – д-рка мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-9219-2737; Галецька Анастасія Геннадіївна – аспірантка відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0009-0000-5077-3325; Терехова Галина Миколаївна – канд. мед. наук, старша наукова співроб., керівниця відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Клочкова Вікторія Миколаївна – наук. співроб. відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-3846-0865; Белякова Юлія Ігорівна – лікарка відділення загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0003-4650-643X.

Особистий внесок: Булдігіна Ю.В. – розробка концепції статті, організація обстеження хворих, написання статті; Галецька А.Г. – переклад реферату, аналіз літератури, обробка даних. Терехова Г.М. – відбір хворих для аналізу, редагування статті; Клочкова В.М. – статистичний аналіз даних; Белякова Ю.І. – відбір хворих для аналізу та обстеження хворих.

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 29.08.2024 р.; перероблена 12.09.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

For citation: Buldygina YuV, Haletska AH, Terekhova HM, Klochkova VM, Belyakova YuI. The content of antithyroid antibodies in patients with autoimmune thyroiditis and their clinical correlations. *Endokrynologia*. 2024;29(3):262-268. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.262.

Correspondence address: Buldygina Yuliya Valeriyivna, yuliya.buldygina@icloud.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Buldygina Yuliya Valeriyivna Dr. Sci. (Medicine), Chief Scientist of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-9219-2737; Terekhova Halyna Mykolaiivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Haletska Anastasiya Hennadiyevna, graduate student of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0009-0000-5077-3325; Klochkova Viktoriya Mykolayivna Researcher of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-3846-0865; Belyakova Yuliya Ihorivna Doctor of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0003-4650-643X.

Personal contribution: Buldygina Yu.V. – development of the concept of the article, organization of patient's examination, writing of the article; Haletska A.H. – literature analysis, data processing, abstract translation. Terekhova H.M. – selection of patients for analysis, article editing; Klochkova V.M. – statistical analysis of results; Belyakova Yu.I. – selection of patients for analysis, patient's examination.

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 interest and financial obligations.

Article: received August 28, 2024; revised September 12, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.269

Лейкоцитарний склад крові та індекс запалення ВНЛ (відношення нейтрофілів до лімфоцитів) у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з різним індексом маси тіла на тлі постковіду

В.В. Попова,
Н.В. Гетьман,
Я.І. Лабанець,
Г.В. Куліковська,
О.В. Фурманова

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

Резюме. Пандемія коронавірусної хвороби глобально вплинула на здоров'я людей в усьому світі, зокрема й на ендокринну систему. Серед ендокринних захворювань одним із найпоширеніших є цукровий діабет (ЦД). Глобальне драматичне збільшення захворюваності на ЦД у світі на сьогоднішній день набуло характеру неінфекційної пандемії. Отримані наразі дані підтверджують, що при дебюті ЦД 2-го типу (ЦД2) в постковіді мають місце значні порушення вродженого та адаптивного імунітету, що диктує необхідність невідкладного вивчення і глибинного фундаментального розуміння загальної патофізіології та клініко-імунологічних закономірностей постковідного патогенезу у хворих із дебютами ЦД2 з різним індексом маси тіла (ІМТ), що потенційно визначає вибір терапевтичної стратегії в цієї категорії хворих. Незважаючи на великий обсяг публікацій, присвячених поєднанню COVID-19 і ЦД2, ці дослідження переважно були виконані у хворих на ЦД2 з різними термінами захворювання. Водночас дані публікацій, щодо лейкоцитарного складу, індексу запалення ВНЛ (відношення абсолютної кількості нейтрофілів до абсолютної кількості лімфоцитів) у периферичній крові (ПК) у хворих із дебютом ЦД2 в постковідному періоді вкрай обмежені та суперечливі. Майже відсутня інформація про взаємозв'язок між системними маркерами запалення та показниками ІМТ у хворих із вперше виявленим ЦД2 в постковідному періоді. Таким чином, **основною метою** роботи стало дослідження загальної кількості лейкоцитів, лейкоцитарного складу ПК та індексу запалення ВНЛ у хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ на тлі перенесеного ковіду. **Результати.** До дослідження були залучені 98 хворих із дебютом ЦД2, що від-

Огляди

бувся протягом 3 місяців після перенесеного ковіду з різним ІМТ та 94 хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ із маніфестацією захворювання в допандемічний період. Групи порівняння становили 93 нормоглікемічних осіб після перенесеного коронавірусного захворювання з різним ІМТ та 88 нормоглікемічних із різним ІМТ без ковіду в анамнезі. Встановлено, що для хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ в доковіді характерні вірогідні значний лейкоцитоз (підвищення загальної кількості лейкоцитів майже у 1,5 раза, $p < 0,001$), нейтрофілоз (підвищення абсолютної кількості нейтрофілів майже у 2 рази, $p < 0,001$), моноцитоз (підвищення абсолютної кількості моноцитів майже у 2 рази, $p < 0,001$), лімфоцитопенія (зменшення відносної кількості лімфоцитів майже у 2 рази, $p < 0,001$) та підвищення індексу запалення ВНЛ більше ніж у 2 рази ($p < 0,001$), що свідчить про сумарне підвищення рівня системного запалення у хворих із дебютами ЦД2 після перенесеного коронавірусного захворювання. З метою точнішого з'ясування впливу значень показників ІМТ у хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді на ступені змін у лейкоцитарному складі крові, групи хворих із дебютом ЦД2 в до- та постковіді були поділені залежно від значень ІМТ на чотири підгрупи: 1) із нормальним ІМТ ($< 25,5$ кг/м²); 2) ІМТ від 25,5 до 29,9 кг/м²; 3) ІМТ від 30 до 34,5 кг/м²; 4) ІМТ $> 35,0$ кг/м². Встановлено, що прогресуючі, залежно від значень ІМТ, лейкоцитоз, нейтрофілоз, моноцитоз, лімфоцитопенія та підвищення індексу ВНЛ були характерні для всієї когорти хворих із дебютом ЦД2 в постковіді порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 в доковіді, у яких лейкоцитоз, нейтрофілоз, моноцитоз та підвищення індексу ВНЛ спостерігали лише у хворих із вперше виявленим ЦД2 з ІМТ $> 30,0$ кг/м², а відносна лімфоцитопенія ($p < 0,001$) була притаманна тільки хворим із ЦД2 в доковіді з ІМТ $> 35,0$ кг/м². Подібні зміни лейкоцитарного складу, що були виявлені у хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді, але менш значущі, спостерігали й в нормоглікемічних осіб із різним ІМТ в постковіді та були зовсім відсутні в нормоглікемічних осіб із різним ІМТ в доковіді, що свідчить про ключове значення зміненого постковідного стану імунітету в патогенезі дебюту ЦД2 у хворих із різним ІМТ після перенесеного коронавірусного захворювання. **Висновки.** Зміни в лейкоцитарному складі, а саме рівень лейкоцитозу, нейтрофілозу, моноцитозу, лімфоцитопенії та значень індексу ВНЛ у хворих із дебютом ЦД2 залежать не тільки від значень ІМТ, але й зумовлені системним запальним станом постковідного тла, що підсилює хронічне запалення низького ступеня, яке становить патогенетичний базис дебюту ЦД2. Виявлені нами зміни в лейкоцитарному складі у хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді пояснюють двосторонній зв'язок між ЦД2 і коронавірусним захворюванням та зумовлюють стратегічний вибір подальшої патогенетичної терапії цієї категорії хворих.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, коронавірусна хвороба, індекс маси тіла, мунітет, лейкоцитарний склад крові, відношення нейтрофілів до лімфоцитів.

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) – є одним із основних неінфекційних захворювань у світі та вважається важливою проблемою громадського здоров'я [1]. Пандемія коронавірусної хвороби 2019 наклалася на вже існуючі пандемії ожиріння та ЦД2. Оскільки інфекція COVID-19 змінює метаболічну рівновагу, вона може індукувати патологічні механізми, які потенціюють дебюту ЦД2 в постковідному періоді [2, 3]. Останні дослідження свідчать про двонаправлену взаємодію між ЦД2 та COVID-19 [3]. Нещодавні дослідження також демонструють, що лейкоцитарний склад крові, тобто, загальна кількість лейкоцитів, лімфоцити, нейтрофіли, моноцити та індекс запалення ВНЛ – показник запальної відповіді, що є співвідношенням нейтрофілів і лімфоцитів, зазнають змін під час дебюту ЦД2 з різним ІМТ в постковіді [4]. Збільшення ВНЛ у пацієнтів із ЦД2, ймовірно, свідчить про запальний фундамент захворювання. Важливість показника ВНЛ

як запального фактора зростає як від зменшення кількості лімфоцитів, так і від збільшення кількості нейтрофілів [5]. Наявність надлишкової маси тіла або ожиріння на тлі COVID-19 є важливими чинниками ризику прозапальної відповіді як результат змін лейкоцитарних характеристик складу крові, які можуть сприяти виникненню ЦД2. Запалення низького ступеня відіграє значну роль у патогенезі ЦД2, зокрема в розвитку інсулінорезистентності, пов'язаної з ожирінням [6]. Люди з супутніми захворюваннями, включаючи ожиріння, а також люди похилого віку з надлишковою масою тіла, мають високий ризик розвитку загострення запальної реакції, пов'язаної з COVID-19, що призводить до маніфестації ЦД2 в постковідному періоді [7]. Припускається, що існує безліч сигнальних шляхів, які є відповідальними за розвиток цукрового діабету, спричиненого COVID. Згідно з багатьма дослідженнями, вірус також пошкоджує бета-клітини острівця

Лангерганса [8]. Це може сприяти поясненню порушення регуляції гомеостазу глюкози, яке спостерігається в пацієнтів із COVID-19, що потенційно може спровокувати дебюти цукрового діабету. Таким чином, існують вірогідні механізми причинно-наслідкового зв'язку між COVID-19 і нещодавно діагностованим ЦД2, що зумовлює необхідність скринінгу на наявність ЦД2 у хворих, які перебувають у постковідному періоді [4, 9]. Як було вже обґрунтовано показано в цілій низці досліджень щодо стану імунітету у хворих із вперше виявленим ЦД2, у хворих із дебютами ЦД2 визначається достовірно підвищення загальної кількості лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів та індексу запалення ВНЛ [10]. Проте ці дослідження були виконані у хворих до початку пандемії COVID-19 і віддзеркалювали імунологічну картину дебютів ЦД2 ще до впливу коронавірусу на стан імунної системи, що супроводжувалось маніфестацією ЦД2 в пацієнтів у постковідний період. Незважаючи на дуже великий обсяг публікацій, присвячених поєднанню COVID-19 і ЦД2, ці дослідження були виконані у хворих на ЦД2 з різними термінами захворювання. Водночас публікації, щодо лейкоцитарного складу, індексу запалення ВНЛ в ПК у хворих із дебютом ЦД2 до призначення цукрознижувальної терапії у хворих у постковідному періоді вкрай обмежені та суперечливі. Також, нещодавні дослідження показують, що лейкоцитарний склад крові, а саме загальна кількість лейкоцитів, нейтрофіли, моноцити, лімфоцити та індекс запалення ВНЛ зазнають змін у хворих із дебютом ЦД2 як під час ковіду, так і в постковідний період, як у хворих із вперше виявленим ЦД2 з ожирінням, так і хворих із дебютом ЦД2 без надлишкової маси тіла. Майже відсутня інформація про взаємозв'язок між системними маркерами запалення та показниками ІМТ у хворих із вперше виявленим ЦД2 з надлишковою вагою або ожирінням у постковідному періоді. Таким чином, основною метою роботи стало дослідження загальної кількості лейкоцитів, лейкоцитарного складу ПК та індексу запалення (ВНЛ) у хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ після перенесеного ковіду.

Матеріал і методи

У дослідження були залучені 98 хворих із вперше виявленим ЦД2, які перехворіли на COVID-19 із різним ІМТ та 94 хворих із дебю-

том ЦД2 з різним ІМТ із маніфестацією захворювання в допандемічний період.

Групи були з рівномірним гендерним розподілом та не мали в анамнезі серцево-судинних, онкологічних та інших системних захворювань. Групи порівняння становили 93 нормоглікемічних людей із різним ІМТ після перенесеного коронавірусного захворювання та група із 88 нормоглікемічних осіб без достовірно перенесеного коронавірусного захворювання, що була набрана в доковідний період, складалася з нормоглікемічних здорових осіб із різним ІМТ. Залежно від величини ІМТ групи хворих із дебютом ЦД2 і групи нормоглікемічних осіб були розділені на 4 підгрупи, що включали досліджуваних із різним ІМТ. Група пацієнтів із дебютом ЦД2 в доковідний період: 1) із нормальним ІМТ ($<25,0$ кг/м²) – 25 пацієнтів; 2) ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м² – 23 пацієнти; 3) ІМТ від 30 до 34,9 кг/м² – 25 пацієнтів; 4) ІМТ вище 35,0 кг/м² – 21 пацієнт. Група пацієнтів із дебютом ЦД2 після перенесеного ковіду: 1) із нормальним ІМТ ($<25,0$ кг/м²) – 22 пацієнти; 2) ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м² – 27 пацієнтів; 3) ІМТ від 30 до 34,9 кг/м² – 26 пацієнтів; 4) ІМТ вище 35,0 кг/м² – 23 пацієнти. Група нормоглікемічних людей після перенесеного коронавірусного захворювання з різним ІМТ: 1) із нормальним ІМТ ($<25,0$ кг/м²) 23 людини; 2) ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м² – 25 людей; 3) ІМТ від 30 до 34,9 кг/м² – 24 людини; 4) ІМТ вище 35,0 кг/м² – 21 людина. Група нормоглікемічних людей із різним ІМТ без достовірно перенесеного коронавірусного захворювання, тобто яка була набрана в передковідний період: 1) із нормальним ІМТ ($<25,0$ кг/м²) 21 людина; 2) ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м² – 24 людини; 3) ІМТ від 30 до 34,9 кг/м² – 23 людини; 4) ІМТ вище 35,0 кг/м² – 20 людей.

Індекс маси тіла визначали як співвідношення показників маси тіла в кг до квадрату росту в метрах. За загально прийнятою міжнародною класифікацією показники ІМТ між 18 та 24,9 кг/м² визначають як нормальні, від 25,0 до 29,9 кг/м² – показники надмірної маси тіла, 30,0-34,9 кг/м² – ожиріння 1 ступеня, 35-39,9 кг/м² – ожиріння 2 ступеня, 40 кг/м² і вище – ожиріння 3 ступеня. Діагноз ЦД2 встановлювали згідно з рекомендаціями Американської діабетологічної асоціації [11]. Рівень глікозильованого гемоглобіну, холестерину, ліпопротеїдів і тригліцеридів визначали натще біохімічним методом за допомогою автоматичного аналізатора

Огляди

Humma Star 600 (Німеччина). Систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ та ДАТ) – на автоматичному тонометрі UA778 (Японія), згідно з рекомендаціями Американської Кардіологічної Асоціації (АСС/АНА).

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

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

Результати та обговорення

Результати клініко-лабораторних досліджень хворих із вперше виявленим ЦД2 з перенесеним коронавірусним захворюванням в анамнезі та хворих із дебютом ЦД2 в допандемічний період та груп порівняння, що склалися з групи нормоглікемічних людей після перенесеного коронавірусного захворювання з різним ІМТ та групи нормоглікемічних осіб із різним ІМТ без достовірно перенесеного коронавірусного захворювання, тобто яка була набрана в доковідний період, надані в **таблиці 1**.

Як видно з таблиці 1, в обох групах обстежених хворих із вперше виявленим ЦД2 порівняно з групами здорових нормоглікемічних осіб зафіксовано вірогідне підвищення ІМТ, показників глікозильованого гемоглобіну, показників ліпидограми та систолічного артеріального тиску. Показники в межах груп хворих із дебютом ЦД2 в до- та постковіді і в межах груп нормоглікемічних людей у постковіді та без ковіду в анамнезі вірогідно не відрізнялись за всіма досліджуваними параметрами. Різниця в досліджуваних параметрах між групами хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ в до- та в постковіді та здоровими нормоглікемічними особами з різним ІМТ в доковіді та після перенесеного коронавірусного захворювання була вірогідною.

Результати дослідження лейкоцитарного складу, як видно з **таблиці 2**, продемонстрували, що хворим із вперше виявленим ЦД2 доковідного періоду притаманний статистично достовірний лейкоцитоз порівняно з групою нормоглікемічних людей, досліджування яких виконували

в аналогічний період часу ($7,32 \pm 0,16 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $6,09 \pm 0,27 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), що узгоджується з результатами інших авторів [12]. При дослідженні групи хворих із дебютом ЦД2 в трьох місячний термін після перенесеного ковіду, порівняно з нормоглікемічними особами з різним ІМТ, що мають перенесений ковід в анамнезі, було отримано набагато більш значуще достовірне підвищення рівня загальної кількості лейкоцитів ($10,16 \pm 0,34 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $8,36 \pm 0,13 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), що також співзвучно з результатами багатьох досліджень [13]. Максимальне підвищення рівня лейкоцитів спостерігалось в групі хворих із дебютом ЦД2 в постковідний період порівняно з групою хворих із вперше виявленим ЦД2 в доковідний час, що також узгоджується з даними, отриманими в нещодавніх публікаціях [14].

Отримані в нашому дослідженні результати демонструють, що лейкоцитоз у двох групах хворих із дебютом ЦД2, порівняно з такими у двох групах нормоглікемічних людей був зумовлений, як видно з табл. 2 значним збільшенням кількості нейтрофілів: у постковіді – як відносної, так, особливо, і абсолютної кількості нейтрофілів та в передковіді менш значним підвищенням кількості нейтрофілів як відносної, так, особливо, абсолютної кількості нейтрофілів.

При порівнянні рівня нейтрофіліозу в межах двох груп хворих із дебютом ЦД2 в післяковідний та в передковідний період, було визначено, як видно з табл. 2 збільшення кількості нейтрофілів у постковіді – як відносної, так, особливо, й абсолютної кількості нейтрофілів. Тобто, було встановлено, що дебюти ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді супроводжуються значним достовірним нейтрофіліозом. Подібні зміни спостерігали у хворих двох груп із дебютами ЦД2 і з боку моноцитів, порівняно з такими у двох групах нормоглікемічних осіб. Моноцитоз був зумовлений, як видно з табл. 2 значним збільшенням кількості моноцитів: у постковіді – як відносної, так і абсолютної кількості моноцитів та в передковіді менш значним підвищенням як відносної, так і абсолютної кількості моноцитів. Підвищення моноцитів спостерігали і в межах груп обстежених нормоглікемічних людей в пост- та доковідному періоді, як відносної кількості, так і абсолютної їхньої кількості. При порівнянні рівня моноцитозу в межах двох груп хворих із дебютом ЦД2 в пост- та доковідний час, було визначено, як видно з табл. 2 збільшен-

ня кількості моноцитів: у постковіді – як відносної, так, особливо, і абсолютної кількості моноцитів. Таким чином, було встановлено, що дебюти ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді супроводжуються значним підвищенням рівня моноцитів. При дослідженні рівня лімфоцитів у двох групах хворих із дебютом ЦД2, порівняно з такими у двох групах нормоглікемічних людей,

було виявлено, як видно з табл. 2, значне зменшення кількості лімфоцитів: у постковіді – як відносної, так, особливо, і абсолютної кількості лімфоцитів та в передковіді менш значним зниженням відносної їх кількості. При порівнянні рівня лімфоцитопенії в межах двох груп хворих із дебютом ЦД2 в пост- та доковідний період, було визначено, як видно з табл. 2, максимальне

Таблиця 1. Клініко-лабораторні показники загальної кількості хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ в до- та постковіді та здорових нормоглікемічних осіб із різним ІМТ в доковіді та після перенесеного коронавірусного захворювання

Table 1. Clinical and laboratory parameters of the total number of patients with newly diagnosed T2D with different BMI in pre- and post-covid period and healthy normoglycemic people with different BMI in pre- and postcovid

Клініко-лабораторні показники Clinical and laboratory parameters	Нормоглікемічні особи з різним ІМТ Normoglycemic people with different BMI n-181			Хворі з дебютом ЦД2 з різним ІМТ Patients with the debut of T2D with different BMI n-192				
			P1			P2	P3	P4
	Після ковіду After covid n- 93	Без ковіду Without covid n-88		Після ковіду After covid n- 98	Без ковіду Without covid n-94			
Вік, роки Age, years	52 (42-71)	51 (40-67)	>0,05	54 (44-73)	53 (41-72)	>0,05	>0,05	>0,05
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	24,93±0,58	24,13±0,12	>0,05	30,89±0,16	30,43±0,27	>0,05	<0,05	<0,05
HbA1c, %	5,34±0,07	5,23±0,06	>0,05	8,2±0,06	7,89±0,03	>0,05	<0,05	<0,05
САТ, мм рт. ст. SBP, mm Hg	128,34±2,73	127,54±1,67	>0,05	148,16±2,85	145,43±1,12	>0,05	<0,05	<0,05
Холестерин, ммоль/л Cholesterol, mmol/l	4,90 (4,50 -5,20)	4,40 (4,00 -4,90)	>0,05	5,68 (4,10-5,72)	5,30 (4,79 5,80)	>0,05	<0,05	<0,05
Тригліцериди, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,30 (1,10 -2,26)	1,15 (1,10-2,26)	>0,05	2,34 (1,14-3,30)	2,16 (1,12-3,30)	>0,05	<0,05	<0,05
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л Low-density lipoproteins, mmol/l	2,4 (0,7 - 3,0)	2,95 (0,90 - 3,0)	>0,05	3,12 (0,84-3,32)	3,09 (0,86-3,40)	>0,05	<0,05	<0,05
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л High-density lipoproteins, mmol/l	1,45 (1,30 – 1,60)	1,80 (1,68-1,95)	>0,05	1,12 (0,84-1,55)	1,34 (0,85-1,57)	>0,05	<0,05	<0,05

Примітка. P1 – між групами нормоглікемічних осіб у постковіді та доковіді; P2 – між хворими з дебютом ЦД2 в постковіді та доковіді; P3 – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 в постковіді; P4 – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 в доковіді.

Note. P1 – between a group of normoglycemic people in post-covid and pre-covid periods; P2 – between patients with the debut of T2D in post-covid and pre-covid periods; P3 – between normoglycemic individuals and patients with the debut of T2DM in post-covid period; P4 – between normoglycemic individuals and patients with the debut of T2D in the precovid period.

Огляди

зменшення кількості лімфоцитів у постковіді – як відносної, так і абсолютної їхньої кількості. Спираючись на отримані в нашому дослідженні дані, було виявлено, що дебюти ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді супроводжуються значною лімфоцитопенією, що зумовлена одночасним імуносупресивним двобічним впливом як ковіду, з одного боку, так і дебютом ЦД2 з іншого, на відміну від хворих із дебютами ЦД2

з різними ІМТ в доковідний період, в яких має місце тільки вплив запалення низького ступеня, що є характерним для всього класичного загалу дебютів ЦД2. Відносна та абсолютна кількість базофілів і еозинофілів у хворих на ЦД2, як видно з табл. 2, наближена до значень, притаманних здоровим нормоглікемічним особам.

При дослідженні показника системного запалення ВНЛ, що є базовою характеристикою

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

Table 2. The total number of leukocytes, leukocyte composition and NLR index in patients with newly diagnosed T2D with different BMI in pre- and post-covid and healthy normoglycemic people with different BMI in pre- and postcovid patients (M±m)

Лейкоцитарний склад Leukocyte composition	Нормоглікемічні особи з різним ІМТ Normoglycemic people with different BMI n-181		P1	Хворі з дебютом ЦД2 з різним ІМТ Patients with T2D debute with different BMI n-192		P2	P3	P4
	Після ковіду Post-covid n-93	Без ковіду Without covid n-88		Після ковіду Post-covid n-98	Без ковіду Without covid n-94			
	Лейкоцити, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	8,36±0,13		6,16±0,27	<0,001			
Нейтрофіли, % Neutrophils, %	66,33±1,02	58,37±1,12	<0,001	70,82±0,79	62,44±1,35	<0,001	<0,001	<0,05
Нейтрофіли, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /l	5,54±0,17	3,56±0,16	<0,001	7,20±0,12	4,20±0,16	<0,001	<0,05	<0,001
Еозинофіли, % Eosinophils, %	1,06±0,13	2,01±0,25	<0,001	1,46±0,16	1,75±0,12	<0,001	<0,001	>0,05
Еозинофіли, 10 ⁹ /л Eosinophils, 10 ⁹ /l	0,34±0,01	0,18±0,01	<0,001	0,15±0,03	0,17±0,01	<0,001	<0,001	>0,05
Базофіли, % Basophils, %	0,18±0,05	0,29±0,03	<0,05	0,32±0,09	0,43±0,09	<0,05	<0,05	<0,05
Базофіли, 10 ⁹ /л Basophils, 10 ⁹ /l	0,01±0,00	0,02±0,01	>0,05	0,03±0,01	0,03±0,01	>0,05	<0,05	<0,05
Моноцити, % Monocytes, %	9,27±0,18	7,36±0,39	<0,001	10,70±0,28	9,26±0,21	<0,001	<0,001	<0,001
Моноцити, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /l	0,77±0,03	0,45±0,05	<0,001	1,06±0,02	0,68±0,02	<0,001	<0,001	<0,001
Лімфоцити, % Lymphocytes, %	21,89±1,17	31,09±1,13	<0,001	16,70±0,64	26,78±0,63	<0,001	<0,001	<0,001
Лімфоцити, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /l	1,83±0,03	1,92±0,09	>0,05	1,69±0,08	1,94±0,06	<0,05	<0,05	<0,05
Індекс ВНЛ Index NLR	3,03±0,15	1,85±0,12	<0,001	4,42±0,17	2,33±0,10	<0,001	<0,001	<0,05

Примітка. P1 – між групами нормоглікемічних осіб у постковіді та доковіді; P2 – між хворими з дебютом ЦД2 в постковіді та доковіді; P3 – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 в постковіді; P4 – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 в доковіді.

Note. P1 – between groups of normoglycemic people in post- and pre-covid periods; P2 – between patients with the debut of T2D in post- and pre-covid periods; P3 – between normoglycemic individuals and patients with the debut of T2D in post-covid period; P4 – between normoglycemic individuals and patients with the debut of T2D in the precovid period.

низько інтенсивного хронічного запалення, яке є тлом ЦД2, встановлено збільшення індексу ВНЛ у двох групах хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ, порівняно з такими у двох групах нормоглікемічних людей із різним ІМТ: у постковіді – $4,42 \pm 0,17$ проти $2,88 \pm 0,15$, $p < 0,001$) та в передковіді менш значним підвищенням значення ВНЛ – $2,33 \pm 0,09$ проти $1,94 \pm 0,12$, $p < 0,05$), що характеризує підвищення індексу запалення, яке відбувається у хворих із дебютами ЦД2 на тлі системних запальних змін у постковіді. При порівнянні значень показника ВНЛ у межах двох груп хворих із дебютом ЦД2 в пост- та доковідний період, було визначено, як видно з табл. 2 майже дворазове збільшення показника ВНЛ в постковіді – $4,42 \pm 0,17$ проти $2,33 \pm 0,09$, $p < 0,001$. Тобто, дебюти ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді супроводжуються значним підвищенням показника ВНЛ, що характеризує максимальне підвищення рівня системного запалення у хворих із дебютами ЦД2 після перенесеного коронавірусного захворювання, що знаходить солідарний зворотний зв'язок із результатами останніх досліджень [14]. Таким чином, у результаті виконаних досліджень встановлено, що для хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді порівняно з хворими із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ в передковіді характерні вірогідні значний лейкоцитоз (підвищення загальної кількості лейкоцитів майже в 1,5 рази, $p < 0,001$), нейтрофіліоз (підвищення абсолютної кількості нейтрофілів майже в 2 рази, $p < 0,001$), моноцитоз (підвищення абсолютної кількості моноцитів майже в 2 рази, $p < 0,001$), лімфоцитопенія (зменшення відносної кількості лімфоцитів майже в 2 рази, $p < 0,001$) та підвищення індексу запалення ВНЛ більше ніж в 2 рази ($p < 0,001$), що свідчить про сумарне підвищення рівня системного запалення у хворих із дебютами ЦД2 після перенесеного коронавірусного захворювання.

При виконанні подальшого дослідження двох груп хворих із дебютами ЦД2 та двох груп нормоглікемічних осіб в до- та постковіді з наступним розподілом на підгрупи: із нормальною масою тіла – ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та надлишковою масою тіла/ожирінням – ІМТ $\geq 25,0$ кг/м², були виявлені ще більш значні зміни в показниках лейкоцитозу, нейтрофіліозу та моноцитозу (табл. 3).

Результати дослідження продемонстрували, що хворим із вперше виявленим ЦД2 з ІМТ

$\geq 25,0$ кг/м² доковідного періоду притаманний більш значний лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз і підвищення індексу ВНЛ порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 з $\leq 24,9$ кг/м² в доковіді, що узгоджується з даними інших авторів [15]. Ще вищі рівні лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу, індексу ВНЛ та суттєве зниження рівня лімфоцитів встановлені в групі хворих із дебютом ЦД2 з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² після перенесеного ковіду, порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² в постковіді, що також співзвучно з результатами, отриманими в деяких дослідженнях [6]. Менш значущі рівні лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу, індексу ВНЛ та менш суттєве зниження рівня лімфоцитів, що були виявлені в межах груп нормоглікемічних осіб з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² та з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² після перенесеного ковіду та між групами нормоглікемічних осіб з ІМТ $\leq 25,0$ кг/м² та з ІМТ $< 24,9$ кг/м² після перенесеного ковіду порівняно з аналогічною групою нормоглікемічних людей у доковіді. Максимально високі лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз, значення індексу ВНЛ та значна лімфоцитопенія відзначалися в групі хворих із дебютом ЦД2 з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² в постковідний період порівняно з групою хворих із вперше виявленим ЦД2 з ІМТ $> 25,0$ кг/м² в доковідний час, що також узгоджується з даними публікацій [16]. Тобто у хворих із дебютом ЦД2 з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² в постковіді найбільш яскраво відбиваються зміни в лейкоцитарному складі залежно від значень ІМТ, які є результатом сумарного впливу, з одного боку, системних порушень, що відбуваються в ковіді та зберігаються в постковіді, з іншого – нашарування низько інтенсивного хронічного запалення при дебюті ЦД2 – у постковіді. Подібна залежність лейкоцитарного складу ПК від значень ІМТ була виявлена і в нормоглікемічних осіб, проте вона була менш значущою. За результатами дослідження, що представлені в табл. 3 у нормоглікемічних осіб з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² в постковіді визначали найбільш значне вірогідне підвищення загальної кількості лейкоцитів за рахунок вірогідного збільшення абсолютної кількості нейтрофілів, моноцитів та індексу ВНЛ порівняно як з нормоглікемічними особами з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² в постковіді, так і з нормоглікемічними особами з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² в передковіді, що свідчить про системний запальний вплив надлишкової маси тіла/ожиріння в постковідному періоді.

Огляди

Таблиця 3. Загальна кількість лейкоцитів, лейкоцитарний склад ПК і індекс запалення ВНЛ у хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ (ІМТ <25 кг/м² та ІМТ >25 кг/м²) та в нормоглікемічних осіб із різним ІМТ (ІМТ <25 кг/м² і ІМТ >25 кг/м²) до- та після ковіду (M±m).

Table 3. The total number of leukocytes, the leukocyte composition of the PC and the inflammatory index of the NLR in patients with newly diagnosed T2D with different BMI (BMI <25 kg/m² and BMI >25 kg/m²) and in normoglycemic individuals with different BMI (BMI <25 kg/m² and BMI >25 kg/m²) before and after Covid (M±m)

№	Лейкоцитарний склад Leukocyte composition	Нормоглікемічні особи та хворі з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в доковіді Normoglycemic individuals and patients with the debut of T2D with different BMI in pre-covid							
		Нормоглікемічні особи з ІМТ ≤24,9 кг/м ² Normoglycemic people with BMI ≤24.9 kg/m ² n-21	Нормоглікемічні особи з ІМТ ≥ 25,0 кг/м ² Normoglycemic people with BMI ≥25.0 kg/m ² n-67	P1	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≤24,9 кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≤24.9 kg/m ² n-25	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≥ 25,0 кг/м ² Patients with the onset of T2DM with BMI ≥25.0 kg/m ² n-69	P2	P3	P4
1.	Лейкоцити, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	5,25±0,34	6,94±0,15	<0,001	5,98±0,12	7,76±0,27	<0,001	<0,05	<0,05
2.	Нейтрофіли, % Neutrophils, %	57,69±1,16	59,08±1,13	<0,001	60,86±1,12	62,98±0,15	<0,05	<0,001	<0,001
3.	Нейтрофіли, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /l	3,03±0,16	4,10±0,25	<0,001	3,64±0,12	4,51±0,18	<0,001	<0,001	<0,05
4.	Еозинофіли, % Eosinophils, %	3,43±0,67	2,73±0,21	<0,001	1,71±0,17	2,93±0,19	<0,001	<0,001	<0,05
5.	Еозинофіли, 10 ⁹ /л Eosinophils, 10 ⁹ /l	0,18±0,01	0,19±0,03	>0,05	0,11±0,01	0,21±0,02	<0,05	>0,05	>0,05
6.	Базофіли, % Basophils, %	0,18±0,07	0,29±0,07	<0,001	0,62±0,23	0,80±0,07	>0,05	<0,001	<0,001
7.	Базофіли, 10 ⁹ /л Basophils, 10 ⁹ /l	0,01±0	0,02±0,01	>0,05	0,04±0,02	0,06±0,01	>0,05	>0,05	>0,05
8.	Моноцити, % Monocytes, %	6,81±0,12	7,91±0,15	<0,001	8,86±0,10	9,35±0,15	<0,05	<0,001	<0,001
9.	Моноцити, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /l	0,37±0,03	0,54±0,06	<0,001	0,57±0,04	0,67±0,03	<0,001	<0,001	<0,05
10.	Лімфоцити, % Lymphocytes, %	32,12±1,43	29,24±1,35	<0,001	27,±0,13	24,30±0,51	<0,001	<0,001	<0,001
11.	Лімфоцити, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /l	1,70±0,12	1,96±0,16	<0,001	1,63±0,01	1,74±0,03	<0,001	<0,001	<0,05
12.	Індекс ВНЛ NLR index	1,78±0,13	2,04±0,21	<0,001	2,23±0,14	2,36±0,16	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка. P1 – між нормоглікемічними особами з різним ІМТ в передковіді; P2 – між хворими з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в передковіді; P3 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ <25 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ <25 кг/м² в передковіді; P4 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ >25 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ >25 кг/м² в передковіді.

Note. P1 – between normoglycemic individuals with different BMI in pre-covid; P2 – between patients with the debut of T2D with different BMI in pre-covid; P3 – between patients with the debut of T2D with BMI <25 kg/m² and normoglycemic individuals with BMI <25 kg/m² in pre-covid; P4 – between patients with the debut of T2D with BMI >25 kg/m² and normoglycemic individuals with BMI >25 kg/m² in pre-covid.

Продовження таблиці 3

Continuation of the table 3

№ **Нормоглікемічні особи та хворі з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді**
Normoglycemic individuals and patients with debut of T2D with different BMI in post-covid

	Нормоглікемічні особи з ІМТ ≤24,9 кг/м ² Normoglycemic people with BMI ≤24,9 kg/m ² n-23	Нормоглікемічні особи з ІМТ ≥ 25,0 кг/м ² Normoglycemic people with BMI ≥ 25.0 kg/m ² n-70	P5	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≤25,5 кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≤25.5 kg/m ² n-22	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≥ 25,0 кг/м ² Patients with the onset of T2DM with BMI ≥ 25.0 kg/m ² n-76	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12
1.	7,99±0,25	8,73±0,39	<0,05	9,50±0,16	10,71±0,12	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
2.	63,82±1,12	68,84±1,15	<0,001	69,04±1,13	71,50±1,34	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
3.	5,10±0,15	6,01±0,09	<0,001	7,01±0,10	8,21±0,19	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
4.	2,20±0,56	2,06±0,35	>0,05	2,11±0,34	1,07±0,19	<0,001	>0,05	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001
5.	0,17 ±0,05	0,18±0,03	<0,05	0,21±0,03	0,12±0,02	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05
6.	0,21±0,07	0,12±0,07	<0,05	0,95±0,23	0,30±0,07	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,05
7.	0,01±0,01	0,01±0,01	>0,05	0,06±0,02	0,02±0,01	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
8.	8,98±0,12	9,55±0,61	<0,05	9,37±0,13	10,98±0,33	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,05
9.	0,71±0,04	0,92±0,06	<0,05	0,67±0,05	0,71±0,03	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,05	<0,05
10.	24,87±1,53	21,19±1,34	<0,05	19,36±0,31	14,61±0,63	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
11.	1,88±0,12	1,85±0,16	>0,05	1,84±0,05	1,64±0,07	<0,05	<0,05	<0,001	<0,05	>0,05	<0,001	<0,001
12.	2,71±0,13	3,30±0,08	<0,05	3,94±0,14	5,01±0,10	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка. P5 – між нормоглікемічними особами з різним ІМТ в постковіді; P6 – між хворими з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді; P7 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ <25 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ <25 кг/м² в постковіді; P8 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ >25 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ >25 кг/м² в постковіді; P9 – між нормоглікемічними людьми з різним ІМТ в постковіді та передковіді; P10 – між хворими з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді та передковіді; P11 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ <25 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ <25 кг/м² в постковіді та передковіді; P12 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ >25 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ >25 кг/м² в постковіді та передковіді.

Note. P5 – between normoglycemic individuals with different BMI in post-covid; P6 – between patients with the debut of T2D with different BMI in post-covid; P7 – between patients with the debut of T2D with BMI <25 kg/m² and normoglycemic individuals with BMI <25 kg/m² in post-covid; P8 – between patients with the debut of T2D with BMI > 25 kg/m² and normoglycemic individuals with BMI >25 kg/m² in post-covid; P9 – between normoglycemic individuals with different BMI in post- and precovid; P10 – between patients with the debut of T2D with different BMI in post- and precovid; P11 – between patients with the debut of T2D with a BMI <25 kg/m² and normoglycemic individuals with a BMI <25 kg/m² in post- and precovid; P12 – between patients with the debut of T2D with a BMI >25 kg/m² and normoglycemic individuals with a BMI >25 kg/m² in post- and pre-covid.

Огляди

Таблиця 4. Загальна кількість лейкоцитів, лейкоцитарний склад ПК і індекс запалення ВНЛ у хворих із вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ до ковіду та після ковіду ($M \pm m$)

Table 4. The total number of leukocytes, the leukocyte composition of PC and the index of inflammation NLR in patients with newly diagnosed T2D with different BMI before and after Covid ($M \pm m$)

№	Лейкоцитарний склад Leukocyte composition	Хворі з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в доковіді Patients with the debut of T2D in pre-covid period with different BMI							
		Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≤ 24.9 kg/m ² n-25	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м ² до $\leq 29,9$ кг/м ² Patients with the debut of T2D with a BMI of 25.0 kg/m ² to ≤ 29.9 kg/m ² n-23	P1	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ $\geq 30,0$ кг/м ² до $\leq 34,9$ кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≥ 30.0 kg/m ² to ≤ 34.9 kg/m ² n-25	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ $\geq 35,0$ кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≥ 35.0 kg/m ² n-21	P2	P3	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≤ 24.9 kg/m ² n-22
1.	Лейкоцити, 10 ⁹ /л Leukocytes, 10 ⁹ /l	5,98±0,16	6,34±0,18	<0,05	7,98±0,14	8,97±0,33	<0,001	<0,001	9,50±0,16
2.	Нейтрофіли, % Neutrophils, %	60,86±1,09	59,77±1,13	>0,05	61,40±1,03	66,15±1,01	>0,05	<0,001	69,04±1,12
3.	Нейтрофіли, 10 ⁹ /л Neutrophils, 10 ⁹ /l	3,64±0,12	3,79±0,15	>0,05	4,90±0,13	5,93±0,27	<0,001	<0,001	7,01±0,10
4.	Еозинофіли, % Eosinophils, %	1,83±0,17	2,52±0,12	<0,05	1,75±0,29	1,89±0,13	>0,05	>0,05	2,11±0,34
5.	Еозинофіли, 10 ⁹ /л Eosinophils, 10 ⁹ /l	0,11±0,01	0,16±0,02	>0,05	0,14±0,03	0,17±0,05	>0,05	>0,05	0,21 ±0,05
6.	Базофіли, % Basophils, %	0,62±0,23	0,41±0,12	>0,05	0,16±0,09	0,23±0,12	>0,05	>0,05	0,63±0,23
7.	Базофіли, 10 ⁹ /л Basophils, 10 ⁹ /l	0,04±0,02	0,03±0,01	>0,05	0,01±0,01	0,02±0,01	>0,05	>0,05	0,01±0,01
8.	Моноцити, % Monocytes, %	8,86±0,10	8,99±0,44	>0,05	9,46±0,63	10,97±0,34	<0,05	<0,05	9,37±0,34
9.	Моноцити, 10 ⁹ /л Monocytes, 10 ⁹ /l	0,57±0,04	0,62±0,03	>0,05	0,75±0,06	0,98±0,08	<0,001	<0,001	0,89±0,05
10.	Лімфоцити, % Lymphocytes, %	27,25±0,13	28,54±1,35	>0,05	27,18±1,19	24,17±1,62	<0,05	<0,001	19,36±0,31
11.	Лімфоцити, 10 ⁹ /л Lymphocytes, 10 ⁹ /l	1,63±0,07	1,81±0,1	>0,05	2,16±0,14	2,16±0,19	>0,05	>0,05	1,84±0,05
12.	Індекс ВНЛ NLR index	2,23±0,14	2,09±0,15	>0,05	2,27±0,16	2,74±0,25	>0,05	<0,05	3,94±0,08

Примітка. P1 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ $< 24,9$ кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 з $\geq 25,0$ кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² в доковіді; P2 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ з $25,0$ кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ $30,0$ кг/м² до $\leq 34,9$ кг/м² в доковіді; P3 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ $30,0$ кг/м² до $\leq 34,9$ кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ до $\geq 35,0$ кг/м² в доковіді.

Note. P1 – between patients with the debut of T2D with BMI < 24.9 kg/m² and patients with the onset of T2DM with ≥ 25.0 kg/m² to ≤ 29.9 kg/m² in pre-covid; P2 – between patients with the debut of T2D with BMI with 25.0 kg/m² to ≤ 29.9 kg/m² and patients with the onset of T2DM with BMI 30.0 kg/m² to ≤ 34.9 kg/m² in pre-covid; P3 – between patients with the debut of T2D with BMI 30.0 kg/m² to ≤ 34.9 kg/m² and patients with the onset of T2DM with BMI to ≥ 35.0 kg/m² in pre-covid.

Продовження таблиці 4

Continuation of the table 4

№	Хворі з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді Patients with the debut of T2D in post-covid period with different BMI									
	Хворі з ЦД2 з ІМТ ≥25,0 кг/м ² – ≤29,9 кг/м ² Patients with T2D with BMI ≥ 25.0 kg/m ² – ≤29.9 kg/m ² n-27	P4	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≥30,0 кг/м ² – ≤34,9 кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≥30.0 kg/m ² – ≤34.9 kg/m ² n-26	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ ≥35,0 кг/м ² Patients with the debut of T2D with BMI ≥35.0 kg/m ² n-23	P5	P6	P7	P8	P9	P10
1.	10,15±0,10	<0,05	10,76±0,13	11,21±0,15	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
2.	69,71±0,70	>0,05	71,55±1,12	73,24±0,34	>0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
3.	7,25±0,12	<0,05	7,70±0,16	8,21±0,19	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
4.	1,52±0,31	>0,05	1,57±0,29	1,07±0,19	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	<0,001
5.	0,16±0,03	<0,05	0,13±0,03	0,12±0,02	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
6.	0,55±0,12	>0,05	0,52±0,09	0,34±0,07	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
7.	0,02±0,01	>0,05	0,01±0,01	0,02±0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
8.	9,98±0,14	>0,05	10,36±0,13	10,98±0,33	<0,001	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05
9.	1,01±0,03	<0,05	1,08±0,03	10,27±0,03	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
10.	17,57±1,35	<0,05	15,34±1,19	14,61±0,63	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
11.	1,73±0,10	>0,05	1,65±0,04	1,64±0,07	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001	<0,001
12.	4,08±0,05	<0,05	4,66±0,09	5,01±0,10	<0,05	<0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001

Примітка. P4 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ <24,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 з ≥25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² в постковіді; P5 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ з 25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ 30,0 кг/м² до ≤34,9 кг/м² в постковіді; P6 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ 30,0 кг/м² до ≤34,9 кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ до ≥35,0 кг/м² в постковіді; P7 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ <24,9 кг/м² в постковіді та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ <24,9 кг/м² в доковіді; P8 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ з 25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² в постковіді та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ з 25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² в доковіді; P9 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ 30,0 кг/м² до ≤34,9 кг/м² в постковіді та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ 30,0 кг/м² до ≤34,9 кг/м² в доковіді; P10 – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ >35 кг/м² в постковіді та хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ >35 кг/м² в доковіді.

Note. P4 – between patients with the onset of T2DM with BMI <24.9 kg/m² and patients with the onset of T2DM with ≥25.0 kg/m² to ≤29.9 kg/m² in post-covid; P5 – between patients with the onset of T2DM with a BMI of 25.0 kg/m² to ≤29.9 kg/m² and patients with the onset of T2DM with a BMI of 30.0 kg/m² to ≤34.9 kg/m² in the post-covid; P6 – between patients with the onset of T2DM with a BMI of 30.0 kg/m² to ≤34.9 kg/m² and patients with the onset of T2DM with BMI to ≥35.0 kg/m² in post-covid; P7 – between patients with the onset of T2DM with BMI <24.9 kg/m² post-covid and patients with the onset of T2DM with BMI <24.9 kg/m² before Covid-19; P8 – between patients with the onset of T2DM with BMI from 25.0 kg/m² to ≤29.9 kg/m² in post-covid; and patients with the onset of T2DM with BMI from 25.0 kg/m² to ≤29.9 kg/m² in dokovidi; P9 – between patients with the onset of T2DM with a BMI of 30.0 kg/m² to ≤34.9 kg/m² in the postcovid and patients with the onset of T2DM with a BMI of 30.0 kg/m² to ≤34.9 kg/m² in the post-covid; P10 – between patients with the onset of T2DM with BMI >35 kg/m² in post-covid and patients with the onset of T2DM with BMI >35 kg/m² in pre-covid.

Огляди

Для виконання наступного етапу досліджень із метою точнішого з'ясування можливого впливу значень показників ІМТ у хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді на ступені змін у лейкоцитарному складі крові, групи хворих із дебютом ЦД2 в до- та постковіді були поділені на чотири підгруп: 1) із нормальним ІМТ ($\leq 24,9$ кг/м²); 2) ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м²; 3) ІМТ від 30 до 34,9 кг/м²; 4) ІМТ вище 35,0 кг/м². На підставі отриманих результатів дослідження (**табл. 4**) встановлено, що прогресуючі, залежно від значень ІМТ, лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз, лімфоцитопенія та підвищення індексу ВНЛ були характерні для всієї когорти хворих із дебютом ЦД2 в постковіді порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 в доковіді, у яких лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз та підвищення індексу ВНЛ спостерігали лише у хворих із вперше виявленим ЦД2 з ІМТ $>30,0$ кг/м², а вірогідна відносна лімфоцитопенія була притаманна тільки хворим із дебютом ЦД2 в доковіді з ІМТ $>35,0$ кг/м² [16].

Подібні зміни лейкоцитарного складу, що були виявлені у хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковіді, але менш значні, спостерігали й у нормоглікемічних осіб із різним ІМТ в постковіді та були зовсім відсутні в нормоглікемічних осіб із різним ІМТ в доковіді, що свідчить про ключове значення зміненого постковідного стану імунітету в патогенезі дебюту ЦД2 у хворих із різним ІМТ після перенесеного коронавірусного захворювання, що співзвучно з концептуальними даними останніх досліджень [13].

Висновки

Зміни в лейкоцитарному складі, а саме рівень лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу, лімфоцитопенії та значень індексу ВНЛ у хворих із дебютом ЦД2 залежать не тільки від значень ІМТ, але й зумовлені системним запальним станом постковідного тла, що підсилює хронічне запалення низького ступеня, яке становить патогенетичний базис дебюту ЦД2. Виявлені нами зміни в лейкоцитарному складі у хворих із дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді пояснюють двосторонній зв'язок між ЦД2 і коронавірусним захворюванням та зумовлюють стратегічний вибір подальшої патогенетичної терапії цієї категорії хворих.

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. Epub 2021 Dec 6. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Oct;204:110945. doi: 10.1016/j.diabres.2023.110945.
- Rey-Reñones C, Martínez-Torres S, Martín-Luján FM, Pericas C, Redondo A, Vilaplana-Carnerero C, et al. Type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A narrative review. *Biomedicines.* 2022 Aug 26;10(9):2089. doi: 10.3390/biomedicines10092089.
- Цимбалюк ВІ, Тронько МД, Попова ВВ, Ковзун ОІ, Орленко ВЛ, Пушкарьов ВМ. та ін. COVID-19 та ендокринна система: монографія. Біла Церква: Час Змін Інформ, 2023. 556 с. (Tsymbalyuk VI, Tronko MD, Popova VV, Kovzun OI, Orlenko VL, Pushkarov VI, Tronko MD, Popova VV, Kovzun OI, Orlenko VL, Pushkarov VM, et al. COVID-19 and the endocrine system: monograph. Bila Tserkva: Chas Zmin Inform, 2023. 556 p.)
- Chan AS, Rout A. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios in COVID-19. *J Clin Med Res.* 2020 Jul;12(7):448-53. doi: 10.14740/jocmr4240.
- Luo P, Huang Y, Xu T, Ji Y, Yu N, He L. Relationship between hypericemia and neutrophil-to-lymphocyte ratio in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(10):10833-8.
- Marques-Vidal P, Schmid R, Bochud M, Bastardot F, von Känel R, Paccaud F, et al. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes the CoLaus study. *PLoS One.* 2012;7(12):e51768. doi: 10.1371/journal.pone.0051768.
- Berliner S, Rogowski O, Rotstein R, Fusman R, Shapira I, Bornstein NM, et al. Activated polymorphonuclear leukocytes and monocytes in the peripheral blood of patients with ischemic heart and brain conditions correspond to the presence of multiple risk factors for atherothrombosis. *Cardiology.* 2000;94(1):19-25. doi: 10.1159/000007041.
- Shurtz-Swirski R, Sela S, Herskovits AT, Shasha SM, Shapiro G, Nasser L, Kristal B. Involvement of peripheral polymorphonuclear leukocytes in oxidative stress and inflammation in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2001 Jan;24(1):104-10. doi: 10.2337/diacare.24.1.104.
- Moursy EY, Megallaa MH, Mouftah RF, Ahmed SM. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and microvascular complications in Egyptian patients with type 2 diabetes. *Am J Intern Med.* 2015, 3(6): 250-5. doi: 10.11648/j.ajim.20150306.16.
- Akin S, Aydin Z, Yilmaz G, Aliustaoglu M, Keskin O. Evaluation of the relationship between glycaemic regulation parameters and neutrophil-to-lymphocyte ratio in type 2 diabetic patients EMJ Diabet. 2019;7[1]:91-6. doi/10.33590/emjdiabet/10311581.
- Sefil F, Ulutas KT, Dokuyucu R, Sumbul AT, Yengil E, Yagiz AE, et al. Investigation of neutrophil lymphocyte ratio and blood glucose regulation in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res.* 2014 Apr;42(2):581-8. doi: 10.1177/0300060513516944.
- Jasti N, Mn LR, Pothireddy NK, Sankepalli MR, Jagathkar GM, Pratap Singh U. Changes and rate of change in neutrophil-lymphocyte ratio (Δ NLR) as an early prognostic marker for the severity of outcomes in patients With COVID-19 and its applicability in other viral and bacterial diseases. *Cureus.* 2023 Jul 12;15(7):e41774. doi: 10.7759/cureus.41774.
- Tay MZ, Poh CM, Rinnia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020 Jun;20(6):363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020 Mar 28;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, Loretelli C, Rossi A, Pastore I, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab.* 2021 Jun;3(6):774-785. doi: 10.1038/s42255-021-00407-6.
- Wang Z, Aguilar EG, Luna C, Khuat LT, Le CT, et al. Paradoxical effects of obesity on T cell function during tumor progression and PD-1 checkpoint blockade. *Nat Med.* 2019 Jan;25(1):141-151. doi: 10.1038/s41591-018-0221-5.

Список скорочень

ВНЛ – відношення абсолютної кількості нейтрофілів до абсолютної кількості лімфоцитів

ІМТ – індекс маси тіла

ЦД – цукровий діабет

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

ПК – периферична кров

Leukocyte blood composition and inflammation index of the NLR (ratio of neutrophils to lymphocytes) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes with different body mass index against the background of post-Covid

V.V. Popova, N.V. Hetman, Ya.I. Labanets, H.V.

Kulikovska, O.V. Furmanova

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

Abstract. The coronavirus disease pandemic had a global impact on the health of people throughout the world, including the endocrine system, causing a significant disruption effect through unprecedented increase in mortality and morbidity. Among endocrine diseases, one of the most widespread is diabetes mellitus (DM). The global dramatic increase in the incidence of diabetes in the world today has become a non-infectious pandemic. The data obtained so far confirm that at the debut of T2D in post-Covid, there are significant disorders of innate and adaptive immunity, which dictates the need for urgent study and in-depth fundamental understanding of the general pathophysiology and clinical, and immunological patterns of post-Covid pathogenesis in patients with T2D debuts with different body mass index (BMI), which potentially determines the choice of a therapeutic strategy in this category of patients. Despite the large number of publications devoted to the combination of COVID-19 and T2D, these studies were mostly performed in T2D patients with different disease duration. At the same time, published data on the leukocyte composition, the inflammation index NLR (the ratio of the absolute number of neutrophils to the absolute number of lymphocytes) in the PC in patients with the debut of T2D in the post-Covid period are extremely limited and contradictory. There is almost no information on the relationship between systemic inflammation markers and BMI indicators in patients with newly diagnosed T2D in the post-Covid period. Thus, the main **aim** of the work was to study the total number of leukocytes, the leukocyte composition of PC and the index of inflammation of the NLR in patients with newly diagnosed T2D with different BMI against the background of the fall ill with covid. **Results.** The study involved 98 patients with T2D debut within 3 months after the previous coronavirus disease, with different BMI, and 94 patients with T2D debut with different BMI with the manifestation of the disease in the pre-pandemic period. The comparison groups consisted of 93 normoglycemic people after the previous coronavirus disease with different BMI and 88 normoglycemic people with different BMI without a history of covid. It was found that patients

with the debut of T2D with different BMI in post-covid compared to patients with newly diagnosed T2D with different BMI in pre-covid period are characterized by significant leukocytosis (an increase in the total number of leukocytes by almost 1.5 times, $p < 0.001$), neutrophilosis (an increase in absolute number of neutrophils by almost 2 times, $p < 0.001$), monocytosis (an increase in the absolute number of monocytes by almost 2 times, $p < 0.001$), lymphocytopenia (a decrease in the relative number of lymphocytes by almost 2 times, $p < 0.001$) and an increase in the inflammation index of the NLR by more than 2 times ($p < 0.001$), which indicates a cumulative increase in the level of systemic inflammation in patients with T2D debut after coronavirus disease. In order to more accurately determine the effect of BMI values in patients with T2D debut with different BMI in the post-covid period on the degree of changes in the leukocyte composition of the blood, the groups of patients with the debut of T2D in the pre- and post-Covid periods were divided into four subgroups depending on the BMI values: 1) with a normal BMI ($< 25.5 \text{ kg/m}^2$); 2) BMI from 25.5 to 29.9 kg/m^2 ; 3) BMI from 30 to 34.5 kg/m^2 ; 4) BMI $> 35.0 \text{ kg/m}^2$. It was established that progressive, depending on the BMI values, leukocytosis, neutrophilosis, monocytosis, lymphocytopenia and increase in the NLR index were characteristic of the entire cohort of patients with the debut of T2D in post-covid compared to patients with the newly diagnosed T2D in pre-covid, in whom leukocytosis, neutrophilosis, monocytosis and an increase in the NLR index were observed only in patients with newly diagnosed T2D with a BMI $> 30.0 \text{ kg/m}^2$, and relative lymphocytopenia ($p < 0.001$) was characteristic only in patients with T2D in the pre-Covid period with a BMI $> 35.0 \text{ kg/m}^2$. Similar changes in leukocyte composition, which were found in patients with T2D debut with different BMI in post-covid, but less significant, were also observed in normoglycemic people with different BMI in post-covid and were completely absent in normoglycemic people with different BMI in pre-covid, which indicates the key importance of altered post-coronavirus state of immunity in the pathogenesis of T2D debut in patients with different BMI after coronavirus disease. **Conclusions.** Changes in the leukocyte composition, namely the level of leukocytosis, neutrophilosis, monocytosis, lymphocytopenia and the values of the NLR index in patients with T2D debut depend not only on BMI values, but are also due to the systemic inflammatory state of the post-covide background, which strengthens the basis for T2D debut. The changes in the leukocyte composition that we identified in patients with T2D debut with different BMI in the post-covid period explain the two-way relationship between T2D and the coronavirus disease and determine the strategic choice of further pathogenetic therapy for this category of patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, coronavirus disease, body mass index, immunity, leukocyte composition of the blood, ratio of neutrophils to lymphocytes.

Для цитування: Попова ВВ, Гетьман НВ, Лабанець ЯІ, Куліковська ГВ, Фурманова ОВ. Лейкоцитарний склад крові та індекс запалення ВНЛ (відношення нейтрофілів до лімфоцитів) у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з різним індексом маси тіла на тлі постковіду. Ендокринологія. 2024;29(3):269-282. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.269.

Огляди

Адреса для листування: Попова Вікторія Василівна, popovavv27@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Попова Вікторія Василівна, д-рка мед. наук, завідувачка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Гетьман Наталія Владиславівна, аспірантка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0009-0003-2861-0791; Лабанець Яна Ігорівна, аспірантка відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0009-0002-0729-4200; Куліковська Ганна Володимирівна, молодш. наук. співроб. відділу профілактичної діабетології, ORCID: 0009-0001-1060-0574; Фурманова Ольга Валентинівна, наук. співроб. відділу профілактичної діабетології, головний лікар клініки, ORCID 0000-0002-9414-7761.

Особистий внесок: Попова В.В. – керівництво роботою, редагування статті та переклад резюме; Куліковська Г.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Фурманова О.В. – аналіз літературних джерел, написання, оформлення.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Оптимізувати та впровадити діагностичні, терапевтичні та профілактичні алгоритми надання медичної допомоги хворим із цукровим діабетом на тлі системних стрес-індукованих порушень ендокринної та імунної системи, зумовлених воєнними діями» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0123U100933).

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

Стаття: надійшла до редакції 27.09.2024 р.; перероблена 10.10.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

For citation: Popova VV, Hetman NV, Labanets YaI, Kulikovska HV, Furmanova OV. Leukocyte blood composition and inflammation index of the NLR (the ratio of neutrophils to lymphocytes) in pa-

tients with newly diagnosed type 2 diabetes with different body mass index against the background of post-Covid. *Endokrynologia*. 2024;29(3):269-282. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.269.

Correspondence address: Popova Victoria Vasylivna, popovavv27@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: Popova Viktoriya Vasylivna, Dr Sci. (Medicine), Sciences, Head of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0000-0002-4116-0671; Hetman Nataliya Vladyslavivna, Postgraduate Student of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0009-0003-2861-0791; Labanets Yana Ihorivna, Postgraduate Student of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0009-0002-0729-4200; Kulikovska Hanna Volodymyrivna, Junior Researcher of the Department of Preventive Diabetology, ORCID: 0009-0001-1060-0574; Furmanova Olga Valentynivna, Researcher of the Department of Preventive Diabetology, Chief Physician of the Clinic, ORCID: 0000-0002-9414-7761.

Personal contribution: Popova V.V. — work management, analysis of literature sources, writing, design, editing of the article and abstract translation; Kulikovska H.V., Hetman N.V., Labanets Ya.I., Furmanova O.V. — analysis of literary sources, writing, design.

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

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

Article: received September 27, 2024; revised October 10, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.

DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.283

Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 1)

Н.Я. Кобринська,
В.М. Пушкарьов,
Н.І. Левчук,
О.І. Ковзун,
І.І. Комісаренко,
М.Д. Тронько

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

Резюме. Огляд літератури присвячено маркерам та механізмам утворення метастазів. Акцент робиться на відносно маловивчених процесах – ролі жорсткості пухлини та її оточення, участі в цих процесах асоційованих із пухлиною фібробластів; формування преметастатичних ніш, переходу дисемінованих клітин у сплячий стан та, особливо, механізмів, які провокують вихід метастазів із цього стану, що має суттєве практичне значення. Встановлено, що сайти майбутніх метастазів не є пасивними приймачами ракових клітин, а вибірково й активно модифікуються первинною пухлиною ще до того, як відбулося метастатичне поширення. Пухлини індукують формування мікрооточення у віддалених органах, яке буде сприяти виживанню та росту пухлинних клітин після їх засіву в метастатичні сайти. Підкреслюється важливість визначення факторів, які сприяють формуванню преметастатичних ніш при карциномах щитоподібної залози (ЩЗ). Іноді, замість утворення преметастатичних ніш, які підвищують ефективність метастазування, можуть виникати спеціалізовані мікросередовища, в яких пухлинні клітини виживають у стані спокою. Зараз з'ясовуються клітинні та молекулярні складові ніш, які сприяють спокою дисемінованих клітин. Наведені фактори, які можуть спровокувати вихід дисемінованих пухлинних клітин зі стану спокою. Головна увага приділяється маркерам метастазування ЩЗ – трансформуючому фактору росту бета (transforming growth factor beta, TGF- β), матриксним металопротеазам (matrix metalloproteinases, MMPs), фактору росту фібробластів 19 (fibroblast growth factors 19, FGF19), індукованому гіпоксією фактору 1 α (hypoxia-inducible factors, HIF-1 α), судинному ендотеліальному фактору росту (vascular endothelial growth factor, VEGF), фібронектину, інтегринам, альфа-актину гладких м'язів (α -smooth muscle actin, α -SMA), синдеканам, кіназам сімейства Src, осі CXCL12/CXCR4, маркерам ракових стовбурових клітин та ін. Особливий інтерес викликають маркери, які можна виявити в плазмі крові та методом тонкогілкової біопсії в доопераційний період.

Ключові слова: щитоподібна залоза, карциноми, метастази, маркери метастазування, жорсткість пухлини, преметастатичні ніші, сплячі метастази.

Огляди

Механізми процесу метастазування

Рак викликається низкою факторів, включаючи хімічний канцерогенез, соматичні мутації, епігенетичні зміни та вірусні інфекції. Ознаки раку включають: ухилення від запрограмованої клітинної смерті, нечутливість до сигналів, що пригнічують ріст, безмежний реплікативний потенціал, тривалий ангиогенез, самодостатність щодо сигналів ростових факторів, інвазія тканини та поширення метастазів [1, 2]. Нещодавно були запропоновані ще дві ознаки – ухилення від імунітету хазяїна і дерегуляція клітинної енергетики, а також дві характеристики – нестабільність геному, мутації та запалення, що сприяють розвитку пухлин [1, 2]. Більшість смертей, пов'язаних із раком, відбувається через метастази, а не через первинні пухлини. Ініціація метастатичного каскаду починається в первинній ніші, що пов'язано з епігенетичними модифікаціями та накопиченням мутацій, які сприяють клітинній міграції та метастазам у вторинних нішах.

Солідні пухлини та супутнє їм пухлинне мікрооточення (ПМО) складаються з ракових клітин і елементів стромы, що включають позаклітинний матрикс (ПКМ), базальну мембрану, судинну систему, імунні клітини та фібробласти. Добре охарактеризована зміна мікрооточення всередині первинної ніші – це значне підвищення жорсткості матриксу [3]. ПКМ піддається значному ремоделюванню як раковими клітинами, так і асоційованими з пухлиною фібробластами (ПАФ). Це призводить до відкладення волокнистих білків ПКМ і посилення перехресного зшивання колагену та еластину, чому сприяє лізілоксидаза, і до посилення жорсткості тканини [3]. Підвищена жорсткість пухлини пов'язана з вищою варіативністю геному та мутаційним тягарем пухлини і впливає на ініціацію епітеліально-мезенхімального переходу (epithelial-mesenchymal transition, EMT) та сигналінг інтегринів. Це сприяє розвитку інвазивного фенотипу та посиленню проліферації шляхом регулювання механочутливих факторів транскрипції [4].

Для виживання циркулюючі ракові клітини (ЦРК) повинні здійснити перехід від стану адгезивності до стану суспензії, щоб подолати залежність від прикріплення. Було ідентифіковано чотири гемопоетичні фактори (ikaros family zinc finger 1 (IKZF1), nuclear factor erythroid

(NFE2), B-cell translocation gene 2 (BTG2) та interferon regulatory factor 8 (IRF8)), ектопічна експресія яких у прикріплених клітинах індукує перепрограмування залежності від анкеражу [5]. Це перепрограмування досягається за допомогою aYAP/TEAD-залежного механізму, який призводить до втрати взаємодії клітина-матрикс і стійкості до аноікісу [3].

Для метастазування пухлинним клітинам потрібне набуття низки ознак для дисемінації та колонізації віддалених органів [6]. Успіх цих подій зумовлений клональним відбором, здатністю метастатичних клітин динамічно переходити в різні стани та пристосовувати імунне середовище, залучаючи навколишні імунні та стромальні клітини для підтримки росту й уникнення імунної системи. Метастазування можна розділити на три фази – дисемінація, сплячий стан та колонізація, під час яких ракові клітини проходять послідовні кроки – так званий метастатичний каскад. Спочатку пухлинні клітини з онкогенними мутаціями проникають через базальну мембрану з інтравазацією в кровоносні або лімфатичні судини та екстравазацією у віддалені органи через трансендотеліальну міграцію, руйнування капілярів, міграцію вздовж нейронів або пряме локальне поширення в суміжні простори. ЦРК можуть рухатися як окремі клітини або в мікрокластерах, збагачених раковими стовбуровими клітинами (РСК), вкритих тромбоцитами, нейтрофілами або клітинами стромы, які можуть захистити їх від імунного нагляду. Макростазування походять від ініціюючих метастази клітин, які адаптували своє мікрооточення за допомогою організації регенеративних, ангиогенних та імуносупресивних програм [6].

Преметастатичні ніші. Встановлено, що сайти майбутніх метастазів не є пасивними приймачами ЦРК, а вибірково й активно модифікуються первинною пухлиною ще до дисемінації клітин [7]. Пухлини індукують формування мікрооточення у віддалених органах, яке буде сприяти виживанню та росту ЦРК після їх прибуття в специфічні сайти, які називаються преметастатичними нішами (ПМН). Таким чином, на відміну від метастатичної ніші, яка ініціюється та формується після надходження ЦРК, ПМН є аномальним мікрооточенням, що сприяє росту пухлини, без ракових клітин. Зараз виявили різні фактори, які регулюють поступову еволюцію ПМН, складні молекулярні та клітин-

ні зміни, які в них відбуваються для підтримки майбутніх метастазів. ПМН є результатом комбінованих системних ефектів факторів, що виділяються первинною пухлиною, та позаклітинних везикул (ПКВ), екзосом, які утворюються пухлиною, і визначають послідовність подій у часі під час еволюції ПМН [7].

Екзосоми включають клас малих ПКВ, які утворюються всіма видами клітин. Вони забезпечують зв'язок між пухлинними клітинами та їх мікрооточенням шляхом обміну інформацією через завантаження клітини-реципієнта білками, ліпідами, ДНК, РНК (мРНК, мікроРНК, lncРНК). Екзосоми, що містять генетичний матеріал, білки та ліпіди, відіграють ключову роль у створенні ПМН [2]. Підвищення жорсткості ПМО викликає вивільнення екзосом із пухлинних клітин шляхом активації шляхів Akt і Notch, що стимулює зарядку GTP малої GTP-ази Rab8, яка прискорює вивільнення екзосом [8].

Негерметичність судин є ранньою подією при формуванні ПМН, із наступною заміною місцевих резидентних клітин і рекрутуванням нерезидентних клітин із кісткового мозку (ККМ), а згодом і ЦРК до ПМН [7]. У формуванні ПМН беруть участь і незалежні від пухлини події, такі як наслідки хірургічного втручання, інфекції та старіння, які допомагають створити мікросередовище сприйнятливим для колонізації. Ремодельовання ПКМ є вирішальним для встановлення ПМН. Крім того, у ПМН відбувається дерегуляція імунної системи через наявність запального середовища, індукованого факторами, які виділяються пухлиною, що провокує імносупресію та розлади згортання крові.

Клінічні дані свідчать про існування ПМН у лімфатичних вузлах (ЛВ) пацієнтів із різними карциномами, зокрема й ШЗ. ПМН у ЛВ були ідентифіковані на мишачих моделях метастазів та в пацієнтів із раком ШЗ і показано, що VEGFR1+ мієлоїдні клітини-попередники колонізують ЛВ, праймовані факторами, що секретуються пухлиною, до надходження ЦРК. Також було показано, що лімфангіогенез передуює надходженню ЦРК у майбутні місця метастазування ЛВ [7]. Утворення тромбів і руйнування судин є початковим етапом формування ПМН. Фактори, що виділяються пухлиною, такі як VEGFA і ANGPTL4, підвищують проникність мікросудин, що пов'язано з порушенням контактів між ендотеліальними клітинами

через активацію кінази фокальної адгезії (focal adhesion kinase, FAK).

Локальне зростання кількості хемокінів, таких як CCL2, як пухлинного, так і стромального походження, корелює з рекрутуванням ККМ, які сприяють формуванню ПМН і допомагають екстравазації ЦРК. Накопичення тромбоцитів у преметастатичних сайтах ініціює коагуляцію. Згустки призводять до зменшення напруги зсуву та інтерстиціального потоку, забезпечуючи місце стикування для ЦРК. Паралельно, секретовані пухлиною фактори впливають на кістковий мозок, де активуються популяції ККМ для залучення в ПМН [7].

Еволюція ПМН. Під час формування ПМН ПКМ активно депонується та реконструюється. Накопичення фібронектину (ФН) і зшивання колагену I лізілоксидазою забезпечують платформу для адгезії ККМ. Секреція MMP сприяє руйнуванню судин, деградації ПКМ та майбутній інвазії ЦРК. Молекули адгезії, присутні на пухлинних екзосомах, такі як інтегрини, можуть зв'язуватися з молекулами ПКМ в специфічних ПМН, визначаючи органотропні метастази. TGF- β -залежна експресія білків, таких як періостин, також відіграє важливу роль у розвитку ПМН, підтримуючи інфільтрацію клітин, що ініціюють метастази, через Wnt-сигналінг. Експресія білків S100 викликає запалення і залучення гемопоетичних клітин-попередників, а також клітин імунної системи – моноцитів, макрофагів, мієлоїдних супресорних клітин, T-клітин, Treg та природних клітин-кілерів. Сформована метастатична ніша є сукупним результатом рекрутування ККМ, змін ПКМ та запалення [7].

Метастатичний стан спокою. Іноді, замість утворення ПМН, які підвищують ефективність метастазування, виникають спеціалізовані мікросередовища, в яких пухлинні клітини виживають у стані спокою [6]. Дисеміновані пухлинні клітини (ДПК) довгостроково зберігаються як в органах, що найчастіше піддаються метастазуванню, так і в органах, де метастази виникають рідко. Зараз з'ясовуються клітинні та молекулярні складові ніш, які сприяють спокою ДПК. ДПК можуть увійти в період спокою, під час якого вони або зупиняють клітинний цикл, або входять у динамічну рівновагу зі спалахами проліферації, яка протистоїть імунній елімінації. Дисемінація та стан спокою вважаються мікро-

Огляди

метастатичним захворюванням, оскільки ДПК неможливо виявити за допомогою клінічної візуалізації [6]. Є три обставини, за яких ракові клітини можуть перейти до сплячого фенотипу: стан спокою первинної пухлини, метастатичний стан спокою та стан спокою, спричинений терапією [9].

Останніми роками розуміння біології метастазів і спокою ДПК досягло значного прогресу. Висунуті дві гіпотези. За першою, чинники, пов'язані з утворенням ніші, функціонують тільки в контексті специфічних тканин [10]. Фактори, які індукують і підтримують стан спокою ДПК діють або в легенях – це кістковий морфогенетичний білок 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4), або в кістковому мозку – BMP7 і TGF- β 2. Тоді як тромбоспондин 1 (thrombospondin 1, TSP1) пригнічує ріст ДПК як у легенях, так і в кістковому мозку. TSP1, BMP4, BMP7, TGF β 2 не впливають на стан спокою ДПК у мозку. За другою гіпотезою вважається, що вирішальне значення має підтримка тканинного гомеостазу. Було показано, що стабільний ендотелій стимулює стан спокою ДПК, а периваскулярний TSP1 був основним ендотеліальним супресором росту ДПК [7, 11]. При порушенні мікросудинного гомеостазу судини не експресують TSP1 і клітини ендотелію депонують фактори, властиві ПМН – ФН, TGF- β 1, періостин, тенасцин С, версикан і білки S100 [11].

Стан спокою ендотелію може бути порушений такими процесами, як запалення, поранення, старіння [7]. Хоча первинну пухлину можна видалити, важливо розуміти, що пухлинні клітини можуть поширюватися на ранніх стадіях. Фактори первинної пухлини можуть бути причиною порушення спокою, руйнуючи сплячу нішу та формуючи ПМН шляхом зміни мікросудинного гомеостазу. Такими детермінантами органоспецифічного метастазування є: у кістках – CTGF, FGF5, IL-11, MMP-1 та ADAMTS1; у легенях – SPARC, MMP1 та IL13R α 2; у печінці – IL-1 β і TNF. Специфічне таргетування компонентів ПМН (інгібіторами VLA4, TNF, лізілоксидози, HIF (індукований гіпоксією фактор 1)) зменшує кількість метастазів, але ефективність цього підходу ще не визначена [7].

Сучасні знання про стан спокою, впливають із робіт по ангіогенезу, імунорегуляції рівноважних станів, сигналіngu антитіл і того, як механізми мікросередовища та сигнальні меха-

нізми контролюють стан спокою клітин за допомогою програм зупинки росту. Виявлена важливість тканинного мікрооточення в стимулюванні спокою та реактивації сплячих клітин [12]. Відмічено, що сплячі ДПК регулюють активні сигнальні механізми адаптації та виживання після терапії [10]. Отже, сплячі клітини можуть зберігатися протягом тривалого часу шляхом підтримки збережених механізмів зупинки росту та виживання [13]. У кістковому мозку ніші, що забезпечують стан спокою ДПК передбачають дію кількох факторів (CXCL12, vWF (фактор фон Віллебранда), TGF- β 2, BMP4, BMP7, гіпоксія (HIF-1 α), GAS6, RA, LIF, TSP1, стан хроматину, що пригнічує метилювання ДНК, Wnt5a, мікроРНК-126, Jagged 1). Навпаки, ніші реактивації в легенях і печінці пробуджують сплячі ДПК за допомогою утворення позаклітинних пасток нейтрофілів, запалення, старіння, жорсткості ПКМ, TGF- β 1, COCO (підсилювач сигналіngu TGF- β 1), періостину, інгібіторів BMP, VCAM1 [13].

Необхідно відмітити, що стан спокою ДПК пов'язаний із метаболічним перепрограмуванням від гліколізу на окислювальне фосфорилування в мітохондріях. Перехід від анаболізму до катаболізму, який забезпечує цей латентний стан, дає ДПК окисно-відновну силу та енергію, необхідні їм для життя в агресивному середовищі. Цей перехід зумовлений активацією, пов'язаних з автофагією факторів ATG3, ATG7 і p62. Щоб вийти з латентного стану та підняти темп проліферації, необхідної для метастатичної колонізації, ДПК повинні перепрограмувати свій метаболізм у бік анаболізму [14].

Механізми виходу зі стану спокою. Вихід ДПК зі стану спокою можуть спровокувати зміни ПМО. Відкладення колагену типу 1 у метастатичній ніші впливає на організацію цитоскелету та спонукає ДПК до проліферації через сигналінг β -1-інтегрину. Також припускають, що видалення первинної пухлини може пробудити мікрометастази в результаті втрати інгібіторів ангіогенезу, таких як ангіостатин і ендостатин, які виділяються пухлиною та пригнічують метастатичний ріст [15]. Можливо, також, що запалення, яке виникає при видаленні первинної пухлини, а також хронічне запалення тканин хазяїна є тригерним механізмом, що пробуджує сплячі метастази [9]. Подальший аналіз механізмів показав, що позаклітинні пастки нейтро-

філів спричиняють їх дегрануляцію та секрецію протеаз, таких як нейтрофільна еластаза і MMP-9, посилюючи процесинг ламініну-111 базальної мембрани. Останній зв'язується з інтегрином $\alpha 3 \beta 1$, що призводить до проліферації сплячих ДПК. Також, ПКВ можуть брати участь у взаємодії між стромальними та раковими клітинами, що спричиняє вихід ДПК зі стану спокою [16]. Було показано, що зірчасті клітини печінки виділяють фактори, включаючи IL-8 і MCP-1, які сприяють проліферації ДПК навіть в умовах сироваткового голодування [9].

Індукція фіброзу змінює стан спокою ДПК у легенях і печінці. Порушення тканинного та судинного гомеостазу, посилене депонування ПКМ і приплив прометастатичних імунних клітин, сприяють метастазуванню. Активовані нейтрофіли в легенях при ожирінні також підвищують ризик метастазування. Органотипові культури, збагачені клітинами ендотелію, депонують підвищену кількість періостину, тенасцину-С, версикану, білків S100, TGF- β і MIF, які є компонентами преметастатичних ніш і запобігають індукції спокою [17].

Солідні первинні пухлини не є гетерогенними та складаються з різних типів клітин, що може бути пов'язане з генетичними змінами. Оскільки ще важко визначити, чи буде первинна пухлина прогресувати до метастазування, існує попит на нові маркери для ідентифікації ракових клітин [2]. Загальної згоди щодо ролі генетичних змін у процесі інвазії немає. Дехто вважає, що рухливість клітин залежить виключно від зовнішніх подразників, таких як гіпоксія, хемоатрактанти та механічних факторів – жорсткості ПКМ. Проте все більше доказів свідчать, що мутації можуть ініціювати та посилювати міграцію, а також інвазію ракових клітин. Також на міграцію та інвазію впливає хромосомна нестабільність [18].

Розвиток преметастатичної стромальної архітектури. Жорсткість пухлини. Поступове посилення жорсткості строми пухлини пов'язане з депонуванням і ремоделюванням ПКМ [2]. Механізм трансформації строми охоплює багато хімічних і фізичних агентів та процесів. Ракові клітини, ПАФ і асоційовані з пухлиною макрофаги функціонують у комплексі, модулюючи ПКМ у мікрооточенні пухлини за допомогою таких процесів: надмірне депонування структурних компонентів (колагени I, II, III, V, IX),

регулювання топографічної реконфігурації строми, секреція різних факторів росту та цитокінів – IGF1, EGF, TGF- β , VEGF тощо, наявність глікопротеїнів-зшивачів – ФН, тенасцину, протеогліканів – гепарансульфату, CD44, ПКМ-трансформуючих ферментів – MMP, лізілоксидази, трансглутамінази [17].

На ранніх стадіях раку епітеліальні ракові клітини виділяють фактори росту, які активують фібробласти, гальмують деградацію ПКМ шляхом зниження рівня MMP і збільшують жорсткість пухлини. У відповідь стромальні фібробласти секретують такі фактори, як IGF, фактор росту кератиноцитів, що сприяють росту клітин і пригнічують апоптоз. Після активації фібробласти проявляють сигнатури міофібробластів або ПАФ і виробляють активін/TGF- β , IGF, які стимулюють EMT; HGF, що прискорює ріст клітин; FGF-2, який посилює ангиогенез та ін. Крім того, ПАФ продовжують реконструювати та зміцнювати ПКМ шляхом депонування колагенів I, II, V, IX, посилення зшивання, регуляції лізілоксидази і, таким чином, жорсткість строми поступово зростає. Через надмірну клітинну проліферацію та ріст пухлини ділянки в ядрі пухлини стають гіпоксичними і клітини збільшують секрецію VEGF, фактора росту сполучної тканини, які підтримують ангиогенез і інфільтраційні процеси, відповідно. У деяких областях інвазивного фронту стромальні клітини радіально вибудовуюють пучки колагену, які можуть бути використані метастатичними клітинами як шлях евакуації. Згодом агресивні ракові клітини руйнують жорсткий ПКМ шляхом посилення регуляції MMP і ADAM, звільняються зі строми, інфільтрують лімфатичні вузли та кровоносні судини і переходять до процесу метастазування [17].

Було встановлено, що жорсткість ПКМ є порогом для підвищення експресії α -SMA, маркера міофібробластів та ПАФ. Крім того, фактором транскрипції, який полегшує генерацію та підтримку ПАФ, є YAP/TAZ, який потребує високої жорсткості та скорочувальної здатності актоміозину для активації [19].

Маркери метастазування в диференційованих карциномах ШЗ

60% хворих на диференційований рак ШЗ (ДРШЗ) з агресивним метастазуванням розви-

Огляди

вають стійкість до лікування радіоїодом і характеризуються поганим прогнозом. Молекулярні механізми резистентності до радіоїоду включають мутації та злиття генів, нездатність транспортувати йод до клітин ДРЩЗ, вплив ПМО. Важливе місце у стійкості до радіоїоду відіграють: гіпоксія, TGF- β /SMAD, НАДФ-оксидаза, піруваткарбоксилаза, мутації BRAF і RAS. Зараз з'явилися стратегії, які посилюють дію радіоїоду, включаючи таргетну терапію ТКІ, редиференціацію клітин ДРЩЗ і доставлення ліків везикулами [20].

TGF- β . У результаті секвенування геному пухлин підтвердили, що компоненти надродини TGF- β та їх мутації є рушійними силами патогенезу раку. До них відносяться інактивуючі мутації в рецепторі TGF- β II, рецепторі активіну 2A і низхідній сигнальній мішені – SMAD4. TGF- β і активін беруть участь у регуляції клітинної проліферації, диференціювання, міграції та апоптозу. TGF- β індукує секрецію активіну стромальними клітинами пухлини, що посилює міграцію клітин і ЕМТ [17].

TGF- β сигналінг пов'язаний з активацією ЕМТ і генерацією РСК. TGF- β зв'язується з комплексами рецептора TGF- β типу 1 (TGF β R1) і TGF β R2, що призводить до фосфорилювання SMAD2/3, який утворює гетеромерні комплекси з SMAD4. Подібним чином залучення кісткових ВМР призводить до активації SMAD1/5, який також може утворювати комплекс із SMAD4. Ці тримерні комплекси SMAD мігрують до ядра й активують транскрипцію мезенхімальних генів. Сигналінг TGF- β індукує утворення міофібробластів, які секретують вищі рівні TGF- β , що підтримують ЕМТ у сусідніх клітинах карциноми. Окрім сигналінгу через цитокіни та фактори росту, ПАФ можуть змінювати патерни метилювання в генах, що регулюють ЕМТ, і індукують у клітинах мезенхімальні та РСК-подібні властивості. Показано, що в РСК спостерігається збільшення кількості TGF- β 1 порівняно з більш диференційованими клітинами. Дослідження підтверджують роль Src в індуванні переходу сигналінгу TGF- β від пухлиносупресивного до онкогенного [21]. Експресія TG і NIS у клітинах ДРЩЗ інгібується за дії TGF- β 1. Пригнічення шляхів SMAD призводить до посилення поглинання радіоїоду раковими клітинами. SMAD2/3 зв'язується з PAX8 і порушує трансактивацію *slc5a5*, яка змінюється експресією SMAD7 [22].

Піруваткарбоксилаза є ключовим ферментом у глюконеогенезі, синтезі жирних кислот і амінокислот у нормальних клітинах. Піруваткарбоксилаза інгібувала експресію пов'язаних із метаболізмом йоду генів *tshr*, *slc5a5*, *tpo*, *tg* і знижувала поглинання йоду, а її інгібітор ZY-444 відновлював експресію генів, пов'язаних із метаболізмом йоду та поглинанням йоду в клітинах ПК [23].

Матриксні металопротеази. Функціональними компонентами інвадоподій є ММР – протеолітичні ферменти, що руйнують ПКМ. Було показано, що для деградації ПКМ в інвадоподіях використовуються мембранні ММР типу 1 (MT (membrane-type)-ММР), ММР типу 2 (ММР-2) і ММР-9. ММР-2 і ММР-9 пов'язані з інвазією та метастазами, оскільки вони розщеплюють колаген IV типу – головний компонент базальної мембрани. Відомо, що секреція ММР-9 опосередкована Src та FAK, а Src, активована фактором транскрипції TWIST1, опосередковує утворення інвадоподій, деградацію ПКМ і сприяє інвазії ракових клітин [21].

Експресія ММР-2 була значно вищою в зразках ПК, ніж у доброякісних вузлах ЩЗ та нормальній тканині [24, 25]. Підвищена інтенсивність експресії ММР-2 в зразках ПК корелювала з екстратиреоїдним розповсюдженням (extrathyroidal extension, ETE), метастазами у ЛВ (МЛВ) та віддаленими метастазами. Кількість ММР-2 в тканині ЩЗ часто корелює з її рівнем у крові. Концентрація ММР-2 була вищою в групі з ПК, ніж у групі з доброякісними вузлами ЩЗ та в контрольній групі. Передопераційне визначення ММР-2 в сироватці має прогностичну цінність щодо МЛВ. Високі рівні ММР-2 в крові (>86,30 нг/мл) були пов'язані з ризиками розвитку більших пухлин (>1 см), центральних і латеральних МЛВ, ETE та прогресуючої стадії TNM. Рівні ММР-2 негативно корелювали з терміном рецидиву. Високий рівень ММР-2 в крові асоціювався з гіршими клінічними наслідками. Рівні ММР-2 і ММР-9 у крові можуть використовуватися не лише як прогностичні маркери ДРЩЗ [24, 25], але й як критерій ефективності різних методів лікування, наприклад хірургічного втручання або мінімально інвазивних процедур, таких як радіочастотна абляція під ультразвуковим контролем. Рівні ММР-2 і ММР-9 у сироватці крові можуть бути цінними показниками для діагностики ПК перед абляцією та інформацію про ефективність процедури.

У випадках ДРЩЗ рівні ММР-2/9 були значно нижчими після абляції, ніж до процедури. Ці серологічні індекси можуть допомогти передбачити прогноз ПК до та після лікування та можуть мати значні наслідки для планування процедур [24, 25].

ММР-9 є цинкзалежним протеолітичним металоферментом, основною функцією якого є деградація ПКМ [26]. Експресія ММР-9 посилена в карциномах ЩЗ. Є дані щодо надекспресії ММР-9 у зразках, отриманих від пацієнтів із ПК, порівняно з доброякісними утвореннями ЩЗ і нормальною тканиною. ММР беруть участь у стимуляції ангиогенезу, що важливо для росту та прогресування пухлини [27], тому експресія ММР-9 значно вища серед пацієнтів із ПК із більшим розміром пухлини, особливо при пухлинах >2 см. ММР-9 вважається залежним предиктором статусу захворювання і корелює з прогнозом ПК. Вища інтенсивність експресії ММР-9 спостерігається в пацієнтів із МЛВ (центральною або латеральною). Інші дослідження не виявили суттєвої кореляції між ММР-9 і метастазами в лімфатичні вузли, хоча виявили позитивну кореляцію між експресією ММР-9 і стадією пухлини [27, 28].

ММР-9 можна виявити не тільки в тканинах ЩЗ, а й у периферичній крові в пацієнтів із нормальною залозою, доброякісними патологіями та раком ЩЗ. Дані дослідження периферичної крові відповідають даним тканини ЩЗ. Рівні ММР-9 у периферичній крові пацієнтів із ДРЩЗ значно вищі, ніж у пацієнтів із доброякісними захворюваннями, але не виявлено відмінностей між останніми та здоровими особами [25]. Було помічено, що рівні ММР-9 у крові після операції суттєво не змінювалися при доброякісних ураженнях, а в пацієнтів із ДРЩЗ рівні ММР-9 були значно нижчими, ніж до операції. У ДРЩЗ із вищою стадією TNM, діаметром пухлини ≥ 1 см, ЕТЕ або наявними лімфатичними метастазами та віддаленими метастазами, рівні ММР-9 у сироватці крові були значно вищими, ніж у пухлинах із ранньою стадією TNM та меншим діаметром [25].

FGF19. Експресія була локалізована в цитоплазмі злоякісних клітин і спостерігалася у 82 зі 100 пацієнтів із раком ЩЗ. FGF19 асоціюється зі злоякісними пухлинами ЩЗ, що підкреслює його потенціал як молекулярного маркера для ранньої діагностики. FGF19 може функціонува-

ти як ендокринний фактор, який відіграє вирішальну роль у регуляції різних клітинних процесів, таких як метаболізм глюкози, ліпідів та вітаміну D [29].

HIF-1 α . Активованій HIF-1 регулює реакцію пухлинних клітин на зміни концентрації кисню через транскрипційну активацію генів [30]. Індукція транскрипції проангіогенних факторів, таких як VEGF, стимулює розвиток кровоносних судин і постачання клітин киснем. Крім того, HIF-1 стимулює метастатичну активність пухлини – міграцію клітин у віддалені та більш насичені киснем тканини. Розвиток і прогресування раку залежать головним чином від наявності гіпоксії та активації HIF-1 α і запалення (активація NF- κ B). Експресія HIF-1 α і HIF-2 α в РЩЗ вища, ніж у нормальній тканині ЩЗ або її доброякісних ураженнях. Гіперекспресія HIF-1 α і 2 α була пов'язана з капсульною інвазією та наявністю МЛВ. Пухлини з високим вмістом HIF-1 α і 2 α мали вищу стадію TNM. Дані свідчать про те, що HIF може сприяти міграції та агресивності ПК, ФК та АК [28]. Отже, HIF-1 α може слугувати маркером і мішенню для лікування РЩЗ і резистентності до радіоїоду [20].

VEGF. Фактор росту ендотелію судин є ключовим медіатором ангиогенезу раку, зокрема й у ЩЗ. Ангіогенез відіграє важливу роль у розвитку раку та метастазуванні. VEGF-C є важливим фактором, який керує ростом пов'язаних із пухлиною лімфатичних судин, сприяючи поширенню раку через лімфатичну систему. Висока експресія фактора була пов'язана з наявністю метастазів у ЛВ і стадією TNM [27]. VEGF-C також може стимулювати ангиогенез на додаток до лімфангіогенезу. Посилення експресії VEGF у тиреоїдних карциномах людини корелює з розвитком раку, його прогресуванням і поганим прогнозом [28].

Фібронектин, інтегрини, α -SMA та синдеканни. Під час прогресування раку ПКМ піддається ремоделюванню – руйнуванню базальної ламіни, інвазією ендотеліальних клітин судин і розвитком фіброзу в пухлинних клітинах та навколо них, що призводить до збільшення жорсткості тканин. Ця жорсткість призводить до аномальної механотрансдукції та подальшої злоякісної трансформації, що потенціює диференціацію, проліферацію та інвазію пухлинних клітин. Фіброзне мікрооточення в основному секритується ПАФ, які виробляють ФН і

Огляди

колаген I типу. Глікопротеїн ФН поширений у мікрооточенні злоякісних пухлин, це перший білок ПКМ, знайдений у премеастатичних нішах, присутній у шляхах міграції, які використовуються метастатичними клітинами, а його утворення індукується гіпоксією [31, 32].

У процесах ремоделювання матриксу ФН разом з ізоформами сплайсингу ФН, модифікатора ФН і крос-лінкерних ферментів, відіграє важливу роль в ангиогенезі, метастазуванні та хіміорезистентності. Фібрили ФН служать каркасом, на якому збираються інші компоненти ПКМ, що впливають на його архітектуру та регулюють передачу сигналів резидентним клітинам. Інтегрини та синдекани, що зв'язують ФН, кооперуються у формуванні фокальної адгезії, організації цитоскелету та механотрансдукції. $\alpha 5\beta 1$, $\alpha 1\beta 3$, $\alpha 8\beta 1$ і всі інтегрини αv -класу зв'язуються з мотивом аргінін-гліцин-аспартат у ФН. Також, інтегрини $\alpha 5\beta 1$ зв'язують сайт синергії у ФН, ініціюючи залучення додаткових інтегринів. Синдекани зв'язуються з ділянкою гепарину II ФН. Зв'язані з ФН інтегрини та синдекани налагоджують кооперативний сигналінг, що включає реорганізацію актинового цитоскелету та входження YAP/TAZ в ядро [32]. Неопластична конверсія змінює рівень експресії окремих інтегринів, їх спектр на ракових клітинах і сигналінг. Показано, що інтегрини $\alpha v\beta 3$ і $\alpha 6\beta 4$ є позитивними регуляторами пухлиногенезу. Тому необхідно встановити відповідні біомаркери, щоб розробити ефективні засоби, які блокують сигналінг інтегринів у пухлині [33].

У низці пухлин ФН може бути відсутнім у пухлинній масі, але його багато в прилеглий стромі. У стромальному просторі ПАФ є основними продуцентами ФН, а також експресують високі рівні α -SMA і проявляють фокалізований протеоліз, сприяючи ремоделюванню ПКМ та формуючи шляхи, які сприяють інвазії ракових клітин. Таким чином, ФН є ключовим фактором, що опосередковує функції ПАФ, і його підвищені рівні в ПКМ пухлини часто пов'язані з нижчою виживаністю онкохворих [32, 34, 35]. Маркерами стромальних клітин в онкохворих є α -SMA, а макрофагів – CD68, які вказують на залучення цих клітин до пухлини. α -SMA також знаходять у судинних м'язових клітинах і перицитах, які містяться в пухлинній тканині. Експресія α -SMA є одним з основних маркерів міофібробластів стромы пухлини [36, 37].

Src, FAK. Кінази сімейства Src (Src family kinases, SFKs) взаємодіють із різними сигнальними шляхами, які сприяють інвазії та метастазам. Ці шляхи також є критичними для ініціації ЕМТ та розповсюдження пухлинних клітин. ЕМТ пов'язують із набуттям резистентності до лікування злоякісних новоутворень, що підкреслює його клінічне значення [38]. SFK є ключовими регуляторами морфології та цілісності епітелію, впливаючи на динаміку актинового цитоскелету та клітинної адгезії. ЕМТ характеризується морфологічними змінами, які відбуваються в результаті зникнення міжклітинних з'єднань і перебудови актинового цитоскелету. Також спостерігаються зміни в проміжних філаментах – зниження кількості цитокератину та підвищення регуляції віментину. Активність Src характеризується просторово-часовою залежністю: після активації, онкогенний Src (v-Src) локалізується на периферії переважно в дискретних місцях адгезії, а потім переміщується на мембрану та залишки сайтів адгезії [21]. Src сприяє порушенню клітинних з'єднань через активацію FAK, яка сприяє деструкції фокальної адгезії, порушує зв'язки клітина-ПКМ та ініціює клітинну міграцію через регуляцію сигналінгу інтегринів. Було показано, що Src локалізується переважно на мембрані інвазованих пухлин. Клітини набувають інвазивних властивостей через утворення виступів на основі актину, відомих як інвадоподії, разом із секрецією MMPs, які можуть руйнувати білки ПКМ.

Інвадоподії – це спеціалізовані випинання мембрани, що містять первинно розгалужене F-актинове ядро та білки-регулятори актину, індуковані факторами росту або сигналами ПКМ. Багато з цих шляхів, що індукують інвадоподію, конвергують на ключових датчиках сигналу, таких як GTP-ази сімейства Rho, фосфоінозитид-3-кіназа (phosphoinositide 3-kinase, PI3K) і Src [21]. Виявлено, що кінази Fyn і Lyn родини Src беруть участь у проліферації, міграції, інвазії, ангиогенезі та метастазах при різних видах раку. Експресія тирозинкінази Fyn посилюється при РЩЗ і сприяє клітинній проліферації, інвазії та міграції [39]. Поточні схвалені FDA інгібітори SFK включають бозутиніб, дазатиніб і понатиніб для лікування хронічного мієлолейкозу та вандетаніб для лікування медулярного РЩЗ [21].

Рецептор дискоїдинового домену 2 (discoidin domain receptor 2, DDR2). Тирозинкіназа (ТК)

рецептора DDR2 є необхідною для метастазування і висока експресія DDR2 в пухлинних і стромальних клітинах тісно пов'язана з гіршими клінічними результатами. Паракринні дії DDR2 на пухлинні клітини та ПАФ підтримують інвазію пухлини, міграцію та колонізацію легень *in vivo* [40]. Було показано, що дія ТК DDR2 у ПАФ строми пухлини сприяє розвитку жорсткості пухлини шляхом впливу на продукцію ПКМ та механічне ремоделювання через контроль активації інтегринів, що зв'язують колаген. Важливо, що DDR2 з неактивною ТК частково підтримує ці ефекти в клітинних лініях. Ці результати свідчать про роль незалежних від ТК дій DDR2 в регулюванні метастазів та можуть частково пояснити неефективну відповідь на терапію ТКІ в пацієнтів з агресивним раком [40].

Здатність DDR2 зв'язуватися з колагеном сприяє протуморальним реакціям у ракових клітинах, які впливають на ПМО. DDR2 модулює реакцію строми через інфільтрацію ПАФ і ТАМ і може використовуватися як потенційно прогностичний фактор при лікуванні інвазивного раку. ПАФ посилюють ріст ракових клітин за допомогою різних механізмів, включаючи проліферацію, міграцію, секрецію цитокінів і хемокінів, а також стійкість до протипухлинних препаратів [41]. Встановлено, що DDR2 бере участь у секреції ММР пухлинними клітинами, що призводить до деградації ПКМ і полегшує інфільтрацію стромальних клітин, а також міграцію та інвазію ракових клітин. Іншими білками, стимульованими DDR2, є TGF- β і білок, пов'язаний із паратормоном, який відіграє роль у метастазуванні кісток [37].

Протеїнкіназа p60-S6K1. Ми встановили підвищення рівня експресії ізоформи кінази рибосомного білка S6 (S6K1) p60-S6K1 в пухлинах ПК із проявами інвазії та метастазування. Отримані результати вказують на важливу роль ізоформи p60-S6K1 у підтримці чи ініціації інвазії та метастазування пухлин ЩЗ. Ця ізоформа може бути маркером метастазування та потенціальною мішенню для терапії РЩЗ та його метастазів [42].

Список використаної літератури

- Galloway NR, Ball KF, Stiff T, Wall NR. Yin Yang 1 (YY1): Regulation of Survivin and Its Role In Invasion and Metastasis. *Crit Rev Oncog.* 2017;22(1-2):23-36. doi: 10.1615/CritRevOncog.2017020836.
- Mierke CT. Phenotypic Heterogeneity, Bidirectionality, Universal Cues, Plasticity, Mechanics, and the Tumor Microenvironment Drive Cancer Metastasis. *Biomolecules.* 2024 Feb 3;14(2):184. doi: 10.3390/biom14020184.
- Lee JWN, Holle AW. Engineering approaches for understanding mechanical memory in cancer metastasis. *APL Bioeng.* 2024 Apr 10;8(2):021503. doi: 10.1063/5.0194539.
- Ishihara S, Haga H. Matrix Stiffness Contributes to Cancer Progression by Regulating Transcription Factors. *Cancers (Basel).* 2022 Feb 18;14(4):1049. doi: 10.3390/cancers14041049.
- Huh HD, Sub Y, Oh J, Kim YE, Lee JY, Kim HR, et al. Reprogramming anchorage dependency by adherent-to-suspension transition promotes metastatic dissemination. *Mol Cancer.* 2023 Mar 30;22(1):63. doi: 10.1186/s12943-023-01753-7.
- Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K. Metastasis. *Cell.* 2023 Apr 13;186(8):1564-79. doi: 10.1016/j.cell.2023.03.003.
- Peinado H, Zhang H, Matei IR, Costa-Silva B, Hoshino A, Rodrigues G, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases. *Nat Rev Cancer.* 2017 May;17(5):302-17. doi: 10.1038/nrc.2017.6.
- Wu B, Liu DA, Guan L, Myint PK, Chin L, Dang H, et al. Stiff matrix induces exosome secretion to promote tumour growth. *Nat Cell Biol.* 2023 Mar;25(3):415-24. doi: 10.1038/s41556-023-01092-1.
- Gomatou G, Syrigos N, Vathiotis IA, Kotteas EA. Tumor Dormancy: Implications for Invasion and Metastasis. *Int J Mol Sci.* 2021 May 4;22(9):4862. doi: 10.3390/ijms22094862.
- Ghajar CM. Metastasis prevention by targeting the dormant niche. *Nat Rev Cancer.* 2015 Apr;15(4):238-47. doi: 10.1038/nrc3910.
- Ghajar CM, Peinado H, Mori H, Matei IR, Evason KJ, Brazier H, et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat Cell Biol.* 2013 Jul;15(7):807-17. doi: 10.1038/ncb2767.
- Aguirre-Ghiso JA, Sosa MS. Emerging topics on disseminated cancer cell dormancy and the paradigm of metastasis. *Ann Rev Cancer Biol.* 2018;2:377-93. doi: 10.1146/annurev-cancerbio-030617-050446.
- Risson E, Nobre AR, Maguer-Satta V, Aguirre-Ghiso JA. The current paradigm and challenges ahead for the dormancy of disseminated tumor cells. *Nat Cancer.* 2020 Jul;1(7):672-80. doi: 10.1038/s43018-020-0088-5.
- Katopodi T, Petanidis S, Anastakis D, Charalampidis C, Chatziprodromidou I, Floros G, et al. Tumor cell metabolic reprogramming and hypoxic immunosuppression: driving carcinogenesis to metastatic colonization. *Front Immunol.* 2024 Jan 16;14:1325360. doi: 10.3389/fimmu.2023.1325360.
- Goddard ET, Bozic I, Riddell SR, Ghajar CM. Dormant tumour cells, their niches and the influence of immunity. *Nat Cell Biol.* 2018 Nov;20(11):1240-9. doi: 10.1038/s41556-018-0214-0.
- Hernández-Barranco A, Nogués L, Peinado H. Could Extracellular Vesicles Contribute to Generation or Awakening of «Sleepy» Metastatic Niches? *Front Cell Dev Biol.* 2021 Mar 2;9:625221. doi: 10.3389/fcell.2021.625221.
- Emon B, Bauer J, Jain Y, Jung B, Saif T. Biophysics of Tumor Microenvironment and Cancer Metastasis – A Mini Review. *Comput Struct Biotechnol J.* 2018 Jul 27;16:279-87. doi: 10.1016/j.csbj.2018.07.003.
- Novikov NM, Zolotaryova SY, Gautreau AM, Denisov EV. Mutational drivers of cancer cell migration and invasion. *Br J Cancer.* 2021 Jan;124(1):102-14. doi: 10.1038/s41416-020-01149-0.
- Calvo F, Ege N, Grande-Garcia A, Hooper S, Jenkins RP, Chaudhry SI, et al. Mechanotransduction and YAP-dependent matrix remodelling is required for the generation and maintenance of cancer-associated fibroblasts. *Nat Cell Biol.* 2013 Jun;15(6):637-46. doi: 10.1038/ncb2756.
- Liu Y, Wang J, Hu X, Pan Z, Xu T, Xu J, et al. Radioiodine therapy in advanced differentiated thyroid cancer: Resistance and overcoming strategy. *Drug Resist Updat.* 2023 May;68:100939. doi: 10.1016/j.drug.2023.100939.
- Ortiz MA, Mikhailova T, Li X, Porter BA, Bah A, Kotula L. Src family kinases, adaptor proteins and the actin cytoskeleton in

Огляди

- epithelial-to-mesenchymal transition. *Cell Commun Signal*. 2021 Jun 30;19(1):67. doi: 10.1186/s12964-021-00750-x.
22. López-Márquez A, Carrasco-López C, Martínez-Cano A, Lemoine P, Pierreux CE, Santisteban P. Sox9 is involved in the thyroid differentiation program and is regulated by crosstalk between TSH, TGF β and thyroid transcription factors. *Sci Rep*. 2022 Feb 9;12(1):2144. doi: 10.1038/s41598-022-06004-1.
 23. Liu Y, Liu C, Pan Y, Zhou J, Ju H, Zhang Y. Pyruvate carboxylase promotes malignant transformation of papillary thyroid carcinoma and reduces iodine uptake. *Cell Death Discov*. 2022 Oct 20;8(1):423. doi: 10.1038/s41420-022-01214-y.
 24. Pan Q, Yuan T, Ding Q. Clinical value of matrix metalloproteinase-2 and -9 in ultrasound-guided radiofrequency ablation treatment for papillary thyroid carcinoma. *J Int Med Res*. 2020 Aug;48(8):300060520917581. doi: 10.1177/0300060520917581.
 25. Zhang WJ, Song B, Yang T. MMP-2, MMP-9, TIMP-1, and TIMP-2 in the Peripheral Blood of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2019 Dec 23;11:10675-81. doi: 10.2147/CMAR.S233776.
 26. Li Z, Wei J, Chen B, Wang Y, Yang S, Wu K, Meng X. The Role of MMP-9 and MMP-9 Inhibition in Different Types of Thyroid Carcinoma. *Molecules*. 2023 Apr 25;28(9):3705. doi: 10.3390/molecules28093705.
 27. Šelemetjev S, Doric I, Paunovic I, Tatic S, Cvejic D. Coexpressed High Levels of VEGF-C and Active MMP-9 Are Associated With Lymphatic Spreading and Local Invasiveness of Papillary Thyroid Carcinoma. *Am J Clin Pathol*. 2016 Nov 1;146(5):594-602. doi: 10.1093/ajcp/aqw184.
 28. Niciporuka R, Nazarovs J, Ozolins A, Narbutis Z, Miklasevics E, Gardovskis J. Can We Predict Differentiated Thyroid Cancer Behavior? Role of Genetic and Molecular Markers. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Oct 19;57(10):1131. doi: 10.3390/medicina57101131.
 29. Зінич ПП, Пушкар'єв ВМ, Болгов МЮ, Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ. Молекулярні механізми утворення метастазів. Маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд власних та літературних даних. *Ендокринологія* 2020;25(3):249-64 (Zinich PP, Pushkarev VM, Bolgov MYu, Guda BB, Pushkarev VV. Molecular mechanisms of the formation of metastases. Markers of metastasis in thyroid carcinoma (review literary). *Endokrynologia*. 2020;25(3):249-64. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.227.
 30. Jarman EJ, Ward C, Turnbull AK, Martinez-Perez C, Meehan J, Xintaropoulou C, et al. HER2 regulates HIF-2 α and drives an increased hypoxic response in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2019 Jan 22;21(1):10. doi: 10.1186/s13058-019-1097-0.
 31. Mao XG, Xue XY, Lv R, Ji A, Shi TY, Chen XY, et al. CEBPD is a master transcriptional factor for hypoxia regulated proteins in glioblastoma and augments hypoxia induced invasion through extracellular matrix-integrin mediated EGFR/PI3K pathway. *Cell Death Dis*. 2023 Apr 14;14(4):269. doi: 10.1038/s41419-023-05788-y.
 32. Guerrero-Barberà G, Burday N, Costell M. Shaping Oncogenic Microenvironments: Contribution of Fibronectin. *Front Cell Dev Biol*. 2024 Apr 10;12:1363004. doi: 10.3389/fcell.2024.1363004.
 33. Cooper J, Giancotti FG. Integrin Signaling in Cancer: Mechanotransduction, Stemness, Epithelial Plasticity, and Therapeutic Resistance. *Cancer Cell*. 2019 Mar 18;35(3):347-67. doi: 10.1016/j.ccell.2019.01.007.
 34. Barbazan J, Pérez-González C, Gómez-González M, Dedenon M, Richon S, Latorre E, et al. Cancer-associated fibroblasts actively compress cancer cells and modulate mechanotransduction. *Nat Commun*. 2023 Nov 1;14(1):6966. doi: 10.1038/s41467-023-42382-4.
 35. Galbo PM Jr, Madsen AT, Liu Y, Peng M, Wei Y, Ciesielski MJ, et al. Functional Contribution and Clinical Implication of Cancer-Associated Fibroblasts in Glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2024 Feb 16;30(4):865-76. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0493.
 36. Li Q, Li M, Zheng K, Tang S, Ma S. Expression pattern analysis and drug differential sensitivity of cancer-associated fibroblasts in triple-negative breast cancer. *Transl Oncol*. 2021 Jan;14(1):100891. doi: 10.1016/j.tranon.2020.100891.
 37. Romayor I, García-Vaquero ML, Márquez J, Arteta B, Barceló R, Benedicto A. Discoidin Domain Receptor 2 Expression as Worse Prognostic Marker in Invasive Breast Cancer. *Breast J*. 2022 Mar 7;2022:5169405. doi: 10.1155/2022/5169405.
 38. Chen SC, Liao TT, Yang MH. Emerging roles of epithelial-mesenchymal transition in hematological malignancies. *J Biomed Sci*. 2018 Apr 23;25(1):37. doi: 10.1186/s12929-018-0440-6.
 39. Kim JY, Lee Y, Dho SH, Park HJ, Kim DM, Lim JC, et al. Integrative analysis of circular RNA regulatory network in papillary thyroid carcinoma. *Am J Cancer Res*. 2023 Sep 15;13(9):4446-65.
 40. Barcus CE, Hwang PY, Morikis V, Brenot A, Pence P, Clarke M, et al. Tyrosine kinase-independent actions of DDR2 in tumor cells and cancer-associated fibroblasts influence tumor invasion, migration and metastasis. *J Cell Sci*. 2021 Oct 1;134(19):jcs.258431. doi: 10.1242/jcs.258431.
 41. Salimifard S, Masjedi A, Hojjat-Farsangi M, Ghalamfarsa G, Irandoust M, Azizi G, et al. Cancer associated fibroblasts as novel promising therapeutic targets in breast cancer. *Pathol Res Pract*. 2020 May;216(5):152915. doi: 10.1016/j.prp.2020.152915.
 42. Garifulin OM, Filonenko VV, Bdzhola AV, Pushkarev VV, Zinich PP, Pushkarev VM, et al. Expression of Ribosomal Protein S6 Kinase (S6K1) Isoforms in Different Types of Papillary Thyroid Carcinoma. *Cytol Genet*. 2023;57(4):305-11. doi: 10.3103/S0095452723040059.

Список скорочень

- АК, ПК, ФК** – анапластична, папілярна, фолікулярна карциноми
ДПК – дисеміновані пухлинні клітини
ДРЦЗ – диференційований рак щитоподібної залози
ЕМТ – епітеліально-мезенхімальний перехід
ЕТЕ – екстратиродне поширення
НІФ – індукований гіпоксією фактор
ККМ – клітини кісткового мозку
ЛВ – лімфатичні вузли
МЛВ – метастази в лімфатичні вузли
ПАФ – асоційовані з пухлиною фіброласти
ПКВ – позаклітинні везикули
ПКМ – позаклітинний матрикс
ПМН – преметастатичні ніші
ПМО – пухлинне мікрооточення
РСК – ракові стовбурові клітини
ФН – фібронектин
ЦРК – циркулюючі ракові клітини
ЩЗ – щитоподібна залоза
ВМР – морфогенетичний білок (bone morphogenetic protein 4)
DDR2 – рецептор дискоїдинового домену 2 (discoidin domain receptor 2)
ФАК – кіназа фокальної адгезії (focal adhesion kinase)
FGF19 – фактор росту фіброblastів 19 (fibroblast growth factors 19)
MMPs – матриксні металопротеїнази
NK – клітини-кілери (natural killer)
SFKs – кінази сімейства Src (Src family kinases)
TGF- β – трансформуючий фактор росту бета (transforming growth factor beta)
TSP1 – тромбоспондин 1 (thrombospondin 1)
VEGFA – судинний ендотеліальний фактор росту А (vascular endothelial growth factor)
vWF – фактор фон Віллебранда (von Willebrand factor)

Mechanisms and markers of thyroid cancer metastasis. Review of literature and own data (part 1)

N.Ya. Kobrynska, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, O.I. Kovzun, I.I. Komisarenko, M.D. Tronko

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

Abstract. The review of the literature is devoted to the markers and mechanisms of the metastasis formation. The emphasis is placed on relatively little-studied processes – the role of the tumor stiffness and its microenvironment, the participation of tumor-associated fibroblasts in these processes; the formation of premetastatic niches, the transition of disseminated cells into a dormant state and, especially, the mechanisms that provoke the exit of metastases from this state, which is of significant practical importance. It has been established that the sites of future metastases are not passive recipients of cancer cells, but are selectively and actively modified by the primary tumor even before metastatic spread has occurred. Tumors induce the formation of a microenvironment in distant organs, which will promote the survival and growth of tumor cells after their seeding in metastatic sites. The importance of determining the factors that contribute to the formation of premetastatic niches in thyroid carcinomas is emphasized. Sometimes, instead of the formation of premetastatic niches that increase the efficiency of metastasis, specialized microenvironments can arise in which tumor cells survive in a state of rest. The cellular and molecular components of the niches that promote the quiescence of disseminated cells are now being elucidated. Factors that can provoke the exit of the disseminated tumor cells from a state of dormancy are given. The main attention is paid to thyroid metastasis markers – transforming growth factor beta (TGF- β), matrix metalloproteases (MMP), fibroblast growth factors 19 (FGF19), hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α), vascular endothelial growth factor (VEGF), fibronectin, integrins, alpha smooth muscles actin (α -SMA), syndecans, Src family kinases, CXCL12/CXCR4 axis, markers of cancer stem cells, etc. Of special interest are markers that can be detected in blood plasma and by the method of fine-needle biopsy in the preoperative period.

Keywords: thyroid cancer, metastases, markers of metastasis, tumor stiffness, premetastatic niches, dormant metastases.

Для цитування: Кобринська НЯ, Пушкарєв ВМ, Левчук НІ, Ковзун ОІ, Комісаренко ІІ, Тронько МД. Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 1). Ендокринологія. 2024;29(3):283-293. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.283.

Адреса для листування: Пушкарєв 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: Кобринська Наталія Яремівна – канд. мед. наук, завідувачка консультативно-поліклінічного відділення, лікарка хірург-ендокринолог, ORCID 0000-0001-8698-9793; Пушкарєв

Володимир Михайлович – д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Левчук Наталія Іванівна – канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Ковзун Олена Ігорівна – д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Комісаренко Ігор Ігоревич – науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; 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: Кобринська Н.Я., Пушкарєв В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І. та Комісаренко І.І. – аналіз даних, аналіз літературних джерел, написання і редагування тексту, оформлення та переклад статті; Тронько М.Д. – ідея роботи й консультації під час редагування статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України за планом науково-дослідної роботи «544» (№ державної реєстрації: 0123U100933).

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

Стаття: надійшла до редакції 14.06.2024 р.; перероблена 19.07.2024 р.; прийнята до друку 18.10.2024 р.; надрукована 30.10.2024 р.

For citation: Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Tronko MD. Mechanisms and markers of thyroid cancer metastasis. Review of literature and own data (part 1). Endokrynologia. 2024;29(3):283-293. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.283.

Correspondence address: Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, pushkarev.vm@gmail.com. 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: Kobrynska Nataliya Yaremivna, Cand. Sci. (Medicine), Head of the Consulting Polyclinic Department, Surgeon-Endocrinologist, ORCID 0000-0001-8698-9793; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0003-0347-7771; 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; 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; Komisarenko Ihor Ihorovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; 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: Kobrynska N.Ya., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Kovzun O.I., Komisarenko I.I. – data analysis, analysis of literary sources, writing and editing the text, design and translation of the article; Tronko M.D. – the idea of work and consultation during the editing of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the research work plan «544» (state registration number: 0123U100933).

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

Article: received June 14, 2024; revised July 19, 2024; accepted October 18, 2024; published October 30, 2024.

Зак Костянтин Петрович: до 100-річчя від дня народження



24 липня 2024 року виповнилось 100 років від дня народження знаного вченого, доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча науки і техніки України, одного із фундаторів Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України – Зака Костянтина Петровича.

Костянтин Петрович Зак народився в селі Ст. Животів Оратівського району Вінницької області в медичній родині. У 1941 році Костянтин Петрович закінчив українську повну середню школу із золотою медаллю та вступив до Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця, який закінчив з відзнакою в 1949 році. Після закінчення медичного інституту Костянтин Петровича Зака було зараховано до аспірантури Інституту експериментальної біології та патології ім. О.О. Богомольця МОЗ України у відділ експериментальної ендокринології, керівником якої на той час був професор В.П. Комісаренко. За час навчання в аспірантурі з 1949 по 1953 роки Костянтин Петрович успішно виконав і захистив кандидатську дисертацію на тему: «Токсичні властивості синестролу».

З 1953 по 1965 рік Костянтин Петрович обіймав посади молодшого, а потім старшого наукового співробітника керованої академіком В.П. Комісаренком лабораторії ендокринних функцій Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця АН України. У січні 1965 року був створений Інститут ендокринології та обміну

речовин. Фундатором та першим директором став академік В.П. Комісаренко – видатний ендокринолог, патофізіолог, організатор та один із засновників української школи ендокринологів. У 1965 році Костянтин Петрович був призначений керівником лабораторії гормональної регуляції кровотворення в створеному Інституті. У 1971 році він захистив докторську дисертацію «Роль гормонів кори наднирників у регуляції морфологічного складу крові».

У 1978 році Костянтину Петровичу надано вчене звання професора за спеціальністю «патологічна фізіологія», а в 1999 році – почесне звання «Заслужений діяч науки і техніки України» за значний особистий внесок у розвиток медичної науки, вагомі наукові досягнення в галузі ендокринології та гематології.

З 1965 по 2016 рік Костянтин Петрович Зак керував лабораторією гормональної регуляції кровотворення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». З 2017 року – Костянтин Петрович головний науковий співробітник нашого інституту. Загальний науковий стаж Костянтина Петровича Зака становить 75 років.

Зак К.П. – провідний вчений, клінічний патофізіолог, один із засновників вчення про гормональну регуляцію кровотворення, автор низки пріоритетних наукових робіт, присвячених механізму дії гормонів і цитокінів на гемопоетичну та імунну системи, що стали

вагомим внеском у формування та розвиток перспективних наукових напрямів Інституту.

Костянтином Петровичем були запроваджені новітні методи трансмісійної та сканувальної електронної мікроскопії, а також ультраструктурної цитохімії клітин крові (монографія «Цитохімія та електронна мікроскопія клітин крові і кровотворних органів»).

Костянтин Петрович Зак ініціював дослідження з вивчення ультраструктури та функції стовбурових клітин, що стали фундаментом для розроблення вчення про нову природну систему імунітету – природні клітини-кілери, які здійснюють протимікробний і протипухлинний захист організму та її значення при ендокринних захворюваннях (монографія «Великі гранулоцити лімфоцити в патології»). За цю низку досліджень Костянтину Петровичу була присуджена премія ім. В.П. Комісаренка в 1997 році. Після аварії на ЧАЕС, завдяки володінню новітніми методами проточної цитометрії та електронної мікроскопії (у співавторстві з академіком С.В. Комісаренком), Костянтином Петровичем були отримані унікальні дані щодо впливу малих доз радіації на імунну систему людини, а саме, характерні порушення ультраструктури лімфоцитів та їх зв'язок зі змінами геному, які знайшли відображення в монографії «Радіація і імунітет людини».

Костянтином Петровичем Заком для дослідження імунного статусу ендокринологічних хворих було запроваджено метод проточної цитометрії лімфоцитів різного імунологічного фенотипу в поєднанні з ультраструктурним їхнім аналізом і визначенням вмісту цитокінів, що дозволило отримати унікальні дані щодо порушень з боку окремих ланок імунітету – монографія «Імунітет у дітей, хворих на цукровий діабет 1 типу». У 2001 році Костянтину Петровичу присуджено премію О.О. Богомольця за дослідження щодо

обґрунтування ролі різних видів цитокінів у фізіологічних і патологічних процесах, ендокринних захворюваннях та протипухлинному захисті організму.

В останні десятиріччя Костянтином Петровичем Заком, його колегами та учнями, ініційовано та розроблено новий напрям у клінічній діабетології – вивчення стану імунітету в доклінічний період розвитку цукрового діабету 1-го типу на підставі пріоритетних клініко-імунологічних досліджень патофізіології еволюції захворювання, зокрема, за допомогою визначення вмісту діабетасоційованих автоантитіл. Ці дослідження дозволили розробити Алгоритм доклінічної діагностики цукрового діабету 1-го типу та створити Реєстр ДААт-позитивних дітей із прогнозованим ризиком розвитку діабету, що сприяло розробці та впровадженню нових лікувальних і профілактичних методів на етапах розвитку ЦД 1-го типу в дітей та підлітків України з метою можливого попередження дебюту захворювання – монографія «Цукровий діабет. Імунітет. Цитокіни». Ще одним із наукових пріоритетів Костянтина Петровича в останні роки стало дослідження клініко-імунологічних механізмів розвитку цукрового діабету 2-го типу та на їх підґрунті – розробка та впровадження алгоритмів його діагностики, лікування і профілактики в клінічну діабетологію.

За час своєї плідної наукової діяльності Костянтин Петрович опублікував майже 400 наукових робіт, зокрема 8 монографій. Костянтин Петрович Зак є членом Міжнародного товариства гематологів та Європейської асоціації гематологів. Костянтин Петрович Зак за довгий шлях служіння вітчизняній медицині нагороджений «Медаллю НАМН України» та орденом Преподобного цілителя Агапіта Печерського.

IV Конгрес з міжнародною участю
**«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА
 XXI СТОЛІТТЯ:
 РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ»**

10 балів
БПР

14-16 листопада 2024 року

офлайн/
онлайн

Шановні лікарі!

Кафедра медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України та ГО «Всеукраїнська асоціація психосоматичної медицини», за підтримки ГО «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України» запрошують Вас взяти участь у IV Конгресі з міжнародною участю **«ПСИХОСОМАТИЧНА МЕДИЦИНА XXI СТОЛІТТЯ: РЕАЛІЇ ТА ПЕРСПЕКТИВИ»**, що відбудеться 14-16 листопада 2024 року в змішаному форматі (офлайн/онлайн) (згідно «Реєстру заходів БПР, які проводитимуться у 2024 році»).

В межах науково-практичного конгресу будуть розглянуті наступні питання:

1. Виклики, тенденції та напрями розвитку психосоматичної медицини в Україні та світі.
2. Відновлення та повернення до життя після травм та поранень.
3. Підходи до психічного здоров'я в умовах війни: нові моделі допомоги; масштабовані інтервенції на прикладі mhGap; цифрові застосунки; впровадження медичного канабісу; перспективи застосування психоделічно асистованої терапії
4. Травми на полі бою: від травматичного стресу та моральної шкоди до органічних уражень.
5. Вплив війни на дітей та молодь: що чекає на майбутні покоління.
6. Особливості діагностики, курації та реабілітації пацієнтів з коморбідністю.
7. Надання допомоги при різних видах втрат; нормальне та патологічне горювання.
8. Профілактика вигорання у фахівців допомагаючих професій в умовах підвищеного запиту.
9. Особливості роботи з військовослужбовцями: підвищення резиліентності, виживання в бою, допомога після перенесених полону та тортур, реабілітація та абілітація, допомога "рівний рівному".

ПАНЕЛЬНІ ДИСКУСІЇ:

14 листопад

Впровадження mhGAP в систему медичної освіти в Україні

15 листопад

Виклики та перспективи впровадження медичного канабісу в Україні

МАЙСТЕРКЛАСИ: (додаткові бали БПР)

14 листопад

«Технології віртуальної реальності: реабілітація військовослужбовців та ветеранів війни»

Захід БПР № 3709059

15 листопад

«Психосоматика хронічного болю»

Захід БПР № 3709061

16 листопад

«Стрес-асоційовані розлади: психолого-психіатрична допомога та психосоціальна підтримка»

Захід БПР № 3709064

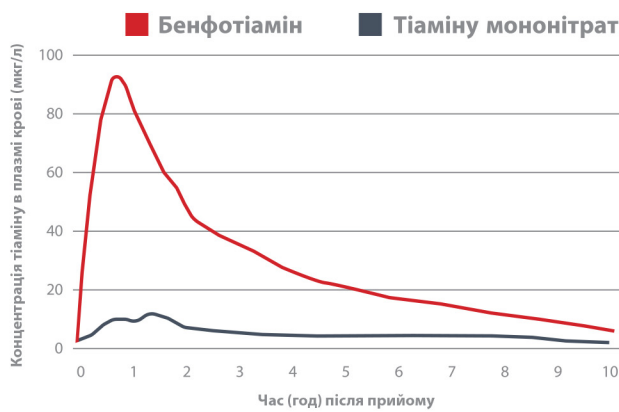
Майстеркласи - це окремі заходи БПР.

ОРГАНІЗАТОРИ

МІЛЬГАМА® ІЗ БЕНФОТІАМІНОМ ДОЗВОЛЯЄ ВІДНОВИТИ ДЕФІЦИТ ВІТАМІНУ В₁ У 5 РАЗІВ ЕФЕКТИВНІШЕ ЗА ТІАМІНУ МОНОНІТРАТ



Пероральний прийом з еквімолярною кількістю тіаміну: 100 мг бенфотіаміну проти 70,2 мг тіаміну мононітрату



- **x5** вища біодоступність (AUC_{0-10h})
- **x7** вища концентрація в плазмі крові
- Можна безпечно комбінувати з лікарськими засобами для лікування цукрового діабету
- Сприяє відновленню нервової тканини



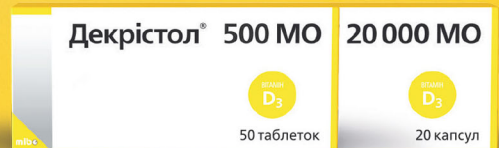
Скорочена інструкція для медичного застосування препарату МІЛЬГАМА® таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати вітаміну В₁ у комбінації з вітаміном В₆ та/або вітаміном В₁₂. **Склад.** 1 таблетка містить бенфотіаміну 100 мг, піридоксину гідрохлориду 100 мг. **Лікарська форма.** Таблетки. **Показання.** При неврологічних захворюваннях, зумовлених доведеним дефіцитом вітамінів В₁, В₆. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до компонентів препарату. Прийом вітаміну В₁ протипоказаний при алергічних реакціях. Прийом вітаміну В₆ протипоказаний при виразковій хворобі шлунка та дванадцятипалої кишки у стадії загострення (оскільки можливе підвищення кислотності шлункового соку). **Спосіб застосування та дози.** Застосовувати внутрішньо, запиваючи достатньою кількістю рідини. **Побічні ефекти.** З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, біль у животі, підвищення кислотності шлункового соку. З боку серцево-судинної системи: тахікардія. З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, включаючи анафілактичний шок; анафілаксія; кропив'янка. З боку шкіри: шкірні висипання, свербіж. У вкрай рідких випадках — шоківий стан. **Категорія відпуску.** Без рецепта. Р.п. МОЗ України № UA/8049/01/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D
ДЛЯ ВСІЇ РОДИНИ

D₃ Декрістол®



№1
У 2022 РОЦІ



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. Круглі, білі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація висловлена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату (порашкова форма)) 12,5 мкг, що відповідає 500 МО вітаміну D3. Показання. Профілактика рахіту та остеомаляції 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. Гіперчувствливість 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 вітчизняного Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.



*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmprobe» – бренд Декрістол® займає перше місце в груповому визначенні умовно середніх лікарських засобів АТС 5 рівня А11С С05 колекальциферол та дієтичних добавок (джерела моноіонів та вітамінорганічних речовин) за підсумками 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзняються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.
Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна» 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Декрістол® 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація висловлена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 200 мкг, що відповідає 0,3 мкг або 20 000 МО вітаміну D3. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком нестачі вітаміну D. 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, арамісу солі або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія D. Псевдогіперкальціємія. Нейропатія. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нецито (від 1/1000 до < 1/100); гіперкальціємія та гіпергліцемія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія вітчизняного За рецептом.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з головним текстом інструкції.