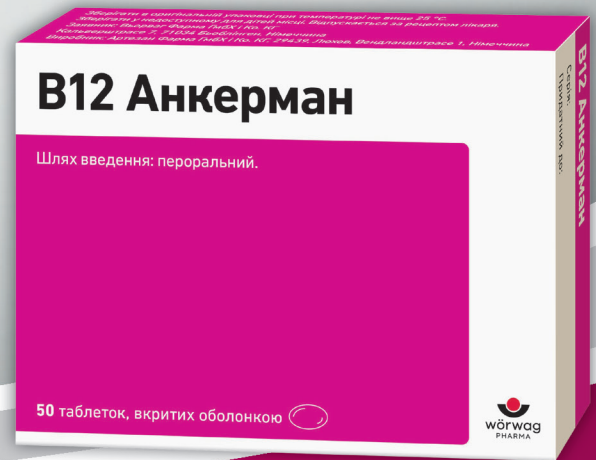


B12 АНКЕРМАН

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ B₁₂

ПРОСТО ТА ЕФЕКТИВНО

НОВИНКА
1000 МКГ



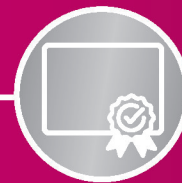
B12 Анкерман – високодозовий препарат
для перорального лікування дефіциту вітаміну B₁₂³



**Зручний прийом 1
раз на добу**



**Оптимальне
дозування
1000 мкг**



**Ефективність
доведено
клінічно**

1. Hirschowitz et al. Aliment Pharmacol Ther 2008 Jun 1; 27, 1110-1121. 2. Chapman et al. Diabetes Metab 2016 Nov; 42 (5): 316–327. 3. Eussen et al. Arch Intern Med 2005 May 23; 165 (10): 1167–1172.

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату B12 Анкерман.

Фармакотерапевтична група. Антианемічні засоби. Ціанокобаламін. **Склад:** 1 таблетка містить ціанокобаламіну 1 мг (1000 мкг). **Лікарська форма:** таблетки, вкриті оболонкою. **Показання:** дефіцит вітаміну, який може проявлятися гемопетинними та/або неврологічними розладами. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів лікарського засобу. Еритремії, еритроцитоз. Гострі тромбоемболічні захворювання. Стенокардія, напруження високого функціонального класу. Підвищена чутливість до тютюнової амбіопії або ретробульбарного неврити при перніційній анемії, або до будь-якого іншого стану, який вимагає детоксикації ціаніду. **Спосіб застосування та дози:** рекомендований прийом 1–2 таблетки на добу. Тривалість курсу лікування залежить від характеру та перебігу захворювання і визначається індивідуально. Побічні ефекти: з боку імунної системи: алергічні реакції, включаючи шкірні прояви та набряк Квінке, анафілактоїдні реакції, лихоманка. З боку шкіри та підшкірної тканини: гіперемія, кропив'янка, екзантема, екзантематозний висип, свербіж, дерматит. З боку крові: гіперкоагуляція. **Загальні порушення:** нудота, пітливість, порушення пуринового обміну. **Категорія відпуску:** за рецептом. РП № UA/18177/01/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

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

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

Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

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

2025

ТОМ 30, № 2

VOLUME 30, No. 2

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

ICJI JOURNALS
MASTER LIST

Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

Ендокринологія

2025 Том 30, №2

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2

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 27.06.2025 (протокол № 8)

*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 27.06.2025 р Наклад 4000 прим.
 Обсяг до 12 ум. др. арк., 24 обл.-вид. арк.

© ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 2025
 © ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2025

ENDOKRYNOLOGIA

2025 Volume 30, No.2

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2

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., Skrypnik 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» (27 June, 2025, Protocol N 8)

*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 27.06.2025. Circulation 4000 copies.
 Printer's sheet to 12, standard publisher's signature.

© SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2025
 © «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2025

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 НbA1c; – 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!



АЛЬФА-ЛІПОН

при діабетичній полінейропатії



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

АЛЬФА-ЛІПОН

Склад: 1 таблетка містить альфа-ліпоєвої (тіоктової) кислоти 300 мг або 600 мг. Показання: Парестезії при діабетичній полінейропатії. Протипоказання: Підвищена чутливість до тіоктової кислоти або до будь-якого з компонентів лікарського засобу. Спосіб застосування та дози: Добова доза становить 600 мг тіоктової кислоти (2 таблетки по 300 мг або 1 таблетка по 600 мг), які слід застосовувати у вигляді одноразової дози за 30 хвилин до першого прийому їжі. Одночасне вживання їжі ускладнює всмоктування. Діти. Альфа-ліпон не слід призначати дітям, оскільки щодо цієї вікової категорії відсутній достатній досвід клінічного застосування.

Виробник: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. РП МОЗ України № UA/4766/01/01, UA/4766/01/02 з 30.11.2020. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

ПРИКЛАДНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 95 Мультифакторний підхід до персоналізованої терапії цукрового діабету 2-го типу в постковідний період: роль генетичних, нейромедіаторних та метаболічних детермінант

*Зінич О.В., Ковальчук А.В.,
Кушнарєва Н.М., Шупрович А.А.,
Прибила О.В., Шишкань-Шишова К.О.,
Ховака В.В., Степанов Ю.М.,
Кленіна І.А., Комісаренко К.П.*

- 108 COVID-19 та цукровий діабет (міні огляд даних літератури та власних досліджень)

*Кравченко В.І., Захарченко Т.Ф., Гур'янов В.Г.,
Макаренко В.А., Щупачинський В.Б.,
Шейченко Н.В., Халангот М.Д.*

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 119 Рівень матриксної металопротеїнази-2 у плазмі крові, пухлинах та метастазах щитоподібної залози

*Кобринська Н.Я., Пушкарєв В.М.,
Левчук Н.І., Ковзун О.І., Комісаренко І.І.,
Гуда Б.Б., Тронько М.Д.*

- 124 Оцінка ефективності гепатопротекторної терапії в пацієнтів із гіпотиреозом та метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки

*Сікорин О.Я., Скрипник Н.В.,
Ерстенюк Г.М., Гриб В.А., Пришляк О.Я.,
Чернявська І.В., Романів Т.В.*

- 131 Сучасні тенденції лікування предіабету в жінок репродуктивного віку

*Іваніщак М.М., Костицька І.О.,
Басюга І.О., Бабенко О.І.*

APPLIED PAPERS

- 95 Multifactorial approach to personalized therapy for type 2 diabetes mellitus in the post-COVID period: role of genetic, neurotransmitter, and metabolic determinants

*Zynych O.V., Kovalchuk A.V.,
Kushnarova N.M., Shuprovych A.A.,
Prybyla O.V., Shyshkan-Shyshova K.O.,
Khovaka V.V., Stepanov Yu.M.,
Klenina I.A., Komisarenko K.P.*

- 108 COVID-19 and diabetes (a mini review of literature data and own research)

*Kravchenko V.I., Zakharchenko T.F., Gurianov V.G.,
Makarenko V.A., Shchupachynskyi V.B.,
Sheichenko N.V., Khalangot M.D.*

ORIGINAL PAPERS

- 119 Matrix metalloproteinase-2 level in blood plasma, thyroid tumors and metastases

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

- 124 Evaluation of the effectiveness of hepatoprotective therapy in patients with hypothyroidism and metabolically associated steatotic liver disease

*Sikoryn O.Ya., Skrypnyk N.V.,
Ersteniuk H.M., Hryb V.A., Pryshliak O.Ya.,
Cherniavska I.V., Romaniv T.V.*

- 131 Current trends in the treatment of prediabetes in reproductive-age women

*Ivanishchak M.M., Kostitska I.O.,
Basiuha I.O., Babenko O.I.*

Зміст / Table of contents

- | | |
|---|---|
| <p>142 Дослідження особливостей метаболічної активності кишкової мікробіоти та стану антиоксидантної системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і пошук шляхів впливу на зниження кардіометаболічних ризиків</p> <p><i>Зінич О.В., Степанов Ю.М., Шишкань-Шишова К.О., Кленіна І.А., Кушнарєва Н.М., Ковальчук А.В., Прибила О.В.</i></p> | <p>142 Study of the features of the metabolic activity of the intestinal microbiota and the state of the antioxidant system in patients with type 2 diabetes and the search for ways to influence the reduction of cardiometabolic risks</p> <p><i>Zynych O.V., Stepanov Yu.M., Shyshkan-Shyshova K.O., Klenina I.A., Kushnarova N.M., Kovalchuk A.V., Prybyla O.V.</i></p> |
| <p>153 Вузлова патологія у членів Українсько-Американської тиреоїдної когорти: дескриптивний аналіз випадків, вперше виявлених на 2-4 циклах скринінгових обстежень</p> <p><i>Тронько М.Д., Замотаєва Г.А., Шпак В.М., Терехова Г.М., Лاپікура О.В., Пастер І.П.</i></p> | <p>153 Nodulous pathology in members of the Ukrainian-American Thyroid Cohort: a descriptive analysis of cases first detected in 2-4 screening cycles</p> <p><i>Tronko M.D., Zamotayeva H.A., Shpak V.M., Terekhova H.M., Lapikura O.V., Pasteur I.P.</i></p> |
| <p>165 Вміст вітаміну D та оцінка ризику інсулінорезистентності в підлітків із дисфункцією гіпоталамусаі</p> <p><i>Большова О.В., Маліновська Т.М., Ризничук М.О., Кваченюк Д.А.</i></p> | <p>165 Vitamin D content and risk assessment of insulin resistance in adolescents with hypothalamic dysfunction</p> <p><i>Bolshova O.V., Malinovska T.M., Ryznychuk M.O., Kvachenyuk D.A.</i></p> |
| <p>173 Ретроспективне дослідження ознак вогнищевих утворень щитоподібної залози за даними ультразвукової діагностики, цитологічного та патогістологічного досліджень</p> <p><i>Кучменко Т.М., Зелінська Г.В., Остафійчук М.В., Гуда Б.Б.</i></p> | <p>173 Retrospective study of signs of focal thyroid tumors based on ultrasonic, cytological and pathohistological studies</p> <p><i>Kuchmenko T.M., Zelinska H.V., Ostafiychuk M.V., Guda B.B.</i></p> |
| <p>180 Вплив кверцетину на прояви метаболічних і психоемоційних порушень у цивільних жінок за умов тривалого воєнного стресу</p> <p><i>Шатило В.Б., Наскалова С.С., Бондаренко О.В., Заєць І.В.</i></p> | <p>180 The impact of quercetine on the manifestation of metabolic and psycho-emotional disorders in civilian women under conditions of prolonged war stress</p> <p><i>Shatylo V.B., Naskalova S.S., Bondarenko O.V., Zaiets I.V.</i></p> |

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.95

Мультифакторний підхід до персоналізованої терапії цукрового діабету 2-го типу в постковідний період: роль генетичних, нейромедіаторних та метаболічних детермінант

О.В. Зінич¹,
 А.В. Ковальчук¹,
 Н.М. Кушнарєва¹,
 А.А. Шупрович¹,
 О.В. Прибила¹,
 К.О. Шишкань-
 Шишова¹,
 В.В. Ховака¹,
 Ю.М. Степанов²,
 І.А. Кленіна²,
 К.П. Комісаренко³

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

²ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

³Медичний центр «Адоніс-Лаб»

Резюме. У статті представлено результати комплексного клініко-генетичного дослідження, виконаного в межах трирічної наукової тематики відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». **Мета** роботи: визначити прогностичне значення поліморфізмів генів, що кодують ключові ферменти фолатного циклу метилентетрагідрофолатредуктази (*MTHFR*), метіонінсинтази (*MTR*), метіонінсинтази-редуктази (*MTRR*), біохімічних показників гомоцистеїнового обміну, рівнів серотоніну, гормонального статусу, концентрацій коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК) та психоемоційних характеристик для стратифікації ризиків і персоналізації терапевтичної тактики у хворих на цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) в постковідному періоді. **Матеріал і методи.** У дослідження було залучено 109 пацієнтів, які перенесли коронавірусну хворобу (COVID-19) (75 осіб із ЦД2 та 34 — без порушень вуглеводного обміну). Обстеження включало аналіз клініко-анамнестичних даних, антропометричних параметрів, гормонально-метаболічного профілю, показників фолатного обміну, нейромедіаторної активності та психоемоційного стану. Поліморфізми генів (*MTHFR*) 677C>T, 1298A>C, (*MTR*) 2756A>G, (*MTRR*) 66A>G визначали методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Рівні гомоцистеїну (ГЦ), серотоніну, фолієвої кислоти, пептиду пригнічення онкогенності 2 (ST2), кортизолу та дегідроепіандростерон-сульфата визначали імуноферментними та хемілюмінесцентними методами. Концентрації КЛЖК у копрофільтраті оцінювали за допомогою газової хроматографії. Психоемоційний стан визначали за допомогою валідизованих психометричних шкал. Статистичну обробку даних здійснювали з урахуванням характеру розподілу, з використанням параметричних і непараметричних критеріїв, поправки Шеффе, а також методів кореляційного та регресійного

© О.В. Зінич, А.В. Ковальчук, Н.М. Кушнарєва, А.А. Шупрович, О.В. Прибила, К.О. Шишкань-Шишова, В.В. Ховака, Ю.М. Степанов, І.А. Кленіна, К.П. Комісаренко

Прикладні дослідження

аналізу. **Результати.** Носійство Т-алеля *MTHFR* 677С>Т достовірно асоціюється з підвищенням рівня ГЦ, зниженням концентрацій фолієвої кислоти та серотоніну, а також із несприятливими психоемоційними характеристиками. У пацієнтів із ЦД2 підвищення показника ST2 у гострій фазі коронавірусної інфекції та зниження в постковідному періоді на тлі терапії препаратами групи інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози -2 (ІНЗКТГ-2), порівняно з особами без діабету, може розцінюватися як маркер поліпшення серцево-судинного прогнозу. Застосування ІНЗКТГ-2 та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) сприяло вираженому поліпшенню метаболічного та гормонального профілю, зокрема щодо нормалізації серотонінового балансу, маркерів системного запалення порівняно з базовою терапією. **Висновки.** Комплексний аналіз генетичних, нейромедіаторних, гормональних і поведінкових детермінант дозволив окреслити фенотипи пацієнтів із підвищеним ризиком неефективної відповіді на лікування та обґрунтувати доцільність персоналізованого підходу до ведення ЦД2 у відновний період після COVID-19.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, COVID-19, постковідний період, фенотип, гомоцистеїн, поліморфізм генів фолатного циклу, ІНЗКТГ-2, арГПП-1, серотонін, ST2 пептид, коротколанцюгові жирні кислоти, дистрес, ожиріння, оцінка ризику.

Відомо, що успадковані генетичні особливості є однією з визначальних детермінант метаболічних та психофізіологічних ознак кожної людини, зокрема й особливостей її реакції на стресові навантаження. Застосування сучасних молекулярно-генетичних методів дає змогу виявити як можливі поліморфізми (мутації) базової послідовності ДНК, так і епігенетичні модифікації експресії окремих ключових генів, набуті під впливом чинників навколишнього середовища [1].

Процеси метилювання ДНК і гістонів є необхідним етапом регуляції генів на епігенетичному рівні шляхом модифікації зв'язування факторів транскрипції генів або сполук, що переносять метильні групи. Це призводить до пригнічення або, навпаки, збільшення експресії генів.

Метилювання ДНК та гістонів становить один із провідних механізмів епігенетичного контролю клітинних функцій, реалізація якого істотно залежить від фолатзалежного метаболізму [2]. Поліморфізми генів *MTHFR*, *MTR* і *MTRR*, а також дефіцит вітамінів групи В, зокрема фолатів і кобаламіну, знижують ефективність реметилювання ГЦ [3, 4]. Це зумовлює підвищення концентрації ГЦ в плазмі крові та розвиток гіпергомоцистеїнемії — патологічного стану, що асоціюється з тромбозами, ендотеліальною дисфункцією, атерогенними змінами, порушенням синтезу серотоніну та іншими нейромедіаторними дисфункціями, підвищуючи загальний ризик серцево-судинних, неврологічних і когнітивних порушень [5–11].

Подальші дослідження засвідчили, що до порушеного метаболізму ГЦ безпосередньо причетний одонуклеотидний поліморфізм гена *MTHFR* С677Т, який, зокрема, може бути пов'язаний із тяжкістю перебігу COVID-19. Виявлено тісний зв'язок між цим варіантом і летальністю від коронавірусної інфекції через тромбоемболічні ускладнення. Повідомлялось, що пацієнти з гомозиготним генотипом (СС) можуть мати меншу кількість негативних симптомів, ніж хворі які мають гетерозиготний (СТ) або гомозиготний за мутантним алелем (ТТ) генотип [6]. Крім того, у хворих на ЦД2 та в пацієнтів у пост-COVID-19 періоді виявлено взаємозв'язки між структурою генів, дотичних до фолатного циклу й метіоніну/ ГЦ, та проявами серцево-судинних, нейроендокринних і психоемоційних ускладнень, які нерідко розвиваються у віддалені терміни [3,12-14].

Незважаючи на зростання обсягу наукових даних щодо COVID-19, віддалені патогенетичні наслідки перенесеної інфекції — зокрема ті, що пов'язані з генетичною схильністю, нейроповедінковими змінами та потребою в індивідуалізованому лікуванні — залишаються недостатньо дослідженими. У цьому світлі особливої актуальності набуває поглиблене вивчення фолатзалежних механізмів, гормонально-нейротрансмітерних порушень і психоемоційних факторів, що впливають на клінічну відповідь на терапію у хворих на ЦД2 в період відновлення після COVID-19.

Матеріал і методи

Дослідження виконані в межах наукової тематики відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», затвердженої комісією з біоетики, протокол № 35/2 КЕ від 01.04.2021 р.

Усі пацієнти підписували «Інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції й знеболення» відповідно до наказу МОЗ України від 14.02.2012 р., розробленого на підставі Гельсінської декларації 1975 р. (зі змінами і доповненнями 2000 р.). Дослідження схвалені комісією з біомедичної етики та проведені за письмовою згодою учасників.

Вивчення кардіоваскулярного ризику та розвитку когнітивних порушень у хворих на ЦД2 у гострій фазі COVID-19 та в постковідному періоді

Обстежено 93 хворих на ЦД2, з яких 43 (31 чоловік і 12 жінок), які перенесли COVID-19 середнього або тяжкого ступеня, що вимагало стаціонарного лікування на базі ДУ «ТМО Міністерства внутрішніх справ України», м. Київ. Діагноз підтверджували тестуванням за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (вірус ідентифіковано) згідно з протоколом Міністерства охорони здоров'я України (наказ від 17.09.2020 р. № 2116). Тривалість спостереження становила 9–12 місяців після негативного результату тесту на COVID-19 і виписки зі стаціонару. На момент захворювання всі пацієнти приймали метформін у вигляді монотерапії або в комбінації з похідними сульфонілсечовини. Вік обстежуваних із ЦД2 становив $66,4 \pm 1,31$ років (від 44 до 85 років). Тривалість госпіталізації $15,88 \pm 3,89$ днів (від 7 до 35 днів).

Пацієнти ретроспективно були розподілені на 2 групи: група 1 (n=25) отримала до метформіну додаткове лікування препаратами інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози -2 (іНЗКТГ-2) (дапагліфлозин 10 мг чи емплагліфлозин 10 мг), група 2 (n=18) – продовжила приймання комбінації метформін/сульфонілсечовина. Середній вік пацієнтів обох груп статистично не відрізнявся ($65,5 \pm 8,7$ та $67,3 \pm 10,3$ років), так само як і тривалість госпіталізації ($16,2 \pm 3,56$) та ($16,3 \pm 6,8$) днів відповідно. Ретроспективний поділ був зумовлений тим,

що терапія препаратами іНЗКТГ-2 призначалася всім пацієнтам із встановленим діагнозом серцевої недостатності (СН), проте фактично лише 25 з них розпочали відповідне лікування.

Для порівняння рівнів серотоніну в сироватці крові додатково обстежено 34 особи, які також хворіли на COVID-19, проте без порушення вуглеводного обміну (група 3); тривалість їхнього стаціонарного лікування сягала $14,6 \pm 3,1$ дня.

Пацієнти груп 1 (n=23), 2 (n=17) та 3 (n=34) пройшли також молекулярно-генетичний скринінг ключових ферментів фолатного циклу, після чого були стратифіковані на три підгрупи залежно від виявленого поліморфізму гена *MTHFR 677C>T*: підгрупа 1 С/С, підгрупа 2 С/Т, підгрупа 3 Т/Т.

Критерії включення: гостре захворювання на COVID-19 тривалістю не більш як 7 днів, вік старше 18 років і підписана інформована згода на участь у дослідженні. Критерії виключення: наявність діагностованої депресії або інших психічних захворювань у будь-який період до включення; прийом антидепресантів чи інших препаратів, що впливають на рівень серотоніну; злоякісне новоутворення в анамнезі (менш ніж за 5 років до початку дослідження).

Контрольну групу становили 50 осіб із ЦД2, які не хворіли на COVID-19 (група 4).

Дослідження особливостей метаболічної активності кишкової мікробіоти в пацієнтів із ЦД2 з різними фенотипами на тлі застосування арГПП-1

Для вивчення метаболічної активності кишкової мікробіоти в пацієнтів із ЦД2 та різними фенотипами на тлі застосування арГПП-1 було залучено 88 хворих із ЦД2, порівняних за віком, супутньою терапією й рівнем компенсації діабету. 91% обстежуваних мали загальне ожиріння, середній індекс маси тіла (ІМТ) становив ($34,70 \pm 6,6$) кг/м². Усі пацієнти демонстрували ознаки абдомінального ожиріння, що підтверджувалося середнім об'ємом талії ($118,0 \pm 11,24$) см.

Критерії включення: діагноз ЦД2 (тривалість понад 6 місяців), стабільна протягом 6 місяців пероральна цукрознижувальна терапія (крім арГПП-1), незмінений раціон впродовж дослідження.

Критерії виключення: приймання аналогів людського глюкагоноподібного пептиду 1; гострі або хронічні запальні процеси; панкреатит в анамнезі; тяжкі ураження печінки та жов-

Прикладні дослідження

чних шляхів (підвищення активності аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази більш ніж у 2,5 раза), жовчнокам'яна хвороба, швидкість клубочкової фільтрації <30 мл/хв; діабетичний кетоз; неконтрольована чи ендокринна артеріальна гіпертензія; інфаркт міокарда, інсульт, нестабільна стенокардія за 60 днів до включення; СН III–IV за функціональною класифікацією Нью-Йоркської Асоціації Кардіологів (New York Heart Association); онкологічні захворювання в анамнезі (включно з медулярною карциномою або множинною ендокринною неоплазією MEN 2); нестабільна діабетична ретинопатія, макулопатія; вагітність.

Дослідження особливостей виходу зі стресу залежно від тяжкості психоемоційних порушень у хворих на ЦД2 з різними гормонально-метаболічними фенотипами

Використано методику оцінки копінг-стратегій (COPE) [15], що охоплює різні типи психологічного захисту. Про тяжкість психоемоційних порушень свідчила наявність дистресу, визначеного за шкалою дистресу при діабеті (Diabetes Distress Scale, DDS-17) [16]. У дослідженні брали участь 122 пацієнти із ЦД2, розподілені на 4 групи: група 1 – ІМТ <30 кг/м², низький рівень вісцерального жиру (ВЖ) (<12 од); група 2 – ІМТ <30 кг/м², високий рівень ВЖ (>12 од); група 3 – ІМТ ≥30 кг/м², низький рівень ВЖ (<12 од); група 4 – ІМТ ≥30 кг/м², високий рівень ВЖ (>12 од). У кожній групі виділяли підгрупи пацієнтів із дистресом (більш як 2 бали за шкалою DDS-17), що підтверджувало наявність виражених психоемоційних розладів [16, 17].

Анкетування за методикою COPE включало 15 стратегій: частина з них визначаються як продуктивні (орієнтовані на раціональне осмислення ситуації), інші – непродуктивними (емоційнозумовлені) [15]. За кожною стратегією кількість балів може коливатись від 4 до 16, де вищі бали свідчили про схильність до цієї стратегії, нижчі – про її неприйняття.

Обстежуваним пацієнтам виконували загальноклінічні, біохімічні, гормональні та генетичні дослідження відповідно до поставлених задач.

Визначали антропометричні параметри: зріст, масу тіла, ІМТ, обсяг талії (ОТ). Композицію тіла оцінювали методом біоелектричного імпедансу (аналізатором Tanita BC 545N, Японія). Визначали індекс центрального ожиріння, ІЦО), який характеризує накопичення

жиру навколо внутрішніх органів, за формулою: ІЦО=ОТ (см)/зріст (см). Норма становить <0,5 у чоловіків і жінок.

Стан вуглеводного обміну характеризували за рівнем глюкози крові натще та глікованого гемоглобіну (HbA1c), а також за показником С-пептиду. Усі пацієнти перебували в стані декомпенсації (HbA1c >6,1%).

Усім пацієнтам виконували загальний аналіз крові (підрахунок еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, гематокриту, швидкість осідання еритроцитів). У сироватці крові визначали концентрації загального білка, білірубину, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, сечовини та креатиніну.

У сироватці крові імунотурбідиметричним методом аналізували концентрацію С-реактивного білка (<10 мг/л) і D-димера (<0,55 мг ФЕО/л). Рівень ST-2 у сироватці крові вимірювали до початку лікування та через 9 місяців після одужання за допомогою набору «ST2 Fine Test».

Визначали рівень ГЦ у сироватці крові методом хемілюмінесцентного імуноаналізу (референтні значення: до 15 мкмоль/л у віці до 65 років і до 20 мкмоль/л – старше 65). Концентрацію фолієвої кислоти встановлювали за допомогою імунохемілюмінесцентного аналізу на мікрочастинках (референтні значення 3–17 нг/мл, де ≥5,38 нг/мл відповідає нормі, 0,38–3,37 – дефіциту, 3,38–5,38 – помірному дефіциту).

Концентрацію серотоніну в сироватці крові визначали імуноферментним методом (набір Serotonin ELISA). Оптичну густину вимірювали на сертифікованому аналізаторі StatFax № 3200–2039 (Awareness Technology, США). Референтні показники – 100–270 нг/мл.

Визначення вмісту КЛЖК у копрофільтраті пацієнтів проводили з використанням апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень на базі газового хроматографа «Chromatek-Crystal». Виділення КЛЖК із копрофільтрату проводили згідно з методикою Guohua Zhao [18]. Показники КЛЖК досліджували на базі науково-дослідного сектору ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» (Дніпро).

Генотипування поліморфізмів генів фолатного циклу проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (Real-Time PCR). Для гена *MTHFR* аналізували позиції 677 (С/С – нормальний генотип, С/Т – ге-

терозигота, Т/Т — гомозигота) та 1298 (А/А — нормальний, А/С — гетерозигота, С/С — гомозигота). Для *MTR* оцінювали поліморфізм 2756 А>G (АА — доміантна гомозигота, АG — гетерозигота, GG — рецесивна гомозигота), для *MTRR* — позицію 66 А>G із відповідними генотипами. Генотипи інтерпретували залежно від функціональної активності ферментів: «нейтральний» — нормальна активність; «гетерозигота за мутантним алелем» — знижена; «гомозигота за мутантним алелем» — істотно знижена.

Статистичну обробку даних здійснювали з використанням пакета MedStat v.5.2 (2002–2019). Нормальність розподілу досліджуваних показників перевіряли за критерієм Шапіро–Уїлка або Колмогорова–Смірнова. При нормальному розподілі для міжгрупових порівнянь застосовували *t*-критерій Стьюдента, для динамічного аналізу — парний *t*-тест; за відсутності нормального розподілу — критерії Манна–Уїтні та Вілкоксона. Імовірність відмінностей вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Кількісні дані подано як середнє значення \pm стандартна похибка ($M \pm m$) або як медіана з квантилями ($Me [Q1; Q3]$). Кореляційний аналіз проводили із застосуванням коефіцієнта Пірсона (r). Оцінку метаболічних і кардіоваскулярних змін здійснювали з урахуванням поправки Шеффе.

Результати та обговорення

Вивчення впливу поліморфізмів генів фолатного циклу на ефективність протидіабетичної терапії у хворих на ЦД2 з проявами серцево-судинних порушень у постковідному періоді

Мета дослідження: визначення додаткових критеріїв для стратифікації груп ризику розвитку серцево-судинних захворювань у пацієнтів у постковідному періоді, ґрунтуючись на особливостях генотипу генів фолатного циклу.

Встановлено, що в 65% пацієнтів груп 1 і 2 виявлено нормальний монозиготний (63%) або гетерозиготний (10%) генотип *MTHFR* 677С>Т. Генотипові когорти не відрізнялися за віком, масою тіла, тривалістю госпіталізації та основними лабораторними показниками, включно з формулою крові, рівнями загального білка, холестерину, білірубіну, печінкових ферментів, глікемії натще й креатиніну.

Гіпергомоцистеїнемія є одним із ключових метаболічних чинників, що сприяє ураженню

серцево-судинної системи та нейрокогнітивним розладам, зокрема тривожно-депресивного спектра. Накопичені дані підтверджують зв'язок між кардіопатією та психоемоційними порушеннями, зумовлений ендотеліальною дисфункцією, окисненням ліпопротеїдів низької щільності, проліферацією гладком'язових клітин і активацією коагуляційного каскаду [5, 6].

У цьому контексті показовими є результати, що засвідчили зниження рівня ГЦ до референтних значень через дев'ять місяців після одужання в пацієнтів обох терапевтичних підгруп незалежно від генотипу *MTHFR*. Така динаміка відображає часткове відновлення фолатзалежного метаболізму та зменшення ризику серцево-судинних і нейрональних уражень. При цьому в носіїв алелі С/Т відзначено вірогідне підвищення рівня фолієвої кислоти ($p < 0,05$), тоді як у гомозигот С/С змін не спостерігалось ($p > 0,05$), що, ймовірно, пов'язано з вищою індивідуальною варіабельністю цього показника в цій підгрупі (табл. 1).

На момент госпіталізації з COVID-19 вихідні концентрації серотоніну пацієнтів групи 1 та 2 знаходилися на однаковому рівні незалежно від генотипу *MTHFR* 677 (С/С чи С/Т) й не відрізнялися статистично від показників пацієнтів групи 3 ($p > 0,05$) (табл. 2).

Через дев'ять місяців після перенесеної COVID-19 інфекції концентрація серотоніну статистично зросла (у двох терапевтичних когортах хворих на ЦД2 та в осіб групи 3 ($p < 0,05$)). Попри означену динаміку, показник залишався в межах фізіологічної норми (100–270 нг/мл) як до, так і після лікування. Натомість у пацієнтів групи 4 середні рівні серотоніну за аналогічний період істотно не змінювались ($p > 0,05$), що опосередковано підтверджує вплив перенесеної інфекції на нейромедіаторний баланс.

В обох підгрупах групи 1 виявлено помірну обернену кореляцію між рівнями ГЦ та серотоніну ($r = -0,39$ для С/С і $r = -0,48$ для С/Т; $p < 0,05$), що узгоджується з даними літератури про вплив гіпергомоцистеїнемії на серотоніновий обмін. Водночас встановлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнями серотоніну та фолієвої кислоти ($r = 0,40$ і $r = 0,34$; $p < 0,05$), імовірно зумовлений додатковим надходженням фолатів у складі полівітамінних комплексів.

Узагальнені результати засвідчили, що обидві терапевтичні стратегії — комбіноване засто-

Прикладні дослідження

Таблиця 1. Динаміка сироваткових рівнів гомоцистеїну та фолатів у пацієнтів із різними генотипами *MTHFR* 677 у гострому та постковідному періодах залежно від призначеної цукрознижувальної терапії (M±m)

Table 1. Dynamics of serum homocysteine and folate levels in patients with different *MTHFR* 677 genotypes in the acute and post-COVID periods depending on the prescribed hypoglycemic therapy (M±m)

Терапія Therapy	Підгрупа C/C Subgroup C/C		Підгрупа C/T Subgroup C/T					
	група 1 group 1 (n=15)	група 2 group 2 (n=10)	група 1 group 1 (n=8)	група 2 group 2 (n=7)				
	до лікування before treatment	через 9 місяців after 9 months	до лікування before treatment	через 9 місяців after 9 months				
Гомоцистеїн, мкмоль/л Homocystein, µmol/L	18,33±1,88	10,08±0,27	14,12±1,69	9,51±0,77	15,42±2,11	10,05±0,43	15,52±1,90	9,52±0,71
<i>p</i>		0,033*		0,039*		0,038*		0,029*
Фолієва кислота, нг/мл Folic acid, ng/mL	3,83±0,54	4,15±0,53	5,47±1,08	6,82±0,81	3,72±0,39	6,31±1,08	4,15±0,53	6,93±0,81
<i>p</i>		0,583		0,391		0,049*		0,010*

Примітка. * – статистично значуще різниця показників до лікування і через 9 місяців ($p < 0,05$).

Note. * – the difference in indicators before treatment and after 9 months is statistically significant ($p < 0.05$).

Таблиця 2. Зміна сироваткової концентрації серотоніну в пацієнтів із різними генотипами *MTHFR* 677 під час гострої фази COVID-19 та через 9 місяців після одужання залежно від цукрознижувальної терапії (M±m)

Table 2. Change in serum serotonin concentration in patients with different *MTHFR* 677 genotypes during the acute phase of COVID-19 and 9 months after recovery depending on hypoglycemic therapy (M±m)

Групи пацієнтів Patient groups	Алель MTFR 677 Allele MTHFR 677	Концентрація серотоніну, нг/мл Serotonin concentration, ng/mL		<i>p</i>
		до лікування before treatment	через 9 місяців after 9 months	
		Група 1 Group 1 (n=23)	C/C (n=15)	
	C/T (n=8)	128,01±24,46	235,59±25,85*	0,022
Група 2 Group 2 (n=17)	C/C (n=10)	139,60±16,85	199,10±16,68	0,054
	C/T (n=7)	153,01±12,69	180,43±13,65	0,095
Група 3 Group 3	n=34	121,83±14,20	173,94±11,66*	$p=0,006$
Група 4 Group 4	n=50	148,32±12,42	141,43±10,52	$p=0,675$

Примітка. * – статистично значуще різниця показників до лікування і через 9 місяців ($p < 0,05$).

Note. * – statistically significant difference between indicators before treatment and after 9 months ($p < 0.05$).

сування метформіну з іНЗКТГ-2 або з препаратами сульфонілсечовини — ефективно коригують метаболічні порушення в пацієнтів із ЦД2 після перенесеного COVID-19, незалежно від варіанта поліморфізму *MTHFR* C677T. Вірогідне зниження рівня сироваткового ГЦ у поєднанні з контрольованим підвищенням серотоніну в межах фізіологічної норми свідчить про відновлення регуляції фолатзалежних метаболічних шляхів, включно з метилюванням та синтезом нейромедіаторів. Такі зміни не лише сприяють зменшенню системного запалення й стабілізації психоемоційного стану в постінфекційний період, але й створюють метаболічне підґрунтя для довгострокового зниження серцево-судинного та нейрокогнітивного ризику.

Вивчення кардіоваскулярного ризику в пацієнтів із ЦД2 у гострій фазі COVID-19 та в постковідному періоді

Мета дослідження полягала у визначенні впливу терапії іНЗКТГ-2 на рівень ST-2 пептиду та ГЦ у пацієнтів із ЦД2 (групи 1 і 2) порівняно з пацієнтами без порушень вуглеводного обміну (група 3). Аналіз проводився з урахуванням тривалості госпіталізації, потреби в кисневій підтримці, призначення глюкокортикоїдів,

а також частоти виникнення нових або прогресування наявних серцево-судинних подій у постковідному періоді.

У більшості пацієнтів групи 1 виявлена гіпертонічна хвороба II ступеня – у 14 пацієнтів (56%), тоді як III ступінь діагностовано в 11 осіб (44%). У групі 2 лише 5 пацієнтів (28%) мали гіпертонічну хворобу III ступеня, решта – II ступеня (72%). СН ІІА стадії виявлена в 16 пацієнтів (64%) групи 1 та в 6 пацієнтів (33%) групи 2, у решти пацієнтів – СН I стадії. У одного пацієнта з групи 2 зафіксовано СН ІІБ. Ознак СН не виявлено у 2 пацієнтів групи 1 та 3 пацієнтів групи 2.

Серед пацієнтів групи 1 п'ять осіб (20%) перенесли однобічну пневмонію, 8 (32%) – двобічну. У групі 2 вісім пацієнтів (44%) мали двобічну пневмонію, ще 2 (11%) – однобічну. Перебіг COVID-19 оцінювався як середньої тяжкості у 88% пацієнтів групи 1 та 100% групи 2. У групі 1 зареєстровано також 2 випадки тяжкого (8%) та 1 випадок легкого перебігу (4%). Кисневої підтримки потребували 4 пацієнти в обох

групах (16% у групі 1 та 22% у групі 2 відповідно), тоді як дексаметазон призначено 10 пацієнтам групи 1 (40%) та 4 – групи 2 (22%).

Найтяжчі прояви COVID-19 зафіксовано в пацієнтів без порушень вуглеводного обміну: 26 осіб (81%) мали двобічну пневмонію, 6 (19%) – однобічну; 12 (38%) потребували оксигенотерапії та глюкокортикоїдів. Попри це, тривалість госпіталізації була вірогідно коротшою, що свідчить про ефективнішу відповідь на лікування.

Як зазначалося, групи 1 та 2 не відрізнялися за віком, ІМТ, тривалістю госпіталізації та базовими лабораторними показниками, зокрема рівнями формених елементів крові, ШОЕ, біохімічних маркерів та функціональних показників печінки й нирок.

У досліджуваних групах пацієнтів через 9 місяців після одужання відзначено достовірне зниження рівня ГЦ в сироватці крові (табл. 3).

Виявлені зміни свідчать про активацію фолатного циклу та ефективніше перетворення ГЦ на метіонін, що зменшує його токсичність і по-

Таблиця 3. Динаміка рівнів гомоцистеїну та фолієвої кислоти в сироватці крові пацієнтів із ЦД2 до початку лікування COVID-19 та через 9 місяців після одужання

Table 3. Dynamics of serum homocysteine and folic acid levels in patients with type 2 diabetes before the start of COVID-19 treatment and 9 months after recovery

Показники Indicators	Група 1 Group 1 (n=25)				Група 2 Group 2 (n=18)			
	гомоцистеїн, мкмоль/л homocysteine, μmol/L		фолієва кислота, нг/мл folic acid, ng/mL		гомоцистеїн, мкмоль/л homocysteine, μmol/L		фолієва кислота, нг/мл folic acid, ng/mL	
	до лікування before treatment	після лікування after treatment	до лікування before treatment	після лікування after treatment	до лікування before treatment	після лікування after treatment	до лікування before treatment	після лікування after treatment
Медіана median	16,8	9,9*	4,4	4,8	14,4	10,1*	4,3	6,9*
I кuartіль (Q1) First quartile (Q1)	10,6	9,6	3,8	3,4	9,6	20,4	3,4	5,4
III кuartіль (Q3) Third quartile (Q3)	21,5	10,0	4,8	5,5	20,4	10,8	5,7	7,8
Мінімальне значення Minimum value	6,24	9,3	2,7	2,6	6,72	6,2	2,7	4,6
Максимальне значення Maximum value	28,2	11,9	7,4	13,0	29,2	18,5	7,3	16,3
95% ДІ 95% confidence interval	10,6-1,5	9,6-10,0	3,8-4,8	3,4-5,5	9,2-21,3	8,9-10,9	3,1-5,8	5,2-7,4

Примітка. * – $p < 0,05$ (порівняння даних, розподіл яких відрізняється від нормального із застосуванням t – критерію Вілкосона).

Note. * – $p < 0.05$ (comparison of data whose distribution differs from normal using the Wilcoxon t -test).

Прикладні дослідження

тенційно знижує серцево-судинний ризик у пацієнтів, які отримували іНЗКТГ-2 або метформін/сульфонілсечовину.

У гострий період COVID-19 підвищення ГЦ (>12 мкмоль/л) спостерігалось в 52% пацієнтів групи 1 та 33% – групи 2. Через 9 місяців його рівень у цих групах нормалізувався, що може свідчити про відновлення ферментативної утилізації ГЦ та зниження судинного ризику. У групі 3 (без ЦД) рівень ГЦ в гостру фазу був вірогідно нижчим ($9,9 \pm 3,1$ мкмоль/л) порівняно з обома групами з ЦД2.

Після лікування в групі 2 відзначено вірогідне підвищення рівня фолієвої кислоти ($p < 0,05$), у групі 1 – лише тенденція до зростання ($0,10 < p < 0,05$). Оскільки підвищення фолатів могло бути пов'язане з прийманням вітамінних комплексів, зниження ГЦ в групі 1, ймовірно, обумовлене впливом терапії іНЗКТГ-2.

Оцінка концентрації ST2 у сироватці крові пацієнтів у постковідному періоді дозволила виявити відмінну динаміку цього серцево-судинного біомаркера в різних клінічних групах. Через 9 місяців після перенесеної коронавірусної інфекції у 8 пацієнтів групи 1 (32%) спосте-

рігалася клінічна регресія ХСН до I функціонального класу. Натомість у 7 пацієнтів групи 2 симптоматика була переоцінена кардіологами до СН ІА, що збільшило частку таких пацієнтів у цій групі до 72%. Важливим обмеженням дослідження є відсутність даних ехокардіографії та диференціації пацієнтів залежно від типу фракції викиду (збережена чи знижена), що могло б уточнити функціональні характеристики міокарда.

У пацієнтів контрольної групи, які не мали ЦД2, середній рівень ST2 був вірогідно нижчим порівняно з обома дослідними групами ($p < 0,05$). Крім того, протягом 9 місяців після перенесеного COVID-19 у них не спостерігалось суттєвих змін концентрації цього біомаркера (табл. 4).

Враховуючи нижчі рівні як ГЦ, так і ST2 у пацієнтів контрольної групи в гострому періоді коронавірусної інфекції, можна припустити, що підвищення обох маркерів у пацієнтів із ЦД2 асоціюється з гіршим серцево-судинним прогнозом, зокрема в контексті перебігу хронічної серцевої недостатності. Це підкреслює необхідність тривалого нагляду за пацієнтами з ЦД2 після перенесеного COVID-19 з метою вчасного

Таблиця 4. Динаміка концентрації біомаркера ST2 у сироватці крові пацієнтів із ЦД2 до лікування COVID-19 та через 9 місяців після одужання (групи 1–3)

Table 4. Dynamics of the concentration of biomarker ST2 in the blood serum of patients with type 2 diabetes mellitus before COVID-19 treatment and 9 months after recovery (groups 1–3)

Показники Indicators	Група 1 Group 1 (n=25)		Група 2 Group 2 (n=18)		Група 3 Group 3 (n=32)	
	до лікування before treatment	після лікування after treatment	до лікування before treatment	після лікування after treatment	до лікування before treatment	після лікування after treatment
Медіана median	5,4	4,8*	4,9	5,7*	2,5	2,3
I кuartіль (Q1) First quartile (Q1)	5,0	3,1	4,3	5,1	2,1	2,0
III кuartіль (Q3) Third quartile (Q3)	6,2	5,1	5,2	6,2	2,8	2,9
Мінімальне значення Minimum value	4,2	1,3	2,7	2,7	1,7	1,6
Максимальне значення Maximum value	50,0	5,9	7,9	10,0	3,6	2,5
95% ДІ 95% confidence interval	5,1-6,2	3,5-5,1	4,3-5,2	5,1-6,2	2,3-2,7	2,1-2,8

Примітка. * – $p < 0,05$ (порівняння даних, розподіл яких відрізняється від нормального із застосуванням t – критерію Вілкоксона).

Note. * – $p < 0.05$ (comparison of data whose distribution differs from normal using the Wilcoxon t -test).

виявлення та корекції поступальних порушень серцево-судинної системи.

Встановлене зниження рівня ST2 у сироватці крові пацієнтів із ЦД2 в постковідному періоді, у поєднанні зі зменшенням рівня ГЦ, може розцінюватися як сприятливий прогностичний маркер зниження серцево-судинного ризику. Такі зміни можуть свідчити про зменшення гіпертрофії кардіоміоцитів, ремоделювання структури міокарда та ураження судинного ендотелію, що асоціюється з терапевтичним ефектом ІНЗКТГ-2.

Дослідження особливостей метаболічної активності кишкової мікробіоти в пацієнтів із ЦД2 з різними фенотипами на тлі застосування арГПП-1

Метою дослідження було вивчення особливостей взаємозв'язку між рівнями мікробіальних метаболітів та гормонально-метаболічними порушеннями в пацієнтів із ЦД2 з різними фенотиповими характеристиками в динаміці терапії арГПП-1.

Терапія арГПП-1 сприяла вірогідному зниженню ІМТ, окружності талії, загального і ВЖ з урахуванням конституціональних особливостей. Паралельно відзначалося підвищення загального, внутрішньо- та позаклітинного об'єму рідини — маркера сприятливого прогнозу для серцево-судинної системи [19, 20]. Без істотних змін залишались м'язова маса, тілобудова, метаболічний вік і базальний обмін. Зафіксовано вірогідне зростання скелетно-вісцерального індексу — маркера, асоційованого з метаболічним синдромом, ЦД2 й саркопенічним ожирінням [21–23].

Також спостерігалось покращення вуглеводного обміну (зниження рівнів глюкози та HbA1c) і ліпідного профілю, що узгоджується з даними літератури [21, 24–27].

Після терапії арГПП-1 у пацієнтів виявлено вірогідне підвищення рівнів оцтової, пропіонової та масляної кислот у копрофільтраті, що свідчить про покращення функціонального стану мікробіоти (табл. 5).

Також встановлено зворотні кореляційні зв'язки між ІМТ та рівнями КЛЖК ($r=-0,28$ для оцтової, $-0,34$ для пропіонової та $-0,31$ для масляної кислот; $p<0,05$), що вказує на негативний зв'язок між фенотипом ожиріння та активністю бактерій-продуцентів КЛЖК.

Таблиця 5. Вплив арГПП-1 на вміст коротколанцюгових жирних кислот у копрофільтраті пацієнтів ($n=88$)

Table 5. Effect of arGPP-1 on the content of short-chain fatty acids in the coprofiltrate of patients ($n=88$)

Показники Indicators		Візит 1 Visit 1	Візит 2 Visit 2	p
Оцтова кислота, мкг/мл Acetic acid, µg/mL	M	1212,77	1515,54	p=0,0159
	±m	77,81	89,10	
	±SD	453,71	518,95	
	min	403,79	551,58	
	max	2291,06	2995,44	
Пропіонова кислота, мкг/мл Propionic acid, µg/ mL	M	535,28	737,90	p=0,0009
	±m	40,06	58,21	
	±SD	233,60	339,44	
	min	106,08	130,01	
	max	1150,92	1518,71	
Масляна кислота, мкг/мл Butyric acid, µg/mL	M	382,32	547,85	p=0,0013
	±m	30,37	54,52	
	±SD	177,09	317,93	
	min	104,23	91,65	
	max	774,27	1208,30	

Примітка. p – достовірна різниця показників, $p<0,05$ (критерій Ст'юдента для двох пов'язаних вибірок).

Note. p – significant difference in indicators, $p<0.05$ (Student's t-test for two related samples).

Посилення продукції КЛЖК під впливом арГПП-1, з огляду на їхню роль у регуляції жирового метаболізму, енергетичного гомеостазу та інсулінової чутливості [28–31], може бути одним із механізмів протиобезоженного та гіпоглікемічного ефектів препарату [28–31]. Отримані морфо-метаболічні зміни також можуть бути пов'язані з активацією інших інкретинів (глюкагоноподібного пептиду 2, пептиду YY), що сприяють зменшенню апетиту та маси тіла [32].

Підвищення концентрацій КЛЖК у копрофільтраті можна розглядати як маркер позитивного впливу ліраглутиду на функціональну активність кишкової мікробіоти. Отже, фармакологічна модуляція мікробіоти є перспективною стратегією поліпшення метаболічного профілю та зниження серцево-судинного й неврологічного ризику при ЦД2.

Дослідження особливостей виходу зі стресу залежно від тяжкості психоемоційних порушень у хворих на ЦД2 з різними гормонально-метаболічними фенотипами

Прикладні дослідження

Аналіз отриманих даних продемонстрував варіативність проявів діабетичного дистресу та особливостей копінг-поведінки залежно від фенотипу ожиріння.

У групі 1 (без ожиріння та з низьким рівнем ВЖ) середній рівень дистресу за шкалою DDS-17 ($3,24 \pm 0,23$) був значно вищим, ніж у пацієнтів без дистресу ($1,56 \pm 0,07$). Для респондентів із дистресом була характерна непродуктивна стратегія подолання стресу – «Концентрація на емоціях», тоді як у групі без дистресу переважали адаптивні стратегії – «Активне опановування» та «Планування».

У пацієнтів групи 2 (без ожиріння, але з високим рівнем ВЖ) дистрес характеризувався переважним використанням непродуктивних копінг-стратегій: «Уникнення в думках», «Поведінкове уникнення» та «Використання заспокійливих засобів».

У групі 3 (пацієнти з ожирінням і низьким рівнем ВЖ) дистрес асоціювався з домінуванням непродуктивних стратегій подолання, серед яких найчастіше виявлялися «Уникнення проблем у думках» і «Концентрація на емоціях».

У групі 4 (пацієнти з ожирінням і високим рівнем ВЖ) дистрес найчастіше поєднувався з такими формами реагування, як «Поведінкове уникнення проблеми», «Використання заспокійливих» та умовно «позитивної» копінг-стратегії – «Пошук соціальної емоційної підтримки».

Дистрес виявлено в 45–71% пацієнтів із ЦД2, з тенденцією до зростання частоти його виявлення на тлі погіршення гормонально-метаболічного профілю. Найменша поширеність дистресу (45,71%) спостерігалась у хворих без ожиріння і з низьким рівнем ВЖ, а найвища (71,43%) – у пацієнтів з ожирінням та низьким рівнем ВЖ.

У групі з ожирінням та високим рівнем ВЖ дистрес виявлено в 52,08% пацієнтів. Ймовірно, це зумовлено статевими відмінностями: у групі 3 переважали жінки, схильні до емоційнішого реагування на стрес, тоді як у групі 4 – чоловіки, що характеризуються вищою стресостійкістю [15–17, 33].

Отже, більшість хворих на ЦД2 перебувають у стані дистресу, що не лише асоціюється з погіршенням гормонально-метаболічного стану, а й супроводжується схильністю до малоефективних стратегій подолання стресу, що потребує комплексної психоемоційної підтримки в процесі лікування.

Висновки

1. Через 9 місяців після перенесеного COVID-19 досліджувані антропометричні, гематологічні та біохімічні показники в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і без нього залишилися стабільними, що свідчить про відсутність віддаленого системного впливу інфекції на ці параметри.
2. У носіїв генотипів *метилентетрагідрофолатредуктази 677* гомозигот і гетерозигот зафіксовано нормалізацію первинно підвищеного рівня гомоцистеїну через 9 місяців спостереження. У підгрупах з алелем гетерозиготи це супроводжувалося вірогідним зростанням концентрації фолієвої кислоти незалежно від призначеної терапії.
3. У пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, які після перенесеного COVID-19 отримували інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози-2, концентрація серотоніну вірогідно зросла незалежно від генотипу *метилентетрагідрофолатредуктази 677* (гомозигота або гетерозигота); аналогічну динаміку спостерігали в осіб після інфекції без цукрового діабету, тоді як у групі з цукровим діабетом 2-го типу без COVID-19 на стандартній терапії рівень серотоніну залишався стабільним. На тлі застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози-2 зафіксовано помірну обернену кореляцію між серотоніном і гомоцистеїном ($r \approx -0,4$; $p < 0,05$) та пряму – між серотоніном і фолієвою кислотою ($r \approx 0,35$; $p < 0,05$), що підтверджує взаємозв'язок статусу метилювання з нейромедіаторним профілем.
4. Результати дослідження продемонстрували, що рівень кардіоваскулярного біомаркера пептида пригнічення онкогенності 2 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу вірогідно перевищує показники осіб без цукрового діабету як у фазу гострого COVID-19, так і через 9 місяців після одужання.
5. Визначені закономірності змін вмісту коротколанцюгових жирних кислот у хворих на цукровий діабет 2-го типу залежно від морфо-фенотипових особливостей складу тіла, зокрема встановлені зворотні кореляційні зв'язки між значеннями індексу маси тіла та рівнями оцтової, пропіонової та

масляної кислоти ($r=-0,28$; $-0,34$; $-0,31$ відповідно; $p<0,05$).

6. У 45–71% пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу виявлено психоемоційний дистрес, який вірогідно асоціювався з дисбалансом гормонально-метаболічних показників та морфо-фенотиповими особливостями. Для цих осіб характерне переважання непродуктивних копінг-стратегій, що обґрунтовує доцільність впровадження персоналізованих психосоціальних інтервенцій з урахуванням ступеня психоемоційного напруження та соматичного статусу.

Список використаної літератури

- Liu F, Chen J, Li Z, Meng X. Recent advances in epigenetics of age-related kidney diseases. *Genes (Basel)*. 2022 Apr 29;13(5):796. doi: 10.3390/genes13050796.
- Čugalj Kern B, Trebušak Podkrajšek K, Kovač J, Šket R, Jenko Bizjan B, Tesovnik T, et al. The role of epigenetic modifications in late complications in type 1 diabetes. *Genes (Basel)*. 2022 Apr 15;13(4):705. doi: 10.3390/genes13040705.
- Sun J, Jiang X, Zhao M, Ma L, Pei H, Liu N, et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase C677T gene polymorphisms with mild cognitive impairment susceptibility: a systematic review and meta-analysis. *Behav Neurol*. 2021 Sep 18;2021:2962792. doi: 10.1155/2021/2962792.
- Raina JK, Panjaliya RK, Dogra V, Sharma S, Anupriya, Kumar P. Association of MTHFR and MS/MTR gene polymorphisms with congenital heart defects in North Indian population (Jammu and Kashmir): a case-control study encompassing meta-analysis and trial sequential analysis. *BMC Pediatr*. 2022 Apr 25;22(1):223. doi: 10.1186/s12887-022-03227-z.
- Aghayan SS, Farajzadeh A, Bagheri-Hosseinebadi Z, Fadaei H, Yarmohammadi M, Jafarizani M. Elevated homocysteine, as a biomarker of cardiac injury, in panic disorder patients due to oxidative stress. *Brain Behav*. 2020 Dec;10(12):e01851. doi: 10.1002/brb3.1851.
- Ebesunun MO, Eruvulobi HU, Olagunju T, Owoye OA. Elevated plasma homocysteine in association with decreased vitamin B(12), folate, serotonin, lipids and lipoproteins in depressed patients. *Afr J Psychiatry (Johannesbg)*. 2012 Jan;15(1):25-9. doi: 10.4314/ajpsy.v15i1.3.
- Yan S, Liu H, Yu Y, Han N, Du W. Changes of serum homocysteine and vitamin B12, but not folate are correlated with obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Front Psychiatry*. 2022 May 9;13:754165. doi: 10.3389/fpsy.2022.754165.
- Aishwarya S, Rajendren S, Kattimani S, Dhiman P, Haritha S, Ananthanarayanan PH. Homocysteine and serotonin: association with postpartum depression. *Asian J Psychiatr*. 2013 Dec;6(6):473-7. doi: 10.1016/j.ajp.2013.05.007.
- Attademo L, Bernardini F. Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? *Eur J Psychiatry*. 2021 Jan-Mar;35(1):62-63. doi: 10.1016/j.ejpsy.2020.10.004.
- Russell B, Moss C, George G, Santaolalla A, Cope A, Papa S, et al. Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19-a systematic review of current evidence. *Ecancermedicalscience*. 2020 Mar 27;14:1022. doi: 10.3332/ecancer.2020.1022.
- Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108427. doi: 10.1016/j.clim.2020.108427.
- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Jul 1;5(7):802-10. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Юр'єва НВ, Пасичник ВІ. Мотиваційні ресурси стресостійкості військовослужбовців підрозділів Національної гвардії України з конвоювання, екстрадиції та охорони підсудних: монографія. Харків: Національна академія НГУ; 2017. 226 с. (Yur'yeva NV, Pasichnyk VI. Motivational resources for stress resistance of servicemen of units of the National Guard of Ukraine on escort, extradition and protection of defendants: monograph. Kharkiv: National Academy of the National State University; 2017. 226 p. Ukrainian).
- Polonsky WH, Fisher L, Earles J, Dudl RJ, Lees J, Mullan J, et al. Assessing psychosocial distress in diabetes: development of the diabetes distress scale. *Diabetes Care*. 2005 Mar;28(3):626-31. doi: 10.2337/diacare.28.3.626.
- Зінич ЛВ, Корпачев ВВ, Ховака ВВ. Дистрес при цукровому діабеті. *Ендокринологія*. 2022;27(2):124-32 (Zinich LV, Korpachev VV, Novaka VV. Distress in diabetes mellitus. *Endokrynologia*. 2022;27(2):124-32. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.124.
- Zhao G. Rapid determination of short-chain fatty acids in colonic contents and faeces of humans and rats by acidified water-extraction and direct-injection gas chromatography. *Biomedical chromatography*. 2006 Aug; 20(8): 674-82. doi:10.1002/bmc.580.
- Wato JC, Farquhar WB. Hydration status and cardiovascular function. *Nutrients*. 2019 Aug 11;11(8):1866. doi: 10.3390/nu11081866.
- Huang H, Zheng X, Wen X, Zhong J, Zhou Y, Xu L. Visceral fat correlates with insulin secretion and sensitivity independent of BMI and subcutaneous fat in Chinese with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Feb 27;14:1144834. doi: 10.3389/fendo.2023.1144834.
- Wang A, Guan B, Zhang H, Xu H. Danger-associated metabolites trigger metaflammation: A crowbar in cardiometabolic diseases. *Pharmacol Res*. 2023 Dec;198:106983. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106983.
- Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*. 2016 Feb;16(2):155-66. doi: 10.1111/ggi.12579.
- Terada T, Boulé NG, Forhan M, Prado CM, Kenny GP, Prud'homme D, et al. Cardiometabolic risk factors in type 2 diabetes with high fat and low muscle mass: At baseline and in response to exercise. *Obesity (Silver Spring)*. 2017 May;25(5):881-91. doi: 10.1002/oby.21808.
- Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab*. 2018 Apr 3;27(4):740-56. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021 Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
- Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2023 update. *Endocr Pract*. 2023 May;29(5):305-40. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.
- Romera I, Rubio-de Santos M, Artola S, Suárez Fernández C, Conget I. GLP-1 RAs in Spain: a short narrative review of their use in real clinical practice. *Adv Ther*. 2023 Apr;40(4):1418-29. doi: 10.1007/s12325-023-02442-z.
- Lee RA, Harris CA, Wang JC. Glucocorticoid receptor and adipocyte biology. *Nucl Receptor Res*. 2018;5:101373. doi: 10.32527/2018/101373.
- Heiss CN, Olofsson LE. Gut microbiota-dependent modulation of energy metabolism. *J Innate Immun*. 2018; 10(3): 163-71. doi: 10.1159/000481519.

Прикладні дослідження

30. Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Jan 31;11:25. doi: 10.3389/fendo.2020.00025.
31. Madsen MSA, Holm JB, Pallejà A, Wismann P, Fabricius K, Rigbolt K, et al. Metabolic and gut microbiome changes following GLP-1 or dual GLP-1/GLP-2 receptor agonist treatment in diet-induced obese mice. *Sci Rep*. 2019 Oct 30;9(1):15582. doi: 10.1038/s41598-019-52103-x.
32. Naghipour S, Cox AJ, Peart JN, Du Toit EF, Headrick JP. Trimethylamine N-oxide: heart of the microbiota-CVD nexus? *Nutr Res Rev*. 2021 Jun;34(1):125-46. doi: 10.1017/S0954422420000177.
33. Perrin NE, Davies MJ, Robertson N, Snoek FJ, Khunti K. The prevalence of diabetes-specific emotional distress in people with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2017 Nov;34(11):1508-20. doi: 10.1111/dme.13448.

Список скорочень

арГПП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1

ВЖ – вісцеральний жир

ГЦ – гомоцистеїн

ІМТ – індекс маси тіла

іНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози -2

КЛЖК – коротколанцюгові жирні кислоти

СН – серцева недостатність

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

COVID-19 – коронавірусна хвороба

MTHFR – метилентетрагідрофолат-редуктаза

MTR – метіонінсинтаза

MTRR – метіонінсинтаза-редуктаза

ST2 – пептид пригнічення онкогенності 2

Multifactorial approach to personalized therapy for type 2 diabetes mellitus in the post-COVID period: role of genetic, neurotransmitter, and metabolic determinants

O.V. Zynych¹, A.V. Kovalchuk¹, N.M. Kushnarova¹,
A.A. Shuprovych¹, O.V. Prybyla¹, K.O. Shyshkan-
Shyshova¹, V.V. Khovaka¹, Yu.M. Stepanov²,
I.A. Klenina², K.P. Komisarenko³

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

²State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

³«Adonis-Lab» Medical Center

Abstract. This article presents the results of a comprehensive clinical-genetic study conducted as part of a three-year research project at the Department of Age-Related Endocrinology and Clinical Pharmacology of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine». The study aimed to evaluate the prognostic significance of folate cycle gene polymorphisms (MTHFR, MTR, MTRR), biochemical markers of homocysteine metabolism, serotonin levels, hormonal status, concentrations of short-chain fatty acids (SCFAs), and psychoemotional characteristics

for risk stratification and personalization of therapeutic strategies in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in the post-COVID period. **Material and methods.** The study involved 109 patients who had recovered from COVID-19 (75 people with T2DM and 34 without carbohydrate metabolism disorders). The examination included an analysis of clinical and anamnestic data, anthropometric parameters, hormonal and metabolic profile, folate metabolism indicators, neurotransmitter activity and psychoemotional state. Polymorphisms of MTHFR 677C>T, 1298A>C, MTR 2756A>G, and MTRR 66A>G genes were determined using real-time PCR. Levels of homocysteine, serotonin, folic acid, ST2, cortisol, and DHEA-S were measured using enzyme-linked immunosorbent and chemiluminescent assays. SCFA concentrations in fecal filtrates were analyzed via gas chromatography. Psychoemotional status was assessed using validated psychometric scales. Statistical data processing was carried out taking into account the nature of the distribution, using parametric and nonparametric criteria, Scheffe's correction, as well as methods of correlation and regression analysis. **Results.** Carriage of the T-allele of MTHFR 677C>T was significantly associated with elevated homocysteine levels, reduced folic acid and serotonin concentrations, and adverse psychoemotional characteristics. In T2DM patients, elevated ST2 levels during the acute phase of coronavirus infection and their reduction in the post-COVID period during treatment with SGLT2 inhibitors, compared to individuals without diabetes, may serve as a marker of improved cardiovascular prognosis. The use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists promoted a significant improvement in the metabolic and hormonal profiles, in particular the normalization of serotonin balance and markers of systemic inflammation compared to basic therapy. **Conclusions.** A comprehensive analysis of genetic, neurotransmitter, hormonal, and behavioral determinants made it possible to identify the phenotypes of patients with an increased risk of ineffective response to treatment and justify the feasibility of a personalized approach to the management of type 2 diabetes in the recovery period after COVID-19.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, COVID-19, post-COVID period, phenotype, homocysteine, folate cycle gene polymorphisms, SGLT2 inhibitors, GLP-1 receptor agonists, serotonin, ST2 peptide, short-chain fatty acids, distress, obesity, risk assessment.

Для цитування: Зінич ОВ, Ковальчук АВ, Кушнар'ова НМ, Шупрович АА, Прибила ОВ, Шишкань-Шишова КО, Ховака ВВ, Степанов ЮМ, Кленіна ІА, Комісаренко КП. Мультифакторний підхід до персоналізованої терапії цукрового діабету 2-го типу в постковідний період: роль генетичних, нейромедіаторних та метаболічних детермінант. *Ендокринологія*. 2025;30(2):95-107. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.95.

Адреса для листування: Ковальчук Алла Володимирівна; alla.kovalchuk@i.ua; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Зінич Олеся Вадимівна, д-рка мед. наук, старш. наук. співр., керівниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну

речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-0516-0148; Ковальчук Алла Володимирівна, канд. мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-6591-1460; Кушнарєва Наталія Миколаївна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-5390-6784; Шупрович Анжела Анатоліївна, канд. біол. наук, старша наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-7437-0309; Прибила Ольга Володимирівна, докторка філософії, молодша наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-2212-1172; Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна, докторка філософії, молодша наукова співробітниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0939-5902; Ховака Віталій Васильович, канд. мед. наук, провідний науковий співробітник відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-7358-8843; Степанов Юрій Миронович, член-кореспондент НАМН України, д-р мед. наук, проф., директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», ORCID: 0000-0002-6721-2468; Кленіна Інна Анатоліївна, канд. біол. наук, завідувачка науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», ORCID: 0000-0002-5878-179X; Комісаренко Катерина Петрівна, лікар-ендокринолог, лікар-терапевт, Медичний центр «Адоніс-Лаб», ORCID: 0000-0002-6318-755X.

Особистий внесок: Зінич О.В. – концепція, дизайн дослідження, редагування статті; Ковальчук А.В. – збір даних, аналіз результатів, написання статті; Кушнарєва Н.М. – збір даних; Шупрович А.А – збір даних; Прибила О.В. - збір даних; Шишкань-Шишова К.О., Ховака В.В. – збір даних; Степанов Ю.М. – концепція дослідження; Кленіна І.А. – збір даних; Комісаренко К.П. – збір даних.

Фінансування: дослідження проведено за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, в рамках НДР «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози -2 у хворих на цукровий діабет 2-го типу в постковідному періоді» (№ 538, від 01.2022 р.) та згідно з договором про науково-дослідне співробітництво між ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» від 03.05.2023 р.

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

Стаття: надійшла до редакції 10.05.2025 р.; перероблена 07.06.2025 р.; прийнята до друку 27.06.2025 р.; надрукована 30.06.2025 р.

Forcitation: Zynych OV, Kovalchuk AV, Kushnarova NM, Shuprovych AA, Prybyla OV, Shyshkan-Shyshova KO, Khovaka VV, Stepanov YuM, Klenina IA, Komisarenko KP. Multifactorial approach to personalized therapy for type 2 diabetes mellitus in the post-covid period: role of genetic, neurotransmitter, and metabolic determinants. *Endokrynologia*. 2025;30(2):95-107. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.95.

Correspondence address: Kovalchuk Alla Volodymyrivna; alla.kovalchuk@i.ua; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 69 Vyshgorodska St., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Zynych Olesia Vadymivna, MD, Leading Researcher, Head of Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-0516-0148; Kovalchuk Alla Volodymyrivna, PhD, Leading Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-6591-1460; Kushnarova Nataliia Mykolaivna, PhD, Senior Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine» ORCID: 0000-0002-5390-6784; Shuprovych Anzhela Anatoliivna, PhD, Senior Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine» ORCID: 0000-0002-7437-0309; Prybyla Olha Volodymyrivna, PhD, Junior Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID ID: 0000-0003-2212-1172; Shyshkan-Shyshova Kateryna Oleksandrivna, PhD, Junior Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0939-5902; Khovaka VV, PhD, Leading Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-7358-8843; Stepanov Yurii Myronovych, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, MD, Prof., Director, SI «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID: 0000-0002-6721-2468; Klenina Inna Anatoliivna, PhD, Head of the Research Sector, SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-5878-179X; Komisarenko Kateryna Petrivna, endocrinologist, therapist, «Adonis-Lab» Medical Center, ORCID: 0000-0002-6318-755X.

Personal contribution: Zynych O.V. – concept and design of the study, analysis of results, editing of the article; Kovalchuk A.V. – data collection, analysis of results, writing of the article; Kushnarova N.M. – data collection; Prybyla O.V. – data collection; Shyshkan-Shyshova K.O., Khovaka V.V. – data collection; Stepanov Yu.M. – concept of the study; Klenina I.A. – data collection; Komisarenko K.P. – data collection.

Funding: the study was conducted with the support of the Ministry of Health of Ukraine, within the framework of the research project «To study the phenotypic hormonal and metabolic features of the use of incretin mimetics and inhibitors of sodium-dependent glucose co-transporter-2 in patients with type 2 diabetes mellitus in the post-COVID period» (No. 538, dated 01.2022) and in accordance with the agreement on scientific and research cooperation between the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» and the State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» dated 03.05.2023.

Declaration of ethics: the authors declared the absence of conflicts of interest and financial obligations.

Article: received May 10, 2025; revised June 07, 2025; accepted June 27, 2025; published June 30, 2025.

COVID-19 та цукровий діабет (міні огляд даних літератури та власних досліджень)

В.І. Кравченко¹,
Т.Ф. Захарченко¹,
В.Г. Гур'янов²,
В.А. Макаренко¹,
В.Б. Щупачинський³,
Н.В. Шейченко⁵,
М.Д. Халангот^{1,4}

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

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

³КНП «Київська міська клінічна лікарня №8»

⁴Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

⁵КНП «Інфекційна лікарня м. Костянтинівка»

Резюме. Однією з особливостей коронавірусної хвороби (COVID-19), викликаній коронавірусом SARS-CoV-2, є зв'язок між перебігом цієї інфекції та наявністю цукрового діабету (ЦД). Інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (іРААС) можуть збільшувати експресію ангіотензинперетворювального ензиму 2 (ACE2). Оскільки ACE2 є функціональним рецептором для SARS CoV-2, виникло питання щодо потенційної небезпеки іРААС для пацієнтів із COVID-19.

Мета: оцінити результати госпітального лікування COVID-19, враховуючи наявність ЦД та застосування іРААС та фактори ризику розвитку ЦД у пацієнтів, які одужали після важкої форми COVID-19. **Методи дослідження:** аналіз медичних архівів щодо результатів лікування стаціонарних хворих на COVID-19 (n=1097) в КНП «Інфекційна лікарня м. Костянтинівка» (ІЛК) та КНП «Київська міська клінічна лікарня №8» (КМКЛ) у 2021 р. (n=153, з яких 28 осіб були з ЦД). Проаналізували результати 947 пацієнтів ІЛК із COVID-19 та 150 хворих на ЦД, на момент госпіталізації та лікування під час перебування в лікарні. Встановили контакт із 93 особами, виписаними з КМКЛ у 2021 р., з яких 32 підписали інформовану згоду та були обстежені у 2023–2024 рр. (тест толерантності до глюкози – ТТГ, антропометричні вимірювання, глікований гемоглобін (HbA1c), функція зовнішнього дихання (FVC, FEV 1) та 6-хвилинний тест ходьби (6 MWT). Оцінювали фізичну активність (ФА) за допомогою 7-добової актиграфії та комбіновану втрату прикріплення (КВП) зубів. 26 осіб без анамнезу тяжкого COVID-19 були групою контролю. Для статистичних оцінок застосовано логістичний регресійний аналіз.

Результати. Смертність серед хворих на ЦД у КМКЛ була вищою, ніж без ЦД: 20,0% проти 12,4% відповідно (p=0,014), чоловіча стать, вік, рівень глюкози в плазмі натщесерце (fasting plasma glucose, FPG) були незалежно і позитивно пов'язані з ризиком смерті в пацієнтів без ЦД, а лікування іРААС зі зниженням цього ризику: OR 0,22 (95% CI 0,07–0,72) з урахуванням віку, статі та FPG. В КМКЛ смертність осіб із ЦД досягала 53,6%, а осіб без ЦД 12,8% (p<0,001), у пацієнтів COVID-19 із ЦД рівні С-реактивного протеїну та D-димеру вищі, ніж без ЦД. За даними обстеження (2023–2024 рр.) 32 перехворілих (2021 р.) пацієнтів за частками нового ЦД групи COVID-19 та контрольної групи не відрізнялися. Стандартизовані за віком

6 MWT та MET's у перехворілих на COVID-19 були нижчими: 393,4 (76,9) м та 1,35 (0,23) проти 525,1 (76,9) м та 1,61 (0,26) в контролі. Кореляційний аналіз у групі COVID-19 виявив позитивну кореляцію віку пацієнтів із систолічним артеріальним тиском (АТ), КВП та негативну кореляцію з 6 MWT, MET's, ФА, FEV 1, FVC, а в групі контролю – позитивну кореляцію віку з НвА1с, КВП та підтвердив негативну кореляцію з FEV 1, FVC. **Висновок:** об'єктивними методами виявили меншу ФА та гіршу фізичну форму через 2 роки після COVID-19, що потребував госпітального лікування. Ці результати вказують на підвищений ризик розвитку ЦД 2-го типу (ЦД2) у найближчому майбутньому. Розроблення програм моніторингу ФА для осіб, що перенесли важку форму COVID-19 повинна стати наступним завданням для профілактичної медицини.

Ключові слова: COVID-19; цукровий діабет; смертність; інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; 6-хвилинний тест; актиграфія; фізична активність.

Нещодавно оголошена завершеною [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19)) пандемія коронавірусної інфекції (COVID-19), викликана коронавірусом SARS-CoV-2, є найбільш небезпечною вірусною пандемією, що відома людству після вірусних епідемій 1899-1990 та 1918-1920 рр. Однією з особливостей COVID-19 є помічений вже на початку пандемії зв'язок між перебігом цієї інфекції та наявністю ЦД. Згідно з цими оцінками, пацієнти з ЦД виявилися схильними до розвитку більш серйозного перебігу COVID-19 [1]. Чинні на початку пандемії клінічні рекомендації майже не враховували можливий вплив медикаментів, що застосовуються для лікування гіперглікемії та артеріальної гіпертензії (АГ) на перебіг COVID-19, слухно пояснюючи це браком спостережень [2]. Важливим фактором, що теоретично може впливати на захворювання та перебіг COVID-19 є експресія ангіотензинперетворювального ензиму 2 (ACE2), через зв'язок з яким можлива інвазія SARS-CoV-2 в клітини. Передача сигналів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (RAAS) і ACE2 могли бути залучені в патогенез COVID-19, оскільки ACE2 – фермент, який фізіологічно протидіє активації RAAS, є функціональним рецептором для SARSCoV-2 [3]. Інгібітори RAAS (iRAAS) можуть збільшувати експресію ACE2, що викликало зрозуміле занепокоєння щодо їх потенційної небезпеки для пацієнтів із COVID-19 [4, 5]. На початок 2022 р. вже було відомо про те, що збільшення глікемії натще та вік є незалежними факторами ризику смертності у хворих на COVID-19 [6], але майже не було досліджень, що оцінювали вірогідність тяжкого перебігу та смертності COVID-19 у хворих на ЦД залежно від рівня глікемії та застосованих гіпоглікеміч-

них та гіпотензивних медикаментів. Саме тому завданням нашого дослідження було вивчення результатів лікування COVID-19 в осіб із ЦД, враховуючи динаміку глікемії, АТ та застосовані медикаменти.

Метою наших досліджень у 2022-2024 рр. було визначити наслідки перебігу COVID-19 у поєднанні з ЦД.

Матеріал і методи

У 2022 р. ми провели вивчення медичних архівів (2022 р.) ІЛК і КМКЛ щодо факторів, пов'язаних зі смертністю. Для оцінки впливу незалежних змінних на ризик смерті було застосовано логістичний регресійний аналіз. Використано поетапний метод у багатофакторній моделі логістичної регресії.

Архів ІЛК нещодавно вже використовувався для аналізу факторів ризику смертності пацієнтів із COVID-19, пролікованих у 2020 році [7]. Діагностика COVID-19, відбір пацієнтів для госпіталізації, клінічні обстеження та лікування проводились згідно з відповідними національними стандартами [8], які оновлено відповідно до рекомендацій ВОЗ. Діагноз COVID-19 підтверджено методом ПЛР. Електронний комплекс даних розроблено ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Наведено результати лікування всіх дорослих стаціонарних хворих на COVID-19 із підтвердженням ПЛР-тестом (n=1097, жінки 64,0%) з 12.02.2020 по 01.07.2022 рр. Аналізували стандартні клініко-антропометричні характеристики пацієнтів: рівень FPG, насичення периферичних капілярів киснем (SpO₂); індекс маси тіла (ІМТ); систолічний та діастолічний

Прикладні дослідження

АТ (САТ, ДАТ). Категорія АГ визначалася як систолічний/діастолічний артеріальний тиск 140/90 мм рт.ст. і вище або гіпотензивне лікування. Були враховані наявності документально підтвердженого діагнозу ЦД (на підставі направлення лікаря загальної практики/сімейного лікаря та/або фактичного приймання ліків для зниження глюкози в крові) на момент госпіталізації, інфаркту міокарда/реванскуляризації в анамнезі та категорії антигіпертензивних препаратів для лікування АГ під час перебування в лікарні. Антигіпертензивні препарати були класифіковані на: іРААС – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (іАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА); блокатори кальцієвих каналів; інші гіпотензивні засоби. Виписка з лікарні через одужання або смерть розглядалася як дихотомічний результат лікування.

У 2023-2024 рр. ми провели обстеження госпіталізованих в КМКЛ осіб, які перенесли важку форму COVID-19 з підтвердженою пневмонією, лікувалися в 4 кварталі 2021 р. і були виписані. Оцінювали ризик розвитку ЦД у пацієнтів, що одужали від важкої форми COVID-19. Опрацьовано 164 історії хвороб, з яких 136 відносились до одужалих. З цієї кількості ми встановили телефонний контакт із 93 пацієнтами, з яких 32 підписали інформовану згоду та були обстежені в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». З пацієнтами проводилась співбесіда, в якій уточнювали статус пацієнта щодо відомого ЦД та його лікування, визначали загальний стан та придатність пацієнта до проведення досліджень. Контрольну групу становили 26 осіб без відомостей про тяжкий перебіг COVID-19 та без госпітального лікування впродовж 2020-2023 років.

Визначали рівні глюкози FPG, через 2 год після вживання розчину глюкози (2hPG), HbA1c. Проводили антропометричні вимірювання: вага, зріст, ІМТ, САТ, ДАТ; вміст жиру в організмі (body fat, %). Визначали фізичну форму та серцево-судинну витривалість за 6-хвилинним тестом ходіння (6 MWT). Оцінювали динаміку тиску, частоту серцевих скорочень, частоту дихань, сатурацію кисню (SpO_2), функцію легень за об'ємом форсованого видиху за одну секунду (FEV1) та форсованої життєвої ємності видиху (FVC). Обстежували здоров'я ясен, визначаю-

чи КВП в міліметрах за відстанню від емалево-цементної межі до дна пародонтальної кишені. Для оцінки ФА ми застосували акселерометрію (актиграфію). Показниками ФА були: MET's – середня кількість метаболічних еквівалентів завдання за весь час носіння та записування акселерометра; помірні ФА – частка ФА помірної інтенсивності за весь час носіння та записування (%), а також показник помірної ФА, хв/тиждень – сума хв за тиждень, накопичених у періодах тривалістю не менше 10 хв помірної безперервної ФА. Представлені результати дослідження 57 осіб, які носили пристрій (акселерометр) 7 днів. З відповідними методичними деталями можна ознайомитись у попередніх публікаціях [9, 10].

Результати та обговорення

Було проведено оцінювання ризику смерті в стаціонарних хворих на COVID-19 залежно від наявності чи відсутності ЦД, АГ і застосування іРААС чи інших антигіпертензивних засобів в ІЛК [9]. На момент госпіталізації в ІЛК ЦД був відомий у 150 із 1097 хворих на COVID-19 (13,7%). Частка жінок у групі осіб із ЦД становила 68,0%, а серед осіб без ЦД – 63,4%, тобто статистично значущої різниці в розподілі за статтю в цих групах немає ($p=0,314$). Глікемія та інші характеристики фенотипу в групі ЦД відрізнялися від пацієнтів без такого діагнозу на момент госпіталізації: помірні гіперглікемія та ожиріння були присутні в більшості хворих на ЦД. Вік, FPG, ІМТ та АТ були вищими в групі ЦД. Анамнез ІМ, коронарної реванскуляризації та інсульту також був більш поширеним у групі ЦД. Проте температура тіла та насичення киснем, тобто характеристики, що відображають перебіг COVID-19, у цих групах не відрізнялися (табл. 1).

Одним з обмежень нашого дослідження є те, що ми порівнювали результати пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, залежно від того, чи був відомий діагноз ЦД до госпіталізації. Це означає, що в групі стаціонарних хворих на COVID-19 без ЦД могли бути люди з «невідомим» ЦД. Стрес-індукована гостра гіперглікемія зазвичай спостерігається при критичних захворюваннях [11], тому діагностування ЦД під час гострих захворювань та інфекцій вважається небажаним. Крім того, порівнювані групи мають

Таблиця 1. Деякі характеристики хворих на COVID-19 залежно від діагнозу ЦД на момент госпіталізації в інфекційну лікарню**Table 1.** Some characteristics of COVID-19 patients depending on the diagnosis of «diabetes mellitus» at the time of hospitalization in an infectious diseases hospital

Характеристики Characteristics	ЦД немає (n=947) (600 жінок) No Diabetes (600 women)	ЦД (n=150) (102 жінки) Diabetes (102 women)	p
Вік, роки Age, years	61,7 (49,5–69,7)	67,1 (60,6–71,9)	<0,001
ГПН, ммоль/л FPG, mmol/L	5,6 (4,8–6,6)	9 (6,9–12,4)	<0,001
Систолічний АТ, мм рт. ст. Systolic BP, mm Hg	130 (120–140)	135 (130–148)	<0,001
Діастолічний АТ, мм рт. ст. Diastolic BP, mm Hg	80 (75–85)	80 (78–90)	<0,001
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	29,4 (25,9–32,7) n=852	32,7 (28,7–36,7) n=30	<0,001
Інсульт в анамнезі Stroke history	8 (0,8)	6 (4,0)	0,007
Інфаркт міокарда / реvascularизація в анамнезі Myocardial infarction / revascularization history	6 (0,6)	6 (4,0)	0,003
Артеріальна гіпертензія Arterial hypertension	354 (37,4)	97 (64,7)	<0,001

Примітка. Дані є Me (QI-QIII) або n (%). Порівняння ґрунтувалося на критерії Манна-Уїтні. Khalangot, et al., 2023 [9].

Note. Data are Me (QI-QIII) or n (%). Comparisons were based on the Mann-Whitney test. Modified from Khalangot, et al., 2023 [9].

незаперечні антропометричні, біохімічні та інші відмінності (табл. 1), що підтверджує адекватність застосованої нами категоризації. Питання якісної достатності стаціонарних пацієнтів COVID-19 із відомою групою ЦД (n=150) для підтвердження або спростування нульової гіпотези (помилки II типу) вирішено позитивно.

Розподіл окремих видів лікування та смертності хворих на COVID-19 залежно від діагнозу ЦД на момент госпіталізації в ІЛК показав, що люди з ЦД майже вдвічі частіше отримували лікування із застосуванням вентиляції легень із

позитивним тиском (positive pressure ventilation, PPV): 12,0% проти 6,5%, (p=0,026) і смертність серед них також була вищою, ніж у групі без ЦД: 20,0% проти 12,4% відповідно, (p=0,014). Людей без АГ в групі з ЦД було вдвічі менше, ніж у групі без ЦД (35,3% і 62,6% відповідно, p<0,001). Застосування антигіпертензивних засобів також відрізнялося: іАПФ/БРА використовували 25,3% осіб у групі ЦД та лише 9,4% у групі без ЦД, (p<0,001). Стероїдні гормони для лікування COVID-19 застосовувалися в більшості пацієнтів обох груп, структура їх використання відрізнялася, але незначно. Інсуліном лікували 37,3% хворих, у яких на момент надходження був відомий ЦД.

Було проведено оцінювання ризиків смерті (odds ratios, OR), з 95% довірчим інтервалом (95% confidence interval, CI) стаціонарних хворих на COVID-19 без ЦД (n=947) за допомогою однофакторних моделей логістичної регресії. Чоловіча стать (OR=1,51, 95% CI 1,02–2,23, p=0,039), вік (OR=1,06, 95% CI 1,04–1,08, p<0,001), рівень FPG (OR=1,20, 95% CI 1,09–1,32, p<0,001), САТ (OR=1,02, 95% CI 1,01–1,03, p=0,002), ІМТ (OR=1,05, 95% CI 1,00–1,09, p=0,032) були позитивно пов'язані з ризиком смерті в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, у яких не було діагностовано ЦД. Наявність АГ за відсутності будь-якого лікування або антигіпертензивного лікування препаратами, які не належали до категорії іАПФ/БРА чи блокатори кальцієвих каналів, також було пов'язано з ризиком смерті (OR=1,72, 95% CI 1,01–2,92, p=0,045). Спостерігалася статистична тенденція (p=0,060) зниження ризику смертності в пацієнтів із COVID-19, які приймали іАПФ/БРА. Лікування дексаметазоном пов'язане зі збільшенням ймовірності смерті (OR=2,10, 95% CI 1,36–3,23, p=0,001).

Поетапний метод (введення змінної, якщо p<0,1, видалення змінної, якщо p>0,2) використовувався для пошуку найкращої моделі, яка описувала зв'язок між ризиком смерті пацієнтів без ЦД та набором незалежних змінних у багатфакторної моделі логістичної регресії. Було обрано чотири змінні: стать, вік, FPG та лікування АГ. Площа під кривою цієї моделі (рис.) AUC=0,780, що вказує на середню силу зв'язку між ризиком смерті та чотирма обраними змінними.

Якщо стать, вік, FPG та вид антигіпертензивного лікування розглядалися в рамках однієї

Прикладні дослідження

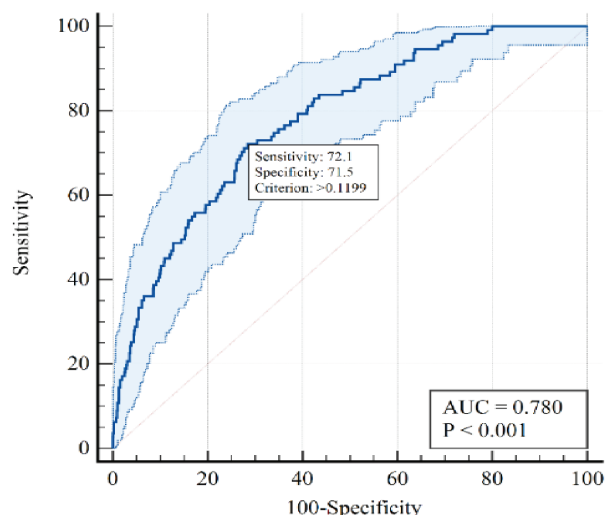


Рисунок. ROC-крива чотирифакторної (стать, вік, FPG та лікування АГ) моделі ризику смерті пацієнтів без ЦД (наведено 95% CI). Значення критерію розраховано за індексом Юдена. Khalangot, et al., 2023 [9].

Figure. ROC curve of a four-factor (gender, age, FPG and hypertension treatment) model of death risk in patients without diabetes (95% CI is given). The criterion value is calculated using the Youden index. Modified from Khalangot, et al., 2023 [9].

багатофакторної моделі, тенденція ставала статистично значущою ($p=0,013$) і вказувала на суттєве зниження ймовірності смерті для пацієнтів, які отримували іАПФ/БРА ($OR=0,22$, 95% CI 0,07–0,72). Ризики, пов'язані з чоловічою статтю, віком, FPG та іншими методами лікування АГ, істотно не змінилися порівняно з однофакторними оцінками.

Таким чином, ми виявили дуже значне зниження ризику смерті для госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 без ЦД, які отримували іРААС, порівняно з відповідним ризиком у стаціонарних хворих на COVID-19 із нормальним тиском, які не отримували антигіпертензивного лікування.

У 150 хворих на ЦД із COVID-19 у рамках багатофакторної моделі (вік, FPG, лікування АГ) не було виявлено зв'язку між іАПФ/БРА та ймовірністю смерті. Поетапний метод (введення змінної, якщо $p<0,1$, видалення змінної, якщо $p>0,2$) використовувався для пошуку найкращої моделі, яка описувала зв'язок між ризиком смерті хворих на ЦД та набором незалежних змінних у моделі багатофакторної логістичної регресії. Було обрано три змінні: вік, FPG та лікування АГ. Площа під кривою цієї моделі $AUC=0,784$, що вказує на середню силу зв'язку між ризиком

смерті та трьома обраними змінними.

Гіпотезу про те, що іРААС можуть запобігати смерті від COVID-19 у госпіталізованих пацієнтів з АГ, раніше опублікували іспанські дослідники на основі даних когортного реєстру SEMI-COVID-19 [12]. Здається, ця перевага зрівнює ризик пацієнтів, які отримували лікування, із ризиком пацієнтів без АГ. Але в нашому дослідженні лікування іРААС знижує ризик смерті навіть у порівнянні з відповідним ризиком пацієнтів із нормальним тиском у контрольній групі. Rodilla et al., 2020 [12], ймовірно, першими описали зниження ризику смерті в госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, які отримували іРААС, що не суперечить нашим даним про можливу захисну роль іРААС. Але нам не вдалося довести незалежний характер впливу АГ на смертність стаціонарних хворих на COVID-19. Національне когортне дослідження в Англії дослідило 19 256 госпіталізацій у відділення інтенсивної терапії, пов'язаних із COVID-19, і виявило, що пацієнти з ЦД2 мають підвищений ризик смертності незалежно від АГ [13].

Сьогодні існує багато суперечок щодо зв'язку між АГ та COVID-19. Це стосується прогностичної цінності АГ, впливу рівнів АТ, впливу раніше відомої та новодіагностованої АГ та впливу антигіпертензивної терапії на тяжкість і результати в пацієнтів із COVID-19 [14].

Суттєвим обмеженням нашого дослідження, заснованого на даних архіву ІЛК є відсутність окремого аналізу щодо ефектів іАПФ та БРА. Можливо саме тому нам не вдалося довести ефект іРААС для хворих на ЦД. Ми спробуємо подолати це обмеження, щойно гуманітарна ситуація в країні дозволить продовжити рутинні наукові дослідження.

Fastbom J., та ін. і Nyman Iliadou A., (2024) провели когортне дослідження, використовуючи індивідуальні дані з національних реєстрів. Дослідження включало всіх жителів Швеції віком від 50 років ($n=3\ 909\ 321$) на початку першої хвилі SARS-CoV-2 у Швеції. Нижчий ризик смерті від COVID-19 спостерігався для користувачів іАПФ: HR 0,92 (95% CI 0,86–0,99). Для БРА істотного зв'язку не виявлено [15]. Нещодавно опублікований коментар Tsukamoto S., що пояснює механізм, завдяки якому іАПФ мають переваги над БРА у профілактиці та лікуванні вірусних пневмоній. Вважається, що одним із механізмів профілактики пневмонії іАПФ є по-

силення кашльового рефлексу. Брадикінін і субстанція P, які зазвичай метаболізуються АПФ, накопичуються в дихальних шляхах після введення іАПФ, стимулюючи аферентні волокна блукаючого нерва, які контролюють кашльовий рефлекс, таким чином сприяючи кашльовому рефлексу. Посилення кашлю може сприяти відхаркуванню збудників, включаючи мікроаспірацію, і може сприяти профілактиці пневмонії. Цей механізм відсутній в БРА, які також є іРААС [16]. Згідно з нашим дослідженням, проведеного у 2023 р. та заснованого на даних архіву КМКЛ, саме іАПФ, але не БРА демонструють незалежний від ЦД протективний ефект щодо смертності госпіталізованих хворих на COVID-19. Після уточнення ці дані будуть опубліковані.

Ми провели оцінювання зв'язку між перенесенням тяжкого COVID-19 та ризиком розвитку ЦД. У 2023 р. завдяки аналізу медичного архіву КМКЛ у 4 кварталі 2021 р нами були отримані висновки щодо характеристик госпіталізованих хворих із COVID-19 залежно від наявності ЦД [10]. Госпітальна смертність 28 осіб із ЦД досягла 53,6%, в 125 осіб без ЦД – 12,8% ($p < 0,001$). У госпіталізованих осіб із COVID-19 та ЦД виявлено значно нижчий мінімальний рівень кисневої сатурації ($p = 0,006$) та значно вищий рівень максимального систолічного АТ ($p = 0,003$). У госпіталізованих осіб із COVID-19 та ЦД удвічі вищий рівень важливого прозапального маркера: С-реактивний протеїн (CRP) 110,3 (49,8–126,3) мг/л проти 50,2 (11,7–106) в осіб із COVID-19 без ЦД ($p < 0,009$) та значно вищий ($p = 0,047$) рівень продукту деградації фібрину, відомого як Д-димер, що є біомаркером тромботичних розладів: 0,84 (0,75–3,91) мг/л проти 0,64 (0,32–1,45) в осіб із COVID-19 без ЦД [17].

Проведено аналіз антропометричних, біохімічних та функціональних показників усіх обстежених у 2023 та 2024 р. осіб, що перенесли важку форму COVID-19 із підтвердженою рентгеном пневмонією, які лікувалися та були виписані з КМКЛ у 4 кварталі 2021 р. (табл. 2).

Поєднання даних 2023 та 2024 років дозволило нам проаналізувати результати доповнених груп COVID-19 ($n = 32$) та контрольної групи ($n = 26$). Досліджені групи COVID-19 виявилися старшими та з більшим ВМІ, ніж контрольна група. Показники ФА у групі COVID-19 були меншими, а рівень глюкози та HbA1c більшим, ніж у контролі (табл. 2).

Таблиця 2. Показники в групах контролю та після перенесення важкої форми COVID-19 за поєднаними даними досліджень 2023 р. та 2024 р.

Table 2. Indicators in the control groups and after suffering severe form of COVID-19 according to combined data from studies in 2023 and 2024

Характеристики Characteristics	Контроль Control	n	COVID-19	n	p
Вік, роки Age, years	57,19 (11,43)	26	65,0 (12,75)	32	0,018
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	27,45 (5,90)	26	31,43 (5,49)	31	0,011
ГПН, ммоль/л FPG, mmol/L	5,13 (4,82-5,6)	26	5,59 (5,23-6,74)	32	0,002
2hPG, ммоль/л 2hPG, mmol/L	5,89 (5,21-6,75)	24	5,64 (4,87-7,27)	19	0,971
HbA1c, %	5,95 (5,6-6,2)	26	6,30 (6,05-7,0)	32	0,001
6 MWT, м	534,7 (74,05)	26	353,3 (152,7)	30	0,001
MET's	1,577 (0,25)	26	1,28 (0,22)	31	0,001
Act MET's	3,72 (3,29-4,10)	23	2,69 (1-3,71)	30	0,006
Помірна та інтенсивна ФА, хв/тиждень MA and VA, min/week	216 (10-437,3)	23	23,5 (0-103)	31	0,022

Примітка. Дані є Me (QI-QIII) або M (SD). Порівняння здійснювали за W-критерієм Вілкоксона або критерієм Ст'юдента.

Note. Data are Me (QI-QIII) or M (SD). Comparisons were performed using the Wilcoxon W-test or the Student's test.

Такі результати роблять необхідним стандартизацію знайдених відмінностей за віком. З цією метою ми використали case-control matching procedure (Statistical software EZR v. 1.68 (graphical user interface for R statistical software version 4.3.1, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [18]. Згадана процедура дала можливість випадковим чином зрівняти групи за віком та знов порівняти показники ФА та ВМІ (табл. 3).

Виявилось, що після такого зрівняння помічений феномен зменшення показників ФА (MET's; Act MET's) та фізичної форми (6 MWT). Також збереглося і підвищення ВМІ. Причинно-наслідковий зв'язок у цьому випадку потребує подальшого дослідження.

Кореляційні асоціації з віком, що були помічені у 2023 р. [10], підтвердились при збільшен-

Прикладні дослідження

Таблиця 3. Показники 6 MWT, BMI та ФА в групах контролю та після перенесення тяжкої форми COVID-19 з використанням стандартизації за віком (case-control matching procedure)

Table 3. Indicators of 6 MWT, BMI and physical activity in the control groups and after suffering a severe form of COVID-19 using age standardization (case-control matching procedure)

Показники Characteristics	Контроль Control	n	COVID-19	n	p
Вік, роки Age, years	60,0 (52,5–69,0)	20	64,0 (51,0–69,0)	20	0,946
6 MWT, м	525,1 (76,9)	20	393,4 (76,9)	19	0,004
BMI, kg/m ²	27,29 (5,24)	20	31,91 (5,51)	20	0,010
MET's	1,61 (0,26)	20	1,35 (0,23)	20	0,002
Act MET's	3,81 (3,46–4,07)	20	3,44 (1,00–3,54)	19	0,014
Помірна ФА, хв/тиждень MA, min/week	118,9 (41,8–207,8)	20	19,5 (0,0–120,3)	20	0,056

Примітка. Дані є Me (QI-QIII) або M (SD).

Note. Data are Me (QI-QIII) or M (SD).

ні кількості досліджених у 2024 р. Кореляційний аналіз (рангова кореляція за Спірменом) досліджених показників у групі контролю виявив позитивну кореляцію віку з НвА1с ($R=0,50$), КВП ($R=0,38$) та підтвердив негативну кореляцію лише з FEV 1 ($R=-0,46$), FVC ($R=-0,46$). Кореляційний аналіз (рангова кореляція за Спірменом) в групі COVID-19 виявив позитивну кореляцію віку пацієнтів зі систолічним АТ ($R=0,53$), КВП ($R=0,38$) та негативну кореляцію з 6 MWT ($R=-0,57$), MET's ($R=-0,50$), ФА ($R=-0,44$), FEV 1 ($R=-0,61$), FVC ($R=-0,55$). Цікавим результатом було виявлення негативної кореляції між часткою жиру та показниками фізичної форми та ФА (6 MWT, MET's, Act MET's, помірна ФА), функції зовнішнього дихання (FVC та FEV 1) в групі COVID-19, тоді як у контролі такий зв'язок виявлено лише з 6 MWT.

Таким чином, ми встановили, що анамнез COVID-19 може суттєво впливати на кореляційні зв'язки між віком та важливими функціональними і метаболічними показниками, що пояснює деякі механізми впливу COVID-19 на біологічний вік людини.

Щодо показника 6 MWT виявилось, що в групі COVID-19 він негативно корелює не лише з віком, а й з композицією тіла (Fat, %), САТ та позитивно корелює з показниками ФА (MET's, Act MET's, помірна ФА) та функцією зовніш-

нього дихання (FVC та FEV 1). У групі контролю зв'язок 6 MWT із показниками ФА зникає, але з'явився негативний зв'язок із рівнем НвА1с. Причинність цих зв'язків залишається предметом подальших досліджень.

Проведений розрахунок відношення ризиків (RR) виникнення ЦД у групах контролю та після перенесення важкої форми COVID-19. У пацієнтів з анамнезом важкого COVID-19 виявлено збільшення ризику щодо наявності ЦД (RR 6,09, $p=0,027$) та категорії «раніше відомий ЦД», (RR 7,27, $p=0,001$). При цьому через 2 роки після госпітального лікування COVID-19 частка «вперше виявленого ЦД» за даними лабораторних досліджень не відрізнялася від контрольної групи.

Ще до закінчення пандемії повідомляли про вищу частоту нових випадків ЦД під час пандемії [19]. Ретроспективне когортне дослідження в Німеччині виявило збільшення відносного ризику розвитку нового ЦД2: 1,28 (95% СІ 1,05–1,57) [20]. Проте в цій когорті не було пацієнтів, що потребували госпітального лікування з використанням глюкокортикоїдів. В іншому дослідженні було оцінено 25 мільйонів пацієнтів у Великій Британії на основі записів загальної практики та повідомлено про значне зниження діагнозів ЦД2 під час першої хвилі пандемії [21]. Автори цього дослідження пояснюють такий результат не «профілактичною» дією вірусу, а скоріше неспроможністю медичної системи вчасно діагностувати ЦД2 під час пандемії. Отже, залишається без відповіді питання про те, в чому полягає вплив COVID-19 на появу нових випадків ЦД2: це безпосередня дія вірусу (прямий вплив), чи це наслідок численних непрямих ефектів пандемії (зниження ФА, нездорове харчування, стрес та ін.) [22].

Через вимушену зміну дизайну нашого дослідження нам не вдалося провести повноцінне епідеміологічне дослідження впливу COVID-19 на появу нових випадків ЦД2, проте ми змогли об'єктивними методами виявити меншу ФА та гіршу фізичну форму в перехворілих осіб через 2 роки після перенесення COVID-19, що потребував госпітального лікування. Ці результати вказують на підвищений ризик розвитку ЦД2 у найближчому майбутньому. Розробка програм з використанням моніторингу ФА для осіб, що перенесли важку форму COVID-19 повинна стати наступним завданням для профілактичної медицини.

Висновки

1. Результати обсерваційного дослідження 1097 стаціонарних хворих на COVID-19, які лікувалися в КНП «Інфекційна лікарня м. Костянтинівка» у 2021 році показали: цукровий діабет був відомий у 150 із 1097 пацієнтів із COVID-19 (13,7%), смертність серед хворих на цукровий діабет була вищою: 20,0% проти 12,4% відповідно ($p=0,014$), чоловіча стать, вік, рівень глюкози в плазмі натщесерце і певні антигіпертензивні препарати були незалежно пов'язані з ризиком смерті в пацієнтів без цукрового діабету.
2. У 2023 р. завдяки аналізу медичного архіву КНП «Київська міська клінічна лікарня №8» нами були отримані результати щодо хворих із COVID-19 залежно від наявності цукрового діабету (за даними 4 кварталу 2021 р.): госпітальна смертність 28 осіб із цукровим діабетом досягала 53,6%, в 125 осіб без цукрового діабету – 12,8% ($p<0,001$).
3. У госпіталізованих в Києві осіб із COVID-19 та цукровим діабетом виявлено значно нижчий мінімальний рівень кисневої сатурації ($p=0,006$) та значно вищий рівень максимального систолічного артеріального тиску ($p=0,003$), ніж у хворих на COVID-19 без цукрового діабету.
4. У госпіталізованих у Києві осіб із COVID-19 та цукровим діабетом удвічі вищий рівень прозапального маркера, ніж без цукрового діабету: С-реактивний протеїн 110,3 (49,8–126,3) мг/л проти 50,2 (11,7–106) в осіб із COVID-19 без цукрового діабету ($p<0,009$) та значно вищий ($p=0,047$) рівень Д-димера, що є біомаркером тромботичних розладів: 0,84 (0,75–3,91) мг/л проти 0,64 (0,32–1,45) в осіб із COVID-19 без цукрового діабету.
5. У госпіталізованих в КНП «Інфекційна лікарня м. Костянтинівка» осіб із COVID-19 незалежний від віку та гіпотензивного лікування позитивний зв'язок ризику смерті був підтверджений для рівня глюкози плазми натщесерце: OR 1,14 (1,02–1,26), $p=0,016$ для пацієнтів із цукровим діабетом та OR 1,12 (1,01–1,24), $p=0,026$ без цукрового діабету. Тобто, шанси померти від COVID-19 зростають разом зі збільшенням глікемії натщесерце незалежно від наявності цукрового діабету.
6. Виявлено зниження ризику смерті для стаціонарних пацієнтів із COVID-19 без цукрового діабету, які отримували інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, порівняно з відповідним ризиком для стаціонарних пацієнтів із нормальним артеріальним тиском, які не отримували антигіпертензивних засобів: OR 0,22 (95% CI 0,07–0,72) з урахуванням впливу віку, статі і рівня глюкози плазми натщесерце.
7. За даними проведеного у 2023-2024 рр. обстеження 32 перехворілих у 2021 р. на важку форму COVID-19 частки вперше виявленого цукрового діабету групи COVID-19 та контрольної групи статистично не відрізнялися.
8. Кількісна оцінка фізичної активності за даними актиграфії та оцінка фізичної форми за даними 6-хвилинного тесту виявила гірші показники в осіб групи COVID-19 порівняно з контрольною групою.
9. Виявлена негативна кореляція між часткою жиру та показниками фізичної форми та активності (6 MWT, MET's, Act MET's, помірна фізична активність), функції зовнішнього дихання (FVC та FEV 1) в групі COVID-19.
10. Нам не вдалося довести вплив COVID-19 на появу нових випадків ЦД2, проте ми змогли об'єктивними методами виявити меншу фізичну активність та гіршу фізичну форму в перехворілих осіб через 2 роки після перенесення COVID-19, що потребував госпітального лікування. Ці результати вказують на підвищений ризик розвитку ЦД2 у найближчому майбутньому. Розробка програм із використанням моніторингу ФА для осіб, що перенесли тяжку форму COVID-19 повинна стати наступним завданням для профілактичної медицини.

Список використаної літератури

1. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020 Oct;36(7):e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
2. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, Hopkins D, Birkenfeld AL, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jun;8(6):546-50. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30152-2.
3. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020 Apr 23;382(17):1653-9. doi: 10.1056/NEJMs2005760.

Прикладні дослідження

4. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020 Apr;8(4):e21. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.
5. Javanmard SH, Heshmat-Gahdarijani K, Vaseghi G. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors (ACE inhibitors) and angiotensin II receptor blocker (ARB) use in COVID-19 prevention or treatment: A paradox. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2021 Jan;42(1):118-9. doi: 10.1017/ice.2020.195.
6. Yang P, Wang N, Wang J, Luo A, Gao F, Tu Y. Admission fasting plasma glucose is an independent risk factor for 28-day mortality in patients with COVID-19. *J Med Virol.* 2021 Apr;93(4):2168-76. doi: 10.1002/jmv.26608.
7. Khalangot M, Sheichenko N, Gurianov V, Vlasenko V, Kurinna Y, Samson O, et al. Relationship between hyperglycemia, waist circumference, and the course of COVID-19: Mortality risk assessment. *Experimental Biology and Medicine.* 2021;246:1-7. doi: 10.1177/15353702211054452.
8. Міністерство охорони здоров'я України. Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)». [цитовано 2025 Чер 01]. Доступно: https://moz.gov.ua/uploads/3/19713-standarti_med_dopomogi_covid_19.pdf.
9. Khalangot M, Sheichenko N, Gurianov V, Zakharchenko T, Kravchenko V, Tronko M. RAAS inhibitors are associated with a better chance of surviving of inpatients with Covid-19 without a diagnosis of diabetes mellitus, compared with similar patients who did not require antihypertensive therapy or were treated with other antihypertensives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Jan 19;14:1077959. doi: 10.3389/fendo.2023.1077959.
10. Kravchenko VI, Zakharchenko TF, Gurianov VG, Kovtun VA, Makarenko VA, Yakovenko OM, et al. Metabolic, anthropometric, and functional characteristics of individuals with severe COVID-19 nearly 20 months after recovery: low physical activity and cardiovascular endurance indicators. *Endokrynologia.* 2024;29(1):5-16. DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.5.
11. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009 Mar 26;360(13):1283-97. doi: 10.1056/NEJMoa0810625.
12. Rodilla E, Saura A, Jiménez I, Mendizábal A, Pineda-Cantero A, Lorenzo-Hernández E, et al. Association of hypertension with all-cause mortality among hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2020 Sep 28;9(10):3136. doi: 10.3390/jcm9103136.
13. Dennis JM, Mateen BA, Sonabend R, Thomas NJ, Patel KA, Hattersley AT, et al. Type 2 diabetes and COVID-19-related mortality in the critical care setting: a national cohort study in England, march-july 2020. *Diabetes Care.* 2021 Jan;44(1):50-57. doi: 10.2337/dc20-1444.
14. Tadic M, Saeed S, Grassi G, Taddei S, Mancia G, Cuspidi C. Hypertension and COVID-19: ongoing controversies. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Feb 17;8:639222. doi: 10.3389/fcvm.2021.639222.
15. Fastbom J, Jonasdottir Bergman G, Holm J, Hanberger H, Strålin K, et al. Use of drugs for hypertension or heart failure and the risk of death in COVID-19: association with loop-diuretics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024 Oct;80(10):1515-22. doi: 10.1007/s00228-024-03709-2.
16. Tsukamoto S. Do angiotensin-converting enzyme inhibitors not reduce the risk of pneumonia? *Hypertens Res.* 2024 Oct;47(10):2961-3. doi: 10.1038/s41440-024-01848-8.
17. Khalangot M, Gurianov V, Zakharchenko T, Kravchenko V, Kovzun O, Shupachynskiy V, et al. The use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hospitalized patients with COVID-19 is associated with a lower risk of mortality. 2025. Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2025.03.12.25323615>
18. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant.* 2013 Mar;48(3):452-8. doi: 10.1038/bmt.2012.244.
19. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care.* 2021 Dec;44(12):2645-55. doi: 10.2337/dc21-1318.
20. Rathmann W, Kuss O, Kostev K. Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19. *Diabetologia.* 2022 Jun;65(6):949-54. doi: 10.1007/s00125-022-05670-0.
21. Carr MJ, Wright AK, Leelathana L, Thabit H, Milne N, Kanumilli N, et al. Impact of COVID-19 on diagnoses, monitoring, and mortality in people with type 2 diabetes in the UK. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Jul;9(7):413-5. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00116-9.
22. Khunti K, Valabhji J, Misra S. Diabetes and the COVID-19 pandemic. *Diabetologia.* 2023 Feb;66(2):255-66. doi: 10.1007/s00125-022-05833-z.

Список скорочень

- БРА** – блокатори рецепторів ангіотензину II
іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту
КВП – комбінована втрата прикріплення
ФА – фізична активність
ЦД – цукровий діабет
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
FEV 1 – forced expiratory volume in 1 second (об'єм форсованого видиху за 1 секунду)
FPG – fasting plasma glucose (ГПН, глюкоза в плазмі натщесерце)
FVC – forced vital capacity expiratory (форсована життєва ємність видиху)
МА – moderate-intensity physical activity (помірна фізична активність)
MET's – metabolic equivalent of task (метаболічний еквівалент задачі)
6 MWT – 6-minute walking test (6-ти хвилинний тест ходьби)
RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system
ВА – vigorous-intensity physical activity (інтенсивна фізична активність)

COVID-19 and diabetes (a mini review of literature data and own research)

V.I. Kravchenko¹, T.F. Zakharchenko¹, V.G. Gurianov², V.A. Makarenko¹, V.B. Shchupachynskiy³, N.V. Sheichenko⁵, M.D. Khalangot^{1,4}

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

²Bohomolets National Medical University

³Kyiv Municipal Clinical Hospital №8

⁴Shupyk National Healthcare University of Ukraine

⁵Municipal non-profit enterprise «Infectious Diseases Hospital of Kostyantynivka»

Abstract. One of the features of the coronavirus disease (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 coronavirus is the association between the course of this infection and the presence of diabetes mellitus (DM). Inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system (iRAAS) can increase the expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). Since ACE2 is a functional receptor for SARS CoV-2, the question arose about the potential danger of iRAAS for patients with COVID-19. **The aim:** to evaluate the outcomes of hospital treatment of COVID-19, taking into account the presence of DM and the use of iRAAS and risk factors for the development of DM in patients who have recovered from severe COVID-19. **Material and meth-**

ods: analysis of medical archives regarding the treatment outcomes of inpatients with COVID-19 (n=1097) in the Municipal non-profit enterprise «Infectious Diseases Hospital of Kostyantynivka» (IDHK) and Kyiv Municipal Clinical Hospital №8 (KMCH) in 2021 (n=153, of which 28 people had DM). The results of 947 IDHK patients with COVID-19 and 150 patients with diabetes were analyzed at the time of hospitalization and treatment during their stay in the hospital. Contact was established with 93 individuals discharged from the KMCH in 2021, of which 32 signed informed consent and were examined in 2023-2024 (glucose tolerance test – GTT, anthropometric measurements, glycated hemoglobin (HbA1c), external respiratory function (FVC, FEV 1) and 6-minute walk test (6 MWT). Physical activity (PA) was assessed using a 7-day actigraphy and combined attachment loss (CAL) of teeth. 26 people without a history of severe COVID-19 served as a control group. Logistic regression analysis was used for statistical evaluations. **Results:** mortality among patients with DM in the KMCH was higher than without DM: 20.0% vs. 12.4%, respectively (p=0.014), male gender, age, and fasting plasma glucose (FPG) were independently and positively associated with the risk of death in patients without DM, and iRAAS treatment with reduced risk: OR 0.22 (95% CI 0.07–0.72) taking into account age, gender and FPG. In the KMCH, the mortality of people with DM reached 53.6%, and in people without DM 12.8% (p<0.001), in COVID-19 patients with DM, the levels of C-reactive protein and D-dimer were higher than without DM. According to the survey (2023–2024) of 32 patients who recovered from the disease (2021), the proportions of new DM in the COVID-19 group and the control group did not differ. Age-standardized 6 MWT and MET's were lower in COVID-19 survivors: 393.4 (76.9) m and 1.35 (0.23) versus 525.1 (76.9) m and 1.61 (0.26) in the controls. Correlation analysis in the COVID-19 group revealed positive correlation of patient age with systolic BP, CAL and a negative correlation with 6 MWT, MET's, PA, FEV 1, FVC, and in the control group – a positive correlation of age with HbA1c, CAL and confirmed a negative correlation with FEV 1, and FVC. **Conclusion:** objective methods revealed lower PA and worse physical fitness 2 years after COVID-19, requiring hospital treatment. These results indicate an increased risk of developing DM2 in the near future. Development of PA monitoring programs for people who have suffered a severe form of COVID-19 should be the next task for preventive medicine.

Keywords: COVID-19, diabetes mellitus, mortality, RAAS inhibitors, 6-minute walk test, actigraphy, physical activity.

Для цитування: Кравченко ВІ, Захарченко ТФ, Гур'янов ВГ, Макаренко ВА, Щупачинський ВБ, Шейченко НВ, Халангот МД. COVID-19 та цукровий діабет (міні огляд даних літератури та власних досліджень). *Ендокринологія*. 2025;30(2):108-118. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.108.

Адреса для листування: Захарченко Тамара Федорівна, email: zatat@ukr.net, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Кравченко Віктор Іванович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000000308672023; За-

харченко Тамара Федорівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., старша наукова співробітниця відділу епідеміології ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000000243948833; Гур'янов Віталій Григорович, канд. фіз.-мат. наук, доцент кафедри менеджменту охорони здоров'я Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, ORCID: 0000-0001-8509-6301; Макаренко Вікторія Андріївна, лікар-стоматолог поліклінічного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-6632-9106; Щупачинський Володимир Богданович, завідувач відділення інтенсивної терапії та реанімації КНП «Київська міська клінічна лікарня №8», ORCID: 0009-0009-5951-4085; Шейченко Надія Василівна, директорка КНП «Інфекційна лікарня м. Костянтинівка», ORCID: 0009-0005-9431-299X; Халангот Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., професор кафедри ендокринології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, ORCID: 0000000246325447.

Особистий внесок: Кравченко В.І. – написання та редагування статті; Захарченко Т.Ф. – збір та аналіз даних, підготовка до публікації статті; Гур'янов В.Г. – статистичне оброблення результатів досліджень; Макаренко В.А. – участь у зборі матеріалу, Щупачинський В.Б. – участь у зборі матеріалу; Шейченко Н.В. – участь у зборі матеріалу; Халангот М.Д. – концепція та дизайн дослідження, аналіз та інтерпретація даних.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Дослідження зв'язку між перебігом і наслідками COVID-19 та цукровим діабетом» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації 0122U000412) і гранту Національного фонду досліджень України (№ державної реєстрації 2021.01/0213) (частково).

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

Стаття: надійшла до редакції 09.06.2025 р.; перероблена 15.06.2025 р.; прийнята до друку 27.06.2025 р.; надрукована 30.06.2025 р.

For citation: Kravchenko VI, Zakharchenko TF, Gurianov VG, Makarenko VA, Shchupachynskiy VB, Sheichenko NV, Khalangot MD. COVID-19 and diabetes (a mini review of literature data and own research). *Endokrynologia*. 2025;30(2):108-118. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.108.

Correspondence address: Zakharchenko Tamara Fedorivna, zatat@ukr.net, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Kravchenko Viktor Ivanovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000000308672023; Zakharchenko Tamara Fedorivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Senior Researcher of Department of Epidemiology of Endocrine Diseases, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000000243948833; Gurianov Vitaliy Hryhorovych, Cand. Sci. (Physics and Mathematics), Docent of the Department of Health Care Management, Bohomolets National Medical University, ORCID: 0000-0001-8509-6301; Makarenko Viktoriya Andriivna, Dentist of the Polyclinic Department, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-6632-9106; Shchupachynskiy Volodymyr Bohdanovych, Head of the Department of Intensive Care and Resuscitation, Kyiv Municipal Clinical Hospital №8, ORCID: 0009-0009-5951-4085; Sheichenko Nadiia Vasylivna, Director of the

Прикладні дослідження

Municipal non-profit enterprise «Infectious Diseases Hospital of Kostyantynivka», ORCID: 0009-0005-9431-299X; Khalangot Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Professor of Department of Endocrinology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine, ORCID: 0000000246325447.

Personal contribution: Kravchenko V.I. – writing and editing the article; Zakharchenko T.F. – data collection and analysis, preparation for article publication; Gurianov V.G. – statistical processing of research results; Makarenko V.A. – participation in the collection of material, Shchupachynsky V.B. – participation in the collection of material; Sheichenko N.V. – participated in data collection; Khalangot M.D. – concept and design of the study, analysis and interpretation of data.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Study of the relationship between the course of COVID-19 and diabetes» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (State registration № 0122U000412) and by the grant of the National Research Fund of Ukraine (State registration № 2021.01/0213) (partly).

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

Article: received June 09, 2025; revised June 15, 2025; accepted June 27, 2025; published June 30, 2025.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.119

Matrix metalloproteinase-2 level in blood plasma, thyroid tumors and metastases

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

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

Abstract. The metastatic process involves the exit of cancer cells from the primary tumor, their transition into the transport system, colonization and proliferation in a distant organs. Cells acquire invasive properties through the formation of actin-based invadopodia, along with the secretion of matrix metalloproteinases (MMPs) that can degrade extracellular matrix proteins. **The aim:** to compare the levels of MMP type 2 (MMP-2) in samples of follicular adenoma, goiter, papillary thyroid carcinoma (PTC), metastases (Mts), and conditionally normal tissue. **Material and methods.** Postoperative samples of tissue and blood plasma, obtained from the surgical department of the Institute's clinic, were used for research. The amount of MMP-2 was determined using enzyme immunoassay kits. **Results.** The level of MMP-2 in the goiter tissue exceeded the levels in conditionally normal tissue by approximately 2 times. A similar ratio was observed in PTC tissues without Mts. The concentration of MMP-2 in the tumor tissue of the PTC with Mts was higher than in the conditionally normal tissue by more than 6 times. It is important to note that the level of MMP-2 in Mts did not differ from the goiter tissue and tumor tissue of the PTC without Mts. In blood plasma of patients with PTC without Mts, the concentration of the MMP-2 significantly exceeded its level in control plasma. The concentration of MMP-2 in the blood of patients with PTC and Mts was more than 5 times higher than in conditionally normal tissue and more than 2 times higher than in tumor tissue of PTC without Mts. **Conclusions.** Our data indicate significant differences in the concentration of MMP-2 between tumor tissues of PTC without and with Mts. It should be emphasized the fact that in the blood plasma the level of MMP-2 was also significantly higher in PTC patients with Mts than in healthy people and PTC patients without Mts. The latter circumstance can become the basis for the preoperative prognosis of the development of Mts in PTC patients.

Keywords: papillary thyroid carcinoma, metastasis, matrix metalloproteinase-2.

Metastases are the leading cause of death from malignant tumors. The process of metastasis involves the exit of cancer cells from the primary tumor, their transition into the blood or other transport system and, finally, colonization and proliferation in a distant organs [1-6].

Cells acquire invasive properties through the formation of actin-based protrusions known as invadopodia, along with the secretion of MMPs

that can degrade extracellular matrix proteins [7]. Membrane MMP-1, MMP-2, and MMP-9 have been shown to be involved in extracellular matrix degradation in invadopodia. MMP-2 and MMP-9 are particularly associated with invasion and metastasis because they are able to degrade type IV collagen, a major component of the basement membrane. MMP-2 is a zinc-dependent endopeptidase that functions to digest gelatin and

Оригінальні дослідження

various collagens and is involved in the development of many tumors [8-11].

One of the most important tasks facing endocrine surgery is the determination of reliable markers of metastasis in the treatment of PTC. Of particular value are markers that can be determined at the stage of preoperative research. MMP-2 can be one of these markers.

The aim of the study was to determine level of MMP-2 in postoperative samples of follicular adenoma, goiter, multinodular goiter, PTC, metastases, and conditionally normal tissue.

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.

Postoperative samples of follicular adenoma, 2 types of goiter, PTC, metastases, and conditionally normal (non-tumor or morphologically unchanged tissue) tissue, obtained from the surgical department of the Institute's clinic, were used for research. Blood plasma were also analyzed. Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA tubes. Plasma was separated by centrifugation within 10 minutes after blood sampling. The concentration of protein in cell lysates was determined according to [12]. Blood controls were taken from healthy individuals without thyroid and comorbid diseases.

Samples were stored at -80°C until use. The amount of MMP-2 was determined using enzyme immunoassay kits EH0017 (FineTest®, China). Measurements were performed at an optical wavelength of 450/630 nm on an immunoenzymatic plate analyzer Stat Fax 3200 (Awareness Technology, USA).

Patients with PTC, PTC+Mts, follicular adenoma and goiters (89 samples in total) participated in the study. Group 1 included 8 samples with follicular adenoma, group 2 included 8 samples with nodular goiter, group 3 included 8 samples with multinodular goiter, groups 4 included 12 samples with PTC without Mts, group 5 included 24 samples with PTC and Mts. The concentration of MMP-2 in plasma of 9 patients with PTC without Mts and 10 patients with

PTC and Mts was also determined. Plasma from 4 individuals without thyroid disease and other chronic diseases, representative for age, was used as a control.

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 Fig. 1 presents the results of the MMP-2 detection in the postoperative tissue of patients with PTC, follicular adenoma and goiter. No significant differences were observed between the concentration of MMP-2 in adenoma tissue and in the corresponding conditionally normal tissue. The level of MMP-2 in the tissue of nodular and multinodular goiter exceeded the levels in conditionally normal tissue by approximately 2 times. A similar ratio was observed in PTC tissues without Mts. At the same time, the concentration of MMP-2 in the tumor tissue of the PTC with Mts was higher than in the conditionally normal tissue by more than 6 times. It is important to note that the level of MMP-2 in Mts did not differ from the goiter tissue and tumor tissue of the PTC without Mts (fig. 1).

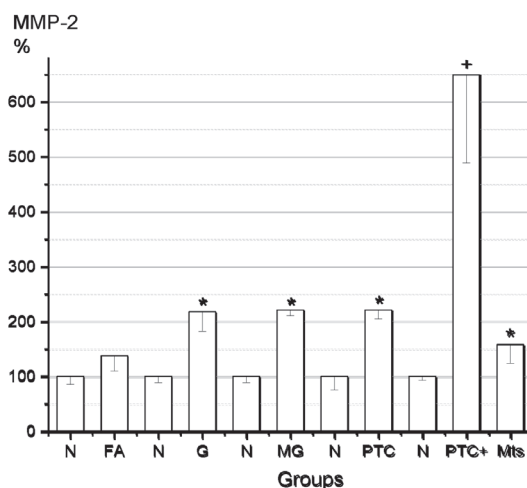


Fig. 1. MMP-2 quantity in the thyroid tissue of patients with PTC, follicular adenoma and goiter.

Note. N – conditionally normal (histologically unchanged) tissue; FA – follicular adenoma, G – nodular goiter, MG – multinodular goiter, PTC – tumor tissue, PTC+ – tumor tissue with Mts, Mts – metastases tissue. In each group, N was taken as 100%. * – significantly different from conditionally normal tissue, $p < 0.05$; + – significantly different from all other samples, $p < 0.05$.

In blood plasma of patients with PTC without Mts, the concentration of the MMP-2 significantly (~1.8 times) exceeded its level in control plasma (**Fig. 2**), whereas the concentration of MMP-2 in the blood of patients with PTC and Mts was more than 5 times higher than in of conditionally normal tissue and more than 2 times higher than in tumor tissue of PTC without Mts.

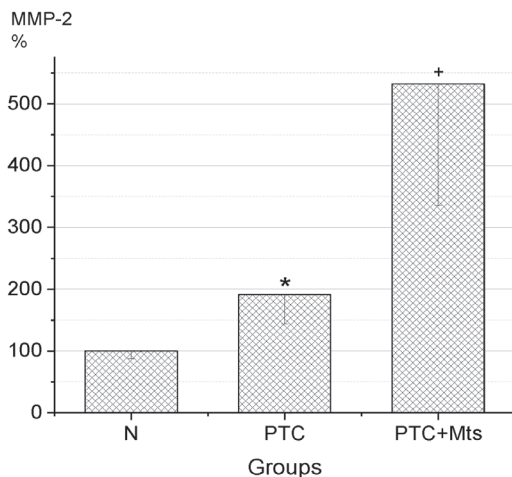


Fig. 2. MMP-2 quantity in the blood plasma of patients with PTC.

Note. * – significantly different from control samples, $p < 0.05$; + – significantly different from PTC samples.

An urgent task facing surgeons in the treatment of PTC is the search for specific markers of Mts. The number of such markers is already several dozen, but it is still difficult to determine whether Mts will form in thyroid carcinomas, as well as to predict the development of radioiodine resistance of Mts. According to our data, proliferating cell nuclear antigen [13, 14] and the expression of a rare isoform of ribosomal kinase S6K – p60S6K [15] are markers that can indicate the aggressiveness and metastatic potential of thyroid tumors. Other authors have shown that MMP-2 expression are closely related to PTC progression and invasion [9, 16-18].

Conclusions

1. Data obtained indicate significant differences (almost by 3 times) in the concentration of MMP-2 between tumor tissues of PTC without and tissues of PTC with metastasis.
2. The level of MMP-2 in Mts was significantly lower than in tumor tissue.

3. The level of MMP-2 in the blood plasma was significantly higher in patients with PTC and Mts than in healthy people and PTC patients without Mts.
4. The latter circumstance can become the basis for the preoperative prognosis of the development of Mts in PTC patients.

References

1. Nieto MA, Huang RY, Jackson RA, Thiery JP. EMT: 2016. Cell. 2016 Jun 30;166(1):21-45. doi: 10.1016/j.cell.2016.06.028.
2. Welch DR, Hurst DR. Defining the hallmarks of metastasis. Cancer Res. 2019;79(12):3011-27.
3. Зінич ПП, Пушкар'єв ВМ, Болгов МЮ, Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ. Молекулярні механізми утворення метастазів. Маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози (огляд літератури). 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.
4. Varun BR, Ramani P, Arya I, Palani J, Joseph AP. Epithelial-mesenchymal transition in cancer stem cells: Therapeutic implications. J Oral Maxillofac Pathol 2023;27:359-63. doi: 10.4103/jomfp.jomfp_308_22.
5. Кобринська НЯ, Пушкар'єв 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):283-93 (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):283-93. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.283.
6. Кобринська НЯ, Пушкар'єв ВМ, Левчук НІ, Ковзун ОІ, Комісаренко ІІ, Тронько МД. Механізми та маркери метастазування при карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних (частина 2). Ендокринологія. 2024;29(4):372-9 (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 2). Endokrynologia. 2024;29(4):372-79. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.372.
7. Ortiz MA, Mikhailova T, Li X, Porter BA, Bah A, Kotula L. Src family kinases, adaptor proteins and the actin cytoskeleton in epithelial-to-mesenchymal transition. Cell Commun Signal. 2021 Jun 30;19(1):67. doi: 10.1186/s12964-021-00750-x.
8. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anti-cancer drugs. J Enzyme Inhib Med Chem. 2016;31(sup1):177-83. doi: 10.3109/14756366.2016.1161620.
9. Wang W, Chang J, Jia B, Liu J. The blood biomarkers of thyroid cancer. Cancer Manag Res. 2020 Jul 6;12:5431-8. doi: 10.2147/CMAR.S261170.
10. Mustafa S, Koran S, AlOmair L. Insights into the role of matrix metalloproteinases in cancer and its various therapeutic aspects: a review. Front Mol Biosci. 2022 Sep 29;9:896099. doi: 10.3389/fmolb.2022.896099.
11. Reddy RA, Varshini MS, Kumar RS. Matrix Metalloproteinase-2 (MMP-2): as an essential factor in cancer progression. Recent Pat Anticancer Drug Discov. 2025;20(1):26-44. doi: 10.2174/0115748928251754230922095544.
12. Bradford MM. A rapid and sensitive methods for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976;72(1):248-54.

Оригінальні дослідження

13. Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ, Журавель ОВ, Коваленко АЄ, Пушкар'єв ВМ, Журнаджи ЛЮ, та ін. Експресія ядерного антигену проліферуючих клітин (PCNA) в нормальних тканинах, доброякісних та високодиференційованих злоякісних (з наявністю метастатичного ураження та без метастазів) пухлинах щитоподібної залози людини. Допов Нац акад наук Укр. 2015;(10):94-8 (Guda BB, Pushkarev VV, Zhuravel OV, Kovalenko AYe, Pushkarev VM, Zurnadzhi LYU, et al. Proliferating cells nuclear antigen (PCNA) expression in normal tissues, benign and malignant (metastatic and not metastatic) differentiated human thyroid tumors. *Dopov Nac Akad Nauk Ukr.* 2015;(10):94-8. Ukrainian). doi: 10.15407/dopovidi2015.10.093.
14. Guda BB, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovalenko AYe, Taraschenko YM, Kovzun OI, et al. The expression and activation of extracellular signal-regulated kinase-1/2 and proliferating cell nuclear antigen content in normal tissue and human thyroid tumors. *SM J Endocrinol Metab.* 2015;1(1):1002.
15. 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):305-311. doi: 10.3103/S0095452723040059.
16. 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.
17. 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.
18. 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.

Abbreviations

MMPs – matrix metalloproteinases

MMP-2 – MMP type 2

Mts – metastases

PTC – papillary thyroid carcinoma

Рівень матриксної металопротеїнази-2 у плазмі крові, пухлинах та метастазах щитоподібної залози

Н.Я. Кобринська, В.М. Пушкар'єв, Н.І. Левчук,

О.І. Ковзун, І.І. Комісаренко, Б.Б. Гуда, М.Д. Тронько

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

Резюме. Метастатичний процес передбачає вихід ракових клітин з первинної пухлини, перехід їх у транспортну систему, колонізацію і проліферацію у віддалених органах. Клітини набувають інвазивних властивостей через утворення інвадоподій на основі актину разом із секрецією матриксних металопротеїназ (MMP), які можуть руйнувати білки позаклітинного матриксу (ECM). **Мета.** Метою дослідження було порівняння рівнів MMP-2 у зразках фолікулярної аденоми, зоба, папілярної карциноми щитоподібної залози (PTC), метастазів та умовно нормальної тканини. **Матеріал і методи.** Для досліджень використовували післяопераційні

зразки тканин і плазму крові, отримані з хірургічного відділення клініки Інституту. Кількість MMP-2 визначали за допомогою наборів для імуоферментного аналізу. **Результати.** Рівень MMP-2 у тканині зобу перевищував рівень умовно нормальної тканини приблизно у 2 рази. Подібне співвідношення спостерігалось і в тканинах PTC без метастазів. Концентрація MMP-2 в пухлинній тканині PTC з метастазами була вищою, ніж в умовно нормальної тканині більш ніж у 6 разів. Важливо відзначити, що рівень MMP-2 у метастазах не відрізнявся від тканини зоба та пухлинної тканини PTC без метастазів. У плазмі крові хворих на PTC без метастазів концентрація MMP-2 значно перевищувала рівень у контрольній плазмі. Концентрація MMP-2 у крові пацієнтів із PTC і метастазами була більш ніж у 5 разів вищою, ніж в умовно нормальної тканині, і більш ніж у 2 рази вищою, ніж у пухлинній тканині PTC без метастазів. **Висновки.** Отримані нами дані свідчать про суттєві відмінності концентрації MMP-2 між пухлинними тканинами PTC без та з метастазами. Слід підкреслити той факт, що в плазмі крові рівень MMP-2 також був достовірно вищим у хворих на PTC з метастазами, ніж у здорових людей і хворих на PTC без метастазів. Остання обставина може стати основою для передопераційного прогнозу розвитку метастазів у хворих на PTC.

Ключові слова: папілярна карцинома щитоподібної залози, метастази, матриксна металопротеїназа-2.

For citation: Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Guda BB, Tronko MD. Matrix metalloproteinase-2 level in blood plasma, thyroid tumors and metastases. *Endokrynologia.* 2025;30(2):119-123. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.119.

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, ORCID: 0000-0001-8698-9793; 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; 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., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Komisarenko Ihor Ihorovich, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Guda Bohdan Bohdanovich, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Scientific and Practical Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; 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: Kobrynska N.Ya., Komisarenko I.I., Guda B.B. – collection of tumor tissues; Kobrynska N.Ya., Pushkarev V.M., Levchuk N.I. – conducting experiments; data analysis, writing the text; Kovzun O.I. – analysis of literary sources, editing the text;

Tronko M.D. – the idea of work and consultation during the editing of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding according to the plan of research work of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine».

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

Article: received April 03, 2025; revised May 12, 2025; accepted June 27, 2025; published June 30, 2025.

Для цитування: Кобринська НЯ, Пушкарьов ВМ, Левчук НІ, Ковзун ОІ, Комісаренко ІІ, Гуда ББ, Тронько МД. Рівень матричної металопротеїнази-2 у плазмі крові, пухлинах та метастазах щитоподібної залози. *Ендокринологія*. 2025;30(2):119-123. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.119.

Адреса для листування: Пушкарьов Володимир Михайлович, pushkarev.vt@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, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Пушкарьов 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 про-

блем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Ковзун Олена Ігорівна, д-р біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукових питань, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Комісаренко Ігор Ігорьович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Гуда Богдан Богданович – д-р мед. наук, керівник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, в.о. директора Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: Кобринська Н.Я., Комісаренко І.І., Гуда Б.Б. – збір зразків пухлинної тканини; Кобринська Н.Я., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І. – проведення експериментів; аналіз даних, аналіз літературних джерел, написання тексту; Ковзун О.І. – редагування тексту; Тронько М.Д. – ідея роботи й консультації під час редагування статті.

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

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

Стаття: надійшла до редакції 04.03.2025 р.; перероблена 12.05.2025 р.; прийнята до друку 27.06.2025 р.; надрукована 30.06.2025 р.

Evaluation of the effectiveness of hepatoprotective therapy in patients with hypothyroidism and metabolically associated steatotic liver disease

O.Ya. Sikoryn,
N.V. Skrypnyk,
H.M. Ersteniuk,
V.A. Hryb,
O.Ya. Pryshliak,
I.V. Cherniavska,
T.V. Romaniv

Ivano-Frankivsk National Medical University

Abstract. The article presents the results of a prospective controlled clinical study aimed at evaluating the effectiveness of hepatoprotective therapy using ademethionine as part of a comprehensive treatment approach for patients with hypothyroidism and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). The study included 90 participants divided into three groups: the main group received combined therapy with levothyroxine and sublingual ademethionine; the comparison group received only thyroid hormone replacement therapy; and the control group consisted of apparently healthy individuals. All patients underwent a comprehensive clinical and laboratory examination before and after a 12-week course of treatment, including assessment of liver function parameters, thyroid status, insulin resistance index, and liver morphometric and structural characteristics based on ultrasound data. As a result of the combined treatment with levothyroxine and ademethionine in the main group, a statistically significant reduction was observed in the activity of liver enzymes – alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), sorbitol dehydrogenase (SDH), and lactate dehydrogenase (LDH); improvement in thyroid profile (reduction in thyroid-stimulating hormone (TSH), increase in free thyroxine (FT4)); reduction in insulin resistance (decreased homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) index); improvement in ultrasound liver parameters (reduction in steatosis grade); as well as decreased body mass index and waist circumference (WC). In the comparison group, similar changes were less pronounced and mostly statistically insignificant. In the control group, all parameters remained stable. The obtained results confirm the clinical rationale for including ademethionine in treatment regimens for patients with hypothyroidism and MASLD to achieve more effective correction of hepatic and metabolic disorders, prevention of steatohepatitis progression, and reduction of the risk of fibrotic changes in hepatic parenchyma. The use of a comprehensive approach makes it possible to influence both the etiopathogenetic mechanisms and clinical manifestations of comorbid pathology, thereby increasing treatment efficacy and opening perspectives for further research in this field.

Keywords: hypothyroidism, metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, non-alcoholic fatty liver disease, hepatoprotective therapy, ademethionine, insulin resistance, thyroid hormones, steatosis, liver function.

Hypothyroidism is one of the most common endocrine disorders, accompanied by significant alterations in carbohydrate, lipid, and energy metabolism. A deficiency of thyroid hormones promotes the development of metabolic syndrome, dyslipidemia, and insulin resistance, which in turn creates prerequisites for the progression of MASLD a recently adopted term replacing non-alcoholic fatty liver disease [1].

MASLD is the most prevalent chronic liver disease worldwide, associated with triglyceride accumulation in hepatocytes, inflammatory infiltration, and, in some cases, the development of fibrosis or cirrhosis. Patients with hypothyroidism are at increased risk of steatohepatitis progression due to impaired fatty acid metabolism, decreased mitochondrial β -oxidation activity, and reduced insulin receptor expression [2].

Thyroid dysfunction affects not only hormone synthesis but also the transport of trace elements, the antioxidant system, and the activation of hepatocellular enzymes. Selenium deficiency, for instance, may exacerbate hepatocyte dysfunction through impaired glutathione peroxidase and deiodinase activity [3].

In addition to trace element imbalances, hypothyroidism is associated with decreased activity of the endogenous antioxidant system, contributing to the accumulation of free radicals and increased oxidative stress. This mechanism plays a key role in liver damage in metabolic syndrome. Melatonin use as an antioxidant reduces oxidative burden and improves liver function in patients with comorbid metabolic disorders [4].

Hepatoprotective therapy is regarded as a promising approach in the management of MASLD. Agents based on ademetionine (S-adenosyl-L-methionine) improve phospholipid metabolism, reduce pro-inflammatory cytokine activity, and promote hepatic cell regeneration. A systematic review demonstrated that hepatoprotectors effectively reduce ALT, AST levels, improve insulin resistance, and liver histology in non-alcoholic fatty liver disease [5].

The combination of L-thyroxine with hepatoprotective agents improves liver function markers, reduces steatosis and fibrosis in patients with hypothyroidism, and normalizes lipid profile and glycaemic control [6]. However, these studies are limited and not conclusive due to variations in population selection, follow-up duration, and lack of stratification by the degree of thyroid dysfunction.

An analysis of clinical and laboratory indicators in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes revealed a significant increase in ALT, AST, ALP, LDH levels, and decreased cholinesterase activity in patients with NASH [7]. This indicates cytolytic syndrome, impaired detoxification, and decreased synthetic liver function.

Thus, despite existing evidence supporting the beneficial effects of hepatoprotectors in non-alcoholic fatty liver disease/MASLD, the role of hepatoprotective therapy in patients with combined pathology – hypothyroidism and MASLD – requires further investigation. The relevance of the issue lies in the need to develop an individualized treatment approach considering thyroid status, metabolic characteristics, and the extent of liver damage.

Aim. To evaluate the effectiveness of hepatoprotective therapy in patients with hypothyroidism and MASLD by analyzing changes in biochemical liver function parameters, degree of steatosis, and insulin resistance index before and after treatment with ademetionine.

Material and methods

This was a prospective, controlled, cohort study conducted to evaluate the effectiveness of hepatoprotective therapy using the sublingual form of ademetionine at a dose of 800 mg/day in patients with hypothyroidism combined with MASLD. The study involved a comparison of clinical-laboratory, biochemical, hormonal, metabolic, anthropometric, and ultrasound parameters before and after a 12-week course of treatment.

The research was conducted at the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital and the Bioelementology Center of the Ivano-Frankivsk National Medical University.

A total of 90 individuals were enrolled in the study and divided into three groups: the main group (n=40) included patients with hypothyroidism and MASLD who received levothyroxine in combination with hepatoprotective therapy (ademetionine); the comparison group (n=30) consisted of patients with the same pathology receiving only thyroid hormone replacement therapy; the control group (n=20) comprised apparently healthy individuals without endocrine or liver pathology.

Оригінальні дослідження

The study employed stratified randomization as part of the controlled clinical trial design. Patient allocation to treatment groups was performed using the «sequential numbering» method with the aid of a random number table.

All participants provided written informed consent to take part in the study.

Inclusion criteria were: age between 20 and 65 years, laboratory-confirmed hypothyroidism (elevated TSH with normal or reduced FT4), and a verified diagnosis of MASLD according to the European Association for the Study of the Liver (2020) criteria, confirmed by ultrasound evidence of hepatic steatosis along with at least one metabolic risk factor (abdominal obesity, insulin resistance, or dyslipidemia), and elevated levels of at least one liver enzyme (ALT, AST, GGT, ALP, or SDH).

Exclusion criteria included: hepatitis B or C, diabetes mellitus, active systemic or oncological diseases, glucocorticoid or hepatotoxic therapy in the previous 6 months, pregnancy, or lactation.

Hormonal parameters, including TSH and FT4, were measured using the enzyme-linked immunosorbent assay with DRG kits (USA). Biochemical indicators of liver function included the activity of ALT, AST, GGT, ALP, SDH, cholinesterase, and LDH, determined spectrophotometrically using reagents from Lachema (Czech Republic) and Philips Diagnostics (Germany). The metabolic profile was assessed by measuring fasting glucose levels (glucose oxidase method) and insulin (enzyme-linked immunosorbent assay), followed by the calculation of the HOMA-IR index using the formula: $HOMA-IR = (\text{fasting glucose} \times \text{insulin}) / 22.5$. The index was interpreted as normal at $HOMA-IR < 2.77$, moderate insulin resistance at $2.77-5.0$, and severe resistance at > 5.0 .

Anthropometric data included body mass index and WC, measured according to the standards of the World Health Organization (1997) and the International Diabetes Federation (2005). Abdominal obesity was diagnosed when WC exceeded 80 cm in women and 94 cm in men. Liver ultrasound was performed to assess parenchymal echogenicity, structural integrity, and the degree of steatosis according to the following grading scale: grade 0 – no steatosis, grade 1 – mild (up to 33% involvement), grade 2 – moderate (34-66%), and grade 3 – severe ($> 66\%$).

The hepatoprotective therapy in the main group involved sublingual administration of ademetic-

nine at a dose of 400 mg twice daily for 12 weeks. After completion of the treatment course, all patients underwent repeat evaluation of the specified parameters to assess therapy effectiveness.

Statistical analysis was performed using STATISTICA 10.0 software (StatSoft Inc., USA). Normality of distribution was tested using the Shapiro-Wilk test. For intergroup comparisons, the Student's t-test or the Mann-Whitney U test was used depending on the distribution, and the χ^2 -test was used for categorical variables. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results and discussion

Following the completion of the 12-week treatment course, a detailed comparative analysis of clinical and laboratory parameters was conducted among the three clinical groups: the main group (patients with hypothyroidism and MASLD receiving combined therapy with levothyroxine and ademeticionine), the comparison group (patients with the same diagnosis receiving only thyroid hormone replacement therapy), and the control group of practically healthy individuals (**Table**).

Given the gastrointestinal changes observed in patients with hypothyroidism, our study prioritized the sublingual form of the hepatoprotective agent ademeticionine. The sublingual formulation bypasses cytochrome P450 metabolism and avoids loss of active substance by being absorbed directly into the bloodstream. Since the drug is absorbed through the oral mucosa, it bypasses first-pass hepatic metabolism, which increases its bioavailability and enables a relatively rapid onset of action compared to oral administration [8].

According to the results of the liver function analysis, patients in the main group demonstrated a significant decrease in the activity of cytolytic enzymes, including ALT, AST, GGT, and SDH (**Table**). The reduction in the activity of these enzymes indicates a decrease in the degree of hepatocellular injury.

In addition, a significant reduction in LDH activity was recorded in patients of the main group (**Table**). This enzyme is a sensitive marker of cytolysis – its elevation reflects hepatocyte damage and the release of intracellular enzymes into the bloodstream; therefore, its reduction suggests a decrease in liver tissue destruction.

ALP activity, which also decreased in the main group, is a marker of cholestasis – impaired bile

Table. Comparative dynamics of biochemical parameters in patients with hypothyroidism and MASLD before and after treatment (M±SD)

Parameters	Group	n	Before treatment	After treatment	Δ, %	p	Cohen's d	95% CI
AST, U/L	Group I	40	65.38±10.10	41.31±2.89	-36.8%	<0.01	3.24	40.4-42.2
	Group II	30	39.23±2.25	38.62±1.80	-1.6%	<0.01	0.3	38.0-39.3
	HC	20	24.75±5.06	-	-	-	-	22.5-27.0
ALT, U/L	Group I	40	55.32±13.88	41.49±10.41	-25.0%	<0.01	1.13	38.3-44.7
	Group II	30	19.71±6.63	18.36±4.98	-6.8%	<0.01	0.23	16.6-20.1
	HC	20	19.14±4.80	-	-	-	-	17.0-21.2
GGT, U/L	Group I	40	103.81±28.59	70.89±30.20	-31.7%	<0.01	1.12	61.5-80.2
	Group II	30	63.59±11.80	43.73±11.63	-31.2%	<0.01	1.7	39.6-47.9
	HC	20	23.60±9.51	-	-	-	-	19.4-27.8
LDH, U/L	Group I	40	418.59±88.28	353.23±88.90	-15.6%	<0.01	0.74	325.7-380.8
	Group II	30	253.12±9.00	238.95±55.10	-5.6%	<0.01	0.36	219.2-258.7
	HC	20	184.74±33.77	-	-	-	-	169.9-199.5
SDH, U/L	Group I	40	3.29±0.88	1.99±1.01	-39.5%	<0.01	1.37	1.7-2.3
	Group II	30	2.14±0.57	1.33±0.61	-37.9%	<0.01	1.37	1.1-1.5
	HC	20	0.91±0.27	-	-	-	-	0.8-1.0
ALP, U/L	Group I	40	89.65±20.38	89.29±19.70	-0.4%	<0.01	0.02	83.2-95.4
	Group II	30	89.04±0.27	89.06±0.18	0.0%	<0.01	-0.09	89.0-89.1
	HC	20	88.51±28.56	-	-	-	-	76.0-101.0
HOMA-IR	Group I	40	4.58±1.05	3.47±0.63	-24.2%	<0.01	1.28	3.3-3.7
	Group II	30	3.10±0.71	2.68±0.56	-13.5%	<0.01	0.66	2.5-2.9
	HC	20	1.19±0.97	-	-	-	-	0.8-1.6

Note. Group I — patients with hypothyroidism + MASLD who received levothyroxine + ademetonine. Group II — patients with hypothyroidism + MASLD who received levothyroxine only. HC — healthy controls. Δ, % — percentage change in the parameter after treatment. p — statistical significance (p-value), <0.05 considered significant. Cohen's d — effect size (0.2 – small, 0.5 – medium, ≥0.8 – large effect). 95% CI — confidence interval for the post-treatment mean value.

outflow (Table). Its reduction during treatment suggests improvement in the functional state of the hepatobiliary system and a decrease in biliary stasis.

Cholinesterase activity, an indicator of the liver's protein-synthesizing function, showed a positive trend, although the changes were not statistically significant ($p>0.05$) (Table). Given that reduced cholinesterase activity is a characteristic sign of hepatodepressive syndrome, the observed upward trend may indicate the recovery of synthetic processes in the liver parenchyma.

In the comparison group, where patients received only levothyroxine, the enzyme activity dynamics were less pronounced and did not reach statistical significance (Table). These findings suggest the limited effectiveness of monotherapy in patients with hypothyroidism and MASLD.

Assessment of the metabolic profile under the influence of thyroid hormone replacement therapy and hepatoprotective treatment revealed a significant reduction in insulin resistance in the main group (Table), which may be attributed both to improved liver function and the potential effect of ademetonine on insulin sensitivity. In the comparison group, a downward trend in HOMA-IR was also observed, while in the control group, the index remained within the normal range.

Regarding thyroid status, improvement in hormone levels was observed in both hypothyroid patient groups following replacement therapy: in the main group, TSH levels decreased from 7.84 ± 2.35 to 3.24 ± 1.17 $\mu\text{IU/mL}$ ($p<0.01$), and FT4 increased from 10.1 ± 2.8 to 14.7 ± 3.2 pmol/L ($p<0.01$); in the comparison group, TSH decreased from 7.63 ± 2.42 to 4.85 ± 1.69 $\mu\text{IU/mL}$ ($p<0.05$), and FT4 increased

Оригінальні дослідження

from 10.4 ± 2.6 to 13.2 ± 2.9 pmol/L ($p < 0.05$). In the control group, thyroid hormone levels remained stable throughout the observation period.

Analysis of the dynamics of morphometric and structural parameters of the liver based on ultrasound examination revealed a significant decrease in the degree of steatosis in the main group: the proportion of patients with grade 3 steatosis decreased from 32.5% to 10%, with grade 2 from 47.5% to 22.5%, while the proportion with grade 1 increased from 20% to 60% ($p < 0.01$), indicating a positive trend in hepatic fat infiltration. In the comparison group, a similar trend toward improvement was observed, but it did not reach statistical significance ($p > 0.05$). These findings may highlight the additional role of the hepatoprotective agent in improving the morphological condition of liver tissue (Table).

Additionally, changes in anthropometric parameters were recorded: body mass index in the main group decreased from 35.4 ± 0.59 to 30.1 ± 3.5 kg/m² ($p < 0.05$), and WC decreased by 4.8 ± 1.6 cm ($p < 0.01$), indicating a beneficial effect of the therapy not only on liver and hormonal parameters but also on general metabolic disturbances. In the comparison group, these changes were less pronounced and not statistically significant (body mass index reduction by 0.8 kg/m²; WC decrease of 2.1 ± 1.3 cm; $p > 0.05$). Anthropometric parameters remained stable in the control group.

The results of the conducted study demonstrated that the use of combined therapy with levothyroxine and sublingual ademetonine in patients with hypothyroidism and MASLD leads to a statistically significant improvement in biochemical, hormonal, morphological, and metabolic parameters compared to monotherapy with thyroid hormones. The obtained data are consistent with the findings of previous studies, which indicate the potential synergy between thyroid and hepatotropic therapies in combined pathology of the thyroid gland and liver [6]. This confirms the feasibility of including hepatoprotective therapy in the comprehensive treatment strategy for patients with hypothyroidism and MASLD.

Conclusions

Patients with hypothyroidism and MASLD exhibit significant impairment of liver function, characterized by elevated hepatic enzyme activity,

insulin resistance, and thyroid dysfunction. The conducted study demonstrated that the administration of combined therapy with L-thyroxine and ademetonine leads to a significant improvement in biochemical markers of liver function (reduction in ALT, AST, GGT, LDH, ALP, and SDH activity, along with a trend toward increased cholinesterase), a decrease in the HOMA-IR index, normalization of TSH and FT4 levels, and a reduction in the degree of steatosis as evidenced by ultrasound findings. The use of hepatoprotective therapy as part of a comprehensive treatment regimen for these patients shows high clinical efficacy and is advisable for preventing the progression of steatohepatitis and fibrosis. The results are consistent with current concepts of MASLD pathogenesis and confirm the necessity of a multidisciplinary approach in managing patients with combined endocrine and hepatic pathology.

Future research perspectives

Further studies should focus on evaluating the long-term efficacy and safety of hepatoprotective therapy in combination with thyroid hormone replacement therapy in patients with hypothyroidism and MASLD. This includes involving larger cohorts, stratification by type of hypothyroidism, degree of steatosis, and disease duration. Additional imaging techniques (magnetic resonance imaging, fibroelastography), as well as assessment of systemic inflammation markers, fibrogenesis, and oxidative stress, should be employed to gain deeper insights into the pathophysiological mechanisms underlying the interplay between thyroid dysfunction and metabolically induced liver damage.

References

1. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev.* 2001 Jul;81(3):1097-142. doi: 10.1152/physrev.2001.81.3.1097.
2. Bano A, Chaker L, Plompen EP, Hofman A, Dehghan A, Franco OH, et al. Thyroid function and the risk of nonalcoholic fatty liver disease: the Rotterdam study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016 Aug;101(8):3204-11. doi: 10.1210/jc.2016-1300.
3. Ventura M, Melo M, Carrilho F. Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:1297658. doi: 10.1155/2017/1297658.
4. Sergiienko VO, Sehin VB, Sergiienko LM, Sergiienko AA. The effect of melatonin on oxidative stress in metabolic syndrome. *Endokrynologia.* 2024;29(2):162-71. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-2.162. Ukrainian.
5. Yang K, Chen J, Zhang T, Yuan X, Ge A, Wang S, et al. Efficacy and safety of dietary polyphenol supplementation in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review and meta-

analysis. *Front Immunol.* 2022 Sep 9;13:949746. doi: 10.3389/fimmu.2022.949746.

6. Chung GE, Kim D, Kim W, Yim JY, Park MJ, Kim YJ, et al. Non-alcoholic fatty liver disease across the spectrum of hypothyroidism. *J Hepatol.* 2012 Jul;57(1):150-6. doi: 10.1016/j.jhep.2012.02.027.
7. Romaniv TV, Skrypnyk NV. The functional state of liver in patients with metabolic syndrome with type 2 diabetes. *Precarpathian bulletin of the Shevchenko scientific society Pulse.* 2022;(16-17(61-62));84-92. doi: 10.21802/2304-7437-2021-2022-16-17(61-62)-84-92. Ukrainian.
8. Stahl SM. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications.* 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2013. 608 p.

Abbreviations

ALP – alkaline phosphatase
ALT – alanine aminotransferase
AST – aspartate aminotransferase
GGT – gamma-glutamyltransferase
HOMA-IR – homeostatic model assessment of insulin resistance
LDH – lactate dehydrogenase
MASLD – metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease
SDH – sorbitol dehydrogenase
TSH – thyroid-stimulating hormone
FT4 – free thyroxine
WC – waist circumference

Оцінка ефективності гепатопротекторної терапії в пацієнтів із гіпотиреозом та метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки

О.Я. Сікорин, Н.В. Скрипник, Г.М. Ерстенюк, В.А. Гриб, О.Я. Пришляк, І.В. Чернявська, Т.В. Романів
 Івано-Франківський національний медичний університет

Резюме. У статті представлено результати проспективного контрольованого клінічного дослідження, спрямованого на оцінку ефективності гепатопротекторної терапії із застосуванням адеметіоніну в складі комплексного лікування пацієнтів із гіпотиреозом та метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки (МАСХП). До дослідження було залучено 90 осіб, які були розподілені на три групи: основна група отримувала комбінацію левотироксину та сублінгвального адеметіоніну; група порівняння — лише замісну терапію тиреоїдними гормонами; контрольна група складалася з практично здорових осіб. Усі учасники пройшли комплексне клініко-лабораторне обстеження до та після 12-тижневого курсу терапії, яке включало визначення біохімічних показників функції печінки, оцінку тиреоїдного статусу та індексу інсулінорезистентності. У пацієнтів основної групи відзначено статистично достовірне зниження активності ферментів печінки (аланінамінотрансферази, аспаратамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази, лужної фосфатази, сорбітолдегідрогенази та лактатдегідрогенази), покращення тиреоїдного профілю (зниження рівня тиреотропного гормону, підвищення рівня вільного тироксину), зменшення інсулінорезистентності (зниження індексу HOMA-IR), а також зменшення

індексу маси тіла та окружності талії. У групі порівняння подібні зміни були менш вираженими і здебільшого статистично незначущими. У контрольній групі показники залишалися стабільними. Отримані результати обґрунтовують клінічну доцільність включення адеметіоніну до схем лікування пацієнтів із гіпотиреозом і МАСХП з метою покращення корекції гепатичних і метаболічних порушень та зниження ризику прогресування стеатогепатиту.

Ключові слова: гіпотиреоз, метаболічно-асоційована стеатотична хвороба печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, гепатопротекторна терапія, адеметіонін, інсулінорезистентність, тиреоїдні гормони, стеатоз, функція печінки.

For citation: Sikoryn OYa, Skrypnyk NV, Ersteniuk HM, Hryb VA, Pryshliak OYa, Cherniavska IV, Romaniv TV. Evaluation of the effectiveness of hepatoprotective therapy in patients with hypothyroidism and metabolically associated steatotic liver disease. *Endokrynologia.* 2025;30(2):124-130. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.124.

Correspondence address: Sikoryn Oleksii Yaroslavovych, sikorin2021@gmail.com, Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Halytska Street, Ivano-Frankivsk 76018, Ukraine.

Information about the authors: Sikoryn Oleksii Yaroslavovych – PhD student, Department of Endocrinology, ORCID: 0009-0007-5622-7131; Skrypnyk Nadiia Vasylivna – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-1294-7042; Ersteniuk Hanna Mykhailivna – Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Department of Biological and Medical Chemistry named after Acad. H.O. Babenko, ORCID: 0000-0002-5291-5347; Hryb Viktoriia Anatoliivna – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, ORCID: 0000-0001-6111-7921; Pryshliak Oleksandra Yaroslavivna – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology, ORCID: 0000-0002-3256-5108; Cherniavska Iryna Vasylivna – Dr. Ph. (Medicine), Associate Professor, Department of Endocrinology, ORCID: 0009-0007-8339-6838; Romaniv Taras Vasylovych – PhD, Assistant Professor, Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0702-3291.

Personal contribution: Sikoryn OYa. – study conception, collection of clinical data, analysis of results, drafting the manuscript; Skrypnyk N.V. – scientific supervision, methodology, editing and finalizing the manuscript; Ersteniuk H.M. – analysis of biochemical indicators, consultation on interpretation of laboratory data; Hryb V.A. – contribution to results discussion, editing of the clinical section of the article; Pryshliak O.Ya. – participation in formulating conclusions, literature review on the topic; Cherniavska I.V. – statistical data processing, preparation of tables and figures; Romaniv T.V. – technical formatting of the article, preparation of the reference list, translation of the English version.

Funding: the article was prepared without external funding.

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

Article: received April 25, 2025; revised June 04, 2025; accepted June 27, 2025; published June 30, 2025.

Для цитування: Сікорин ОЯ, Скрипник НВ, Ерстенюк ГМ, Гриб ВА, Пришляк ОЯ, Чернявська ІВ, Романів ТВ. Оцінка ефективності гепатопротекторної терапії в пацієнтів із гіпотиреозом та метаболічно-асоційованою стеатотичною хворобою печінки. *Ендокринологія.* 2025;30(2):124-130. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.124.

Адреса для листування: Сікорин Олексій Ярославович, sikorin2021@gmail.com, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ 76018, Україна.

Оригінальні дослідження

Відомості про авторів: Сікорин Олексій Ярославович – аспірант, кафедра ендокринології, ORCID: 0009-0007-5622-7131; Скрипник Надія Василівна – д-рка мед. наук, проф., завідувачка кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0003-1294-7042; Ерстенюк Ганна Михайлівна – д-рка біол. наук, проф., завідувачка кафедри біологічної та медичної хімії ім. акад. Г.О. Бабенка, ORCID: 0000-0002-5291-5347; Гриб Вікторія Анатоліївна – д-рка медицини, проф., завідувачка кафедри неврології та нейрохірургії, ORCID: 0000-0001-6111-7921; Пришляк Олександра Ярославівна – д-рка медицини, проф., завідувачка кафедри інфекційних хвороб та епідеміології, ORCID: 0000-0002-3256-5108; Чернявська Ірина Василівна – д-рка філософії в галузі медицини, доцентка кафедри ендокринології, ORCID: 0009-0007-8339-6838; Романів Тарас Васильович – д-р філософії, асистент кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0003-0702-3291.

Особистий внесок: Сікорин О.Я. – ідея дослідження, збір клініч-

них даних, аналіз результатів, написання чернетки статті; Скрипник Н.В. – наукове керівництво, методологія, редагування та фіналізація рукопису; Ерстенюк Г.М. – аналіз біохімічних показників, консультації з інтерпретації лабораторних даних; Гриб В.А. – участь в обговоренні результатів, редагування клінічної частини статті; Пришляк О.Я. – формулювання висновків, аналіз літературних джерел за темою; Чернявська І.В. – статистична обробка даних, підготовка таблиць і рисунків; Романів Т.В. – технічне оформлення статті, підготовка списку літератури, переклад англійської версії.

Фінансування: підготовка статті здійснювалася без залучення зовнішнього фінансування.

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

Стаття: отримана 25.04.2025 р.; перероблена 04.06.2025 р.; прийнята до публікації 27.06.2025 р.; опублікована 30.06.2025 р.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.131

Current trends in the treatment of prediabetes in reproductive-age women

M.M. Ivanishchak^{1,2},
I.O. Kostitska¹,
I.O. Basiuha¹,
O.I. Babenko¹

¹Ivano-Frankivsk National Medical University

²Communal Non-commercial Enterprise «Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council»

Abstract. Prediabetes remains a pressing medical and social issue, as it is considered one of the key factors increasing the risk of infertility in women of reproductive age. This metabolic condition causes dysfunction of the pancreatic insular apparatus due to the progression of insulin resistance (IR) and leptin resistance (LR), which increase the risk of developing type 2 diabetes (T2D). An important task for the medical community is to develop and scientifically substantiate patient-oriented treatment algorithms for prediabetes while preserving female fertility. **Aim.** To evaluate the effectiveness of a 12-week course of treatment with sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT-2i: dapagliflozin (DAPA)) and glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs: liraglutide (LIRA)) in reproductive-age women with prediabetes. **Material and methods.** The study involved 42 female patients aged 19–45 years with prediabetes, who were divided into three groups according to the treatment algorithm: Group I (n=14) received basic drug therapy (BDT): metformin –500–2000 mg/day, alpha-lipoic acid – 600 mg/day, cholecalciferol (vitamin D3) –800–10.000 IU/day, and inositol – 2,000 mg/day; Group II (n=14) used BDT in combination with SGLT-2i (DAPA – 10 mg/day); Group III (n=14) took BDT in combination with subcutaneous injections of GLP-1 RAs (LIRA at a daily dose of 0.6–3.0 mg). The study duration was 12 weeks. **Results.** After 12 weeks of treatment, compared to baseline data, the best improvement in glucose metabolism was observed in patients who received LIRA injections as part of BDT. In Group III, glycosylated hemoglobin (HbA1c) decreased by 8.5% ($\beta=-0.085$, 95% CI [-0.112; -0.058], $p<0.001$), while in Group II, this parameter was 7.0% lower ($\beta=-0.070$, 95% CI [-0.097; -0.043], $p<0.001$). In contrast, in patients receiving BDT alone, a positive effect was observed with an HbA1c reduction of 3.67% ($p<0.05$). Women in Groups II and III demonstrated significant improvements in both insulin and leptin resistance indicators. The IR index decreased by 23.8% ($\beta=-0.238$, 95% CI [-0.360; -0.117], $p<0.001$) in Group II and by 28.4% ($\beta=-0.284$, 95% CI [-0.405; -0.162], $p<0.001$) in Group III. The LR index decreased by 18.3% ($\beta=-0.183$, 95% CI [-0.314; -0.051], $p=0.007$) and by 30.7% ($\beta=-0.307$, 95% CI [-0.439; -0.176], $p<0.001$), respectively. **Conclusions.** The timely administration of DAPA (10 mg/day) or LIRA (0.6–3.0 mg/day) as part of BDT in reproductive-age women with prediabetes should be considered an effective personalized approach to treatment. This approach serves as a preventive measure against the progression of IR, LR, and the development of T2D.

Keywords: prediabetes, reproductive-age women, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (dapagliflozin), glucagon-like peptide 1 receptor agonists (liraglutide).

Оригінальні дослідження

For a long time, the population of Ukraine has been experiencing the devastating effects of stress factors that negatively impact fertility potential. A large number of young people are diagnosed with comorbid diseases, including disorders of carbohydrate and lipid metabolism, excess body weight or obesity, hypertension, eating disorders, vitamin D deficiency states, and other pathologies. Stress factors contribute to disturbances in carbohydrate metabolism, which in turn initiate a cascade of metabolic changes, leading to the development and progression of IR and LR syndromes [1-3]. These comorbid conditions are accompanied by excessive calorie intake, resulting in an increased incidence of obesity. According to current scientific research trends, prediabetes is also considered one of the key clusters contributing to infertility in reproductive-age women. Preserving women's reproductive potential in the context of the growing prevalence of metabolic disorders, particularly prediabetes, requires a deep understanding of the pathogenetic chains of influence on reproductive function. One of the key factors is hyperinsulinemia, which disrupts the function of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, causing a decrease in gonadotropin secretion, disruption of the ovulatory cycle, and the development of anovulation. In addition, excess insulin stimulates the production of androgens by theca cells of the ovaries and reduces the concentration of sex hormone-binding globulin, contributing to the development of hyperandrogenism. In this regard, reproductive-age women often have comorbidities of prediabetes and polycystic ovary syndrome (PCOS). Even a moderate increase in blood glucose levels leads to the formation of chronic oxidative stress, which damages the vascular endothelium and disrupts microcirculatory processes in the tissues of the ovaries and endometrium. This adversely affects folliculogenesis, the implantation process, and may reduce the likelihood of conception and pregnancy maintenance. The activation of inflammatory processes at the prediabetes stage is manifested by elevated levels of pro-inflammatory cytokines, in particular interleukin-6 and tumor necrosis factor- α (TNF- α), which are associated with ovulation disorders and an increased risk of early reproductive losses. In addition, prediabetes indirectly impairs oocyte quality by disrupting glucose metabolism in granulosa cells, which play a key role in providing energy for follicular maturation and egg development. Disruption of energy homeostasis in oocytes can cause

genetic instability, a decrease in morpho-functional characteristics, and, as a result, a decrease in reproductive potential [4, 5].

At present, the scientifically substantiated concept of timely correction of carbohydrate metabolism disorders focuses on overcoming the main metabolic challenges of IR syndrome in women of reproductive age [6]. The relevance of this study is determined by the growing need to develop and improve patient-oriented treatment algorithms for prediabetes to enhance fertility potential in reproductive-age women.

According to a comparative analysis of different SGLT2i, it has been established that DAPA effectively prevents the development of T2D in one out of three patients. In the meta-analysis of the studies «Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure» (DAPA-HF, n=2605 individuals without T2D) and the combined analysis of DAPA-HF and «Dapagliflozin And Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease» (DAPA-CKD, n=4003 patients with prediabetes and normoglycemia), a relative risk reduction of new T2D cases was confirmed in patients receiving DAPA by 32.0% (HR 0.68; 95% CI: 0.50-0.94, p=0.019) and 33.0% (HR 0.67; 95% CI: 0.51-0.88, p=0.0040), respectively [7, 8].

A recent meta-analysis revealed that GLP-1 RAs significantly prevent the occurrence of new T2D cases (RR=0.28, 95% CI: 0.19-0.43, p<0.00001), as well as significantly reduce HbA1C levels, fasting plasma glucose (FPG), body weight (BW), waist circumference (WC), and lipid profile indicators (triglycerides (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C)) [9].

The results of a 52-week randomized clinical trial demonstrated the efficacy and safety of LIRA injections in women with a history of gestational diabetes for prediabetes prevention. Specifically, the number of women with prediabetes decreased from 64% to 10% in the LIRA group compared to a reduction to only 50% in the placebo group (adjusted odds ratio – 0.10 [0.03–0.032], p=0.002) [10]. Real-world clinical practice findings indicate that LIRA injections contribute to effective weight loss and prediabetes remission even among patients preparing for metabolic surgery [11-13].

Aim: To evaluate the effectiveness of a 12-week course of treatment with SGLT2i (DAPA) and GLP 1RAs (LIRA) for prediabetes in reproductive-age women.

Material and methods

The study was conducted in compliance with current ethical standards, adhering to the main provisions of the Helsinki Declaration on Human Rights and the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine. The study included 42 female patients aged 19-45 years with prediabetes undergoing treatment at the endocrinology and outpatient departments of the Ivano-Frankivsk Regional Clinical Hospital. Upon providing written informed consent for participation, all participants underwent a comprehensive set of clinical, laboratory, and instrumental examinations.

Inclusion criteria: women of reproductive aged 18-45 years diagnosed with prediabetes who over the past three months, adhered to behavioral strategies for a healthy lifestyle and general principles of healthy nutrition, limiting the consumption of easily digestible carbohydrates and animal fats.

Exclusion criteria:

- women over 45 years of age;
- male individuals;
- type 1 and type 2 diabetes;
- ketoacidosis or ketoacidotic coma of any genesis;
- episodes of hypoglycemia or hypoglycemic coma;
- thyroid or adrenal dysfunction;
- history of bariatric surgery;
- use of hormone replacement therapy, cytostatic drugs, vitamin D₃, inositol, or multivitamin complexes containing these within the last three months before screening;
- severe somatic diseases;
- pregnancy or lactation;
- alcohol or drug dependence;
- known contraindications to the study medications;
- legal incapacity or limited legal capacity.

According to the Ministry of Health of Ukraine Order No. 1300 dated 24.07.2024, «Unified Clinical Protocol for Primary and Specialized Medical Care: Type 2 Diabetes in Adults», and the annually updated standards of the American Diabetes Association, laboratory criteria for carbohydrate metabolism disorders include [14, 15]:

- Prediabetes was diagnosed at an HbA1c level of 5.7–6.4%;
- Impaired fasting glucose was identified at an FPG level of 5.6–6.9 mmol/L, while impaired

glucose tolerance was diagnosed at a blood glucose level of 7.8–11.0 mmol/L two hours after an oral glucose tolerance test.

Anthropometric and body composition analyses were performed using bioelectrical impedance analysis with the Tanita BC-601 body composition monitor (Japan). The following parameters were assessed: total body fat percentage (BFP, %), visceral body fat percentage (VBFP, units), fat-free mass (FFM, %), bone mass (kg), muscle mass (kg), metabolic age (years), as well as BMI (kg/m²), waist circumference (WC, cm), hip circumference (HC, cm), and visceral adiposity index (VAI).

Diagnostic interviews were conducted using a validated and adapted questionnaire for detecting PCOS [16]. If a positive result was obtained, further diagnostic evaluations were conducted according to international guidelines for PCOS assessment and treatment [17], followed by a gynecologist consultation.

Eating behavior disorders, including night eating syndrome (NES), were screened using the validated and adapted Night Eating Questionnaire (NEQ). The NEQ comprises 14 questions assessing four key NES components: nighttime food consumption, evening hyperphagia, morning anorexia, and mood/sleep disturbances. A total score of ≥25 indicates a likelihood of NES, while a score of ≥30 is diagnostic [18, 19].

Specific parameters were determined using calculation methods:

1. VAI – a sex-specific parameter that considers anthropometric indicators, metabolic criteria, and empirical coefficients [20]:

$$VAI = \left(\frac{WC}{36.58 + (1.89 \times BMI)} \right) \times \left(\frac{TG}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{HDL - C} \right),$$

where WC – waist circumference (cm); BMI – body mass index (kg/m²); TG – triglycerides (mmol/L); HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol (mmol/L).

Reference values for VAI in women depending on age:

- up to 30 years – VAI <2.52,
- 31–42 years – VAI <2.23,
- 43–52 years – VAI <1.9,
- 53–66 years – VAI <1.93,
- over 67 years – VAI <2.00.

Оригінальні дослідження

2. IR: HOMA-IR Index (Homeostasis Model Assessment for IR):

$$\text{HOMA} - \text{IR} = \frac{\text{FPG} \times \text{FPI}}{22.5}$$

where FPG – fasting plasma glucose (mmol/L);

FPI – fasting plasma insulin ($\mu\text{U}/\text{mL}$).

The reference norm for the HOMA-IR index is considered to be no higher than 2.77.

3. Leptin Resistance:

$$\text{Leptin Resistance Index (LRI)} = \frac{\text{Leptin}}{\text{TG}},$$

where TG – triglycerides. The reference value for the LRI is below 2.7 [21, 22].

Table 1 presents the baseline characteristics of reproductive-age women with prediabetes who participated in the study

Table 1. Baseline characteristics of the studied reproductive-age women (n=42)

Parameters	Studied reproductive-age women
Age, years	34.06±6.73
Duration of prediabetes, months	15.60±9.58
Smoking status: current (n, %)	13 (30.95)
Polycystic ovary syndrome (n, %)	20 (47.62)
Night eating questionnaire, total score	25.38±7.77
Night eating syndrome (n, %)	21 (50.00)
BMI, kg/m ²	34.97±3.16
VAI	7.35±0.69
Waist circumference, cm	98.50±6.85
BFP, %	44.39±4.05
Visceral body fat percentage, unit	55.98±3.73
Impaired body weight profile	55.98±3.73
Overweight (n, %)	2 (4.76)
Class I obesity (n, %)	22 (52.38)
Class II obesity (n, %)	15 (35.72)
Class III obesity (n, %)	3 (7.14)
The main metabolism, kcal	1987.93±198.51
Glycated hemoglobin, %	6.05±0.25
Fasting plasma glucose, mmol/L	6.32±0.45
HOMA-IR	7.24±1.47
LR index	8.18±1.86
Thyroid-stimulating hormone, mU/L	2.31±0.37
Vitamin D, ng/mL	19.60±2.15
Vitamin D insufficiency (n, %)	19 (45.24)
Vitamin D deficiency (n, %)	23 (54.76)

It has been established that vitamin D deficiency significantly affects carbohydrate and lipid metabolism disorders, promotes the development of IR, and contributes to obesity progression. All examined women were found to have hypovitaminosis D: 54.76% had a vitamin D deficiency, while 45.24% had insufficient levels. In the presence of IR and LR, half of the participants were diagnosed with NES. Body composition abnormalities were observed in all women: 4.76% were overweight, while 95.24% were obese. PCOS was diagnosed in 47.62% of reproductive-aged women with prediabetes. Notably, the metabolic age of the patients was twice their biological age, indicating significant metabolic disorders.

Reproductive-aged women who met the inclusion criteria were randomized into study groups according to the prediabetes treatment algorithm: Group I (n=14) received BDT: metformin (500–2000 mg/day), alpha-lipoic acid (600 mg/day), cholecalciferol (vitamin D3) (800–10,000 IU/day), and inositol (2000 mg/day). Group II (n=14) received BDT combined with an SGLT2i (DAPA – 10 mg/day). Group III (n=14) received BDT combined with subcutaneous GLP-1 receptor agonist injections (LIRA) at a daily dose of 0.6–3.0 mg).

Following standard protocols and adhering to all national and international regulations, comprehensive diagnostic and therapeutic procedures were conducted for all patients at baseline and after 12 weeks. This was confirmed by the ethics committee of Ivano-Frankivsk National Medical University (Protocol No. 139/23 dated 16.11.2023).

The statistical analysis was performed using Python 3.11 with the statsmodels, numpy, zepid, and scipy.stats libraries. The Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of data distribution. Categorical variables were analyzed using the χ^2 test, while quantitative variables were assessed using the Student's t-test for normally distributed data or the Mann-Whitney test for non-normal distributions. The impact of treatment on studied parameters was evaluated using a Generalized Linear Model, accounting for baseline values to ensure accurate adjustment for initial variables. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Results and discussion

The modern approach to prediabetes treatment in reproductive-aged women focuses on controlling

and correcting metabolic disorders, particularly improving insulin sensitivity, reducing leptin levels, decreasing plasma atherogenicity, enhancing glucose tolerance, preventing the progression of eating disorders (NES), and normalizing body weight [23, 24]. This supports the rationale for prescribing BDT with DAPA or LIRA to normalize metabolic parameters.

According to the NEQ survey, in Group I (BDT alone), NES prevalence increased from 57.10% to 64.30%. The addition of DAPA to BDT reduced NES frequency by half (42.90% to 21.40%). Meanwhile, in Group III, no NES symptoms were observed after treatment (50.00% to 0.00%). After 12 weeks of treatment, compared to Group I, the NEQ score decreased by 26.3% in reproductive-aged women with prediabetes who received DAPA alongside BDT ($\beta=-0.263$, 95% CI [-0.459; -0.067], $p=0.009$). The addition of LIRA to BDT resulted in a signifi-

cantly greater reduction of 55.3% ($\beta=-0.553$, 95% CI [-0.749; -0.357], $p<0.001$).

Recent studies suggest that SGLT2 inhibitors (e.g., dapagliflozin) indirectly reduce appetite by alleviating IR in individuals with carbohydrate metabolism disorders and obesity [25–27]. Additionally, substantial evidence indicates that LIRA is a physiological regulator of food intake and appetite, enhancing satiety and reducing hunger, with a positive effect on NES [28–30]. Notably, our findings align with most published research data.

The primary integrated anthropometric parameters indicating IR, LR, and a high risk of metabolic complications progression in prediabetic women include BMI, WC, and VAI, along with body composition assessment, particularly VBF% and TBF%. Therefore, during the treatment process, changes in several key parameters were analyzed (**Table 2**).

Table 2. Dynamics of selected anthropometric and body composition parameters in reproductive-aged women with prediabetes

Indicators	Treatment	Research group			Reliability coefficient, p		
		I (n=14)	II (n=14)	III (n=14)	I-II	I-III	II-III
BMI, kg/m ²	before	34.59 (32.36; 35.91)	34.57 (33.56; 36.31)	34.45 (32.77; 37.65)	0.696	0.448	0.696
	after	34.55 (33.86; 36.38)	31.04 (29.79; 32.08)	31.96 (28.96; 32.66)	0.001	0.006	0.662
	$\Delta\%$, p	1.55% p=0.663	-11.17% p<0.001	-13.27% p<0.001			
Waist circumference, cm	before	99.00 (92.00; 103.75)	102.00 (96.00; 105.75)	95.00 (94.00; 101.00)	0.475	0.800	0.146
	after	99.00 (94.00; 103.75)	91.00 (87.25; 97.75)	89.00 (86.25; 95.00)	0.048	0.004	0.300
	$\Delta\%$, p	0.58% p=0.842	-7.28% p=0.018	-7.77% p=0.004			
VAI	before	7.54 (7.06; 8.12)	7.04 (6.81; 7.24)	7.22 (7.01; 7.85)	0.168	0.408	0.301
	after	5.33 (4.88; 6.71)	3.54 (3.03; 3.83)	3.01 (2.84; 3.47)	<0.001	<0.001	0.206
	$\Delta\%$, p	-23.18% p<0.001	-51.60% p<0.001	-55.41% p<0.001			
BFP, %	before	44.50 (39.81; 46.17)	45.09 (41.69; 46.37)	44.30 (42.75; 48.64)	0.662	0.462	0.448
	after	44.53 (41.13; 45.68)	39.59 (36.20; 41.59)	40.83 (38.77; 42.65)	0.004	0.033	0.421
	$\Delta\%$, p	1.47% p=0.663	-10.60% p<0.001	-12.45% p<0.001			
VBF, unit	before	56.25 (52.44; 58.83)	57.89 (54.62; 59.92)	54.08 (53.53; 57.34)	0.475	0.800	0.146
	after	56.25 (53.53; 58.84)	51.89 (49.86; 55.57)	50.81 (49.31; 54.07)	0.048	0.004	0.300
	$\Delta\%$, p	0.56% p=0.842	-6.97% p=0.018	-7.43% p=0.004			

Оригінальні дослідження

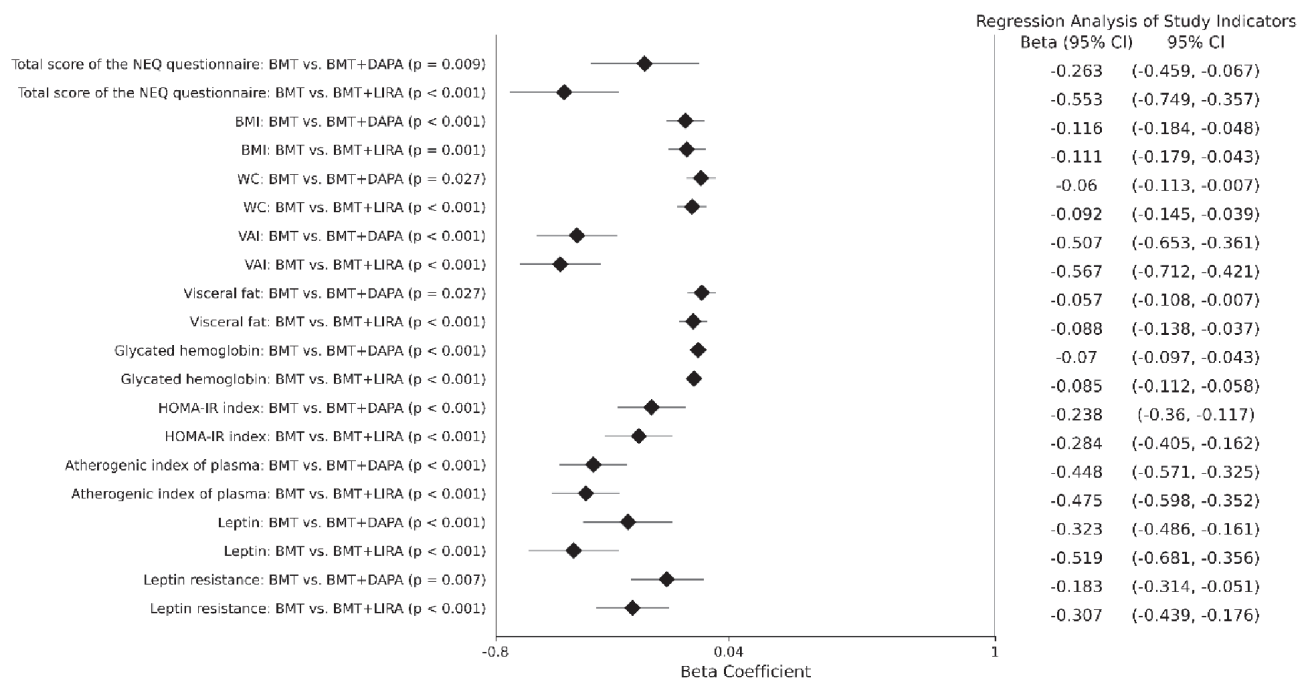


Figure. Regression analysis diagram of certain studied parameters in reproductive-aged women with an intergroup comparison based on prediabetes pharmacotherapy algorithms.

A linear regression analysis of specific studied parameters was conducted in reproductive-aged women with prediabetes, with an intergroup comparison depending on the applied pharmacotherapy algorithms (**Fig.**).

After 12 weeks of treatment, all study groups showed positive multidirectional changes in body mass profile. Notably, only in reproductive-aged women with prediabetes who received BMT combined with LIRA injections, 7.10% reached the reference BMI values. The proportion of individuals with class II obesity decreased from 21.40% to 14.30%, while the number of patients with class I obesity declined from 57.10% to 50.00%. In contrast, among those receiving BDT alone, 14.30% of women with prediabetes and excess weight progressed to class I obesity, making up 57.10% of patients in Group I. Meanwhile, the percentage of individuals with class II obesity remained unchanged at 42.90%. In Group II, a reduction in body weight was observed: 28.60% had excess weight, 64.30% had class I obesity, and only 7.10% had class II obesity. Importantly, across all patient groups, regardless of the prescribed treatment algorithm, no cases of class III obesity were recorded.

Among patients in Groups II and III, a significant reduction in BMI was observed: 11.6% ($\beta = -0.116$, 95% CI $[-0.184; -0.048]$, $p < 0.001$) and 11.1% ($\beta = -0.111$, 95% CI $[-0.179; -0.043]$,

$p = 0.001$), respectively. The average WC values in Group II patients were 6.0% lower ($\beta = -0.060$, 95% CI $[-0.113; -0.007]$, $p = 0.027$), while in Group III, this difference was 9.2% ($\beta = -0.092$, 95% CI $[-0.145; -0.039]$, $p < 0.001$).

Compared to Group I, patients receiving DAPA in combination with BDT exhibited a 50.7% reduction in VAI ($\beta = -0.507$, 95% CI $[-0.653; -0.361]$, $p < 0.001$). In patients prescribed BDT and LIRA, the VAI index was 56.7% lower ($\beta = -0.567$, 95% CI $[-0.712; -0.421]$, $p < 0.001$). A similar significant positive trend was observed in Groups II and III regarding VBFP: it was 5.7% lower in women receiving BDT and DAPA ($\beta = -0.057$, 95% CI $[-0.108; -0.007]$, $p = 0.027$) and 8.8% lower in patients treated with BDT and LIRA injections ($\beta = -0.088$, 95% CI $[-0.138; -0.037]$, $p < 0.001$).

A significant reduction in carbohydrate metabolism laboratory parameters was recorded in reproductive-aged women, depending on the prescribed prediabetes treatment algorithm (**Table 3**).

The best dynamics in carbohydrate metabolism compensation was achieved in Group III, where HbA1c levels decreased by 8.5% ($\beta = -0.085$, 95% CI $[-0.112; -0.058]$, $p < 0.001$). In Group II, this indicator was 7.0% lower ($\beta = -0.070$, 95% CI $[-0.097; -0.043]$, $p < 0.001$). Additionally, in patients who received BDT alone, a positive result was observed with an HbA1c reduction of 3.67% ($p < 0.05$).

Table 3. Dynamics of selected laboratory indicators of carbohydrate metabolism in reproductive-aged women with prediabetes

Indicators	Treatment	Research group			Reliability coefficient, p		
		I (n=14)	II (n=14)	III (n=14)	I-II	I-III	II-III
Glycated hemoglobin, %	before	5.95 (5.87; 6.15)	6.04 (5.88; 6.24)	6.02 (5.93; 6.27)	0.679	0.629	0.872
	after	5.80 (5.69; 5.93)	5.45 (5.24; 5.58)	5.37 (5.14; 5.49)	<0.001	<0.001	0.29
	Δ%, p	-3.67% p=0.022	-10.95% p<0.001	-11.93% p<0.001			
Fasting plasma glucose, mmol/L	before	6.35 (6.09; 6.69)	6.47 (6.05; 6.77)	6.16 (5.93; 6.62)	0.679	0.505	0.369
	after	5.90 (5.80; 6.00)	5.20 (5.10; 5.30)	5.15 (5.03; 5.35)	<0.001	<0.001	0.797
	Δ%, p	-5.84% p=0.026	-18.98% p<0.001	-17.14% p<0.001			
Insulin, U/mL	before	25.40 (20.05; 28.52)	28.00 (23.30; 29.68)	26.70 (24.90; 29.88)	0.280	0.358	1.000
	after	25.20 (22.10; 26.75)	22.85 (19.75; 25.68)	22.05 (19.68; 23.30)	0.103	0.016	0.408
	Δ%, p	3.12% p=0.696	-15.90% p=0.018	-19.00% p=0.011			
HOMA-IR	before	7.12 (5.49; 8.17)	7.71 (6.91; 8.11)	7.64 (6.62; 8.65)	0.241	0.301	0.765
	after	6.60 (5.90; 7.16)	5.33 (4.57; 5.87)	4.92 (4.35; 5.40)	0.002	<0.001	0.476
	Δ%, p	-2.33% p=0.760	-31.83% p<0.001	-33.04% p<0.001			
Leptin, ng/mL	before	16.87 (15.18; 18.94)	19.34 (16.13; 20.21)	16.46 (15.01; 19.22)	0.270	0.836	0.312
	after	12.81 (10.79; 15.05)	9.27 (8.83; 11.14)	7.70 (6.95; 9.69)	0.001	<0.001	0.113
	Δ%, p	-23.73% p=0.004	-47.49% p<0.001	-53.23% p<0.001			
LR index	before	8.09 (6.96; 8.62)	8.73 (7.54; 10.07)	7.79 (6.75; 9.32)	0.301	0.909	0.476
	after	6.55 (5.53; 6.76)	5.09 (4.72; 6.03)	4.86 (4.17; 5.00)	0.009	<0.001	0.113
	Δ%, p	-20.78% p=0.001	-38.78% p<0.001	-41.90% p<0.001			

A key marker of metabolic complications in individuals with prediabetes is reduced tissue sensitivity to insulin/leptin and the progression of IR/LR. After 12 weeks of treatment, the HOMA-IR index decreased by 23.8% in Group II ($\beta = -0.238$, 95% CI [-0.360; -0.117], $p < 0.001$) and by 28.4% in Group III ($\beta = -0.284$, 95% CI [-0.405; -0.162], $p < 0.001$). Among women receiving BDT alone, there was a positive trend toward normalization of this indicator ($\Delta -2.33\%$, $p > 0.5$).

A reduction in leptin concentration is considered an indirect sign of normalization of eating behavior disorders, particularly NES, as it indicates improved insulin sensitivity, decreased body weight, and reduced VBF [31, 32].

After three months of treatment, leptin levels in Group III patients receiving BDT in combination with LIRA decreased by 51.9% ($\beta = -0.519$, 95% CI [-0.681; -0.356], $p < 0.001$), while in Group II, where patients received BDT and DAPA, leptin lev-

Оригінальні дослідження

els decreased by 32.3% ($\beta=-0.323$; 95% CI $[-0.486; -0.161]$, $p<0.001$). In Group I, a less pronounced positive result was achieved ($\Delta-23.73\%$, $p<0.005$). A similar positive trend in LR laboratory indicators was observed in Group II, where the LR index decreased by 18.3% ($\beta=-0.183$, 95% CI $[-0.314; -0.051]$, $p=0.007$). Meanwhile, in reproductive-age women with prediabetes receiving BDT combined with LIRA injections, this indicator decreased by 30.7% ($\beta=-0.307$, 95% CI $[-0.439; -0.176]$, $p<0.001$) (Fig.).

In most cases, comprehensive treatment of prediabetes and metabolic disorders, which includes restoring cellular insulin sensitivity, reducing LR, and decreasing body weight through VBFP reduction, contributes to the normalization of lipid profile indicators. A decrease in the following levels

was recorded across all groups: total cholesterol: Group I - $\Delta-3.99\%$ ($p>0.5$); Group II - $\Delta-17.43\%$ ($p<0.001$); Group III - $\Delta-14.38\%$ ($p<0.01$). Triglycerides: Group I - $\Delta-5.00\%$ ($p>0.5$); Group II - $\Delta-15.48\%$ ($p<0.01$); Group III - $\Delta-20.49\%$ ($p<0.001$). Low-density lipoprotein cholesterol: Group I - $\Delta-9.82\%$ ($p>0.5$); Group II - $\Delta-34.53\%$ ($p<0.001$); Group III - $\Delta-28.19\%$ ($p<0.001$). Very low-density lipoprotein cholesterol: Group I - $\Delta-4.96\%$ ($p>0.5$); Group II - $\Delta-15.58\%$ ($p<0.01$); Group III - $\Delta-20.58\%$ ($p<0.001$). After 12 weeks of therapy, a significant increase in high-density lipoprotein cholesterol levels was observed in all study groups: Group I - an increase of 26.08% ($p<0.001$); Groups II and III - an increase of 65.08% and 66.02%, respectively ($p<0.001$) (Table 4).

Table 4. Dynamics of selected laboratory indicators of lipid metabolism in reproductive-aged women with prediabetes

Indicators	Treatment	Research group			Reliability coefficient, p		
		I (n=14)	II (n=14)	III (n=14)	I-II	I-III	II-III
Total cholesterol, mmol/L	before	5.65 (5.34; 6.01)	5.83 (5.49; 6.04)	5.75 (5.46; 6.16)	0.491	0.597	0.982
	after	5.32 (5.18; 5.53)	4.74 (4.63; 5.04)	5.05 (4.79; 5.30)	<0.001	0.033	0.141
	$\Delta\%$, p	-3.99% $p=0.313$	-17.43% $p<0.001$	-14.38% $p=0.002$			
Triglycerides, mmol/L	before	2.20 (1.99; 2.31)	2.13 (2.00; 2.25)	2.10 (1.94; 2.21)	0.462	0.357	0.836
	after	2.13 (1.86; 2.22)	1.85 (1.71; 1.90)	1.67 (1.52; 1.77)	0.007	<0.001	0.089
	$\Delta\%$, p	-5.00% $p=0.258$	-15.48% $p=0.001$	-20.49% $p<0.001$			
High-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	before	0.78 (0.71; 0.85)	0.78 (0.76; 0.87)	0.76 (0.71; 0.83)	0.420	0.695	0.269
	after	0.98 (0.91; 1.06)	1.32 (1.25; 1.44)	1.31 (1.23; 1.35)	<0.001	<0.001	0.334
	$\Delta\%$, p	26.08% $p<0.001$	65.08% $p<0.001$	66.02% $p<0.001$			
Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	before	3.71 (3.50; 4.28)	4.10 (3.87; 4.29)	3.88 (3.76; 4.58)	0.448	0.408	0.945
	after	3.36 (3.19; 3.83)	2.62 (2.35; 2.95)	3.02 (2.89; 3.13)	<0.001	0.007	0.098
	$\Delta\%$, p	-9.82% $p=0.123$	-34.53% $p<0.001$	-28.19% $p<0.001$			
Very low-density lipoprotein cholesterol, mmol/L	before	1.00 (0.91; 1.05)	0.96 (0.91; 1.02)	0.95 (0.88; 1.00)	0.491	0.433	0.836
	after	0.97 (0.85; 1.01)	0.84 (0.78; 0.86)	0.76 (0.69; 0.81)	0.006	<0.001	0.084
	$\Delta\%$, p	-4.96% $p=0.264$	-15.58% $p=0.001$	-20.58% $p<0.001$			
Atherogenic index of plasma	before	2.82 (2.70; 2.90)	2.67 (2.42; 2.74)	2.73 (2.65; 2.87)	0.036	0.448	0.123
	after	2.09 (1.88; 2.37)	1.40 (1.25; 1.48)	1.27 (1.18; 1.45)	<0.001	<0.001	0.597
	$\Delta\%$, p	-23.81% $p<0.001$	-48.08% $p<0.001$	-51.80% $p<0.001$			

The average AIP values significantly decreased both in women of Group III and Group II of the study - by 47.50% ($\beta = -0.475$; 95% CI $[-0.598; -0.352]$, $p < 0.001$) and 44.80% ($\beta = -0.448$; 95% CI $[-0.571; -0.325]$, $p < 0.001$), respectively.

The results of our study regarding lipid metabolism indicators in reproductive-aged women with prediabetes, depending on the prescribed treatment algorithm, align with the data presented in the works of other researchers [33-35].

It should be noted that regardless of the personalized approach, during the 12-week course of drug treatment, no symptoms of hypoglycemia or other adverse events were diagnosed in any of the patients.

Therefore, adding DAPA (10 mg/day) or LIRA (0.6-3.0 mg/day subcutaneously) to BDT in reproductive-aged women with prediabetes is a justified precautionary measure to prevent the development of T2D and reduce manifestations of IR, and LR.

Conclusions

1. In 47.62% of the studied reproductive-aged women with prediabetes, PCOS was diagnosed. Screening for PCOS should be performed in all women with prediabetes and/or signs of IR or LR, which will help preserve fertility in this category of patients.
2. Timely prescribing DAPA (10 mg/day) or LIRA (0.6-3.0 mg/day) as part of BDT for reproductive-aged women with prediabetes should be considered effective personalized treatment approaches, serving as preventive measures against the progression of IR, LR, and the development of T2D.

References

1. Соколова ЛК, Пушкаръев ВМ, Тронько МД. Предиабет і метаболічний синдром. Характеристика і маркери. *Ендокринологія*. 2021;26(2):179-87 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Prediabetes and metabolic syndrome. Characteristics and markers. *Endokrynologia*. 2021;26(2):179-87. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.179.
2. Орленко ВЛ, Іваськіва КЮ, Добровинська ОВ, Тронько КМ, Болгарська СВ, Прохорова ГО. Удосконалені методи лікування хворих на ожиріння на основі вивчення деяких патогенетичних чинників цього захворювання. *Ендокринологія*. 2023;28(2):136-50 (Orlenko VL, Ivaskiva KY, Dobrovynska OV, Tronko KM, Bolgarska SV, Prohorova GO. Improved methods for treatment of patients with obesity based on the study of some pathogenetic factors of this disease. *Endokrynologia*. 2023;28(2):136-50. Ukrainian). doi:10.31793/1680-1466.2023.28-2.136.
3. Чернявська ІВ, Кравчун НО, Дунаєва ІП, Тиха ІА, Олійникова СІ, Рассолова СІ. Взаємозв'язок гіперлептемії та кардіометаболічного ризику в осіб з ожирінням. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2024;20(1):53-7 (Chernyavska I, Kravchun N, Dunaieva I, Tykha I, Oliynikova S, Rassolova O. Relationship between hyperleptinemia and cardiometabolic risk in persons with obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024;20(1):53-7. Ukrainian). doi:10.22141/2224-0721.20.1.2024.1358.
4. Shapiro AJ, Holden EC, McGovern PG, Alderson D, Morelli SS. Comparison of 2-hour oral glucose tolerance test and hemoglobin A1C in the identification of pre-diabetes in women with infertility and recurrent pregnancy loss. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Mar 22;13:1179558119831280. doi: 10.1177/1179558119831280.
5. Lazaridou S, Dinas K, Tziomalos K. Prevalence, pathogenesis and management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)*. 2017 Oct;16(4):373-80. doi: 10.14310/horm.2002.1757.
6. Papaetis GS, Kyriacou A. GLP-1 receptor agonists, polycystic ovary syndrome and reproductive dysfunction: current research and future horizons. *Adv Clin Exp Med*. 2022 Nov;31(11):1265-74. doi: 10.17219/acem/151695.
7. Inzucchi SE, Docherty KF, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, et al. Dapagliflozin and the incidence of type 2 diabetes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an exploratory analysis from DAPA-HF. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):586-94. doi:10.2337/dc20-1675.
8. Rossing P, Inzucchi SE, Vart P, Jongs N, Docherty KF, Jhund PS, et al; DAPA-CKD and DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin and new-onset type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease or heart failure: pooled analysis of the DAPA-CKD and DAPA-HF trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 Jan;10(1):24-34. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00295-3.
9. Salamah HM, Marey A, Abugdida M, Abualkhair KA, Elshenawy S, Elhassan WAF, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on prediabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2024 Jun 14;16(1):129. doi: 10.1186/s13098-024-01371-3.
10. Forman JL, Mathiesen ER, Svare JA, Clausen TD, Damm P, Holst JJ, et al. Liraglutide treatment for the prevention of glucose tolerance deterioration in women with prior gestational diabetes mellitus: A 52-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2024 Jan;26(1):201-14. doi: 10.1111/dom.15306.
11. Wilmington R, Ardavani A, Simenacz A, Green C, Idris I. Liraglutide 3.0 mg (Saxenda©) for weight loss and remission of pre-diabetes. Real-world clinical evaluation of effectiveness among patients awaiting bariatric surgery. *Obes Surg*. 2024 Jan;34(1):286-9. doi: 10.1007/s11695-023-06895-7.
12. Grannes H, Ueland T, Simeone P, Liani R, Guagnano MT, Aukrust P, et al. Liraglutide and not lifestyle intervention reduces soluble CD163 after comparable weight loss in obese participants with prediabetes or type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Apr 29;23(1):146. doi: 10.1186/s12933-024-02237-8.
13. Лембрик ІС, Костицька ІО, Жилияк ОВ, Саренян Е, Кулинич ДО, Шелевер СА, Хруняк ЮТ. Дисфункція гіпоталамуса пубертатного віку: епідеміологія, чинники ризику, особливості клінічного перебігу та наслідки патології у дорослих. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2025;21(1):50-6 (Lembryk IS, Kostitska IO, Zhyliak OV, Saretsian EA, Kulynych DO, Shelever SA, Khruniak YuT. Pubertal hypothalamic dysfunction: epidemiology, risk factors, features of the clinical course and consequences of pathology in adults. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2025;21(1):50-6. Ukrainian). doi:10.22141/2224-0721.21.1.2025.1491.
14. Клінічна настанова, заснована на доказах «Цукровий діабет» [інтернет]. Київ, 2022 [цитовано 1 лютого 2025 року] (Evidence-based clinical guideline «Diabetes mellitus» [Internet]. Kyiv, 2022 [cited 2025 Feb 1]. Ukrainian). Available from: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/2023_nastanova-czd_dorosli.pdf.
15. American diabetes association professional practice committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002.
16. Pedersen SD, Brar S, Faris P, Corenblum B. Polycystic ovary syndrome: validated questionnaire for use in diagnosis. *Can Fam Physician*. 2007 Jun;53(6):1042-7, 1041.

Оригінальні дослідження

17. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al.; International PCOS Network. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2023 Aug 2;189(2):G43-G64. doi: 10.1093/ejendo/lvad096.
18. Ланюш ФВ, Урбанович АМ. Опитувальник для визначення синдрому нічного переїдання (NEQ) – валідація та адаптація для української популяції. *Ендокринологія.* 2021;26(3):311-18 (Laniush FV, Urbanovych AM. Night-Eating Questionnaire (NEQ) – validation and adaptation for the Ukrainian population. *Endokrynologia.* 2021;26(3):311-18. Ukrainian). doi:10.31793/1680-1466.2021.26-3.311.
19. Nolan LJ, Geliebter A. Validation of the Night Eating Diagnostic Questionnaire (NEDQ) and its relationship with depression, sleep quality, «food addiction», and body mass index. *Appetite.* 2017 Apr 1;111:86-95. doi: 10.1016/j.appet.2016.12.027.
20. Luo Y, Zhan X, Liu Y, Chen L, Zhu L, Cai W. Predicted visceral adiposity index in relation to risk of coronary heart disease and all-cause mortality: insights from NHANES. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jan 8;14:1296398. doi: 10.3389/fendo.2023.1296398.
21. Silha JV, Krsek M, Skrha JV, Sucharda P, Nyomba BL, Murphy LJ. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance. *Eur J Endocrinol.* 2003 Oct;149(4):331-5. doi: 10.1530/eje.0.1490331.
22. Li Y, Chen X, Gong X, Yao J, He D, Du W. Effect of gender on serum leptin in type 2 diabetes mellitus: a system review and meta-analysis. *Comput Math Methods Med.* 2022 Sep 10;2022:4875799. doi: 10.1155/2022/4875799.
23. Teede HJ, Tay CT, Laven JJE, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, et al. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2023 Oct;120(4):767-93. doi: 10.1016/j.fertnstert.2023.07.025.
24. Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, Halford JCG, Sbraccia P, Yumuk V, et al. A new framework for the diagnosis, staging and management of obesity in adults. *Nat Med.* 2024 Sep;30(9):2395-9. doi: 10.1038/s41591-024-03095-3.
25. Veelen A, Andriessen C, Op den Kamp Y, Erazo-Tapia E, de Ligt M, Mevenkamp J, et al. Effects of the SGLT2i dapagliflozin on substrate metabolism in prediabetic insulin resistant individuals: a randomized, double-blind crossover trial. *Metabolism.* 2023 Mar;140:155396. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155396.
26. Ng HY, Leung FF, Kuo WH, Lee WC, Lee CT. Dapagliflozin and xanthine oxidase inhibitors improve insulin resistance and modulate renal glucose and urate transport in metabolic syndrome. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2021 Dec;48(12):1603-12. doi: 10.1111/1440-1681.13574.
27. Hong X, Ma Y, Yang W, Li Y, Tang X, Wang Z. Vitamin D and dapagliflozin alleviate renal injury and insulin resistance in a diet-induced metabolic syndrome rat model. *J Biochem Mol Toxicol.* 2025 Mar;39(3):e70185. doi: 10.1002/jbt.70185.
28. Mashayekhi M, Nian H, Mayfield D, Devin JK, Gamboa JL, Yu C, et al. Weight loss-independent effect of liraglutide on insulin sensitivity in individuals with obesity and prediabetes. *Diabetes.* 2024 Jan 1;73(1):38-50. doi: 10.2337/db23-0356.
29. Alsanea S, Alkofide H, Almadi B, Almohammed O, Alwhaibi A, Alrabiah Z, et al. Liraglutide's effect on weight management in subjects with pre-diabetes: a systematic review & meta-analysis. *Endocr Pract.* 2024 Aug;30(8):737-45. doi: 10.1016/j.eprac.2024.05.009.
30. Dobbie LJ, Coelho C, Mgaith F, Chauhan K, Campbell S, Shuriye S, et al. Liraglutide 3.0mg in the treatment of adults with obesity and prediabetes using real-world UK data: A clinical evaluation of a multi-ethnic population. *Clin Obes.* 2024 Jun;14(3):e12649. doi: 10.1111/cob.12649.
31. Lent MR, Atwood M, Bennett WL, Woolf TB, Martin L, Zhao D, et al. Night eating, weight, and health behaviors in adults participating in the Daily24 study. *Eat Behav.* 2022 Apr;45:101605. doi: 10.1016/j.eatbeh.2022.101605.
32. Sa'ari AS, Hamid MRA, 'Ain Azizan N, Ismail NH. Examining the evidence between screen time and night eating behaviour with dietary intake related to metabolic syndrome: a narrative review. *Physiol Behav.* 2024 Jun 1;280:114562. doi: 10.1016/j.physbeh.2024.114562.
33. Burggraaf B, Pouw NMC, Fernández Arroyo S, van Vark-van der Zee LC, van de Geijn GM, Birnie E, et al. Effects of dapagliflozin on postprandial lipid metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Endocrinol.* 2022 Apr 6;186(5):597-605. doi: 10.1530/EJE-21-1270.
34. Zhaohu H, Xiao H, Hailin S, Feng H. Efficacy and safety of dapagliflozin versus liraglutide in patients with overweight or obesity and type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled clinical trial in Tianjin, China. *J Diabetes Res.* 2022 Aug 13;2022:4126995. doi: 10.1155/2022/4126995.
35. Ma J, Fu J, Guo N, Liu Z. Clinical efficacy and safety of liraglutide and dapagliflozin on glucose and lipid metabolism and insulin function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Altern Ther Health Med.* 2024 Aug;30(8):144-51.

Abbreviations

- BMI** – body mass index
BDT – basic drug therapy
BFP – body fat percentage
DAPA – dapagliflozin
HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment for insulin resistance
IR – insulin resistance
GLP-1RAs – glucagon-like peptide 1 receptor agonists
LIRA – liraglutide
LR – leptin resistance
SGLT2i – sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors
T2D – type 2 diabetes
VAI – visceral adiposity index
VBFP – visceral body fat percentage

Сучасні тенденції лікування предіабету в жінок репродуктивного віку

М.М. Іваніщак^{1,2}, І.О. Костіцька¹, І.О. Басюга¹, О.І. Бабенко¹

¹Івано-Франківський національний медичний університет

²КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради»

Резюме. Вступ. Предіабет залишається актуальною медичною та соціальною проблемою сучасності, оскільки його вважають одним із ключових факторів, що підвищує ризик безпліддя в жінок репродуктивного віку. Цей метаболічний стан спричиняє дисфункцію інсулярного апарату підшлункової залози через прогресування інсуліно- (ІР) та лептинорезистентності (ЛР), які підвищують ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2 типу. Важливим завданням медичної спільноти є розробка та науково обґрунтоване вдосконалення пацієнт-орієнтованих алгоритмів лікування предіабету зі збереженням фертильності жінки. **Мета:** оцінити ефективність 12-тижневого курсу лікування інгібіторами натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2: дапагліфлозин (ДАПА), агоністом рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1: ліраглутид (ЛІРА)) предіабету в жінок репродуктивного віку. **Матеріал і методи.** У дослідженні взяли участь 42 пацієнтки віком від 19 до 45 років із предіабетом, які відповідно до алгоритму лікування були розподілені на три групи: I група (n=14) отри-

мувала базову медикаментозну терапію (БМТ): метформін – 500-2000 мг/добу, альфа-ліпоєва кислота – 600 мг/добу, холекальциферол (вітамін D₃) - 800-10 000 МО/добу; інозитол – 2 000 мг/добу; II група (n=14) застосовували БМТ у поєднанні з іНЗКТГ-2 (ДАПА – 10 мг/добу); III група (n=14) приймали БМТ у комбінації із підшкірними ін'єкціями аргПП-1 (ЛІРА) у добовій дозі 0,6-3,0 мг). Тривалість дослідження становила 12 тижнів. **Результати.** Через 12 тижнів лікування, порівняно з початковими даними, найкращу динаміку компенсації вуглеводного обміну було досягнуто в пацієнток, які в складі БМТ отримували ін'єкції ЛІРА. У III групі дослідження глікований гемоглобін (HbA_{1c}) знизився на 8,5% ($\beta = -0,085$, 95% ДІ [-0,112; -0,058], $p < 0,001$), у жінок II групи цей показник був на 7,0% нижчим ($\beta = -0,070$, 95% ДІ [-0,097; -0,043], $p < 0,001$), тоді як у пацієнток, які отримували курс БМТ спостерігався позитивний результат зі зниженням рівня HbA_{1c} на 3,67% ($p < 0,05$). У жінок II та III груп дослідження було виявлено вірогідне покращення показників як резистентності до інсуліну, так і ЛР. Індекс ІР знизився на 23,8% ($\beta = -0,238$, 95% ДІ [-0,360; -0,117], $p < 0,001$) у II групі та на 28,4% ($\beta = -0,284$, 95% ДІ [-0,405; -0,162], $p < 0,001$) у III групі. Індекс ЛР зменшився на 18,3% ($\beta = -0,183$, 95% ДІ [-0,314; -0,051], $p = 0,007$) та на 30,7% ($\beta = -0,307$, 95% ДІ [-0,439; -0,176], $p < 0,001$) відповідно. **Висновки.** Вчасне призначення ДАПА (10 мг/добу)/ЛІРА (0,6-3,0 мг/добу) у складі БМТ жінкам репродуктивного віку з предіабетом слід розглядати як ефективні персоналізовані підходи до лікування, які є превентивними заходами щодо прогресування ІР, ЛР й розвитку ЦД 2 типу.

Ключові слова: предіабет, жінки репродуктивного віку, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (дапагліфлозин), агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (піраглутид).

Для цитування: Іваніщак ММ, Костицька ІО, Басюга ІО, Бабенко ОІ. Сучасні тенденції лікування предіабету в жінок репродуктивного віку. *Ендокринологія*. 2025;30(2):131-141. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.131.

Адреса для листування: Іваніщак Мар'яна Мирославівна; ivanishchak_ma@ifnmu.edu.ua; Івано-Франківський національний медичний університет, КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», вул. Федьковича, 91, Івано-Франківськ 76008, Україна.

Відомості про авторів: Іваніщак Мар'яна Мирославівна, аспірантка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, лікар-ендокринолог ендокринологічного та поліклінічного відділення КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», ORCID: 0009-0006-4786-7033; Костицька Ірина Олександрівна, д-рка мед. наук, проф., професор кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, ORCID: 0000-0003-4319-0986; Басюга Ірина Омелянівна, канд. мед. наук, доцентка, доцентка кафедри акушерства та гінекології ім. професора І.Д. Ланового Івано-Франківського національного медичного університету, ORCID: 0000-0002-4205-386X; Бабенко Олександр Ігорович, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедри внутрішньої медицини №1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету, ORCID: 0000-0002-9924-5870.

Особистий внесок: Іваніщак М.М. – аналіз проблеми, концепція й дизайн дослідження, аналіз та статистична обробка результатів дослідження, написання та оформлення статті; Костицька І.О. – аналіз літератури, аналіз даних, редагування та консультації під час оформлення статті; Басюга І.О. – редагування тексту, оформлення статті; Бабенко О.І. – аналіз літератури, аналіз статистичних даних.

Фінансування: дослідження проведено в рамках НДР кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету на тему: «Наукове обґрунтування та удосконалення діагностики і лікування ендокринопатій на основі вивчення пріоритетних етіопатогенетичних факторів та коморбідних станів», № державної реєстрації НДР 0120U105103.

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

Стаття: надійшла до редакції 07.04.2025 р.; перероблена 03.06.2025 р.; прийнята до друку 27.06.2025 р.; надрукована 30.06.2025 р.

For citation: Ivanishchak MM, Kostitska IO, Basiuha IO, Babenko OI. Current trends in the treatment of prediabetes in reproductive-age women. *Endokrynologia*. 2025;30(2):131-141. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.131.

Correspondence address: Ivanishchak Mariana Muroslavivna; ivanishchak_ma@ifnmu.edu.ua; Ivano-Frankivsk National Medical University, Communal Non-commercial Enterprise «Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council», 91 Fedkovich St., Ivano-Frankivsk 76008, Ukraine.

Information about the authors: Ivanishchak Mariana Muroslavivna, Postgraduate Doctor of the Endocrinology Department of Ivano-Frankivsk National Medical University, MD, Endocrinologist of Endocrinology and Polyclinic Departments, Communal Non-commercial Enterprise «Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council», ORCID: 0009-0006-4786-7033; Kostitska Iryna Oleksandrivna, MD, PhD, DMSc, Professor of Endocrinology Department of Ivano-Frankivsk National Medical University, ORCID 0000-0003-4319-0986; Basiuha Iryna Omelyanivna, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after professor I.D. Lanovoy, Ivano-Frankivsk National Medical University, ORCID: 0000-0002-4205-386X; Babenko Olexandr Ihorovych, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine No. 1, Clinical Immunology and Allergology named after academician E.M. Neyko, Ivano-Frankivsk National Medical University, ORCID: 0000-0002-9924-5870.

Personal contribution: Ivanishchak M.M. – analysis of the problem, concept and study design, analysis and statistical processing of the research results, writing and editing of the text, and article formatting; Kostitska I.O. – analysis of literature, data analysis, editing and consultation during the design of the article; Basiuha I.O. – editing of the text, and article formatting; Babenko O.I. – analysis of literature, analysis of statistical data.

Funding: the study was conducted as part of the research work of the department of endocrinology of Ivano-Frankivsk National Medical University on the topic: «Scientific justification and improvement of the diagnosis and treatment of endocrinopathies based on the study of priority etiopathogenetic factors and comorbid conditions», state registration number of research work 0120U105103.

Declaration of ethics: the authors declared the absence of conflicts of interest and financial obligations.

Article: received April 07, 2025; revised June 03, 2025; accepted June 27, 2025; published June 30, 2025.

Дослідження особливостей метаболічної активності кишкової мікробіоти та стану антиоксидантної системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і пошук шляхів впливу на зниження кардіометаболічних ризиків

О.В. Зінич¹,
Ю.М. Степанов²,
К.О. Шишкань-Шишова¹,
І.А. Кленіна²,
Н.М. Кушнар'єва¹,
А.В. Ковальчук¹,
О.В. Прибила¹

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

² ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України»

Резюме. Порушення мікробіоти кишківника є одним із ключових патофізіологічних механізмів у розвитку ожиріння, метаболічного синдрому та цукрового діабету 2-го типу (ЦД2). Мікробіальні метаболіти, зокрема коротколанцюгові жирні кислоти (КЛЖК) беруть участь у патогенезі ЦД2 та кардіометаболічних ускладнень шляхом модуляції патофізіологічних процесів, таких як хронічне запалення низького ступеня, оксидативний стрес (ОС) і дисметаболізм ліпідів і глюкози. Актуальним є пошук об'єктивних критеріїв ранньої клініко-лабораторної діагностики з метою розробки цілеспрямованих диференційованих схем корекції порушень метаболізму при ЦД2 з урахуванням морфологічних та метаболічних аспектів фенотипу пацієнтів. **Мета дослідження:** дослідити особливості взаємозв'язків між рівнями мікробіальних метаболітів та гормонально-метаболічними порушеннями у хворих на ЦД2 з різними фенотипами з урахуванням ступеня прояву ОС. **Матеріал і методи.** У дослідження включено 88 хворих на ЦД2 порівнянних за віком, супутньою терапією та компенсацією цукрового діабету, у яких оцінювались антропометричні та композиційні показники, визначався рівень 8-ізопростагландину F_{2α} (8-ізо-PGF_{2α}) в сироватці крові та вміст КЛЖК в копрофільтраті. В окремій групі пацієнтів (n=21) проведена оцінка взаємозв'язків між рівнями мікробіальних метаболітів та гормонально-метаболічними порушеннями в динаміці терапії агоністами рецепторів ГПП-1 (арГПП-1). **Результати.** Встановлено, що паралельно зі збільшенням ступеня ожиріння, відсоткового вмісту жиру, рівня вісцерального жиру, було вірогідне зростання концентрації 8-ізо-PGF_{2α}. Виявлено зворотні кореляційні зв'язки між значеннями індексу маси тіла (ІМТ) та рівнями КЛЖК. **Висновки.** Підтвер-

джено наявність взаємозв'язків між показниками, що характеризують фенотип ожиріння у хворих на ЦД2 та ступенем ОС, а також можливе значення метаболічної активності мікробиоти кишківника в розвитку пов'язаних з ожирінням дисметаболічних порушень при ЦД2. Застосування арГПП-1 може сприяти відновленню порушеної метаболічної активності кишкової мікробиоти, зокрема виробленню належного рівня КЛЖК.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, мікробиота кишківника, оксидативний стрес, коротколанцюгові жирні кислоти, агоністи рецепторів ГПП-1.

На сучасному етапі в лікуванні ЦД2 усе ширше застосовуються препарати арГПП-1, які чинять плейотропну дію на підшлункову залозу, мозок та інші органи-мішені, діючи через системні або ентеральні нейроендокринні клітинні шляхи, сприяють зниженню маси тіла, проявляють протизапальний вплив і рекомендуються пацієнтам із ЦД2 з виявленими серцево-судинними факторами ризику [1-3].

Клінічна практика показала, що деякі пацієнти демонструють недостатньо виражений ефект або відсутність ефекту терапії арГПП-1, при цьому гетерогенність у відповідях на лікування може бути потенційно пов'язана з кишковою мікробиотою. Встановлено, що мікробний дисбіоз кишківника може порушити кишкові бар'єри та спричинити ендотоксемію, резистентність до інсуліну та гіперглікемію. На сьогодні встановлено, що кишкова мікробиота відіграє важливу роль у підтримці метаболічного гомеостазу в організмі, завдяки продукції таких метаболітів, як КЛЖК (ацетат, пропіонат, бутират), жовчні кислоти, деякі вітаміни. Порушення синтезу цих метаболітів розглядають як такі, що беруть участь у патогенезі ЦД2 та серцево-судинних захворювань (ССЗ) [4-7].

Останні наукові дослідження продемонстрували участь мікробіальних метаболітів у патогенезі ЦД2 та кардіометаболічних ускладнень шляхом модуляції патофізіологічних процесів, таких як дисфункція β -клітин, хронічне запалення низького ступеня, ОС і дисметаболізм ліпідів і глюкози. Бактеріальні метаболіти, включаючи КЛЖК, потрапляючи в системний кровотік, діють як сигнальні молекули через рецептори, які надалі регулюють численні метаболічні шляхи через модуляцію експресії генів метаболічно важливих процесів. Відхилення концентрацій цих метаболітів від фізіологічної норми відіграє важливу роль у патогенезі кардіометаболічних розладів при ЦД2, включаючи порушення імунного гомеостазу та хронічне запалення (метазапалення). Відомо, що внаслідок модифікації дії

бактерій, а також гіпоксії та запальних реакцій, відбувається зростання продукції активних метаболітів кисню (АМК), тоді як несвоєчасне їх знешкодження сприяє розвитку ОС, який, своєю чергою, стимулює рецептори клітин, що індукують продукцію прозапальних цитокінів та експресію адгезивних молекул [8, 9].

Інформативним показником інтенсивності ОС останнім часом вважається концентрація в крові або сечі 8-ізопростагландину (ізопростану) [10, 11]. За сучасними уявленнями, ОС є основним патофізіологічним механізмом розвитку багатьох захворювань, зокрема ССЗ та патології з боку гепатобіліарної системи [12]. У формуванні патології важливу роль відіграє надлишкова кількість вільних жирних кислот у крові, а також зниження чутливості тканин до інсуліну. ОС, поряд із такими складниками метаболічних порушень, як інсулінорезистентність (ІР), вісцеральне ожиріння, гіпертригліцеридемія може відігравати значну роль у хронічному запаленні, що сприяє розвитку атеросклерозу та ЦД2 [13-15].

Шляхом модулювання метаболізму жирової тканини, ендокринних клітин підшлункової залози, судинного ендотелію, мікробіальні метаболіти впливають на формування гормонально-метаболічного і композиційного фенотипу організму людини, що визначає серцево-судинний ризик, тому визначення концентрації мікробіальних метаболітів у взаємозв'язку з морфологічними параметрами набуває особливого значення для діагностики, профілактики та оцінки ефективності терапії дисметаболічних станів, зокрема ЦД2 та його серцево-судинних ускладнень.

У зв'язку з тим, що ССЗ є одним із найпоширеніших та найважчих за своїми негативними наслідками ускладнень при ЦД2, особливої актуальності набуває дослідження механізмів розвитку кардіометаболічних порушень, а також впровадження сучасних високочутливих лабораторних маркерів, що дозволять вчасно вияв-

Оригінальні дослідження

ляти підвищений ризик ССЗ у хворих на ЦД2 і проводити об'єктивну оцінку ефективності терапії цих станів із використанням різних груп препаратів.

Мета роботи – дослідити особливості взаємозв'язків між рівнями мікробіальних метаболітів та гормонально-метаболічними порушеннями у хворих на ЦД2 з різними фенотипами з урахуванням ступеня прояву ОС.

Матеріал і методи

Перший етап дослідження полягав в оцінці рівня ОС залежно від метаболічної активності кишкової мікробіоти та фенотипових особливостей у пацієнтів із ЦД2.

У дослідження включено 88 хворих на ЦД2 порівнянних за віком, супутньою терапією та компенсацією цукрового діабету, у яких оцінювались антропометричні та композиційні показники та визначався рівень 8-ізо-PGF2 α в сироватці крові.

Другий етап полягав у дослідженні особливостей взаємозв'язків між рівнями мікробіальних метаболітів та гормонально-метаболічними порушеннями у хворих на ЦД2 (n=21) з різними фенотипами в динаміці терапії арГПП-1.

Дослідження проведено з дотриманням основних положень про права людини та біомедицину Конвенції Ради Європи, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (1964-2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. Дослідження дозволено комісією з питань етики та деонтології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» протокол № 29/1–КЕ від 26.06.2019.

Критерії включення: діагноз ЦД2 (тривалість понад 6 місяців), приймання стабільної протягом 6 місяців пероральної цукрознижувальної терапії (окрім арГПП-1), сталий раціон на час проведення дослідження.

Критерії виключення: прийом аналогів людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), наявність активних запальних процесів, гострого або хронічного панкреатиту в анамнезі, важких уражень печінки та жовчних шляхів (підвищення АЛТ, АСТ більш ніж у 2,5 раза), жовчнокам'яної хвороби, ШКФ нижче 30 мл/хв; діабетичний кетоз; артеріальна гіпертензія, не

контрольоване приймання лікарських засобів або ендокринного генезу; інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізація з приводу нестабільної або транзиторної ішемічної стенокардії протягом 60 днів до дня включення в дослідження, серцева недостатність III-IV ФК за NYHA; онкологічні захворювання в анамнезі, зокрема наявність в сімейному анамнезі випадків медулярної карциноми або множинної ендокринної неоплазії (у т.ч. МЕН-2); нестабільна діабетична ретинопатія, макулопатія; вагітність.

До початку лікування та через 6 місяців застосування арГПП-1 фіксували: антропометричні показники (зріст, масу тіла, об'єм талії), обчислювали ІМТ (вага, кг/зріст, м²). Практично всі пацієнти (91%) мали загальне ожиріння згідно з критеріями ВООЗ для метаболічного синдрому: при ІМТ < 29,9 кг/м² – вважали, що хворі не мають ожиріння, наявність загального ожиріння фіксували при ІМТ \geq 30 кг/м². Абдомінальне ожиріння (ОТ > 80 см для жінок і ОТ > 95 см для чоловіків) встановлено у всіх обстежених.

Композицію тіла оцінювали методом біоелектричного імпедансу на аналізаторі BC-545N (Tanita, Японія). Визначали такі параметри: відсотковий вміст загального жиру та води в організмі, рівень вісцерального жиру (ВЖ), м'язової та кісткової маси, а також показники % жиру і м'язової маси (кг) по сегментах: корпус, ліва рука (ЛР), права рука (ПР), ліва нога (ЛН), права нога (ПН).

Рівень вісцерального жиру оцінювали в інтервалі від 1 до 59 од; кожна одиниця відповідає 10 см² жиру на поверхні внутрішніх органів; нормальний рівень становить від 1 до 12 од жиру. Фізичний тип (будову тіла) оцінювали за шкалою від 1 до 9 балів (прихована повнота – 1, повний – 2, міцна статура – 3, тренований – 4, нормальний – 5, стандартно-м'язистий – 6, худий – 7, худий і м'язистий – 8, дуже м'язистий – 9).

Концентрацію глюкози визначали у венозній крові натще з використанням сертифікованих діагностичних смужок та глюкометра One Touch (LifeScan Inc, Швейцарія). Норма для здорових людей встановлена 4,1–6,0 ммоль/л.

У крові, зібраній вранці натще, вимірювали рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c) імунотурбодиметричним методом на аналізаторі Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія) з присвоєннями унікальних лабораторних номерів кожному зразку. Референтні значення HbA1c для здорових людей становлять 4,5–5,6 %.

Концентрації ліпідних фракцій у сироватці крові пацієнтів оцінювали за допомогою методу гомогенної ензиматичної колориметрії. Визначали рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину низької щільності (ХС-ЛПНЩ), дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ), високої щільності (ХС-ЛПВЩ). Референтні значення: ЗХС <5,2 ммоль/л; ТГ <1,7 ммоль/л; ХС-ЛПНЩ <3 ммоль/л; для хворих на ЦД2 <2,5 ммоль/л; ХС-ЛПВЩ >1,2 ммоль/л; ХС-ЛПДНЩ – 0,26-1,04 ммоль/л.

Дослідження вмісту 8-ізо-PGF2 α в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням набору Human 8-iso-PGF2 α (8-isoprostane) ELISA Kit (FineTest®). Діапазон вимірювання набору становив 15,625-1000 пг/мл.

Визначення вмісту КЛЖК в копрофільтраті пацієнтів проводили з використанням апаратно-програмного комплексу для медичних досліджень на базі газового хроматографа Chromatec-Crystal 5000 (ЗАО СКБ Хроматэк), який був обладнаний капілярною колонкою RESTEK Rtx-2330 (60 м довжина \times 0,25 мм діаметр \times 0,2 мкм плівка) з полум'яно-іонізаційним детектором (220 °С), з азотом як газом-носієм, зі швидкістю потоку 0,4 мл/хв та тиском 97,74 кПа. Додаткові параметри методики становили: витрата водню – 20 мл/хв, витрата повітря – 200 мл/хв, температура колонки 140 °С, температура випарювача 230 °С. Площі під піками були розраховані за допомогою апаратно-програмного забезпечення Chromatek, яке приєднано до газового хроматографа. Виділення КЛЖК із копрофільтрату проводили згідно з методикою Guohua Zhao [16].

Відбір зразків калу проводився до стерильної пробірки, 1 г калу гомогенізували в 3 мл дистильованої води, до гомогенату додавали 2 мл 1 N розчину соляної кислоти, перемішували та центрифугували при 7000 об/хв протягом 10 хв. Мікрошприцом вводили 5 мкл надосадової рідини до випарювача хроматографа. Ідентифікацію кожної кислоти проводили шляхом порівняння їх часу утримування з часом їхнього відповідного еталонного стандарту фірми «Rastek», США. Показники КЛЖК досліджували на базі науково-дослідного сектору ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України».

Пацієнтам призначали терапію препаратом арГПП-1 (ліраглутидом). Тривалість спостереження становила 6 місяців.

Для узагальненої характеристики досліджуваних параметрів пацієнтів використовували методи варіаційної статистики. На базовому етапі аналізу визначали характеристики нормальності розподілу для кількісних показників за критерієм Колмогорова-Смірнова. Визначені параметри нормальності розподілу даних слугували надалі критерієм вибору методів порівняльного аналізу (параметричні та непараметричні). Різницю показників до і після лікування визначали з використанням критерію Ст'юдента (t-тесту для незалежних виборок). Різницю вважали вірогідною при $t < 0,05$. Нормальність розподілу показників перевіряли із застосуванням критерію Шапіро-Уїлка. Для порівняння показників у динаміці застосовано парний t-тест (параметрична статистика) та критерій Вілкоксона (непараметрична статистика). Порівняння між підгрупами проведено за t-тестом для незалежних сукупностей та критерієм Манна-Уїтні. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез приймали рівним 0,05. При цьому враховувався факт множинності порівнянь між підгрупами шляхом врахування поправки Шеффе.

Результати та обговорення

Ступінь ожиріння, що оцінюється за показником ІМТ, являється важливим компонентом метаболічного синдрому, що визначає морфо-метаболічний фенотип людини. Після ранжування за рівнем ІМТ, 88 обстежених пацієнтів із ЦД2 були розподілені на 4 групи, в яких було визначено концентрацію в сироватці крові маркера ОС – 8-ізо-PGF2 α та проаналізовано взаємозв'язки з рівнями КЛЖК (оцтової, пропіонової, масляної) в корпрофільтраті пацієнтів утворених груп (по 22 особи в кожній групі).

Групи 1-4 не відрізнялись за віком та тривалістю захворювання ($p > 0,05$). Отримані результати продемонстрували, що, паралельно зі збільшенням ІМТ, відсоткового вмісту жиру, рівня вісцерального жиру, було вірогідне збільшення концентрації 8-ізо-PGF2 α (табл. 1, рис. 1).

За наявності ожиріння, особливо його морбідної форми зростає оксидативне навантаження в організмі. ОС є станом, за якого продукція вільних радикалів перевищує здатність організму їх інактивувати [8, 9]. Дисбаланс між активними формами кисню та антиоксидантною захисною системою пов'язаний із порушенням

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Композиційні показники та рівні 8-ізо-PGF2α в сироватці крові в групах пацієнтів із ЦД2 залежно від ступеня ожиріння (M±m)**Table 1.** Compositional parameters and levels of 8-iso-PGF2α in serum in groups of patients with type 2 diabetes depending on the obesity degree (M±m)

Параметри Parameters	Група 1 Group 1 n=22	Група 2 Group 2 n=22	Група 3 Group 3 n=22	Група 4 Group 4 n=22	p
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	28,44±0,35	32,09±0,19	36,22±0,35	43,60±0,81	p<0,001 (1-2) p<0,001 (1-3) p<0,001 (2-3) p<0,001 (1-4)
Жир, % Fat, %	29,67±1,14	37,31±1,21	39,96±1,43	46,65±1,22	p=0,022 (1-2) p<0,001 (1-3) p=0,208 (2-3) p<0,001 (1-4)
ВЖ, од VF, un	11,61±0,66	13,45±0,84	15,76±0,82	18,39±0,80	p<0,001 (1-2) p<0,001 (1-3) p<0,001 (2-3) p<0,001 (1-4)
8-ізо-PGF2α, пг/мл 8-iso-PGF2α, pg/mL	252,62±19,11	330,43±38,84	336,01±41,80	515,13±37,75	p=0,044 (1-2) p=0,087 (1-3) p=0,751 (2-3) p<0,001 (1-4)

Примітка. p – достовірність різниці між показниками (групи порівняння).

Note. p – significance of the difference between indicators (comparison groups).

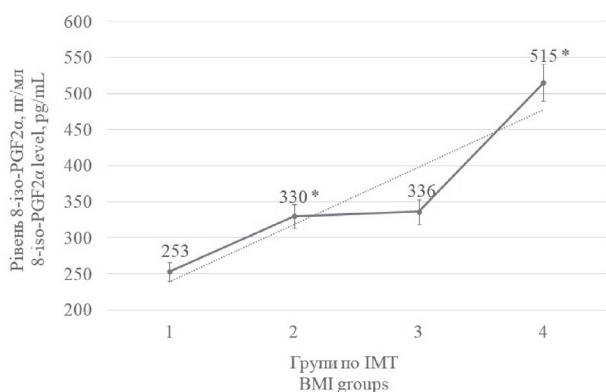


Рис. 1. Залежність рівня маркера ОС 8-ізо-PGF2α від ступеня ожиріння.

Примітка. * – вірогідна різниця показника з групою 1 (p<0,05).

Fig. 1. Dependence of the level of the oxidative stress marker 8-iso-PGF2α on the obesity degree.

Note. * – significant difference between the indicator with group 1 (p<0.05).

регуляції вуглеводного та ліпідного обміну. ОС може сприяти розвитку атеросклерозу та виникненню серцево-судинних ускладнень.

Розрахунки виявили пряму кореляцію між рівнями 8-ізо-PGF2α та віком пацієнтів (r=0,17), із відсотком жиру в організмі (r=0,15) (табл. 2).

Наукові дослідження, спрямовані на вивчення впливу мікробіоти кишківника на інтенсивність ОС, підтверджують такі взаємозв'язки. Наприклад, в експерименті було продемонстровано зворотний кореляційний зв'язок між інтенсивністю ОС та складом мікробіоти кишківника тварин (із нормальним вмістом *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*), а також прямий зв'язок із надмірною кількістю кишкової палички. Існує припущення, що нормальна мікрофлора товстої кишки відіграє вирішальну роль у захисті від кишкової інфекції внаслідок індукції прозапальних та прооксидантних реакцій [17].

В обсерваційному дослідженні за участі 64 жінок із пієлонефритом встановлено, що інтенсивність ОС (оцінювана шляхом визначення співвідношення сумарних змін активності оксидативних процесів до показника антиоксидантної місткості крові) була підвищеною в осіб із дефіцитом лактобактерій. У порівнянні з групою пацієнток із нормальним вмістом лактобактерій, ОС супроводжувався підвищеним рівнем малонового діальдегіду, фактора некрозу пухлини альфа (ФНП-α) та інтерлейкіну 10 (ІЛ-10), а також локальним запаленням (підвищенням вмісту С-реактивного протеїну) та активності

Таблиця 2. Кореляційні зв'язки між рівнями 8-ізопростагландину F2 α , клініко-антропометричними показниками та КЛЖК у хворих на ЦД2 (коефіцієнт Пірсона r)**Table 2.** Correlations between 8-isoprostaglandin F2 α levels, clinical and anthropometric parameters and SCFAs in patients with type 2 diabetes (Pearson coefficient r)

Параметри Parameters	Вік, роки Age, years	ЦД, роки DM, years	ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	Жир, % Fat, %	ВЖ, од VF, un	КЛЖК SCFAs			8-ізо-PGF2 α , пг/мл 8-iso-PGF2 α , pg/mL
						оцтова, мкг/мл acetic, μ g/mL	пропіонова, мкг/мл propionate, μ g/mL	масляна, мкг/мл butyric, μ g/mL	
Вік, роки Age, years	1,00								
ЦД, роки DM, years	0,32	1,00							
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	-0,37	-0,11	1,00						
Жир, % Fat, %	-0,18	-0,19	0,73	1,00					
ВЖ, од VF, un	-0,02	0,05	0,56	0,19	1,00				
Оцтова кислота, мкг/мл Acetic acid, μ g/mL	0,00	0,08	-0,16	0,02	0,07	1,00			
Пропіонова кислота, мкг/мл Propionate acid, μ g/mL	0,02	0,12	-0,23*	0,07	0,07	0,77	1,00		
Масляна кислота, мкг/ мл Butyric acid, μ g/mL	-0,08	0,02	-0,21*	0,09	0,02	0,79	0,72	1,00	
8-ізо-PGF2 α , пг/мл 8-iso-PGF2 α , pg/mL	0,17	-0,07	-0,10	0,15	-0,07	-0,02	0,00	0,01	1,00

Примітка. * – вірогідність коефіцієнту кореляції ($p < 0,05$)

Note. * – significance of the correlation coefficient ($p < 0.05$)

лізосомальних гідролаз у сечі. Результати підтверджують дані експериментальних досліджень про провідну роль індигенної мікробіоти кишківника в розвитку ОС та запального процесу [8].

У досліджуваній когорті пацієнтів застосування кореляційного аналізу дозволило встановити зворотні кореляційні зв'язки між значеннями ІМТ та рівнями КЛЖК ($r = -0,16$; $-0,23$; $-0,21$ для оцтової, пропіонової та масляної кислот відповідно) (табл. 2).

Отримані результати підтвердили наявність взаємозв'язків між показниками, що характеризують фенотип ожиріння у хворих на ЦД2 та ступенем ОС, визначеним із використанням показника 8-ізо-PGF2 α . Виявлено також кореля-

ційні зв'язки між ступенем загального ожиріння (ІМТ) та рівнями КЛЖК (оцтової, пропіонової та масляної) в копрофільтраті, що вказує на можливе значення функціонального стану кишківника в розвитку пов'язаних з ожирінням дисметаболических порушень при ЦД2.

На другому етапі проведена оцінка впливу арГПП-1 на гормонально-метаболическі показники в пацієнтів із ЦД2 залежно від конституційного складу тіла.

У **табл. 3** представлено результати обстеження в загальній групі пацієнтів до початку та на тлі терапії арГПП-1 (візити 1 і 2 відповідно).

До та після лікування арГПП-1 проведена оцінка показників композиції тіла (методом біо-

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Антропометричні та композиційні параметри в пацієнтів із ЦД2 до та після лікування арГПП-1 (M±SD)**Table 3.** Anthropometric and compositional parameters in patients with type 2 diabetes before and after treatment with arGLP-1 (M±SD)

Параметри Parameters	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment
ІМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	36,86±5,07	32,10±5,62 *
ОТ, см WC, cm	118,94±9,88	108,42±11,52 *
Загальний жир, % Total fat, %	38,87±8,55	33,75±8,80 *
ВЖ, од VF, un	16,44±4,45	13,28±4,39 *
Вода, % Water, %	44,92±5,40	48,04±5,79 *
CBI SVI	4,09±1,19	4,70±1,31 *

Примітка. * – вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з групою до лікування (парний *t*-тест для пов'язаних вибірок).

Note. * – significant difference ($p < 0,05$) compared with the group before treatment (paired *t*-test for related samples).

імпедансу, загальні та сегментарні), ліпідного спектра, стану глікемічної компенсації.

Зокрема, на тлі проведеного лікування арГПП-1 (табл. 3) спостерігалось вірогідне зменшення ступеня ожиріння (зниження ІМТ, окружність талії (ОТ), відсотків загального та вісцерального жиру). Зниження кількості жиру супроводжувалось вірогідним збільшенням загального вмісту води (внутрішньоклітинної та позаклітинної) в організмі, що вважається позитивною ознакою з погляду кардіоваскулярної функції [18].

За даними літератури відомо, що високий вміст внутрішньоклітинної води асоціюється з кращими функціональними показниками та меншим ризиком слабкості в людей похилого віку, в яких навіть незначні зміни або будь-який дисбаланс стану гідратації можуть мати небезпечні для здоров'я наслідки. У популяційних дослідженнях виявлено, що зневоднення пов'язано з ожирінням, хронічними захворюваннями та зниженням тривалості життя може порушити когнітивні функції та фізичні здібності організму та підвищує ризик кардіо-судинних подій, особливо в людей старшого віку [18, 19].

Крім того, після лікування спостерігалась нормалізація рівня ВЖ. Як відомо, вісцеральна

жирова тканина містить багато бета-адренорецепторів та має високу метаболічну активність, тому за стресових умов виділяє вільні ЖК – медіатори інсулінорезистентності гепатоцитів і периферичних тканин, а також корелює з ОТ та порушенням глікометаболізму [20].

Варто зауважити, що лікування арГПП-1 сприяло збільшенню скелетно-вісцерального індексу, тобто відношення маси скелетних м'язів до площі ВЖ. Цей показник було запропоновано як індекс, асоційований із метаболічним синдромом та ЦД2, або індекс саркопенічного ожиріння [21-23]. Показано, що знижене відношення м'язи/вісцеральний жир характерне для популяції хворих на ЦД2, поряд із традиційними факторами ризику ССЗ (низькі рівні ХС-ЛПВЩ, високі рівні ХС-ЛПНЩ, куріння, артеріальна гіпертензія), які не можуть повністю пояснити підвищений серцево-судинний ризик у цих хворих [23].

Визначення антропометричних показників по сегментах тіла (кінцівки, корпус) не виявило вірогідних змін % жиру та м'язової маси.

Зафіксовано покращення показників вуглеводного обміну (зокрема до та після лікування середній рівень глюкози становив 8,94±2,05 ммоль/л та 6,88±1,49 ммоль/л відповідно, середній рівень HbA1c до та після лікування становив 8,5±1,13 % та 6,67±1,16 % відповідно), ліпідного комплексу сироватки крові (зниження загального холестерину, проатерогенних фракцій холестерину (ХС-ЛПНЩ), концентрації ТГ та їх транспортної форми – ХС-ЛПДНЩ, підвищення антиатерогенної фракції – ХС-ЛПВЩ).

Нормалізація середнього рівня ТГ та головної транспортної форми ТГ – ХС-ЛПДНЩ вказує на поліпшення енергетичної забезпеченості периферичних клітин, тому що ТГ виступають головним джерелом жирних кислот – найважливіших енергетичних субстратів. Зниження рівня ТГ у циркуляції натще під впливом терапії арГПП-1 може пояснюватись покращенням рецепторного поглинання ТГ – ХС-ЛПДНЩ, які належать до атерогенних ліпідних фракцій сироватки крові [24].

Отримані результати підтверджують дані літератури про ефективність застосування арГПП-1 щодо зменшення загального та вісцерального ожиріння, поліпшення ліпідного та вуглеводного обмінів [1-3, 21, 25].

КЛЖК (2-6 атомів вуглецю) виробляються сахаролітичними бактеріями в товстій та сліпій

кишці після анаеробної ферментації неперетравлених харчових волокон. Ацетат, пропіонат і бутират представляють 95% КЛЖК і є одними з найпоширеніших мікробіотичних сполук [26].

У літературі повідомляється, що КЛЖК ацетат і пропіонат через рецептори FFAR2 в β -клітинах підшлункової залози стимулюють секрецію інсуліну, а також мають ефект захисту від апоптозу острівців підшлункової залози, сприяють збільшенню секреції ендогенних інкретинів – ГПП1 і ГПП-2 та пептиду РУУ ентероендокринними L-клітинами в товстій кишці [6, 27, 28].

У обстежених пацієнтів після лікування арГПП-1 виявлено вірогідне підвищення концентрації в копрофільтраті оцтової, пропіонової та тенденцію до підвищення масляної кислот, що може свідчити про покращення функції/складу кишкової мікробіоти, а саме бактерій-продуцентів КЛЖК (табл. 4).

Таблиця 4. Вплив арГПП-1 на вміст КЛЖК в копрофільтраті, мкг/мл (M \pm SD)

Table 4. Effect of arGLP-1 on the content of SCFAs in coprofiltrate, μ g/mL (M \pm SD)

Параметри Parameters	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment
Оцтова кислота Acetic acid	1179,62 \pm 454,18	1272,86 \pm 727,99
Пропіонова кислота Propionic acid	533,36 \pm 319,45	927,12 \pm 504,41
Масляна кислота Butyric acid	484,72 \pm 290,82	538,20 \pm 349,07

Примітка. * – вірогідна різниця ($p < 0,05$) порівняно з групою до лікування (критерій Вілкоксона).

Note. * – significant difference ($p < 0.05$) compared with the group before treatment (Wilcoxon test).

Відомо, що до кишкових бактерій, які виробляють КЛЖК, належать такі коменсальні бактерії, як *Akkermansia muciniphilia*, *Prevotella spp.*, *Ruminococcus spp.*, *Coprococcus sp.*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* та *Roseburia spp.* [27, 28]. Застосування арГПП-1, впливаючи на склад кишкової мікробіоти та її метаболічну активність, може призводити до покращення синтезу власного ендогенного ГПП-1, що узгоджується з даними літератури [29].

Враховуючи, що КЛЖК, секретовані кишковими бактеріями, відіграють важливу роль

у регулюванні накопичення та функції жирової тканини, гомеостазу енергетичних субстратів, чутливості до інсуліну тощо [4, 30], можна припустити, що продукція кишковою мікробіотою КЛЖК може вносити частку до протиобезоженного та гіпоглікемічного ефектів терапії арГПП-1.

Відзначені позитивні ефекти терапії арГПП-1 щодо морфо-метаболічних показників у пацієнтів із ЦД2 можуть бути пов'язані з інсулінотропним і глюкагонотропним ефектами, а також з посиленням секреції інших інкретинів – ГПП-2 та РУУ, які сприяють зниженню апетиту та зменшенню ожиріння [31].

У цілому, виявлені зміни концентрації мікробіальних метаболітів, а саме підвищення концентрації КЛЖК в копрофільтраті, можуть свідчити про позитивний вплив терапії ліраглутидом на функціональний стан мікробіоти кишківника.

Отримані дані свідчать про перспективність корекції метаболічної активності та якісного й кількісного складу мікробіоти кишківника у хворих на ЦД2, як потенційного чинника впливу на поліпшення серцево-судинного та неврологічного прогнозу в пацієнтів із ЦД2.

Висновки

1. Визначені закономірності змін вмісту КЛЖК у хворих на ЦД2 залежно від морфо-фенотипових особливостей складу тіла, зокрема встановлені зворотні кореляційні зв'язки між значеннями ІМТ та рівнями оцтової, пропіонової та масляної кислот.
2. Виявлено, що збільшення ступеня ожиріння супроводжувалось підвищенням в сироватці крові пацієнтів із ЦД2 рівнів маркера ОС 8-ізо-PGF2 α та найвищими рівнями глікемії, інсулінемії та появами інсулінорезистентності, важкими формами ЦД та ССЗ (наявність в анамнезі інфаркту міокарда, інсульту).
3. У пацієнтів із ЦД2 після лікування арГПП-1 протягом 6 місяців спостерігалось покращення показників композиції тіла, зокрема зменшення кількості загального і вісцерального жиру, а також поліпшення показників вуглеводного обміну та ліпідного комплексу.
4. Встановлено, що на тлі застосування арГПП-1 протягом 6 місяців вірогідно

Оригінальні дослідження

- підвищився рівень КЛЖК в копрофільтраті, зокрема оцтової, пропіонової кислот, що може сприяти синтезу ендогенних інкретинів.
- Можна припустити, що при застосуванні препаратів арГПП-1 на тлі відновлення належного рівня КЖЛК може спостерігатися аддитивний ефект щодо зниження ступеня ожиріння.
 - Застосування арГПП-1 може сприяти відновленню порушеної метаболічної активності кишкової мікробіоти, зокрема вироблення належного рівня КЛЖК (ацетату, пропіонату, бутирату), мінімізації частоти розвитку та прогресування ССЗ у хворих на ЦД2.

Список використаної літератури

- Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2018 Apr 3;27(4):740-56. doi: 10.1016/j.cmet.2018.03.001.
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021 Apr;46:101102. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101102.
- Samson SL, Vellanki P, Blonde L, Christofides EA, Galindo RJ, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2023 update. *Endocr Pract.* 2023 May;29(5):305-40. doi: 10.1016/j.eprac.2023.02.001.
- Silva YP, Bernardi A, Frozza RL. The role of short-chain fatty acids from gut microbiota in gut-brain communication. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020 Jan 31;11:25. doi: 10.3389/fendo.2020.00025.
- van der Hee B, Wells JM. Microbial regulation of host physiology by short-chain fatty acids. *Trends Microbiol.* 2021 Aug;29(8):700-12. doi: 10.1016/j.tim.2021.02.001.
- Rosli NSA, Abd Gani S, Khayat ME, Zaidan UH, Ismail A, Abdul Rahim MBH. Short-chain fatty acids: possible regulators of insulin secretion. *Mol Cell Biochem.* 2023 Mar; 478(3):517-30. doi: 10.1007/s11010-022-04528-8.
- He M, Tan CP, Xu YJ, Liu Y. Gut microbiota-derived trimethylamine-N-oxide: A bridge between dietary fatty acid and cardiovascular disease? *Food Res Int.* 2020 Dec; 138(Pt B):109812. doi: 10.1016/j.foodres.2020.109812.
- Степанова НМ, Дрянська ВЄ, Король ЛВ, Мигаль ЛЯ, Савченко ВС. Вплив індигенної мікробіоти кишківника на інтенсивність оксидативного стресу та цитокінову ланку імунітету в жінок з рецидивуючим пієлонефритом. Медичні перспективи. 2018;23(4/1):129-35 (Stepanova NM, Driyanska VE, Korol LV, Mihal LYa, Savchenko VS. The effects of gut indigenous microbiota on intensity of oxidative stress and the cytokine immunity in women with recurrent pyelonephritis. *Med. Perspekt.* 2018;23(1/1):129-35. Ukrainian). doi: 10.26641/2307-0404.2018.1(part1).127251.
- Кравчун НО, Дорош ОГ, Овсяннікова ТМ, Алексеєва ІІ. Властивості 8-ізопростагландину та його взаємозв'язок з оксидативним стресом у хворих на цукровий діабет 2 типу з неалкогольною жировою хворобою печінки (огляд літератури та власні дослідження). Проблеми ендокринної патології. 2014; 47(1):63-71 (Kravchun NO, Dorosh OG, Ovsyannikova TM, Alekseeva II. The properties of 8-isoprostaglandin and its relationship with oxidative stress in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease (review and own research). *Problem of Endocrine Pathology.* 2014;47(1):63-71. Ukrainian). doi: 10.21856/j-PEP.2014.1.08.
- van 't Erve TJ, Lih FB, Kadiiska MB, Deterding LJ, Mason RP. Elevated plasma 8-iso-prostaglandin F2 α levels in human smokers originate primarily from enzymatic instead of non-enzymatic lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med.* 2018 Feb 1;115:105-12. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.008.
- Пасієшвілі ТМ. Ферментативна та неферментативна складові системи антиоксидантного захисту у пацієнтів молодого віку з гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою та аутоімунним тиреоїдитом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(1/29):107-12 (Pasiieshvili TM. Enzymatic and non-enzymatic components of the antioxidant defense system in young patients with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports.* 2021;6(1/29):107-12). doi: 10.26693/jmbs06.01.107.
- Schöttker B, Xuan Y, Gao X, Anusruti A, Brenner H. Oxidatively damaged DNA/RNA and 8-isoprostane levels are associated with the development of type 2 diabetes at older age: results from a large cohort study. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(1):130-36. doi: 10.2337/dc19-1379.
- Степанов ЮМ, Діденко ВІ, Кленіна ІА, Татарчук ОМ, Вішнарєвська НС, Петішко ОП. Оцінка стану мікрофлори товстого кишечника у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з імунною відповіддю на SARS-CoV-2. Гастроентерологія. 2023; 57(1):23-9 (Stepanov YuM, Didenko VI, Klenina IA, Tatarchuk OM, Vishnarevska NS, Petishko OP. Evaluation of the state of colonic microflora in patients with non-alcoholic fatty liver disease with immune response to SARS-CoV-2. *Gastroenterologia.* 2023;57(1):23-9). doi: 10.22141/2308-2097.57.1.2023.525.
- Goycheva P, Petkova-Parlapanska K, Georgieva E, Karamalakova Y, Nikolova G. Biomarkers of oxidative stress in diabetes mellitus with diabetic nephropathy complications. *Int J Mol Sci.* 2023 Aug 31;24(17):13541. doi: 10.3390/ijms241713541.
- Lin K, Zhu L, Yang L. Gut and obesity/metabolic disease: Focus on microbiota metabolites. *Med Comm.* 2022 Sep 1;3(3):e171. doi: 10.1002/mco2.171.
- Zhao G. Rapid determination of short-chain fatty acids in colonic contents and faeces of humans and rats by acidified water-extraction and direct-injection gas chromatography. *Biomedical chromatography.* 2006 Aug;20(8):674-82. doi:10.1002/bmc.580.
- Mardinoglu A, Shoaie S, Bergentall M, Ghaffari P, Zhang C, Larsson E, et al. The gut microbiota modulates host amino acid and glutathione metabolism in mice. *Mol Syst Biol.* 2015 Oct 16;11(10):834. doi: 10.15252/msb.20156487.
- Watso JC, Farquhar WB. Hydration status and cardiovascular function. *Nutrients.* 2019 Aug 11;11(8):1866. doi: 10.3390/nu11081866.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Jul 13;394(10193):121-30. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3.
- Huang H, Zheng X, Wen X, Zhong J, Zhou Y, Xu L. Visceral fat correlates with insulin secretion and sensitivity independent of BMI and subcutaneous fat in Chinese with type 2 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023 Feb 27;14:1144834. doi: 10.3389/fendo.2023.1144834.
- Wang A, Guan B, Zhang H, Xu H. Danger-associated metabolites trigger metaflammation: A crowbar in cardiometabolic diseases. *Pharmacol Res.* 2023 Dec 4;198:106983. doi: 10.1016/j.phrs.2023.106983.
- Tian S, Xu Y. Association of sarcopenic obesity with the risk of all-cause mortality: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int.* 2016 Feb;16(2):155-66. doi: 10.1111/ggi.12579.
- Terada T, Boulé NG, Forhan M, Prado CM, Kenny GP, Prud'homme D, et al. Cardiometabolic risk factors in type 2 diabetes with high fat and low muscle mass: At baseline and in response to exercise. *Obesity (Silver Spring).* 2017 May;25(5):881-91. doi: 10.1002/oby.21808.
- Dar S, Siddiqi A, Alabduladhem T, Mustafa A, Sarfraz R, Talha Maniya, et al. Effects of novel glucose-lowering drugs on the lipid parameters: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg.* 2022;77:103633. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103633.
- Romera I, Rubio-de Santos M, Artola S, Suárez Fernández C, Conget I. GLP-1 RAs in Spain: a short narrative review of their use in

- real clinical practice. *Adv Ther.* 2023;40(4):1418-29. doi: 10.1007/s12325-023-02442-z.
26. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes.* 2016 May 3;7(3):189-200. doi: 10.1080/19490976.2015.1134082.
 27. Yamane S, Inagaki S. Regulation of glucagon-like peptide-1 sensitivity by gut microbiota dysbiosis. *J Diabetes Investig.* 2018 Mar;9(2):262-64. doi: 10.1111/jdi.12762.
 28. Madsen MSA, Holm JB, Pallejà A, Wismann P, Fabricius K, Rigbolt K, et al. Metabolic and gut microbiome changes following GLP-1 or dual GLP-1/GLP-2 receptor agonist treatment in diet-induced obese mice. *Sci Rep.* 2019;9(1):15582. doi:10.1038/s41598-019-52103-x.
 29. Zynych O, Stepanov Y, Shyshkan-Shyshova K, Klenina I, Kushnarova N, Kovalchuk A, Prybyla O. Study of the influence of GLP-1 receptor agonists on the metabolic activity of the intestinal microbiota in patients with type 2 DM. *ScienceRise: Medical Science.* 2023;6:24-30. doi: 10.15587/2519-4798.2023.297535.
 30. Heiss CN, Olofsson LE. Gut microbiota-dependent modulation of energy metabolism. *J Innate Immun.* 2018;10(3):163-71. doi: 10.1159/000481519.
 31. Naghipour S, Cox AJ, Peart JN, Du Toit EF, Headrick JP. Trimethylamine N-oxide: heart of the microbiota-CVD nexus? *Nutr Rev.* 2021 Jun;34(1):125-46. doi: 10.1017/S0954422420000177.

Список скорочень

арГПП-1 – агоніст рецепторів ГПП-1

ІМТ – індекс маси тіла

КЛЖК – коротколанцюгові жирні кислоти

ОС – оксидативний стрес

ССЗ – серцево-судинні захворювання

ТГ – тригліцериди

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

8-ізо-PGF2α – 8-ізопростагландин F2α

Study of the features of the metabolic activity of the intestinal microbiota and the state of the antioxidant system in patients with type 2 diabetes and the search for ways to influence the reduction of cardiometabolic risks

O.V. Zynych¹, Yu.M. Stepanov², K.O. Shyshkan-Shyshova¹, I.A. Klenina², N.M. Kushnarova¹, A.V. Kovalchuk¹, O.V. Prybyla¹

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

² State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Disturbance of the intestinal microbiota is one of the key pathophysiological mechanisms in the development of obesity, metabolic syndrome and type 2 diabetes (T2D). Microbial metabolites, in particular short-chain fatty acids (SCFAs), are involved in the pathogenesis of T2D and cardiometabolic complications by modulating pathophysiological processes, such as chronic low-grade inflammation, oxidative stress (OS), and lipid and glucose dysmetabolism. The search for objective criteria for early clinical and laboratory diagnostics is relevant in order to develop targeted differentiated schemes for the correction of metabolic disorders

in T2D, taking into account the morphological and metabolic aspects of the patient's phenotype. **The aim:** to investigate the features of the relationships between the levels of microbial metabolites and hormonal and metabolic disorders in patients with T2D with different phenotypes, taking into account the degree of OS manifestation. **Material and methods.** The study included 88 patients with T2D, comparable in age, concomitant therapy, and compensation for diabetes, in whom anthropometric and compositional parameters were assessed, the level of 8-isoprostaglandin F2α (8-iso-PGF2α) in blood serum and the content of SCFAs in coprofiltrate were determined. In a separate group of patients (n=21), an assessment was made of the relationships between the levels of microbial metabolites and hormonal and metabolic disorders in the dynamics of therapy with GLP-1 receptor agonists (GLP-1 ar). **Results.** It was established that in parallel with the increase in the obesity degree, percentage of fat, and level of visceral fat, there was a significant increase in the concentration of 8-iso-PGF2α. Inverse correlations were found between body mass index values and SCFAs levels. **Conclusions.** The presence of relationships between the indicators characterizing the obesity phenotype in patients with T2D and the OS degree as well as the possible significance of the metabolic activity of the intestinal microbiota in the development of obesity-related dysmetabolic disorders in T2D was confirmed. The use of arGLP-1 may help restore the impaired metabolic activity of the intestinal microbiota, in particular the production of adequate levels of SCFAs.

Keywords: type 2 diabetes, intestinal microbiota, oxidative stress, short-chain fatty acids, GLP-1 receptor agonists.

Для цитування: Зінич ОВ, Степанов ЮМ, Шишкань-Шишова КО, Кленіна ІА, Кушнарєва НМ, Ковальчук АВ, Прибила ОВ. Дослідження особливостей метаболічної активності кишкової мікробіоти та стану антиоксидантної системи в пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і пошук шляхів впливу на зниження кардіо-метаболічних ризиків. *Ендокринологія.* 2025;30(2):142-152. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.142.

Адреса для листування: Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна; katerina7337916@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Зінич Олеся Вадимівна, д-рка мед. наук, керівниця відділу вікової ендокринології та клінічної фармакології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України, ORCID: 0000-0002-0516-0148; Степанов Юрій Миронович, чл.-кор. НАМН України, д-р мед. наук, проф., директор ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», ORCID: 0000-0002-6721-2468; Шишкань-Шишова Катерина Олександрівна, д-рка філософії, молодша наукова співробітниця «ДУ Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМНУ», відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID:0000-0003-0939-5902; Кленіна Інна Анатоліївна, канд. біол. наук, завідувачка науково-дослідного сектора, ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», ORCID:0000-0002-5878-179X; Кушнарєва Наталія Миколаївна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця, ДУ «Інститут

Оригінальні дослідження

ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0002-5390-6784; Ковальчук Алла Володимирівна, канд. мед. наук, провідна наукова співробітниця, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID: 0000-0001-6591-1460; Прибила Ольга Володимирівна, д-рка філософії, молодша наукова співробітниця, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», відділ вікової ендокринології та клінічної фармакології, ORCID ID: 0000-0003-2212-1172.

Особистий внесок: Зинич О.В. – концепція та дизайн дослідження; Степанов Ю.М. – концепція дослідження, редагування статті; Шишкань-Шышова К.О. – збір даних, аналіз результатів, написання та редагування статті; Кленіна І.А. – збір даних, редагування статті; Кушнарєва Н.М. – збір даних, Ковальчук А.В. – збір даних, Прибила О.В. – збір даних.

Фінансування: дослідження проведено за підтримки Міністерства охорони здоров'я України, у рамках НДР «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій залежного ко-транспортєру глюкози-2 у хворих на цукровий діабет 2 типу у постковідному періоді» (№ 538, від 01.2022 р.) та згідно з договором про науково-дослідне співробітництво між ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України» від 03.05.2023 р.

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

Стаття: надійшла до редакції 09.04.2025 р.; перероблена 20.05.2025 р.; прийнята до друку 27.06.2025 р.; надрукована 30.06.2025 р.

For citation: Zynych OV, Stepanov YuM, Shyshkan-Shyshova KO, Klenina IA, Kushnarova NM, Kovalchuk AV, Prybyla OV. Study of the features of the metabolic activity of the intestinal microbiota and the state of the antioxidant system in patients with type 2 diabetes and the search for ways to influence the reduction of cardiometabolic risks. *Endokrynologia*. 2025;30(2):142-152. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.142.

Correspondence address: Shyshkan-Shyshova Kateryna Oleksandrivna; katerina7337916@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 69 Vyshgorodska St., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Zynych Olesia Vadymivna, MD, PhD, DMSc, Leading Researcher, Head of Department of Age En-

docrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-0516-0148; Stepanov Yurii Myronovych, Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, MD, Prof., Director, SI «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», ORCID: 0000-0002-6721-2468; Shyshkan-Shyshova Kateryna Oleksandrivna, MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0939-5902; Klenina Inna Anatoliivna, PhD, Head of the Research Sector, SI «Institute of Gastroenterology of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-5878-179X; Kushnarova Nataliia Mykolaivna, MD, PhD, Senior Researcher, Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine» ORCID: 0000-0002-5390-6784; Kovalchuk Alla Volodymyrivna, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-6591-1460; Prybyla Olha Volodymyrivna, MD, PhD, Junior Researcher of the Department of Age Endocrinology and Clinical Pharmacology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID ID: 0000-0003-2212-1172.

Personal contribution: Zynych O.V. – concept and design of the study; Stepanov Yu.M. – concept of the study, editing of the article; Shyshkan-Shyshova K.O. – data collection, analysis of results, writing and editing of the article; Klenina I.A. – data collection, editing of the article; Kushnarova N.M. – data collection, Kovalchuk A.V. – data collection, Prybyla O.V. – data collection.

Funding: the study was conducted with the support of the Ministry of Health of Ukraine, within the framework of the research project «To study the phenotypic hormonal and metabolic features of the use of incretin mimetics and inhibitors of sodium-dependent glucose co-transporter-2 in patients with type 2 diabetes mellitus in the post-COVID period» (No. 538, dated 01.2022) and in accordance with the agreement on scientific and research cooperation between the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» and the State Institution «Institute of Gastroenterology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» dated 03.05.2023.

Declaration of ethics: the authors declared the absence of conflicts of interest and financial obligations.

Article: received April 09, 2025; revised May 20, 2025; accepted June 27, 2025; published June 30, 2025.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.153

Вузлова патологія у членів Українсько-Американської тиреоїдної когорти: дескриптивний аналіз випадків, вперше виявлених на 2-4 циклах скринінгових обстежень

М.Д. Тронько,
Г.А. Замотаєва,
В.М. Шпак,
Г.М. Терехова,
О.В. Лапікура,
І.П. Пастер

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

Резюме. Виявлення вузлів щитоподібної залози (ЩЗ) стає дедалі частішим у клінічній практиці в усьому світі. Переважна більшість новоутворень є доброякісними, рак ЩЗ діагностується приблизно в 4,0-6,5% випадків. Фактори ризику раку і вузлової патології ЩЗ інтенсивно досліджуються. Вплив радіації є одним із найбільш доведених факторів ризику тиреоїдного раку. Даних щодо зв'язку між опроміненням у дитинстві та вузлами ЩЗ суттєво менше. В рамках спільного з Національним Інститутом раку (National Cancer Institute, США) «Наукового проєкту вивчення раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» була створена когорта з 13 243 осіб, що зазнали впливу опромінення у віці <18 років, яку ми спостерігаємо протягом 25 років. Під час першого скринінгу вузлові утворення ЩЗ були діагностовані в 366 осіб, що становило 2,8% від усіх обстежених. **Мета** цієї роботи: дескриптивний аналіз вузлів ЩЗ, вперше виявлених в учасників Проєкту на наступних (2-4) циклах скринінгу. **Матеріал і методи.** В аналіз включено результати 3 циклів скринінгу учасників Проєкту: 2-го (2001-2003 рр.), 3-го (2003-2005 рр.) і 4-го (2005-2008 рр.). Сформована група з 1109 осіб із вперше виявленими вузлами ЩЗ розміром ≥ 5 мм: 328 осіб (2-й цикл), 394 (3-й) і 387 (4-й). Вік суб'єктів на момент аварії на Чорнобильській атомній електростанції (ЧАЕС) становив 0-18 років, на момент виявлення вузлової патології – 15-38 років. Виконано аналіз демографічних даних, а також результатів ультразвукографії (кількість і розмір вузлів) та лабораторного визначення вмісту тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину (FT₄), тиреоглобуліну (ТГ), антитіл до тиреопероксидази (АТПО) та антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ). **Результати.** Дві третини осіб із вузлами ЩЗ були жіночої статі. Розподіл групи за віком на момент аварії на ЧАЕС виявився таким: ≤ 4 років – 27,9%, 5-9 років – 25,2%, 10-14 років – 37,0%, ≥ 15 років – 9,9%; за дозою опромінення (Гр): <0,3 – 58,6%, 0,3-1,0 – 21,6% і >1,0 – 19,8%. Вперше виявлені вузли переважно були солітарними (74,7%) і мали невеликий (5-9 мм)

Оригінальні дослідження

розмір (73,0%). Майже у всіх осіб (більш ніж 90%) функціональні показники ЩЗ на момент виявлення вузла були в межах референтних значень. Показники захворюваності на вузловий зоб серед учасників Проєкту за результатами 2-4 циклів скринінгу (2001-2008 роки) становили 12,7-17,8 випадку на 1000 людино-років, що у 20-30 разів перевищує дані для населення України в цілому у відповідний період. При цьому, показники захворюваності в кожному наступному циклі скринінгу були вище за розрахунки за попередній період. **Висновок.** Суттєве збільшення кількості одиничних вузлів невеликого розміру серед вперше виявлених вузлових утворень в учасників Проєкту на 2-4 циклах скринінгу, вочевидь, є наслідком частого скринінгу (кожні 2-3 роки) і свідчить про його ефективність. Високі показники захворюваності на вузловий зоб серед учасників Проєкту можуть бути пов'язані з ефектом регулярного скринінгу, легким та помірним йододефіцитом у північних регіонах України, а також радіаційним впливом внаслідок аварії на ЧАЕС. З огляду на зростаючий тренд захворюваності на вузловий зоб серед осіб із фактором опромінення в дитячому віці в анамнезі збереження когорти Проєкту і подальше її спостереження є виключно важливим.

Ключові слова: Українсько-Американське когортне дослідження, щитоподібна залоза, вперше виявлені вузли.

Виявлення вузлів ЩЗ стає дедалі частішим у клінічній практиці в усьому світі. Ця тенденція значною мірою зумовлена збільшенням доступності та кількості діагностичних досліджень ЩЗ, широким використанням сучасних методів візуалізації та виявленням вузлів невеликого розміру [1, 2].

Поширеність вузлового зоба в Україні також збільшується: із 385,2 випадку на 100 тисяч населення у 2006 році до 891,5 випадку на 100 тисяч населення у 2017 році [3, 4]. Щорічно в Україні виконується приблизно 10-12 тисяч оперативних втручань на ЩЗ, 80% із них – з приводу вузлового зоба.

Поширеність вузлів ЩЗ залежить від вікового та статевого складу оцінюваної популяції. Ризик виникнення вузлових утворень вищий зі збільшенням віку, для жіночої статі, за дефіциту йоду і заліза та опромінення щитоподібної залози в анамнезі. Метод скринінгу також суттєво впливає на кількість діагностованих утворень: від 2% до 6% при пальпації, від 19% до 35% при ультразвуковому дослідженні та до 65% за загальними даними автопсії [5, 6].

Хоча понад 90% новоутворень є доброякісними й без клінічних проявів [7], вузли ЩЗ мають клінічне значення, оскільки можуть представляти тиреоїдний рак приблизно в 4,0-6,5% випадків [8].

Фактори ризику раку і вузлової патології ЩЗ інтенсивно досліджуються. Вплив радіації є одним із найбільш доведених факторів ризику тиреоїдного раку [9]. Об'єднаний аналіз результатів 12 досліджень осіб, які зазнали впливу медичного опромінення або атомного бомбардування у віці <20 років, показав значуще зростання надлишкових відносних радіаційних ризиків раку ЩЗ на 1 Грей опромінення

(ERR/Gy). Розрахунки не виявили залежності надлишкового ризику від статі, проте ризик зростав зі зменшенням віку особи на момент опромінення. Дослідження показали, що оцінка ERR/Гр залишалася підвищеною протягом усього періоду спостереження, зокрема через 50 і більше років [10].

Оцінки відносного ризику виникнення раку ЩЗ при внутрішньому опроміненні радіоїодом статистично кореспондуються з результатами, отриманими для зовнішнього опромінення дітей. Так, дослідження осіб, які зазнали впливу радіоактивного ^{131}I в дитинстві внаслідок аварії на Чорнобильській атомній електростанції в 1986 році, показали приблизно лінійний зв'язок «доза-відповідь» між дозою ^{131}I та частотою виникнення раку ЩЗ зі статистично значущим ERR/Гр [11, 12].

Даних щодо зв'язку між впливом опромінення в дитинстві та частотою виникнення вузлів ЩЗ суттєво менше. Дослідження, проведене через 62-66 років після атомного бомбардування Японії, виявило дозозалежний вплив радіаційного фактора на поширеність вузлів ЩЗ в осіб, які зазнали опромінення в дитячому віці [13]. Перехресне дослідження (cross-sectional study) дози опромінення та вузлів ЩЗ, діагностованих під час скринінгу в членів Української та Білоруської тиреоїдних когорт, виявило підвищений ризик виникнення неопластичних вузлів ЩЗ в осіб, які зазнали впливу ^{131}I [14, 15].

Для оцінки ризику захворювань ЩЗ у групі дітей та підлітків, які зазнали опромінення в найбільш забруднених внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС районах України, Національний інститут раку США (National Cancer Institute, США) у співпраці з Міністерством охорони здоров'я України ініціював українсько-

американське дослідження «Науковий проєкт вивчення раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС», де головним виконавцем з української сторони був визначений «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України» [16, 17].

Раніше ми показали, що за результатами першого циклу скринінгу найчастішою тиреоїдною патологією серед членів українсько-американського дослідження були дифузний нетоксичний зоб, автоімунний тиреоїдит і нетоксичний вузловий зоб [18]. Вогнищеві утворення ЩЗ були виявлені в 366 осіб, що становило 2,8% від усіх обстежених [19].

Мета роботи – описовий аналіз вузлів ЩЗ, вперше виявлених на 2-4-му циклах скринінгових обстежень, у членів Українсько-Американської тиреоїдної когорти, які зазнали опромінення радіоїодом у дитячому та підлітковому віці.

Матеріал і методи

Когорта Проєкту була сформована протягом першого циклу скринінгу в 1998-2000 рр. В аналіз включено результати 3 циклів скринінгу: 2-й – 2001-2003 роки, 3-й – 2003-2005 роки і 4-й – 2005-2008 роки.

Процедура обстеження учасників Проєкту детально описана в попередніх публікаціях [20, 21].

Обстеження проводилось стаціонарною бригадою на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» та виїзними бригадами його співробітників за місцем проживання (у лікарнях, поліклініках, амбулаторіях або на фельдшерсько-акушерських пунктах).

Обстеження учасників Проєкту передбачало огляд лікаря-ендокринолога, УЗД і лабораторні дослідження.

Критерії включення в аналіз:

- вік на момент аварії на ЧАЕС (на 26.04.1986 року) від 0 до 18 років;
- відсутність вузлової патології ЩЗ на першому циклі скринінгу;
- наявність одного або більше вузлового утворення розміром ≥ 5 мм, виявленого на 2-4 циклах скринінгу;
- заповнена згідно з протоколом Проєкту форма УЗД з описом характеристик утворення

(лінійні розміри, форма, контур, ехоструктура та ехогенність).

Критерії виключення:

- операція на ЩЗ в анамнезі.

До початку першого скринінгу кожному учаснику Проєкту детально пояснили мету та завдання Проєкту, а також процедуру скринінгу. Також усі повнолітні особи (або батьки учасників Проєкту, які на момент першого скринінгу не досягли 16-річного віку) дали письмову інформовану згоду на участь у медичному обстеженні за Проєктом.

Виконання спільного Українсько-Американського тиреоїдного проєкту отримало схвалення Етичного комітету Національного інституту раку США (Ethical Committee of National Cancer Institute, USA) і Комісії з питань етики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

При проведенні статистичного аналізу використовували відповідні пакети програм. Для оцінки адекватного методу статистичного аналізу в кожному випадку порівняння рядів даних використовували критерій Шапіро-Уїлка. Якщо розподіл даних не відрізнявся від нормального, використовували двобічний критерій *t*-Стюдента та порівнювали середні арифметичні. Якщо в одному чи обох рядах розподіл даних відрізнявся від нормального, використовували *W*-критерій Вілкоксона. Для представлення результатів вимірювання кількісних показників розраховували їхнє середнє значення \pm стандартну похибку ($M \pm m$), медіану з квантилями ($Me [Q1; Q3]$), критерій розподілу Пірсона (χ^2), мінімальне та максимальне значення, а також 95% довірчий інтервал для медіани. В усіх випадках вірогідними вважали відмінності при рівні $p < 0,05$.

Результати

Під час 2-4-го циклів скринінгу учасників Проєкту вузлові утворення ЩЗ було виявлено в 1109 осіб. Ці особи становили групу спостереження, основні характеристики якої наведені в **табл. 1**.

Дві третини учасників Проєкту з вузлами ЩЗ були особами жіночої статі, а найбільш численними були підгрупи у віці 10-14 років на момент аварії на ЧАЕС і 26-30 років на момент виявлення вузла, а також особи з дозою опромінення ЩЗ $< 0,3$ Гр (табл. 1). Більше ніж по-

Оригінальні дослідження

Таблиця 1. Загальна характеристика учасників Проєкту з вперше виявленим вузловим зобом**Table 1.** General characteristics of Project participants with newly diagnosed nodular goiter

Показники Indicators	Кількість (%) Number (%)	Показники Indicators	Кількість (%) Number (%)
Кількість осіб, n Number of persons, n	1109	31-35	247 (22,3%)
Стать Sex		36-38	17 (1,5%)
Чоловіча Male	358 (32,3%)	M±m (n)	26,25±0,15 (1109)
Жіноча Female	751 (67,7%)	Me [Q1; Q3]	27 [22; 30]
Вік на момент аварії на ЧАЕС, роки Age at the time of the Chernobyl accident, years		Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	15; 38
Діапазон Range	0-18	95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	26,00-27,00
≤4	309 (27,9%)	Місце проживання на момент аварії на ЧАЕС Residential areas at the time of Chernobyl accident	
5-9	280 (25,2%)	Житомирська область Zhytomyr oblast	329 (29,7%)
10-14	410 (37,0%)	Київська область Kyiv oblast	167 (15,0%)
≥15	110 (9,9%)	Чернігівська область Chernihiv oblast	613 (55,3%)
M±m (n)	8,36±0,15 (1109)	Тип місця проживання на момент аварії на ЧАЕС Type of residential areas at the time of Chernobyl accident	
Me [Q1; Q3]	9 [4; 12]	сільський rural	754 (68,0%)
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	0; 18	міський urban	355 (32,0%)
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	8,00-9,00	Доза опромінення ЩЗ, Гр Thyroid radiation dose, Gy	
Вік на момент виявлення вузла, роки Age at the time of node detection, years		<0,3	650 (58,6%)
Діапазон Range	15-38	0,3-1,0	239 (21,6%)
15-20	188 (17,0%)	>1,0	220 (19,8%)
21-25	286 (25,8%)		
26-30	371 (33,4%)		

ловина обстежених проживали в Чернігівській області та дві третини були жителями сільської місцевості.

Аналіз захворюваності на вузловий зоб серед учасників Проєкту показав поступове зростання цього показника протягом періоду спостереження (табл. 2). Так, захворюваність на вузловий зоб за результатами 3-го циклу скринінгу перевищувала відповідний показник на попередньому циклі на 19%, за результатами 4-го циклу – на 18%. Загалом, майже за 8 років спостереження захворюваність на вузловий зоб серед учасників Проєкту зростає в 1,4 раза.

На 2-4 циклах скринінгу спостерігалось збільшення як абсолютної, так і відносної (до загального числа учасників Проєкту, які пройшли відповідний цикл обстеження) кількості осіб із

вперше виявленим вузлом ЩЗ (табл. 3).

Найбільшу групу становили особи, в яких виявили одиничний вузол ЩЗ: на другому циклі – 81,7%, на третьому циклі – 71,1% і на четвертому циклі – 72,4%.

Спостерігали значне збільшення відсотка осіб із вузлами ЩЗ невеликого розміру (5-9 мм): 61,6% на 2-му циклі, 71,3% на 3-му циклі та 84,5% на 4-му циклі (табл. 3). Водночас кількість учасників Проєкту з максимальним розміром вузла (30-49 мм) була вкрай незначна.

Відповідно до протоколу Проєкту були виконані комплексні дослідження рівнів ТТГ, ВТ₄, АТПО, АТТГ і ТГ (табл. 4).

Впродовж трьох циклів скринінгу нормальний рівень ТТГ спостерігали в переважній (92,3-95,9%) кількості обстежених (табл. 4).

Таблиця 2. Захворюваність на вузловий зоб серед учасників Проєкту за циклами скринінгу**Table 2.** Incidence of nodular goiter among Project participants by screening cycles

Показники Indicators	Цикли скринінгу Screening cycles		
	2	3	4
Кількість обстежених осіб, n Number of surveyed persons, n	12419	11744	10186
Кількість осіб із вперше виявленими вузлами ЩЗ, n Number of persons with newly detected thyroid nodes, n	328	394	387
Частка осіб із вперше виявленими вузлами ЩЗ, випадків на 1000 обстежених осіб Share of persons with newly detected thyroid nodes, cases per 1000 examined persons	26,4	33,5	38,0
Середня тривалість між попереднім і поточним обстеженнями, дні Average duration between previous and current examinations, days	760	808	779
Захворюваність, випадків на 1000 людино-років Incidence, cases per 1000 person-year	12,7	15,1	17,8
Критерій Пірсона χ^2 The Pearson criterion χ^2			p=0,007 (2-3-4) p=0,002 (2-4)

Таблиця 3. Розподіл учасників Проєкту з вперше виявленим вузловим зобом ЩЗ за циклами скринінгу**Table 3.** Distribution of Project participants with newly detected nodular thyroid goiter by screening cycles

Показники Indicators	Цикли скринінгу Screening cycles		
	2	3	4
Кількість обстежених осіб, n Number of surveyed persons, n	12419	11744	10186
Кількість осіб із вперше виявленими вузлами, n Number of persons with newly detected nodes, n	328	394	387
Кількість вузлів у однієї особи, n* Number of nodes in one person, n*			
1	268	280	280
2	39	63	76
3	10	19	19
4	11	32	12
M \pm m (n)	1,28 \pm 0,04 (328)	1,50 \pm 0,05 (394)	1,39 \pm 0,04 (387)
Me [Q1; Q3]	1 [1; 1]	1 [1; 2]	1 [1; 2]
P		p<0,001 (2-3)	p=0,005 (2-4)
Критерій Пірсона χ^2 The Pearson criterion χ^2		p=0,005 (2-3)	p<0,001 (2-3-4) p=0,017 (2-4) p=0,017 (3-4)
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	1; 4	1; 4	1; 4
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	1,00-1,00	1,00-1,00	1,00-1,00
Розміри найбільших вузлів, мм* Size of the largest nodes, mm*			
5-9	202	281	327
10-19	114	100	56
20-29	11	11	2
30-39	1	1	2
40-49	-	1	-
M \pm m (n)	9,35 \pm 0,23 (328)	8,77 \pm 0,22 (394)	7,75 \pm 0,17 (387)
Me [Q1; Q3]	8 [6; 11]	7 [6; 10]	7 [6; 9]

Оригінальні дослідження

Продовження таблиці 3

Показники Indicators	Цикли скринінгу Screening cycles		
	2	3	4
P		p=0,008 (2-3)	p<0,001 (2-4) p<0,001 (3-4)
Критерій Пірсона χ^2 The Pearson criterion χ^2		p=0,045 (2-3)	p<0,001 (2-3-4) p<0,001 (2-4) p<0,001 (3-4)
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	5; 33	5; 47	5; 31
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	8,00-9,00	7,00-8,00	7,00-7,00

Примітка. Показники розраховані для 1-4 вузлових утворень, які повністю описані у «Формі ультразвукового дослідження»

Note. The indicators are calculated for 1-4 nodules, which are fully described in the «Ultrasound Examination Form»

Таблиця 4. Розподіл учасників Проєкту з вперше виявленим вузловим зобом ЩЗ за гормональними показниками та циклами скринінгу

Table 4. Distribution of Project participants with newly detected nodular thyroid goiter by hormonal parameters and screening cycles

Показники Indicators	Цикли скринінгу Screening cycles		
	2	3	4
Кількість обстежених осіб, n Number of surveyed persons, n	12419	11744	10186
Кількість осіб із вперше виявленими вузлами, n Number of persons with newly detected nodes, n	328	394	387
Рівень ТТГ, мМОд/л Thyroid stimulating hormone level, mIU/L			
0,01-0,29	19	5	17
0,3-4,0 [†]	302	378	362
4,1-10,0	6	10	7
>10	0	1	1
дані відсутні ND	1	0	0
M±m (n)	1,39±0,05 (327)	1,57±0,06 (394)	1,46±0,06 (387)
Me [Q1; Q3]	1,20 [0,80; 1,80]	1,30 [0,90; 1,80]	1,20 [0,80; 1,80]
P		p=0,011 (2-3)	
Критерій Пірсона χ^2 The Pearson criterion χ^2		p=0,006 (2-3)	
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	0,01; 6,60	0,10; 18,90	0,01; 15,20
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	1,10-1,30	1,20-1,40	1,10-1,30
Рівень ВТ ₄ , пмоль/л Free thyroxine level, pmol/L			
<10	1	0	0
10-25 [†]	20	16	25
>25	4	0	0
дані відсутні ND	303	378	362
M±m (n)	18,43±1,39 (25)	16,24±0,57 (16)	18,32±0,45 (25)
Me [Q1; Q3]	16,80 [13,80; 21,00]	16,45 [14,55; 18,10]	18,00 [16,80; 20,20]
P			p=0,016 (3-4)

Продовження таблиці 4

Показники Indicators	Цикли скринінгу Screening cycles		
	2	3	4
Критерій Пірсона χ^2 The Pearson criterion χ^2			
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	8,80; 40,10	12,70; 20,30	13,30; 23,20
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	14,10-19,60	14,40-18,10	16,90-20,00
Рівень АТПО, МОд/мл Thyroid peroxidase autoantibodies level, IU/mL			
<60 [†]	298	353	336
60-120	7	14	10
121-500	8	6	10
501-1000	3	2	7
>1000	11	19	24
дані відсутні ND	1	0	0
M±m (n)	158,52±40,65 (327)	195,33±43,39 (394)	219,62±42,23 (387)
Me [Q1; Q3]	21,00 [11,00; 32,50]	17,10 [8,00; 33,30]	21,50 [12,10; 35,30]
P			p=0,006 (3-4)
Критерій Пірсона χ^2 The Pearson criterion χ^2			
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	0,00; 6513,00	0,00; 7273,50	0,00; 9186,40
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	19,00-23,00	16,00-20,20	19,80-23,70
Рівень АТТГ, МОд/мл Anti-thyroglobulin autoantibodies level, IU/mL			
<60 [†]	294	366	145
60-180	24	21	17
181-1000	9	2	4
>1000	0	3	0
дані відсутні ND	1	2	221
M±m (n)	33,53±2,69 (327)	33,67±7,52 (392)	31,97±4,40 (166)
Me [Q1; Q3]	21,00 [12,00; 34,00]	15,80 [6,08; 26,00]	17,45 [7,58; 29,63]
P		p<0,001 (2-3)	
Критерій Пірсона χ^2 The Pearson criterion χ^2		p=0,021 (2-3)	p=0,027 (2-3-4)
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	0,00; 386,00	0,00; 2001,00	0,00; 508,80
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	19,00-24,00	13,40-17,40	13,40-20,60
Рівень ТГ, нг/мл Thyroglobulin level, ng/mL			
<2	6	14	-
2-70 [†]	296	298	-
>70	14	6	-
дані відсутні ND	12	76	387
M±m (n)	27,37±2,78 (316)	17,99±0,92 (318)	-

Показники Indicators	Цикли скринінгу Screening cycles		
	2	3	4
Me [Q1; Q3]	17,00 [8,10; 30,45]	14,05 [7,10; 24,37]	-
P		p=0,002 (2-3)	-
Критерій Пірсона χ^2 The Pearson criterion χ^2		p=0,041 (2-3)	
Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum value	0,20; 721,70	0,20; 120,00	-
95% довірчий інтервал Me 95% confidence interval Me	14,70-18,70	12,30-15,70	-

Примітка. † – референтні значення.

Note. † – reference values.

Рівень ВТ₄ визначали тільки в тих обстежених, у кого виявили аномальні значення ТТГ, і у 80-100% із них він був у межах норми (табл. 4).

Нормальний рівень АТПО був зареєстрований у 86,8-91,1% обстежених; у деяких осіб показники були підвищеними, але значення >1000 МОд/мл спостерігалися лише в 3,4-6,2% осіб (табл. 4).

Майже така ж сама картина (нормальний показник у 87,3-93,4% осіб) спостерігалася за результатами визначення рівня АТТГ (табл. 4).

При аналізі рівня ТГ на другому і третьому циклах скринінгу референтні значення були зареєстровані в 93,7% осіб (табл. 4).

Обговорення

У нашому дослідженні 2/3 всіх учасників Проєкту з вперше виявленим вузловим зобом становили учасники жіночої статі, що узгоджується з даними інших спостережень про вищу частоту цієї патології серед жінок [22, 23]. Такий висновок є коректним, оскільки на першому циклі скринінгу розподіл за статтю всіх учасників Проєкту був майже рівний (50,8% жінок і 49,2% чоловіків) [21].

Водночас розподіл за дозою опромінення ЩЗ, місцем і типом місця проживання на момент аварії на ЧАЕС серед учасників Проєкту з вперше виявленою вузловою патологією не настільки виразно відрізняється від розподілу за цими показниками серед всіх учасників Проєкту на першому циклі скринінгу та потребує додаткового аналізу, що не було метою нашого дослідження.

Попри те, що абсолютна кількість обстежених учасників Проєкту на кожному циклі скринінгу помірно зменшувалася, ми спостерігали поступове зростання відсотка осіб із вперше виявленими вузлами ЩЗ у процесі спостереження (табл. 2). Значною мірою це відбувалося через зростання відсотка осіб із вузлами невеликого розміру (5-9 мм).

Показники захворюваності на вузловий зоб серед учасників Проєкту суттєво перевищували офіційні дані Міністерства охорони здоров'я України, згідно з якими у 2005 році захворюваність на цю патологію в Україні становила 55,3 зареєстрованих хворих протягом року на 100 тисяч населення [24]. В областях проживання учасників Проєкту цей показник був дещо вищим: у Житомирській – 73,8, у Київській – 85,0 і в Чернігівській – 81,2.

Вищі показники захворюваності на вузловий зоб серед учасників Проєкту порівняно з офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України за відповідний період спостереження пов'язані з особливостями виконання Проєкту, характерними для будь-яких масових скринінгових обстежень, а саме: активним медичним моніторингом усіх учасників Проєкту незалежно від наявних скарг відповідного характеру, вищою кваліфікацією медичного персоналу, кращим медичним і технічним забезпеченням, більшим переліком діагностичних процедур [18, 25]. Ця різниця може бути пов'язана також із різними критеріями діагностики серед учасників Проєкту і населення України.

Також певне значення може мати йододефіцит, оскільки Україна загалом є регіоном з легким та помірним дефіцитом йоду [26]. Так, медіана концентрації йоду в сечі в учасників Проєкту становила 41,7 г/л (95% довірчий інтервал

40,4-42,5 г/л) на першому циклі та 47,5 г/л (95% довірчий інтервал 46,5-48,9 г/л) на другому. Ці цикли скринінгу припали на періоди до та після початку державної програми щодо підвищення достатності йоду, але показник залишався в межах діапазону легкого та помірного дефіциту йоду, визначеного Всесвітньою організацією охорони здоров'я. В обох періодах було виявлено, що рівень йоду в сечі варіювався залежно від місця проживання та був нижчим у сільській місцевості порівняно з міською.

Водночас певну роль може відігравати радіаційний фактор, вивчення якого є метою нашого Проєкту [16]. Показано, що вплив ^{131}I в дитячому віці пов'язаний із підвищеним ризиком виявлення вузлів ЩЗ через 12-14 років після опромінення, а ризик виникнення неопластичних вузлів вищий, ніж для неопластичних [15]. Відповідний аналіз виявлених вузлів ЩЗ може визначити залежність «доза-ефект» та надати розуміння їхньої етіології.

Висока частка осіб, в яких виявили одиничний вузол ЩЗ (71,1-81,7%), і висока частка осіб із розміром вузла 5-9 мм (61,6-84,5%) свідчать про доцільність проведення регулярних скринінгових обстежень. Раніше ми показали, що при спостереженні протягом 17 років серед переважної більшості учасників Проєкту з цитологічно підтвердженим одновузловим зобом спостерігалася його трансформація в багатовузловий [27].

Оскільки в переважній більшості учасників Проєкту з вперше виявленими вузлами ЩЗ лабораторні показники ТТГ (92,3-95,9%), ВТ_4 (80,0-100,0%), АТПО (86,8-91,1), АТТГ (87,3-93,4%) і ТГ (93,7%) були в межах референтних значень, вони мають використовуватися строго за клінічними показами.

Таким чином, проведений нами аналіз вузлів ЩЗ, вперше діагностованих на 2-4 циклах скринінгу в учасників Українсько-Американської тиреоїдної когорти, виявив суттєве збільшення кількості одиничних вузлів невеликого розміру, що, вочевидь, є наслідком частого скринінгу (кожні 2-3 роки) і свідчить про його ефективність. Високі показники захворюваності на вузловий зоб серед учасників Проєкту, можуть бути пов'язані з ефектом регулярного скринінгу, легким та помірним йододефіцитом в північних регіонах України, а також радіаційним впливом внаслідок аварії на ЧАЕС. З огляду на зростаючий тренд захворюваності на вузловий зоб, який

спостерігається через 15-22 роки після дії радіації, збереження когорти Проєкту і подальше її спостереження є виключно важливим.

Висновки

1. Близько 2/3 усіх осіб із вперше виявленим вузловим зобом становили учасники Проєкту жіночої статі, що узгоджується з даними інших досліджень про вищу частоту цієї патології серед жінок.
2. Лабораторні показники рівнів тиреотропного гормону, вільного тироксину, тиреоглобуліну, антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну свідчать про еутиреоїдний стан у більш як 90% учасників Проєкту з вперше виявленим вузловим зобом.
3. Показники захворюваності на вузловий зоб серед учасників Проєкту за результатами 2-4 циклів скринінгу (2001-2008 роки) становили 12,7-17,8 випадку на 1000 людино-років, демонструючи зростаючий тренд із кожним наступним циклом. Такі показники захворюваності в десятки разів перевищували офіційні дані Міністерства охорони здоров'я України з показником в цілому по Україні 0,55-0,60 вперше зареєстрованих хворих на 1000 населення у 2005 році.
4. Частка одиничних вузлів мінімального розміру (5-9 мм) серед учасників Проєкту з вузловою патологією становить майже три чверті та свідчить про доцільність проведення регулярних скринінгових обстежень.

Список використаної літератури

1. Veiga LH, Lubin JH, Anderson H, de Vathaire F, Tucker M, Bhatti P, et al. A pooled analysis of thyroid cancer incidence following radiotherapy for childhood cancer. *Radiat Res.* 2012 Oct;178(4):365-76. doi: 10.1667/rr2889.1.
2. Elbalka SS, Metwally IH, Shetiwy M, Awany S, Hamdy O, Kotb SZ, et al. Prevalence and predictors of thyroid cancer among thyroid nodules: a retrospective cohort study of 1,000 patients. *Ann R Coll Surg Engl.* 2021 Oct;103(9):683-9. doi: 10.1308/rcsann.2021.0057.
3. Скрипник НВ, Марусин ОВ. Динаміка захворюваності й поширеності вузлових утворень щитоподібної залози за десятирічний період (2006-2016 рр.) в Україні та на Прикарпатті. *Практикуючий лікар.* 2017;6(2):26-9 (Skrypnuk N, Marusyn O. Dynamics of incidence and prevalence of thyroid gland nodules in Ukraine and in the Carpathian region for the ten years (2006-2016). *The Practitioner.* 2017;6(2):26-9. Ukrainian).
4. Чукур ОО. Динаміка захворюваності й поширеності патології щитоподібної залози серед дорослого населення України. *Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* 2018;(4):19-25 (Chukur OO. Dynamics of morbidity and expansion of pathology of the thyroid gland among adult population of Ukraine. *Bulletin of Social Hygiene and Health*

Оригінальні дослідження

- Protection Organization of Ukraine. 2018;(4):19-25. Ukrainian). doi: 10.11603/1681-2786.2018.4.10020.
5. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician*. 2003 Feb 1;67(3):559-66.
 6. Dean DS, Gharib H. Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2008 Dec;22(6):901-11. doi: 10.1016/j.beem.2008.09.019.
 7. Durante C, Costante G, Lucisano G, Bruno R, Meringolo D, Paciaroni A, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015 Mar 3;313(9):926-35. doi: 10.1001/jama.2015.0956.
 8. Popoveniuc G, Jonklaas J. Thyroid nodules. *Med Clin North Am*. 2012 Mar;96(2):329-49. doi: 10.1016/j.mcna.2012.02.002.
 9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
 10. Veiga LH, Holmberg E, Anderson H, Pottner L, Sadetzki S, Adams MJ, et al. Thyroid Cancer after Childhood Exposure to External Radiation: An Updated Pooled Analysis of 12 Studies. *Radiat Res*. 2016 May;185(5):473-84. doi: 10.1667/RR14213.1.
 11. Brenner AV, Tronko MD, Hatch M, Bogdanova TI, Oliynik VA, Lubin JH, et al. I-131 dose response for incident thyroid cancers in Ukraine related to the Chernobyl accident. *Environ Health Perspect*. 2011 Jul;119(7):933-9. doi: 10.1289/ehp.1002674.
 12. Zablotska LB, Ron E, Rozhko AV, Hatch M, Polyanskaya ON, Brenner AV, et al. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chernobyl accident. *Br J Cancer*. 2011 Jan 4;104(1):181-7. doi: 10.1038/sj.bjc.6605967.
 13. Imaizumi M, Ohishi W, Nakashima E, Sera N, Neriishi K, Yamada M, et al. Association of radiation dose with prevalence of thyroid nodules among atomic bomb survivors exposed in childhood (2007-2011). *JAMA Intern Med*. 2015 Feb;175(2):228-36. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.6692.
 14. Cahoon EK, Nadyrov EA, Polyanskaya ON, Yauseyenko VV, Veyalkin IV, Yeudachkova TI, et al. Risk of thyroid nodules in residents of Belarus exposed to Chernobyl fallout as children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jul 1;102(7):2207-17. doi: 10.1210/jc.2016-3842.
 15. Cahoon EK, Grimm E, Mabuchi K, Mai JZ, Zhang R, Drozdovitch V, et al. Prevalence of thyroid nodules in residents of Ukraine exposed as children or adolescents to iodine-131 from the Chernobyl accident. *Thyroid*. 2024 Jul;34(7):890-8. doi: 10.1089/thy.2023.0654.
 16. Stezhko VA, Buglova EE, Danilova LI, Drozd VM, Krysenko NA, Lesnikova NR, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the Chernobyl accident: objectives, design and methods. *Radiat Res*. 2004 Apr;161(4):481-92. doi: 10.1667/3148.
 17. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, Bouville AC, Epstein OV, Brill AB, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases after the chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Jul 5;98(13):897-903. doi: 10.1093/jnci/djj244.
 18. Тронько МД, Пастер ІІ, Олійник ВА, Шпак ВМ, Терещенко ВП, Замотаєва ГА, та ін. Спільний науковий українсько-американський тиреоїдний проєкт. ІІІ. Клініко-епідеміологічна характеристика результатів першого скринінгового обстеження учасників проєкту. *Ендокринологія*. 2010;15(1):4-19 (Tronko MD, Pasteur IP, Oliynuk VA, Shpak VM, Tereshchenko VP, Zamotayeva GA, et al. Joint scientific Ukraine-USA Thyroid Project. III. Clinical and epidemiological characteristics of the results of first screening examination of study subjects. *Endokrynologia*. 2010;15(1):4-19. Ukrainian).
 19. Терехова ГМ, Страфун ЛС, Пастер ІІ, Замотаєва ГА, Тронько МД. Динамічне спостереження вузлового зоба в членів Українсько-Американської тиреоїдної когорти: аналіз результатів 6 циклів стандартизованого скринінгу. *Ендокринологія*. 2023;28(1):51-66 (Terekhova NM, Strafun LS, Pasteur IP, Zamotayeva NA, Tronko MD. Dynamic monitoring of nodular goiter in members of the Ukrainian-American thyroid cohort: analysis of the results of 6 cycles of standardized screening. *Endokrynologia*. 2023;28(1):51-66. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.51.
 20. Тронько МД, Терещенко ВП, Пастер ІІ, Дерев'янка АА, Чайковська ЛВ, Шпак ВМ, та інші. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проєкт. І. Епідеміологічна характеристика процедури формування когорти та запрошення учасників проєкту на перше скринінгове обстеження. *Междунар Журн Радиацион Мед*. 2005;7(1-4):116-35 (Tronko MD, Tereshchenko VP, Pasteur IP, Derevyanko AA, Chaikovska LV, Shpak VM, et al. Joint scientific Ukraine-USA thyroid project. I. Epidemiological characteristic of the procedure of cohort formation and invitation of study subjects to the first screening examination. *Int J Radiat Med*. 2005;7(1-4):116-35. Ukrainian).
 21. Тронько МД, Терещенко ВП, Пастер ІІ, Шпак ВМ, Дерев'янка ГА, Чайковська ЛВ, та інші. Спільний науковий Українсько-Американський тиреоїдний Проєкт. ІІ. Епідеміологічна характеристика процедури першого скринінгового обстеження учасників проєкту. *Ендокринологія*. 2009;14(2):166-87 (Tronko MD, Tereshchenko VP, Pasteur IP, Shpak VM, Derevyanko AA, Chaikovska LV, et al. The joint scientific Ukraine-USA thyroid project. II. Epidemiological characteristic of the procedure of first screening examination of study subjects. *Endokrynologia*. 2009;14(2):166-87. Ukrainian).
 22. Acosta GJ, Singh Ospina N, Brito JP. Epidemiologic changes in thyroid disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2024 Oct 1;31(5):184-190. doi: 10.1097/MED.0000000000000877.
 23. Grani G, Sponziello M, Filetti S, Durante C. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Nat Rev Endocrinol*. 2024 Dec; 20(12):715-28. doi: 10.1038/s41574-024-01025-4.
 24. Академія медичних наук України; Міністерство охорони здоров'я; Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України. Основні показники діяльності ендокринологічної служби України за 2005 рік. Київ, 2006. 33 с. (Academy of Medical Sciences of Ukraine; Ministry of Health; V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the Academy of Medical Sciences of Ukraine. Main indicators of the activity of the endocrinological service of Ukraine for 2005. Kyiv, 2006. 33 p. Ukrainian).
 25. International Agency for Research on Cancer. Thyroid health monitoring after nuclear accidents. IARC technical publication No. 46. Switzerland, Geneva: WHO Press; 2018. 128 p. [cited 2025 Apr 20]. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Technical-Publications/Thyroid-Health-Monitoring-After-Nuclear-Accidents-2018>.
 26. Tronko M, Kravchenko V, Fink D, Hatch M, Turchin V, McConnell R, et al. Iodine excretion in regions of Ukraine affected by the Chernobyl accident: experience of the Ukrainian-American cohort study of thyroid cancer and other thyroid diseases. *Thyroid*. 2005 Nov;15(11):1291-7. doi: 10.1089/thy.2005.15.1291.
 27. Тронько МД, Страфун ЛС, Терехова ГМ, Замотаєва ГА, Пастер ІІ. Цитологічно підтверджений вузловий зоб у членів Українсько-Американського когортного дослідження: описативний аналіз результатів обстеження за 1998-2015 роки. *Ендокринологія*. 2022;27(1):5-20 (Tronko MD, Strafun LS, Terekhova NM, Zamotayeva NA, Pasteur IP. Cytologically confirmed node goiter in members of the Ukrainian-American cohort research: descriptive analysis of survey results for 1998-2015. *Endokrynologia*. 2022;27(1):5-20. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-1.5.

Список скорочень

АТПО – антитіла до тиреопероксидази

АТТГ – антитіла до тиреоглобуліну

ВТ₄ – вільний тироксин

Проєкт – Українсько-Американський проєкт «Науковий проєкт дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС»

ТГ – тиреоглобулін

ТТГ – тиреотропний гормон
УЗД – ультразвукова діагностика
ЧАЕС – Чорнобильська атомна електростанція
ЩЗ – щитоподібна залоза

Nodulous pathology in members of the Ukrainian-American Thyroid Cohort: a descriptive analysis of cases first detected in 2-4 screening cycles

M.D. Tronko, H.A. Zamotayeva, V.M. Shpak, H.M. Terekhova, O.V. Lapikura, I.P. Pasteur

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

Abstract. The detection of thyroid nodules is becoming increasingly common in clinical practice worldwide. The vast majority of neoplasms are benign; thyroid cancer is diagnosed in approximately 4.0-6.5% of cases. Risk factors for thyroid cancer and nodular pathology are under intense study. Radiation exposure is one of the most well-documented risk factors for thyroid cancer. There is much less evidence for a link between childhood radiation exposure and thyroid nodules. As part of the «Scientific Project to Study Cancer and Other Thyroid Diseases in Ukraine as a Result of the Chernobyl Accident» jointly with the National Cancer Institute (USA), a cohort of 13,243 individuals exposed to radiation at the age of <18 years was created, and followed for 25 years. At the first screening, thyroid nodules were diagnosed in 366 individuals, which was 2.8% of all those examined. **The aim:** descriptive analysis of thyroid nodules, first detected in Project participants in the following (2-4) screening cycles. **Material and methods.** The analysis included the results of 3 screening cycles of Project participants: the 2nd (2001-2003), 3rd (2003-2005) and 4th (2005-2008). A group of 1109 people with newly detected thyroid nodules ≥ 5 mm in size was formed: 328 people (2nd cycle), 394 (3rd) and 387 (4th). The age of the subjects at the time of the Chernobyl accident was 0-18 years, at the time of detection of nodal pathology – 15-38 years. An analysis of demographic data, as well as the results of ultrasonography (number and size of nodes) and laboratory determination of the content of thyroid stimulating hormone (TSH), free thyroxine (FT4), thyroglobulin (TG), antibodies to thyroid peroxidase (ATPO) and anti-thyroglobulin autoantibodies (ATTG) was carried out. **Results.** Two-thirds of individuals with thyroid nodules were female. The age distribution of the group at the time of the accident was as follows: ≤ 4 years – 27.9%, 5-9 years – 25.2%, 10-14 years – 37.0%, and ≥ 15 years – 9.9%; by radiation dose (Gy): <0.3 – 58.6%, 0.3-1.0 – 21.6%, and >1.0 – 19.8%. The newly detected nodules were predominantly solitary (74.7%) and had a small (5-9 mm) size (73.0%). Almost all individuals (more than 90%) had functional thyroid parameters within the reference values at the time of nodule detection. The incidence rates of nodular goiter among the Project participants based on the results of 2-4 screening cycles (2001-2008) were 12.7-17.8 cases per 1000 person-years, which is 20-30 times higher than the data for the population of Ukraine as a whole in the corresponding period. At the same time, the incidence rates in each subsequent screening cycles were higher than the calculations for

the previous survey period. **Conclusion.** A significant increase in the number of single small nodules among newly detected nodular formations in Project participants over the 2nd to 4th cycles of screening is apparently a consequence of frequent examinations (every 2-3 years) and indicates its effectiveness. High rates of nodular goiter incidence among Project participants may be associated with the effect of regular screening, mild to moderate iodine deficiency in the northern regions of Ukraine, and radiation exposure as a result of the Chernobyl accident. Given the increasing trend in the incidence of nodular goiter among individuals with a history of childhood radiation exposure, maintaining the Project cohort and its subsequent monitoring is extremely important.

Keywords: Ukrainian-American Cohort Study, thyroid gland, newly detected nodes.

Для цитування: Тронько МД, Замотаєва ГА, Шпак ВМ, Терехова ГМ, Лапікура ОВ, Пастер ІП. Вузлова патологія у членів Українсько-Американської тиреоїдної когорти: дескриптивний аналіз випадків, вперше виявлених на 2-4 циклах скринінгових обстежень. Ендокринологія. 2025;30(2):153-164. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.153.

Адреса для листування: Пастер Ігор Петрович; pasteur@ukr.net; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, в.о. директора Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Замотаєва Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., головна наукова співробітниця відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Шпак Віктор Михайлович – старший науковий співробітник відділення з питань ліквідації медичних наслідків аварії на ЧАЕС, ORCID: 0000-0002-6983-5490; Терехова Галина Миколаївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., керівниця відділу загальної ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Лапікура Олександр Валерійович – співробітник Центру Координації Даних, ORCID: 0000-0001-7629-2933; Пастер Ігор Петрович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Особистий внесок: Тронько М.Д. – розробка концепції статті; Замотаєва Г.А. – підготовка статті; Шпак В.М. – підготовка цифрових даних, редагування статті; Терехова Г.М. – редагування статті; Лапікура О.В. – підготовка цифрових даних; Пастер І.П. – підготовка статті, статистичний аналіз даних.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

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

Стаття: надійшла до редакції 28.04.2025 р.; перероблена 12.06.2025 р.; прийнята до друку 27.06.2025 р.; надрукована 30.06.2025 р.

For citation: Tronko MD, Zamotayeva HA, Shpak VM, Terekhova HM, Lapikura OV, Pasteur IP. Nodulous pathology in members of the Ukrainian-American Thyroid Cohort: a descriptive analysis of cases first detected in 2-4 screening cycles. Endocrinologia. 2025;30(2):153-164. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.153.

Correspondence address: Pasteur Ihor Petrovych, pasteur@ukr.net, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and

Оригінальні дослідження

Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Zamotayeva Halyna Anatoliyivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow, Chief Researcher of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-2298-0105; Shpak Viktor Mykhailovych, Senior Research Fellow, Department of Liquidation of Medical Consequences of the Chernobyl Accident, ORCID: 0000-0002-6983-5490; Terekhova Halyna Mykolaiivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Department of General Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-3195-446X; Lapikura Oles' Valeriyovych, Data Coordination Center

collaborator, ORCID: 0000-0001-7629-2933; Pasteur Ihor Petrovych, Cand. Sci. (Medicine), Senior Scientist, Chief Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-8199-833X.

Personal contribution: Tronko M.D. – development of the concept of the article; Zamotayeva H.A. – article preparation; Shpak V.M. – data preparation, editing the article; Terekhova H.M. – editing the article; Lapikura O.V. – data preparation; Pasteur I.P. – article preparation, statistical data analysis.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine.

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

Article: received April 28, 2025; revised June 12, 2025; accepted June 27, 2025; published June 30, 2025.

Вміст вітаміну D та оцінка ризику інсулінорезистентності в підлітків із дисфункцією гіпоталамуса

О.В. Большова¹,
Т.М. Маліновська¹,
М.О. Ризничук²,
Д.А. Кваченюк¹

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

²Буковинський державний медичний університет

Резюме. Вітамін D (віт. D) і ген його рецептора (*VDR*) мають суттєве значення для здоров'я людини, оскільки вони регулюють експресію генів, які беруть участь у гомеостазі кальцію, енергетичному метаболізмі, рості та диференціюванні клітин, імунних процесах. Віт. D та чотири одиничних нуклеотидних поліморфізмів гена *VDR* *ApaI*, *BsmI*, *TaqI* та *FokI* здатні безпосередньо впливати на критичні гени, відповідальні за секрецію інсуліну та його активність, що може сприяти розвитку інсулінорезистентності (ІР), діабету 2-го типу, інших метаболічних станів. В Україні не проводилися дослідження зв'язку між поліморфізмом гена *VDR* *BsmI* та вмістом віт. D і ІР у педіатричній популяції. **Мета роботи:** дослідити вміст сироваткового 25-гідроксихолекальциферола (25(OH)D) та оцінити ризик розвитку ІР у підлітків із дисфункцією гіпоталамуса (ДГ) залежно від варіантів поліморфізму гена *VDR* *BsmI* (*rs1544410*). **Матеріал і методи.** Обстежено 35 підлітків (23 хлопчики, 65,71%) із ДГ. У пацієнтів визначали вміст 25(OH)D імунохемилюмінесцентним методом, інсулін, глікований гемоглобін у сироватці крові, індекс HOMA-IR, індекс маси тіла (ІМТ), а також вивчено розподілення частот алелів поліморфізму гена *VDR* *BsmI* (*rs1544410*) у дітей із ДГ методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі. **Результати.** Пацієнти були розподілені на дві групи: група 1 – 22 особи (62,65%) – носії генотипу *GA* поліморфізму гена *VDR* *BsmI* (*rs1544410*); група 2 – 12 осіб (34,29%) – мали генотип *GG*. Тільки один хлопчик (2,86%) мав генотип *AA* і не був включеним до жодної групи. Середні показники віку, зросту, глікованого гемоглобіну та інсуліну крові знаходилися в межах реферативних значень та практично не відрізнялись у пацієнтів із генотипами *GA* та *GG*. Показники маси тіла ІМТ в пацієнтів відповідали ожирінню різного ступеня. ІМТ у середньому становив $33,07 \pm 1,51$ кг/м² у групі 1 та $32,36 \pm 1,51$ кг/м² у групі 2 і суттєво не відрізнялись ($p=0,741764$). Середні показники індексу HOMA-IR в цілому по групах перевищували граничні значення для осіб з ожирінням – у пацієнтів групи 1 цей показник становив $4,79 \pm 0,76$, у пацієнтів групи 2 – $3,71 \pm 0,54$, що свідчить про наявність ІР в обох групах, дещо вищої в підлітків із генотипом *GA* поліморфізму гена *VDR* *BsmI* (*rs1544410*). Показник сироваткового 25(OH)D в обох групах відповідав ступеню різкого дефіциту віт. D. У пацієнтів групи 1 вміст 25(OH)D становив $33,03 \pm 3,64$ нмоль/л, та був вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів групи 2 ($53,23 \pm 7,16$ нмоль/л, $p=0,017306$). В обстежених

Оригінальні дослідження

нами групах пацієнтів домінував генотип GA BsmI VDR (62,85%), який асоціювався з найнижчим рівнем сироваткового 25(OH)D. У контрольній групі домінували гомозиготи GG (66,00%). У пацієнтів із ДГ та ІР та за наявності генотипу GG ризик розвитку цієї патології вірогідно знижується, OR=0,27 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,11-0,68; $p < 0,005$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму GA ризик вірогідно високий OR=5,54 (95% ДІ 2,12-14,49; $p < 0,0005$). **Висновки.** У пацієнтів із ДГ та наявністю поліморфізму GA BsmI (rs1544410) гена VDR виявлено різкий дефіцит віт. D. Наявність генотипу GA BsmI (rs1544410) VDR вірогідно підвищує ризик виникнення ІР у підлітків із ДГ незалежно від статі. Поєднання в підлітків із ДГ таких показників як дефіцит віт. D, підвищений індекс HOMA-IR, гетерозиготний поліморфізм BsmI (rs1544410) гена VDR є обґрунтуванням для внесення таких пацієнтів до групи високого ризику розвитку критичних кардіо-метаболічних станів. **Ключові слова:** вітамін D, поліморфізм гена рецептора вітаміну D BsmI, дисфункція гіпоталамуса, інсулінорезистентність, підлітки.

Дефіцит віт. D є глобальною проблемою охорони здоров'я, оскільки низький рівень віт. D пов'язаний із підвищеним ризиком різних захворювань і метаболічних порушень [1]. Віт. D та VDR мають суттєве значення для здоров'я людини, оскільки вони регулюють експресію генів, які беруть участь у гомеостазі кальцію, енергетичному метаболізмі, рості та диференціюванні клітин, імунних процесах [2]. Клінічні та експериментальні дані свідчать про те, що гіповітаміноз D може бути одним із чинників, що прискорюють розвиток резистентності до інсуліну [3]. Вважають, що віт. D та чотири одиничних нуклеотидних поліморфізми гена VDR ApaI, BsmI, TaqI та FokI здатні безпосередньо впливати на критичні гени, відповідальні за секрецію інсуліну та його активність [4, 5], що може сприяти розвитку ІР, діабету 2-го типу, інших метаболічних станів. Діти з ІР мають підвищений ризик діабету 2-го типу [6]. В Україні не проводилися дослідження зв'язку між поліморфізмом гена VDR BsmI та вмістом віт. D і ІР у педіатричній популяції.

Мета роботи: дослідити вміст сироваткового 25(OH)D та оцінити ризик розвитку ІР у під-

літків із ДГ залежно від варіантів поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR.

Матеріал і методи

Проведено генетичне дослідження 35 дітей (23 хлопчики, 65,71%) із ДГ. У пацієнтів визначали поліморфізм гена VDR, а саме BsmI (rs1544410) методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом довжини рестрикційних фрагментів при виявленні їх шляхом електрофорезу в агарозному гелі (рис.).

За контрольну групу для оцінки поліморфних варіантів гена VDR BsmI (rs1544410), взято 47 дітей (23 дівчинки та 24 хлопчики) віком $13,97 \pm 2,57$ року, практично здорових, які не мали ІР та порушень вуглеводного обміну [7]. Маса тіла, ІМТ, ріст пацієнтів, індекс HOMA-IR оцінювали за міжнародними стандартами [8]. Вміст 25(OH)D у сироватці крові визначали імунохемілюмінесцентним методом на мікрочастинках. Оцінювання результатів здійснювали відповідно до рекомендацій Міжнародного товариства ендокринологів (International Society of Endocrinologists, 2011) [9].

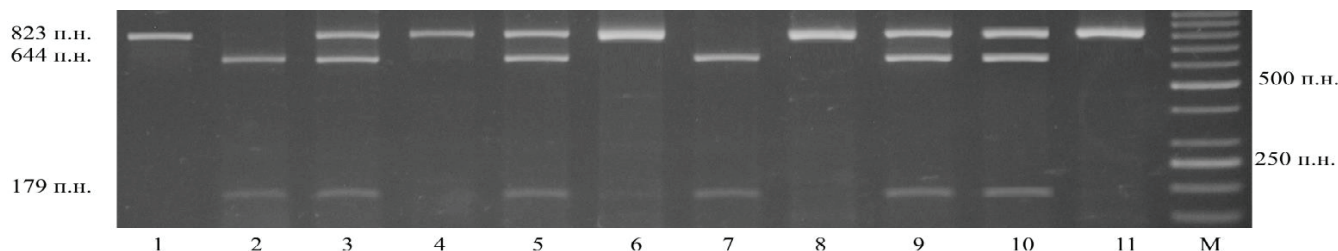


Рис. Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму BsmI (rs1544410) гена VDR

Fig. Electrophoregram of the distribution of restriction fragments of the BsmI polymorphism (rs1544410) of the VDR gene

Примітка. Зразки 2 і 7 – генотип GG; зразки 3, 5, 9 і 10 – генотип GA; зразки 1, 4, 6, 8 і 11 – генотип AA; M – маркер молекулярної маси.

Note. Samples 2, 7 – genotype GG; samples 3, 5, 9, 10 – genotype GA; samples 1, 4, 6, 8, 11 – genotype AA; M – molecular weight marker.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою статистичних програм Microsoft Excel. Розподіл генотипів у групах хворих і здорових порівнювали за законом Харді-Вайнберга:

$$p^2 + 2pq + q^2 = 100\%,$$

де p^2 – частота, з якою трапляються носії генотипу GG, $2pq$ – частота генотипу GA, а q^2 – частота генотипу AA.

Розраховували відношення шансів (OR):

$$OR = ac/bd,$$

де а – наявність IP та ознаки, що вивчається; b – наявність IP та відсутність ознаки, що вивчається; с – здорові та відсутність ознаки, що вивчається; d – здорові та наявність ознаки, що вивчається.

ДІ був розрахований для OR на рівні значущості 95%. Якщо співвідношення шансів було <1, то ризик зменшувався, якщо =1, то ризику не було, якщо >1, то ризик був [10]. Усі дані аналізували непараметричними методами варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми MedCalc (2006).

Дослідження проводилося відповідно до основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (4 квітня 1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації 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» (протокол № 48/6-КЕ від 25.03.2024) порушень моральних і правових норм під час дослідження не виявила. Була отримана інформована згода учасників і їхніх батьків. Дослідження виконано в рамках НДР «Вивчити взаємозв'язок між гормональними факторами та генними поліморфізмами в механізмах розвитку ендокринопатій та їх ускладнень в дитячому і підлітковому віці» (2025-2027 рр.) в ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за фінансуванням НАМН України.

Результати

Пацієнти були розподілені на дві групи: група 1 – 22 особи (62,65%) – носії генотипу

GA поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410); група 2 – 12 осіб (34,29%) – мали генотип GG (табл. 1). Тільки один хлопчик (2,86%) мав генотип AA і не був включеним до жодної групи; ІМТ = 31,72 кг/м²; вміст 25(OH)D у крові становив 29,41 нмоль/л.

Середні показники віку, зросту, глікованого гемоглобіну та інсуліну крові знаходились у межах реферативних значень та практично не відрізнялись у пацієнтів із генотипами GA та GG. Показники маси тіла та ІМТ в переважній більшості пацієнтів відповідали ожирінню різного ступеня. ІМТ в середньому становив 33,07±1,51 кг/м² у групі 1 та 32,36±1,51 кг/м² у групі 2 та суттєво не відрізнялись ($p=0,741764$). Індивідуальний розкид показників становив від 23,11 до 49,42 кг/м² у пацієнтів групи 1 та від 24,8 до 39,5 кг/м² у пацієнтів групи 2. Тільки 2 пацієнти групи 1 (9,9%) мали нормальний ІМТ та 1 пацієнт групи 2 (8,33%). Кількість пацієнтів з ожирінням 1-3 ст. у групах у відсотковому вираженні майже не відрізнялась залежно від поліморфізму гена *VDR* (63,62% та 66,66% відповідно) за винятком наявності в групі 1 трьох пацієнтів (13,63%) з ІМТ більше ніж 40 кг/м² – 41,77, 44,5 та 49,42 кг/м².

Згідно з даними Blegina Shashaj et al. (2016) граничними значеннями індексу НОМА-ІР для молодих європеїдів (віком 2-17,8 року) є: 75-й перцентиль НОМА-ІР у загальній популяції (3,02; AUROC=0,73, 95% ДІ=0,70-0,75), в осіб із нормальною вагою (1,68; AUROC=0,76, 95% ДІ=0,74-0,79) та з ожирінням (3,42; AUROC=0,71, 95% ДІ=0,69-0,72) які найкраще класифікують осіб із будь-яким кардіо-метаболічним фактором [11]. У нашому дослідженні середні показники індексу НОМА-ІР в цілому по групі перевищували граничні значення для осіб з ожирінням і становили 4,18±0,57 у хлопчиків та 4,51±0,8 у дівчат. У пацієнтів групи 1 цей показник становив 4,33±1,04 у хлопчиків та 4,98±1,03 у дівчат; у пацієнтів групи 2 – 4,05±0,73 у хлопчиків та 3,22±0,92 у дівчат, що свідчить про наявність IP в обох групах, дещо вищої у підлітків із генотипом AG поліморфізму гена *VDR* BsmI (rs1544410), однак не вірогідно. Результати досліджень Han F.F. et al. (2017) також показали очевидний зв'язок між захворюваннями, пов'язаними з резистентністю до інсуліну, та варіантами *VDR* BsmI rs1544410 (A>G), однак тільки у європеїдів із темнопігментова-

Оригінальні дослідження

Табл.1. Порівняльна характеристика показників пацієнтів залежно від генотипу поліморфізму гена *VDR BsmI* (rs1544410)**Table 1.** Comparative characteristics of patient indicators depending on the genotype of the *VDR BsmI* gene polymorphism (rs1544410)

Показники Indicators	Група 1 (GA) Group I (GA)	Група 2 (GG) Group II (GG)	Порівняння Comparison
Загальна кількість, n Total number, n	22	12	
Жіноча стать, n Female gender, n	14	5	
Чоловіча стать, n Male gender, n	8	7	
Вік на момент обстеження, роки Age at the time of examination, years	15,24±0,44	14,96±0,68	0,731899
Зріст, см Height, cm	168,49±1,79	169,95±3,25	0,696647
Маса, кг Weight, kg	93,40±4,18	95,22±5,39	0,791369
ІМТ кг/м ² Body mass index, kg/m ²	33,07±1,51	32,36±1,51	0,741764
Індекс НОМА-ІР НОМА-ІР Index	4,79±0,76 ж – 4,98±1,03 ч – 4,33±1,04	3,71±0,54 ж – 3,22±0,92 ч – 4,05±0,73	0,255542 0,220723 0,829293
25(ОН)D, нмоль/л (референтні значення: 76-250 нмоль/л) 25(ОН)D, nmol/L (reference values 76-250 nmol/L)	33,03±3,64	53,23±7,16	0,017306
Інсулін, мОД/л (референтні значення: <23,0 мОД/л) Insulin, mU/L (reference values: <23.0 mU/L)	21,78±2,97	17,18±2,34	0,232944
Глікований гемоглобін, % (референтні значення: <5,7%) Glycated hemoglobin, % (reference values: <5.7%)	5,39±0,08	5,39±0,10	1,000000

ною шкірою, але не у європеїдів із білою шкірою [12].

На відміну від даних Oh J.Y. та Barrett-Connor E. (2002), які у своєму дослідженні у європеїдів, мешканців США похилого віку без діабету показали, що носії генотипу *bb* (GG) поліморфізму

BsmI мають значно вищі рівні індексу НОМА-ІР порівняно з людьми з генотипами *BB* (AA) і *Bb* (AG), а в нашому дослідженні носії генотипу *GA* мали більшу схильність до ІР, особливо дівчата [13]. Водночас, Gholami A. et al. (2024) при обстеженні 270 здорових дітей і підлітків віком від 9 до 18 років мешканців Ірану показали, що особи з *BB* (AA) генотипом поліморфізму *VDR BsmI* мають вищий ризик резистентності до інсуліну та розвитку ЦД 2 типу порівняно з генотипами *bb/Bb* (GG/GA) [14]. Таким чином, результати щодо взаємозв'язку поліморфізму гена *VDR BsmI* (rs1544410) з ІР залишаються суперечливими для різних популяцій.

Показник сироваткового 25(ОН)D в обох групах відповідав ступеню різкого дефіциту віт. D. У пацієнтів групи 1 вміст 25(ОН)D становив 33,03±3,64 нмоль/л, та був вірогідно нижчим, ніж у пацієнтів групи 2 (53,23±7,16, $p=0.017306$). В обстежених нами групах пацієнтів домінував генотип *GA BsmI VDR*, який асоціювався з найнижчим рівнем сироваткового 25(ОН)D, що свідчить про те, що цей поліморфізм може бути пов'язаним із підвищеною схильністю до дефіциту віт. D у підгрупі підлітків. Припускають, що на тлі різкого зниження вмісту віт. D відбувається різке зниження експресії гетерозиготного поліморфізму *BsmI* (GA) [15]. Різні дослідження показали зворотний зв'язок між рівнем віт. D у плазмі крові та ризиком діабету, резистентністю до інсуліну та метаболічним синдромом та позитивну кореляцію між рівнем циркулюючого віт. D і чутливістю до інсуліну [16, 17]. Результати нашого дослідження в педіатричній популяції України збігаються з даними F. Cobayashi et al. (2015), які встановили негативну асоціацію сироваткового 25(ОН)D із поліморфізмом гена *VDR BsmI* та вірогідну асоціацію *VDR BsmI* з ІР та рівнем глюкози натщесерце в дітей ≤10 років (Acrelândia, Бразилія) [18]. Також, при обстеженні 13-річних підлітків трьох випадково відібраних шкіл у місті Куала-Лумпур (Малайзія) було виявлено суттєвий зв'язок поліморфізму *VDR BsmI* із дефіцитом віт. D та ІР, але не з ожирінням у цій популяції [19]. Liliane Viana Pires et al. (2021) показали, що НОМА-ІР був обернено пропорційним концентрації 25(ОН)D у дітей. Крім того, підтверджуючи ці взаємозв'язки, чутливість до інсуліну була безпосередньо пов'язана з концентраціями 25(ОН) D [20].

Для з'ясування ролі поліморфізму гена *VDR BsmI* (rs1544410) у патогенезі ІР на тлі ДГ у до-

сліджуваних дітей насамперед проаналізовано розподіл генотипів у пацієнтів та дітей контрольної групи (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл генотипів у дітей із ІР та здорової когорти

Table 2. Distribution of genotypes in children with insulin resistance and a healthy cohort

Генотип Genotype	Пацієнти з ІР Patients with insulin resistance n (%)	Контроль Control n (%)	OR (95% CI)	p
G/G	12 (34,29%)	31 (66,00%)	0,27 (0,11-0,68)	<0,005
G/A	22 (62,85%)	11 (23,40%)	5,54 (2,12-14,49)	<0,0005
A/A	1 (2,86%)	5 (10,60%)	0,25 (0,028-2,22)	=0,21
Всього Total	35 (100%)	47 (100%)	-	-

У пацієнтів із ДГ та ІР та за наявності генотипу G/G ризик розвитку цієї патології вірогідно знижується, OR=0,27 (95% ДІ 0,11-0,68; $p<0,005$); за умов наявності гетерозиготного поліморфізму G/A ризик вірогідно високий OR=5,54 (95% ДІ 2,12-14,49; $p<0,0005$), у пацієнтів із патологічним поліморфізмом A/A ризик розвитку ІР низький, але не вірогідно OR=0,25 (95% ДІ 0,028-2,22; $p=0,21$). У групі пацієнтів переважали гетерозиготи G/A (62,85%), а в контрольній групі – гомозиготи G/G (66,00%). Разом із тим у дітей із ДГ та ІР кількість гомозигот G/G була у два рази нижчою, порівняно з контролем. Патологічні гомозиготи A/A перева-

Таблиця 3. Розподіл частот алелів А та G у дітей із ДГ та ІР

Table 3. Distribution of A and G allele frequencies in children with hypothalamic dysfunction and insulin resistance

Група Group	Алелі Alleles	Абсолютна кількість Absolute number	Частота Frequency	OR (95% CI) OR (95% CI)	p
Пацієнти з ІР Patients with insulin resistance	A	24	0,3429	1,81 (0,91- 3,62)	=0,09
	G	46	0,6571	0,55 (0,27- 1,10)	=0,09
Контроль Control	A	21	0,2234	-	-
	G	73	0,7766	-	-

жали в групі контролю в 3,71 раза, порівняно з дітьми з ІР.

Вивчено розподілення частот алелів даного поліморфізму в дітей із ДГ та ІР (табл. 3).

При аналізі алелей отримані наступні дані: носійство патологічної алелі А поліморфного локусу rs1544410 BsmI гена VDR асоціюється з ризиком розвитку ІР, але не вірогідно OR=1,81 (95% ДІ 0,91-3,62; $p=0,09$).

Головним алелем у групі досліджуваних є G ($pG=0,6571$). Частота мінорного алеля А в пацієнтів ($qA=0,3429$) в 1,53 раза вища, ніж у групі здорових ($qA=0,2234$). Співвідношення частот алелів ($pG=0,6571$, $qA=0,3429$) відрізняється від співвідношення 1:1, що свідчить про деяке порушення частоти алелів в українській популяції.

Частоти алелів у пацієнтів з ІР відрізнялися від контрольної групи, але розподіл генотипів відповідав рівновазі Харді-Вайнберга (табл. 4).

Таблиця 4. Перевірка виконання закону Харді-Вайнберга в пацієнтів з ІР для частот генотипів поліморфізму гена VDR BsmI (rs1544410)

Table 4. Verification of the Hardy-Weinberg law in patients with insulin resistance for the genotype frequencies of the VDR BsmI gene polymorphism (rs1544410)

Генотип Genotype	G/A G/A	G/G G/G	A/A A/A	χ^2 χ^2
Пацієнти з ІР (наявний генотип) Patients with insulin resistance (genotype present)	22 (62,85%)	12 (34,29%)	1 (2,86%)	5,46 ($p=0,02$)
Пацієнти з ІР (очікуваний генотип) Patients with insulin resistance (expected genotype)	15,77 (45,06%)	15,11 (43,18%)	4,11 (11,76%)	
Контроль (наявний генотип) Control (genotype present)	11 (23,40%)	31 (66,00%)	5 (10,60%)	4,98 ($p=0,03$)
Контроль (очікуваний генотип) Control (expected genotype)	16,31 (34,70%)	28,35 (60,31%)	2,35 (4,99%)	

Оригінальні дослідження

Таким чином, можна припустити, що наявність гетерозиготного поліморфізму GA гена *VDR* BsmI (rs1544410) має суттєвий вплив на вміст сироваткового 25(OH)D та вірогідно підвищує ризик розвитку ІР у пацієнтів із ДГ, однак необхідні подальші дослідження в більшій кількості пацієнтів для кращого розуміння ефекту цього поліморфізму на патологічні метаболічні показники.

Висновки

У пацієнтів із ДГ та наявністю поліморфізму GA BsmI (rs1544410) гена *VDR* виявлено різкий дефіцит віт. D. Наявність генотипу GA BsmI (rs1544410) *VDR* вірогідно підвищує ризик виникнення ІР в підлітків із ДГ незалежно від статі. Поєднання в підлітків із ДГ таких показників як дефіцит віт. D, підвищений індекс НОМА-ІР, гетерозиготний поліморфізм BsmI (rs1544410) гена *VDR* є обґрунтуванням для внесення таких пацієнтів до групи високого ризику розвитку критичних кардіо-метаболічних станів.

Список використаної літератури

- Zhumina AG, Li K, Konovalova AA, Li YA, Ishmuratova MY, Pogossyan GP, et al. Plasma 25-hydroxyvitamin D levels and *VDR* gene expression in peripheral blood mononuclear cells of leukemia patients and healthy subjects in Central Kazakhstan. *Nutrients*. 2020 Apr 26;12(5):1229. doi: 10.3390/nu12051229.
- Agliardi C, Guerini FR, Bolognesi E, Zanzottera M, Clerici M. *VDR* gene single nucleotide polymorphisms and autoimmunity: a narrative review. *Biology (Basel)*. 2023 Jun 26;12(7):916. doi: 10.3390/biology12070916.
- Chiu KC, Chu A, Go VL, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):820-5. doi: 10.1093/ajcn/79.5.820.
- Contreras-Bolivar V., Garcia-Fontana B., Garcia-Fontana C., Muñoz-Torres M. Mechanisms involved in the relationship between vitamin D and insulin resistance: impact on clinical practice. *Nutrients*. 2021 Oct 1; 13(10):3491. doi: 10.3390/nu13103491.
- Klashami ZN, Ahrabi NZ, Ahrabi YS, Hasanzad M, Asadi M, Amoli MM. The vitamin D receptor gene variants, ApaI, TaqI, BsmI, and FokI in diabetic foot ulcer and their association with oxidative stress. *Mol Biol Rep*. 2022 Sep;49(9):8627-8639. doi: 10.1007/s11033-022-07698-2.
- International Diabetes Federation. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence [accessed on 15 January 2015]. Available online: <http://www.idf.org/sites/default/files/Diabetes-in-Childhood-and-Adolescence-Guidelines.pdf>
- Śledzińska K, Kloska A, Jakóbkiewicz-Banecka J, Landowski P, Oppmann A, Wilczynski S, et al. The role of vitamin D and vitamin D receptor gene polymorphisms in the course of inflammatory bowel disease in children. *Nutrients*. 2024 Jul 13;16(14):2261. doi: 10.3390/nu16142261.
- World Health Organization. WHO child growth standards: length/height-for-age, etweight-for-age, weight-for-length, weight-for-

- height and bodymass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO Press; 2017. 312 p.
- Ströhle A. Die aktuellen empfehlungen des US-amerikanischen Institute of Medicine (IOM) für die vitamin-D-zufuhr. Eine kritische würdigung [The updated recommendations of the US Institute of Medicine (IOM) on the intake of vitamin D. A critical appraisal]. *Med Monatsschr Pharm*. 2011 Aug;34(8):291-8. German.
 - Fletcher D, Faddy M. Confidence intervals for expected a bundance of rare species. *JABES*. 2007;12:315-24. doi: 10.1198/108571107X229322.
 - Shashaj B, Luciano R, Contoli B, Morino GS, Spreghini MR, Rustico C, et al. Reference ranges of HOMA-IR in normal-weight and obese young Caucasians. *Acta Diabetol*. 2016 Apr;53(2):251-60. doi: 10.1007/s00592-015-0782-4.
 - Han FF, Lv YL, Gong LL, Liu H, Wan ZR, Liu LH. *VDR* Gene variation and insulin resistance related diseases. *Lipids Health Dis*. 2017 Aug 19;16(1):157. doi: 10.1186/s12944-017-0477-7.
 - Oh JY, Barrett-Connor E. Association between vitamin D receptor polymorphism and type 2 diabetes or metabolic syndrome in community-dwelling older adults: the Rancho Bernardo Study. *Metabolism*. 2002 Mar;51(3):356-9. doi: 10.1053/meta.2002.29969.
 - Gholami A, Montazeri-Najafabady N, Karimzadeh I, Dabbaghmanesh MH, Talei E. The effect of BsmI (rs1544410) single nucleotide polymorphism of vitamin D receptor (*VDR*) on insulin resistance in healthy children and adolescents: a cross-sectional study. *BMC Pediatr*. 2024 Jan 17;24(1):54. doi: 10.1186/s12887-023-04503-2.
 - Retamoso VR, Barbisan F, Moro GM, Maurer P, Rubio DV, Dos Santos LFF, et al. *VDR*, *SOD-2*, and *CYP24A1* gene expression in different genotypes of BsmI SNP of the vitamin D receptor gene in individuals with hypovitaminosis. *Nutrients*. 2023 Aug 13;15(16):3565. doi: 10.3390/nu15163565.
 - Yin X, Sun Q, Zhang X, Lu Y, Sun C, Cui Y, et al. Serum 25(OH)D is inversely associated with metabolic syndrome risk profile among urban middle-aged Chinese population. *Nutr J*. 2012 Sep 9;11:68. doi: 10.1186/1475-2891-11-68.
 - Kwon HN, Lim H. Relationship between serum vitamin D status and metabolic risk factors among Korean adults with prediabetes. *PLoS One*. 2016 Oct 26;11(10):e0165324. doi: 10.1371/journal.pone.0165324.
 - Cobayashi F, Lourenço BH, Cardoso MA. 25-hydroxyvitamin D3 levels, BsmI polymorphism and insulin resistance in Brazilian amazonian children. *Int J Mol Sci*. 2015 Jun 3;16(6):12531-46. doi: 10.3390/ijms160612531.
 - Rahmadhani R, Zaharan NL, Mohamed Z, Moy FM, Jalaludin MY. The associations between *VDR* BsmI polymorphisms and risk of vitamin D deficiency, obesity and insulin resistance in adolescents residing in a tropical country. *PLoS One*. 2017 Jun 15;12(6):e0178695. doi: 10.1371/journal.pone.0178695.
 - Pires LV, González-Gil EM, Anguita-Ruiz A, Bueno G, Gil-Campos M, Vázquez-Cobela R, et al. The vitamin D decrease in children with obesity is associated with the development of insulin resistance during puberty: the PUBMEP study. *Nutrients*. 2021 Dec 15;13(12):4488. doi: 10.3390/nu13124488.

Список скорочень

Віт. D – вітамін D

ДГ – дисфункція гіпоталамусу

ІМТ – індекс маси тіла

ІР – інсулінорезистентність

НОМА-ІР – Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance

VDR – рецептор вітаміну D

25(OH)D – 25-гідроксиколекальциферол

Vitamin D content and risk assessment of insulin resistance in adolescents with hypothalamic dysfunction

O.V. Bolshova¹, T.M. Malinovska¹, M.O. Ryznychuk², D.A. Kvachenyuk¹

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

²Bukovinian State Medical University

Abstract. Vitamin D (Vit. D) and its receptor gene (VDR) are essential for human health, because they regulate the expression of genes involved in calcium homeostasis, energy metabolism, cell growth and differentiation, and immune processes. Vit. D and four single nucleotide polymorphisms of the VDR gene, Apal, BsmI, TaqI, and FokI, are able to directly influence critical genes responsible for insulin secretion and its activity, which can contribute to the development of insulin resistance (IR), type 2 diabetes, and other metabolic conditions. In Ukraine, no studies have been conducted on the relationship between the VDR BsmI gene polymorphism and the content of Vit. D and IR in the pediatric population. **Aim:** to investigate the serum 25-hydroxyvitamin D (25(OH) D) content and assess the risk of developing insulin resistance in adolescents with hypothalamic dysfunction depending on the VDR BsmI gene polymorphism variants (rs1544410). **Material and methods.** A total of 35 adolescents (23 boys, 65.71%) with hypothalamic dysfunction (DH) were examined. The 25(OH)D content was determined in patients by immunochemiluminescence method insulin, glycated hemoglobin in the blood serum, HOMA-IR index, body mass index (BMI), and the distribution of allele frequencies of the VDR BsmI gene polymorphism (rs1544410) in children with DH were also studied by polymerase chain reaction with subsequent analysis of the length of restriction fragments when they were detected by agarose gel electrophoresis. **Results.** Patients were divided into two groups: group I – 22 persons (62.65%) – carriers of the GA genotype of the VDR BsmI gene polymorphism (rs1544410); group II – 12 persons (34.29%) – had the GG genotype. Only one boy (2.86%) had the AA genotype and was not included in any group. The average age, height, glycated hemoglobin and blood insulin were within the reference values and practically did not differ between patients with the GA and GG genotypes. The BM and BMI indicators in patients corresponded to obesity of varying degrees. BMI on average was 33.07 ± 1.51 kg/m² and 32.36 ± 1.51 kg/m² in groups I and II, respectively, and did not differ significantly ($p=0.741764$). The average HOMA-IR index in general for the groups exceeded the limit values for people with obesity - in patients of group I this indicator was 4.79 ± 0.76 , in patients of group II - 3.71 ± 0.54 , which indicates the presence of IR in both groups, slightly higher in adolescents with the AG genotype of the VDR BsmI gene polymorphism (rs1544410). The serum 25(OH) D in both groups corresponded to the degree of severe vit. D deficiency. In patients of group I, the 25(OH)D level was 33.03 ± 3.64 nmol/l, and was significantly lower than in patients of group II

(53.23 ± 7.16 , $p=0.017306$). In the groups of patients examined by us, the GA BsmI VDR genotype dominated, which was associated with the lowest level of serum 25(OH)D. In the group of patients, heterozygotes GA (62.85%) prevailed, and in the control group, homozygotes GG (66.00%). In patients with DH and IR and in the presence of the GG genotype, the risk of developing this pathology was significantly reduced, OR=0.27 (95%CI 0.11-0.68; $p<0.005$); in the presence of the heterozygous GA polymorphism, the risk is significantly high OR=5.54 (95%CI 2.12-14.49; $p<0.0005$). **Conclusions.** In patients with DH and the presence of the GA BsmI (rs1544410) polymorphism of the VDR gene, a severe deficiency of vitamin D was found. The presence of the GA BsmI (rs1544410) VDR genotype significantly increases the risk of developing IR in adolescents with DH, regardless of gender. The combination of such indicators as vitamin D deficiency, elevated HOMA-IR index, and heterozygous BsmI polymorphism (rs1544410) of the VDR gene in adolescents with DH is the rationale for including such patients in the high-risk group for developing critical cardiometabolic conditions.

Keywords: vitamin D, vitamin D receptor gene polymorphism BsmI, hypothalamic dysfunction, insulin resistance, adolescents.

Для цитування: Большова ОВ, Маліновська ТМ, Ризничук МО, Кваченко ДА. Вміст вітаміну D та оцінка ризику інсулінорезистентності в підлітків із дисфункцією гіпоталамуса. Ендокринологія. 2025;30(2):165-172. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.165.

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

Відомості про авторів: Большова Олена Василівна, д-рка мед. наук, проф., завідувачка відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-1999-6031; Маліновська Тетяна Миколаївна, канд. мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-6534-8433; Ризничук Мар'яна Олександрівна, канд. мед. наук, доцентка каф. педіатрії та медичної генетики Буковинського державного медичного університету, ORCID: 0000-0002-3632-2138; Кваченко Дмитро Андрійович, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-4670-2716.

Особистий внесок: Большова О.В. – концепція роботи, аналіз літератури, аналіз отриманих результатів, написання статті та висновків; Маліновська Т.М. – клінічне обстеження пацієнтів, статистична обробка отриманих результатів; Ризничук М.О. – статистична обробка отриманих результатів, аналіз отриманих результатів, аналіз літератури; Кваченко Д.А. – аналіз літератури, статистична обробка отриманих результатів, оформлення статті.

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

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

Стаття: надійшла до редакції 06.05.2025 р.; перероблена 23.05.2025 р.; прийнята до друку 27.06.2025 р.; надрукована 30.06.2025 р.

Оригінальні дослідження

For citation: Bolshova OV, Malinovska TM, Ryznychuk MO, Kvachenyuk DA. Vitamin D content and risk assessment of insulin resistance in adolescents with hypothalamic dysfunction. *Endokrynologia*. 2025;30(2):165-172. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.165.

Correspondence address: Bolshova Olena Vasylivna; evbolshova@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: Bolshova Olena Vasylivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-1999-6031; Malinovska Tetyana Mykolayivna, Ph. D., Leading Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-6534-8433; Ryznychuk Mariana Oleksandrivna, Ph. D., Associate Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics, Bukovinian State Medical University, ORCID:

0000-0002-3632-2138; Kvachenyuk Dmytro Andriyovych, Ph. D., Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-4670-2716.

Personal contribution: Bolshova O.V. – concept of the work, analysis of the literature, analysis of the obtained results, writing the article and conclusions; Malinovska T. M. – clinical examination of patients, statistical processing of the obtained results; Ryznychuk M.O. – statistical processing of the obtained results, analysis of the obtained results, analysis of the literature; Kvachenyuk D.A. – analysis of the literature, statistical processing of the obtained results, design 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 authors declare no conflict of interest or financial obligations.

Article: received May 06, 2025; revised May 23, 2025; accepted June 27, 2025; published June 30, 2025.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.173

Ретроспективне дослідження ознак вогнищевих утворень щитоподібної залози за даними ультразвукової діагностики, цитологічного та патогістологічного досліджень

Т.М. Кучменко,
Г.В. Зелінська,
М.В. Остафійчук,
Б.Б. Гуда

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

Резюме. Враховуючи зростання в Україні захворюваності на диференційований рак щитоподібної залози (ЩЗ), питання ранньої діагностики та лікування карцином ЩЗ залишається надзвичайно актуальним. Точність ранньої діагностики карцином за допомогою ультразвукового дослідження (УЗД) та цитологічного дослідження дає змогу підвищити якість життя цієї когорти пацієнтів. Тому актуальним є порівняння УЗ ознак за класифікацією системи звітності та даних візуалізації ЩЗ (Thyroid Imaging Reporting And Data System, TIRADS) із системою Bethesda цитологічних звітів стосовно ЩЗ (Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology, BSRTC) та даними гістологічного дослідження пацієнтів із доброякісною та зляккісною вогнищевою патологією ЩЗ для підвищення точності передопераційної діагностики пухлин. **Мета дослідження** – вивчення кореляції даних TIRADS, BSRTC та гістологічного дослідження при вогнищевій патології ЩЗ. **Матеріал і методи.** Проаналізовано дані УЗД 465 пацієнтів, в яких було діагностовано вузлову патологію ЩЗ, у зіставленні з даними цитологічного дослідження, отриманого в результаті проведення тонкоголкової аспіраційної пункційної біопсії (ТАПБ), а також із даними патогістологічного дослідження після оперативного втручання. **Результати.** У групі пацієнтів із патогістологічно верифікованим діагнозом папілярна карцинома ЩЗ (ПКЩЗ) за даними УЗД до оперативного втручання, 93% випадки були класифіковані TIRADS 4 та 5; 5,7% випадків – TIRADS 3 та 1,3% випадки – TIRADS 2. За даними цитологічного дослідження в цій групі пацієнтів 99,7% випадків класифіковані BSRTC VI, V, а також 0,3% випадків – BSRTC IV. У групі пацієнтів із патогістологічно верифікованим діагнозом доброякісної патології ЩЗ за даними УЗД виявлено 38,8% випадків TIRADS 2, 50,2% випадків – TIRADS 3, а також 10,3% випадків TIRADS 4 та 0,7% TIRADS 5. За даними цитологічного дослідження діагностовано 84,2% випадків BSRTC II, 7,3% випадків BSRTC III, а також 6,7% – BSRTC IV та 1,8% – BSRTC V. При TIRADS 3 отримано максимальне розмаїття в трактуванні BSRTC та патогістологічних висновків. Більшу частину па-

Оригінальні дослідження

цієнтів з утвореннями, класифікованими як TIRADS 3, становлять жінки в перименопаузальному періоді. **Висновки.** У випадку проведення УЗД ЩЗ, кореляція TIRADS із даними BSRTC і гістологічного дослідження зростає при невеликих розмірах утворення (до 15 мм), при великих розмірах утворення (більш ніж 30 мм) знижується. Мультидисциплінарний та клінічний підхід щодо діагностики утворень ЩЗ дозволяє належним чином лікарю-клініцисту в співпраці з діагностом та цитологом визначити необхідність подальшого хірургічного лікування для пацієнта, а при невисокому ризику здійснювати динамічне спостереження. Пацієнтам з утвореннями, класифікованими як TIRADS 3, 4, 5 потрібно рекомендувати ТАПБ ЩЗ незалежно від розмірів утворення. Жінки в перименопаузальному періоді потребують більш ретельного моніторингу для контролю об'єму та структури утворень ЩЗ. Адекватне та своєчасне діагностування злоякісних уражень ЩЗ дозволяє обрати правильну тактику та обсяг хірургічного лікування, що запобігає виникненню рецидивів новоутворень. **Ключові слова.** Ультразвукове дослідження, цитологічне дослідження, доброякісні новоутворення, папілярна карцинома, щитоподібна залоза

Класифікація TIRADS – це система оцінки ультразвукових ознак утворень ЩЗ, розроблена Американським радіологічним коледжем (American College of Radiology, ACR), яка використовується для того, щоб визначити подальшу тактику ведення пацієнтів, у яких виявили вогнищеву патологію ЩЗ. Рекомендації TIRADS були розроблені Horvath та ін., модифіковані Jin Kwark та ін., у 2017 році розроблена стандартизована шкала оцінки змін ЩЗ (ACR TIRADS), рекомендації для виконання ТАПБ і повторних досліджень [1]. Перевага ACR TIRADS перед іншими варіантами класифікацій полягає у використанні системи оцінки злоякісності з урахуванням окремих УЗ ознак та їх характеристик: склад, ехогенність, форма, контури, ехогенні вогнища. Доброякісні УЗ характеристики анулюються, а підозрілі оцінюються певною кількістю балів, сума яких визначає категорію TIRADS та покази до ТАПБ. Наразі є безліч модифікацій TIRADS, однак у більшості з них основні УЗ ознаки злоякісності залишаються незмінними з 2002 року: виражена гіпоехогенність, неправильна форма «вище>ширше», нерівні та/або нечіткі контури та мікрокальцифікати [2].

Таким чином, методика класифікації утворень ЩЗ базується на УЗ ознаках, пов'язаних зі структурою, ехогенністю, формою, контурами, ехогенними включеннями; бали нараховуються за всі УЗ-ознаки та додатково за найбільш «підозрілі» ознаки:

- TR1: доброякісний – 0 балів;
- TR2: немає підозри на малігнізацію – 2 бали;
- TR3: незначна підозра на малігнізацію – 3 бали;
- TR4: помірна підозра на малігнізацію – 4-6 балів;

- TR5: висока підозра на малігнізацію – 7 балів та більше.

Таким чином, використовуються наступні рекомендації для тактики ведення утворень ЩЗ:

- TR1 та TR2: немає потреби в ТАПБ;
- TR3: рекомендовано ТАПБ при розмірі утворення $\geq 2,5$ см і спостереження при розмірі утворення $\geq 1,5$ см;
- TR4: рекомендовано ТАПБ при розмірі утворення $\geq 1,5$ см і спостереження при розмірі утворення ≥ 1 см;
- TR5: рекомендовано ТАПБ при розмірі утворення ≥ 1 см і спостереження при розмірі утворення $\geq 0,5$ см.

Для визначення термінології та розв'язання інших питань, пов'язаних із ТАПБ ЩЗ, Національний інститут раку США провів наукову конференцію в м. Бетесда (Bethesda) та сформував систему цитологічних звітів BETHESDA, що містить 6 основних діагностичних категорій BSRTC, що дало змогу забезпечити стратифікацію онкологічного ризику за цитологічними критеріями для визначення показів для хірургічного лікування [3-7]. Були опубліковані результати оцінки стабільності початкового ризику злоякісності за УЗ-критеріями протягом 5-річного періоду спостереження, було використано 5 стандартних класифікаційних систем (ATA, AACE/ACE/AME, K-TIRADS, EU-TIRADS і TI-RADS) [8-10]. Як показали результати досліджень, УЗ-характеристики умовно доброякісних вузлів ЩЗ з часом залишалися незмінними, а критерії, які потребували біопсії, зазначалися лише в 6-8% випадків. Нові утворення виникали часто, але тільки в 5% випадків вони належали до групи високого ризику з ознаками малігнізації. Сукупність отриманих даних

підтвердила, що пацієнти з імовірно доброякісними вузлами ЩЗ могли безпечно продовжувати УЗ-спостереження без проведення ТАПБ.

Враховуючи зростання в Україні захворюваності на диференційований рак ЩЗ (РЩЗ) в когорті пацієнтів до 18 років на момент аварії на ЧАЕС, питання ранньої діагностики та лікування карцином ЩЗ залишається надзвичайно актуальним. Останніми роками розглядається можливість виконання хірургічного втручання органозбережного характеру при мінімально-інвазивних диференційованих формах РЩЗ [11-14]. При цьому, з одного боку, факт радіаційного опромінення в анамнезі пацієнта є чітким показанням до комбінованого лікування РЩЗ (тиреоедектомія з подальшою радіоїодтерапією), оскільки існує відсоток прихованого метастазування в пацієнтів із клінічно неураженими (на етапі обстеження) лімфатичними вузлами.

Постає питання щодо найбільш адекватного хірургічного лікування з метою зниження ризику персистенції захворювання та розвитку радіоїодрезистентності та уникнення необхідності повторних хірургічних втручань. Важлива інтраопераційна оцінка пухлини: якщо відмічається підвищений рівень агресивності (розмір більше ніж 3 см, інвазійність, мультифокальність), необхідно проводити тиреодектомію та компартмент-орієнтовану дисекцію шиї залежно від локалізації пухлини. З іншого боку, внаслідок дорослішання пацієнтів та, як довгостроковий ефект внаслідок аварії на ЧАЕС, збільшується частка карцином із низьким потенціалом агресивності (мікрокарциноми, інкапсульовані пухлини).

У зв'язку з цим актуальним є питання ранньої діагностики карцином за допомогою УЗД та цитологічного дослідження, що дає змогу підвищити якість життя цієї когорти пацієнтів. При цитологічному підтвердженні злоякісності пухлинного утворення, або підозрі на злоякісне утворення необхідно проводити тиреодектомію. Наявність значної кількості прихованих метастатичних лімфовузлів центрального компартменту (до 30%), які не діагностують перед операцією, робить нагальним питання щодо виконання при тотальній тиреодектомії (у пацієнтів із передопераційним статусом пухлини N0) профілактичної лімфодисекції VI і VII зон лімфовідтоку.

Актуальними залишаються дослідження перебігу тиреоїдної патології у жінок, а саме впливу

дисбалансу естрогенів та прогестерону, а також експресії чутливих до них рецепторів. Так, за даними досліджень естрогенові рецептори типу α і β були виявлені в різних співвідношеннях як в здоровій тиреоїдній тканині, так і в доброякісних та злоякісних утвореннях ЩЗ. У ракових клітинах ЩЗ виявлена підвищена кількість естрогенових α -рецепторів та знижена кількість естрогенових β -рецепторів [15-16].

При дослідженні зразків крові й тканини РЩЗ було виявлено гіперестрогенемію та підвищену експресію естрогенових та прогестеронових рецепторів порівняно з контрольною групою, у тканинах РЩЗ було виявлено експресію естрогенових рецепторів типу α і прогестеронових рецепторів у 66,5% і 75,8% відповідно, що значною мірою корелювало з розміром пухлини; наявність локальних метастазів і генна мутація *BRAF*^{V600E} спостерігалась у групі естроген/прогестерон позитивних пухлин, що було індикатором агресивності пухлин [17-19].

Вплив естрогену *in vitro* підвищує метастатичні властивості як нормальних так і злоякісних тканин ЩЗ, впливаючи на експресію молекул β -катеніну, E-кадгеріну, віментину і матриксних металопротеїназ, що беруть участь у клітинній адгезії, міграції та інвазії [20]. Рістстимулюючий ефект естрогену на тироцити реалізується класичним геномним шляхом через ядерні естрогенові рецептори, а також швидким негеномним шляхом через мембрано-асоційовані естрогенові рецептори за участі мітоген-активованої протеїнкінази та фосфатидилінозитол-3-кінази, які відіграють провідну роль у тиреоїдному туморогенезі.

Останнім часом з'являється все більше досліджень, які демонструють наявність взаємозв'язку між вузловою патологією ЩЗ та гіперпроліферативною патологією репродуктивної системи в жінок, зокрема ендометріозом та аденоміозом [21, 22]. Залишається контроверсійним питання, чи є аденоміоз фактором ризику РЩЗ, адже, опираючись на отримані нами данні, можна припустити, що розвиток аденоміозу може бути незалежним від часу виникнення утворень в ЩЗ, і зв'язок між цими двома патологіями, який прослідковується в наших попередніх дослідженнях може бути пов'язаний зі спільними патогенетичними механізмами розвитку [23-25].

Враховуючи результати досліджень за даними літератури, а також результати довгострокового

Оригінальні дослідження

спостереження за перебігом вогнищевої патології в пацієнтів ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», **метою** нашого дослідження є вивчення кореляції даних TIRADS, BSRTC та гістологічного дослідження при вогнищевій патології ЩЗ.

Матеріал і методи

Ми проаналізували дані УЗД 465 пацієнтів ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», в яких було діагностовано вузлову патологію ЩЗ, у зіставленні з даними цитологічного дослідження, отриманого в результаті проведення ТАПБ, а також із даними патогістологічного дослідження після оперативного втручання на ЩЗ. УЗД ЩЗ з ТАПБ проведено за допомогою апарата «Aplio 500» («Toshiba», Японія) з трансдюсером частотою 10 МГц. Інформативність нативних цитологічних препаратів оцінювали під час проведення ТАПБ. Для проведення цитологічних досліджень пунктати фіксували метанолом та забарвлювали за методом Романовського.

Методологічно було застосовано когортне рандомізоване дослідження, в яке було включено пацієнтів, лікованих у хірургічному відділенні ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка» НАМН України, яким перед оперативним втручанням проводили УЗД ЩЗ, а також ТАПБ із цитологічним дослідженням. Групи пацієнтів було сформовано на основі бази даних інформаційної системи TherDep.

У дослідженні взяли участь 300 пацієнтів із гістологічно підтвердженим діагнозом ПКЩЗ,

а також 165 пацієнтів із гістологічно підтвердженою доброякісною патологією ЩЗ. Було сформовано дві групи пацієнтів віком від 18 до 78 років. Першу групу становили 300 пацієнтів із гістологічно верифікованою ПКЩЗ, яким було проведено тиреоїдектомію в період із 2015 по 2023 рік. Другу групу становили 165 пацієнтів із підтвердженою гістологічно доброякісною вогнищевою патологією ЩЗ (вузловий зоб, багатовузловий зоб, фолікулярна аденома, утворення з клітин Гюртля, змішаний зоб, у 2 випадках – дифузний токсичний зоб).

Дослідження проведено відповідно до етичних стандартів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей у медико-біологічних дослідженнях, а також наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» №66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр.

Пацієнти надали свою інформовану письмову згоду на участь у дослідженні.

Результати та обговорення

Проведений аналіз даних дозволив сформувати структуру тиреоїдної патології, яка представлена в **таблиці**.

Згідно з отриманими результатами, у групі пацієнтів із патогістологічно верифікованим

Таблиця. Структура вогнищевої патології ЩЗ за даними УЗД (TIRADS), цитологічного (BSRTC) та патогістологічного дослідження, % (n)

Table. Structure of focal thyroid pathology according to ultrasound (TIRADS), cytological (BSRTC) and histopathological examinations, % (n)

Характер патології Nature of pathology	TIRADS	BSRTC	Патогістологічне дослідження Histopathological examinations
Злоякісні утворення ЩЗ Malignant thyroid tumors	2: 1,3 (4)	IV: 0,3 (1)	ПКЩЗ (300) Papillary thyroid cancer (300)
	3: 5,7 (17)	V: 0,7 (2)	
	4: 27 (81)	VI: 99 (297)	
Доброякісні утворення ЩЗ Benign thyroid tumors	5: 66 (198)		Вузловий зоб, багатовузловий зоб, аденома ЩЗ, аденома з клітин Гюртля, змішаний зоб (165) Nodular goiter, multinodular goiter, adenoma, Hurl cell adenoma, mixed goiter (165)
	2: 38,8 (64)	II: 84,2 (139)	
	3: 50,2 (83)	III: 7,3 (12)	
	4: 10,3 (17)	IV: 6,7 (11)	
	5: 0,7 (1)	V: 1,8 (3)	

діагнозом ПКЩЗ за даними УЗД до оперативного втручання 93% випадків були класифіковані TIRADS 4 та 5, крім того, 5,7% випадків TIRADS 3 та 1,3% випадків TIRADS 2. За даними цитологічного дослідження в цій групі пацієнтів 99,7% випадків класифіковані BSRTC VI, V, а також 0,3% випадків BSRTC IV.

У групі пацієнтів із патогістологічно верифікованим діагнозом доброякісної патології ЩЗ за даними УЗД виявлено 38,8% випадків TIRADS 2, крім того, 50,2% випадків TIRADS 3, а також 10,3% випадків TIRADS 4 та 0,7% TIRADS 5. За даними цитологічного дослідження діагностовано 84,2% випадків BSRTC II, 7,3% випадків BSRTC III, а також 6,7% BSRTC IV та 1,8% BSRTC V.

Таким чином, кількість випадків, класифікованих як BSRTC III, IV та V сумарно становила 1% у першій групі та 15,8% у другій групі.

Слід зазначити, що при патогістологічному дослідженні поряд із доброякісною вогнищевою патологією, діагностованою при УЗД та ТАПБ, у 17 випадках було виявлено карциноми ЩЗ (pT1aN0M0 – 16 випадків та один випадок pT3aN0M0).

Враховуючи отримані результати гістологічного дослідження, встановлено, що група пацієнтів із категорією TIRADS 3 потребує більш ретельного контролю незалежно від розмірів утворення, оскільки саме при такій інтерпретації отримано максимальне розмаїття в трактуванні BSRTC та патогістологічних висновків. Оскільки був один випадок карциноми категорії (pT3aN0M0), застосовано персоніфікований підхід: у цьому випадку видалення ЩЗ разом із пухлиною та максимальне видалення лімфатичних вузлів. У разі прихованих метастатичних лімфовузлів центрального рівня, очевидно логічним буде виконання їхньої профілактичної дисекції (видалення лімфовузлів претрахеального, преларингеального, лівого та правого паратрахеальних басейнів, яка могла б бути корисною з погляду запобігання ускладненням захворювання [26].

Ми провели більш ретельний аналіз структури групи пацієнтів з утвореннями класифікованими як TIRADS 3. Серед 100 пацієнтів (21,5% від загальної когорти) віком від 28 до 72 років було 90% жінок та 10% чоловіків. Вік жінок розподілився наступним чином: 31 пацієнтка (34,4%) віком понад 55 років, 47 жінок (52,2%) віком 46-54 роки та 22 жінки (24,4%) репродук-

тивного віку. Таким чином, слід зазначити, що більшу частину пацієнтів з утвореннями, класифікованими як TIRADS 3, становлять жінки в перименопаузальному періоді. Ця група пацієнтів вимагає більш частого моніторингу розмірів та об'єму утворень. Також при тривалому динамічному УЗД спостереженні за об'ємом та структурою утворень встановлено, що при поступовому збільшенні розмірів утворення кількість солідного компонента в його структурі зростає, що і є однією з характеристик для TIRADS 3, таким чином трактування TIRADS менше корелює з даними BSRTC.

Таким чином, мультидисциплінарний та клінічний підхід щодо діагностики утворень в ЩЗ дозволяє належним чином лікарю-клініцисту в співпраці з діагностом та цитологом визначити необхідність подальшого хірургічного лікування для пацієнта, а при невисокому ризику здійснювати динамічне спостереження. Адекватне та своєчасне діагностування злоякісних уражень ЩЗ дозволяє обрати правильну тактику та обсяг хірургічного лікування, що запобігає виникненню рецидивів новоутворень.

Висновки

1. У випадку проведення УЗД ЩЗ кореляція TIRADS з даними BSRTC і гістологічного дослідження зростає при невеликих розмірах утворення (<15 мм), при великих розмірах утворення (>30 мм) знижується.
2. Пацієнтам з утвореннями, класифікованими як TIRADS 3, потрібно рекомендувати ТАПБ, оскільки в більш ніж 40% випадків отримано максимальні розбіжності висновків TIRADS та BSRTC. Пацієнтам з утвореннями, класифікованими як TIRADS 4, 5, необхідно рекомендувати ТАПБ незалежно від розмірів утворення.
3. Жінки в перименопаузальному періоді потребують більш ретельного моніторингу для контролю об'єму та структури утворень ЩЗ, класифікованих, як TIRADS 3.

Список використаної літератури

1. Horvath E, Silva CF, Majlis S, Rodriguez I, Skoknic V, Castro A, et al. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification: results in surgically resected thyroid nodules. *Eur Radiol.* 2017 Jun;27(6):2619-28. doi: 10.1007/s00330-016-4605-y.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Man-

Оригінальні дослідження

- agement Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
3. Singaporewalla RM, Hwee J, Lang TU, Desai V. Clinico-pathological correlation of thyroid nodule ultrasound and cytology using the TIRADS and Bethesda classifications. *World J Surg*. 2017 Jul;41(7):1807-11. doi: 10.1007/s00268-017-3919-5.
 4. Periakaruppan G, Seshadri KG, Vignesh Krishna GM, Mandava R, Sai VPM, Rajendiran S. Correlation between ultrasound-based TIRADS and Bethesda system for reporting thyroid-cytopathology: 2-year experience at a Tertiary Care Center in India. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018 Sep-Oct;22(5):651-5. doi: 10.4103/ijem.IJEM_27_18.
 5. Li F, Pan D, Wu Y, Peng J, Li Q, Gui X, et al. Ultrasound characteristics of thyroid nodules facilitate interpretation of the malignant risk of Bethesda system III/IV thyroid nodules and inform therapeutic schedule. *Diagn Cytopathol*. 2019 Sep;47(9):881-9. doi: 10.1002/dc.24248.
 6. Liang XW, Cai YY, Yu JS, Liao JY, Chen ZY. Update on thyroid ultrasound: a narrative review from diagnostic criteria to artificial intelligence techniques. *Chin Med J (Engl)*. 2019 Aug 20;132(16):1974-82. doi: 10.1097/CM9.0000000000000346.
 7. Yoon JH, Lee HS, Kim EK, Moon HJ, Kwak JY. Malignancy risk stratification of thyroid nodules: comparison between the Thyroid Imaging Reporting and Data System and the 2014 American Thyroid Association Management Guidelines. *Radiology*. 2016 Mar;278(3):917-24. doi: 10.1148/radiol.2015150056.
 8. Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droessler J, Silberstein PT. Epidemiology of Thyroid Cancer: A Review of the National Cancer Database, 2000-2013. *Cureus*. 2019 Feb 24;11(2):e4127. doi: 10.7759/cureus.4127.
 9. Jiang H, Tian Y, Yan Y, Kong Y, Wang H, Wang A, et al. The Prevalence of thyroid nodules and an analysis of related lifestyle factors in Beijing Communities. *Int J Environ Res Public Health*. 2016 Apr 22;13(4):442. doi: 10.3390/ijerph13040442.
 10. Dauksiene D, Petkeviciene J, Klumbiene J, Verkauskiene R, Vainikonyte-Kristapone J, Seibokaite A, et al. Factors associated with the prevalence of thyroid nodules and goiter in middle-aged euthyroid subjects. *Int J Endocrinol*. 2017;2017:8401518. doi: 10.1155/2017/8401518.
 11. Hahn SY, Shin JH, Oh YL, Kim TH, Lim Y, Choi JS. Role of ultrasound in predicting tumor invasiveness in follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2017 Sep;27(9):1177-84. doi: 10.1089/thy.2016.0677.
 12. Abdullah MI, Junit SM, Ng KL, Jayapalan JJ, Karikalan B, Hashim OH. Papillary thyroid cancer: genetic alterations and molecular biomarker investigations. *Int J Med Sci*. 2019 Feb 28;16(3):450-60. doi: 10.7150/ijms.29935.
 13. Podda M, Saba A, Porru F, Reccia I, Pisanu A. Follicular thyroid carcinoma: differences in clinical relevance between minimally invasive and widely invasive tumors. *World J Surg Oncol*. 2015 Jun 4;13:193. doi: 10.1186/s12957-015-0612-8.
 14. Wang TS, Goffredo P, Sosa JA, Roman SA. Papillary thyroid microcarcinoma: an over-treated malignancy? *World J Surg*. 2014 Sep;38(9):2297-303. doi: 10.1007/s00268-014-2602-3.
 15. Gandini S, Lazzaroni M, Peccatori FA, Bendinelli B, Saieva C, Palli D, et al. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Feb;134:72-81. doi: 10.1016/j.critrevonc.2018.12.009.
 16. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, et al. A Nationwide Cohort Study on the risk of non-gynecological cancers in women with surgically verified endometriosis. *Int J Cancer*. 2018 Dec 1;143(11):2725-31. doi: 10.1002/ijc.31721.
 17. Guenego A, Mesrine S, Dartois L, Leenhardt L, Clavel-Chapelon F, Kvaskoff M, et al. Relation between hysterectomy, oophorectomy and the risk of incident differentiated thyroid cancer: The E3N cohort. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019 Feb;90(2):360-8. doi: 10.1111/cen.13899.
 18. Miglicaccio A, Di Domenico M, Castoria G., de Falco A, Bontempo P, Nola E, et al. Tyrosine kinase/p21ras/MAP-kinase pathway activation by estradiol-receptor complex in MCF-7 cells. *EMBO J*. 1996 Mar 15;15(6):1292-300. DOI: 10.1002/j.1460-2075.1996.tb00471.x.
 19. O'Brien JE, Peterson TJ, Tong MH, Lee EJ, Pfaff LE, Hewitt SC, et al. Estrogen-induced proliferation of uterine epithelial cells is independent of estrogen receptor alpha binding to classical estrogen response elements. *J Biol Chem*. 2006 Sep 8;281(36):26683-92. doi: 10.1074/jbc.M601522200.
 20. Stefkovich ML, Arao Y, Hamilton KJ, Korach KS. Experimental models for evaluating non-genomic estrogen signaling. *Steroids*. 2018 May;133:34-7. doi: 10.1016/j.steroids.2017.11.001.
 21. Donnez J, Stratopoulou CA, Dolmans MM. Uterine adenomyosis: from disease pathogenesis to a new medical approach using GnRH antagonists. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 22;18(19):9941. doi: 10.3390/ijerph18199941.
 22. Danylova A, Tatarchuk T, Kalugina L, Kuchmenko T. Hyperproliferative pathology of the reproductive system among female thyroid cancer survivors. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2022;270:e33. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.11.132.
 23. Tatarchuk T, Tronko M, Anagnostis P, Kalugina L, Pedachenko N, Danylova A, et al. Female Papillary Thyroid Cancer Survivors Are at Increased Risk of Adenomyosis and Endometrial Hyperplasia. *Cureus*. 2023 May 14;15(5):e38989. doi: 10.7759/cureus.38989.
 24. Tronko M, Danylova A, Kalugina L, Kosei N, Kuchmenko T, Bondarenko Y. Immunohistochemical markers of the activity of apoptosis and proliferation in women with adenomyosis who had papillary thyroid carcinoma. *Reproductive Endocrinology*. 2023;(68):16-21. doi: 10.18370/2309-4117.2023.68.16-21.
 25. Тронько МД, Зелінська ГВ, Замотаєва ГА, Черська МС, Божок ЮМ, Кучменко ТМ, та ін. Удосконалені методи діагностики, прогнозування та корекції ендокринопатій (раку щитоподібної залози та цукрового діабету). *Ендокринологія*. 2023;28(2):103-19 (Tronko MD, Zelinska HV, Zamotayeva HA, Cherska MS, Bozhok YuM, Kuchmenko TM, et al. Advanced methods of diagnosis, prognosis and correction of endocrinopathies (thyroid cancer and diabetes). *Endokrynologia*. 2023;28(2):103-19. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.103.
 26. Гуда ББ, Остафійчук МВ. Чинники ризику метастазування папілярної карциноми щитоподібної залози до лімфовузлів шні за доопераційного статусу пухлини N0. *Ендокринологія*. 2024;29(1):31-41 (Guda BB, Ostafiychuk MV. Risk factors for metastasis of papillary thyroid carcinoma to neck lymph nodes in preoperative N0 tumor status. *Endokrynologia*. 2024;29(1):31-41. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.31.

Список скорочень

ПКЩЗ – папілярна карцинома щитоподібної залози

РЩЗ – рак щитоподібної залози

ТАПБ – тонкогільчаста аспіраційна пункційна біопсія

УЗД – ультразвукове дослідження

ЩЗ – щитоподібна залоза

ACR – American College of Radiology

BSRTC – The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology

TIRADS – Thyroid Image Reporting And Data System

Retrospective study of signs of focal thyroid tumors based on ultrasonic, cytological and pathohistological studies

T.M. Kuchmenko, H.V. Zelinska, M.V. Ostafiychuk, B.B. Guda

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

Summary. Given the increase in the incidence of differentiated thyroid cancer in Ukraine, the issue of early diagnosis and treatment of thyroid carcinomas remains extremely relevant. The accuracy of

early diagnosis of carcinomas using ultrasound examination and cytological examination can improve the quality of life in this patient cohort. Therefore, it is important to compare ultrasound features according to the classification of the Thyroid Imaging Reporting And Data System (TIRADS) with the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology (BSRTC) and data from histological examination of patients with benign and malignant focal thyroid pathology to improve the accuracy of preoperative tumor diagnosis. **The aim** was to study the correlation of TIRADS, BSRTC and histological examination data in focal thyroid pathology. **Material and methods.** Ultrasound data of 465 patients diagnosed with thyroid nodular pathology were analyzed in comparison with cytological examination data obtained as a result of fine needle aspiration biopsy (FNAB), as well as with pathological histological examination data after surgery. **Results.** In the group of patients with a pathologically verified diagnosis of papillary carcinoma of the thyroid according to ultrasound data before surgery, 93% of cases were classified as TIRADS 4 and 5; 5.7% of cases - TIRADS 3 and 1.3% of cases - TIRADS 2. According to cytological examination data in this group of patients, 99.7% of cases were classified as BSRTC VI, V, and 0.3% of cases - as BSRTC IV. In the group of patients with a pathohistologically verified diagnosis of benign thyroid pathology, 38.8% of cases of TIRADS 2, 50.2% of cases of TIRADS 3, as well as 10.3% of cases of TIRADS 4 and 0.7% of TIRADS 5 were identified according to ultrasound data. Cytological examination revealed 84.2% of BSRTC II cases, 7.3% of BSRTC III cases, 6.7% of BSRTC IV cases, and 1.8% of BSRTC V cases. TIRADS 3 showed the greatest diversity in BSRTC interpretation and pathohistological findings. The majority of patients with formations classified as TIRADS 3 are perimenopausal women. **Conclusions.** In the case of thyroid ultrasound, the correlation of TIRADS with BSRTC and histological examination data increases with small sizes of the formation (up to 15 mm), and decreases with large sizes of formation (more than 30 mm). A multidisciplinary and clinical approach to the diagnosis of thyroid formations allows the clinician, in cooperation with the diagnostician and cytologist, to properly determine the need for further surgical treatment for the patient, and in case of low risk, to carry out dynamic observation. Patients with formations classified as TIRADS 3, 4, 5 should be recommended FNAB of the thyroid gland regardless of the size of the formation. Women in the perimenopausal period need more careful monitoring to control the volume and structure of thyroid formations. Adequate and timely diagnosis of malignant thyroid lesions allows choosing the correct tactics and volume of surgical treatment, which prevents the recurrence of neoplasms.

Keywords. Ultrasound examination, cytological examination, benign neoplasms, papillary carcinoma, thyroid gland.

Для цитування: Кучменко ТМ, Зелінська ГВ, Остафійчук МВ, Гуда ББ. Ретроспективне дослідження ознак вогнищевих утворень щитоподібної залози за даними ультразвукової діагностики, цитологічного та патогістологічного досліджень. *Ендокринологія.* 2025;30(2):173-179. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.173.

Адреса для листування: Кучменко Тетяна Михайлівна; tmkuchmenko@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Кучменко Тетяна Михайлівна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики; ORCID: 0000-0001-8197-

4437; Зелінська Ганна Володимирівна, д-рка біол. наук, провідна наукова співробітниця лабораторії функціональної та ультразвукової діагностики, ORCID: 0000-0002-4320-6901; Остафійчук Мар'ян Васильович, PhD, старший науковий співробітник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії; ORCID: 0000-0002-0446-051X; Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, керівник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії; ORCID: 0000-0002-9181-0679.

Особистий внесок: Кучменко Т.М. – ідея, дизайн дослідження, проведення ультразвукових досліджень, аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті; Зелінська Г.В. – проведення цитологічних досліджень, інтерпретація результатів, написання, оформлення статті; Остафійчук М.В. – аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті; Гуда Б.Б. – аналіз і інтерпретація отриманих результатів, написання статті

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «Удосконалення діагностики, лікування, до- та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології у жителів України в умовах військового часу» (№ державної реєстрації: 0123U100762).

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

Стаття: надійшла до редакції 07.05.2025 р.; перероблена 21.05.2025 р.; прийнята до друку 27.06.2025 р.; надрукована 30.06.2025 р.

For citation: Kuchmenko TM, Zelinska HV, Ostafiychuk MV, Guda BB. Retrospective study of signs of focal thyroid tumors based on ultrasonic, cytological and pathohistological studies. *Endokrynologia.* 2025;30(2):173-179. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.173.

Correspondence address: Kuchmenko Tetiana Mykhaylivna; tmkuchmenko@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: Kuchmenko Tetiana Mykhaylivna, Cand. Sci, Senior Researcher of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory, ORCID: 0000-0001-8197-4437; Zelinska Hanna Volodymyrivna, Dr. Sci. (Biology), Lead Researcher of Functional and Ultrasound Diagnostic Laboratory, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ostafiychuk Maryan Vasyliovych, PhD, Senior Researcher of the Scientific and Practical Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-0446-051X; Guda Bogdan Bogdanovich, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Scientific and Practical Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679.

Personal contribution: Kuchmenko T.M. – concept and design of research, data collection, ultrasound researches, analysis and interpretation of the results, writing an article; Zelinska H.V. – cytological and immunocytochemical researches, analysis and interpretation of the results, writing an article; Ostafiychuk M.V. – analysis and interpretation of the results, writing an article; Guda B.B. – analysis and interpretation of the results, writing an article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the NAMS of Ukraine according to the plan of research work «Improving diagnostics, treatment, pre- and postoperative tactics of managing combined thyroid pathology in residents of Ukraine in wartime conditions» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0123U100762).

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

Article: received May 07, 2025; revised May 21, 2025; accepted June 27, 2025; 2025; published June 30, 2025.

Вплив кверцетину на прояви метаболічних і психоемоційних порушень у цивільних жінок за умов тривалого воєнного стресу

В.Б. Шатило,
С.С. Наскалова,
О.В. Бондаренко,
І.В. Заєць

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

Резюме. Перебування цивільного населення України в умовах тривалого воєнного стресу призвело до зростання частоти порушень вуглеводного і ліпідного обмінів, пришвидшеного метаболічного старіння, психоемоційних розладів. Ці порушення сприяють розвитку кардіометаболічних захворювань і потребують проведення ефективної корекції.

Мета. З'ясувати ефекти курсового застосування кверцетину (Кв) у цивільних жінок із метаболічними й психоемоційними порушеннями за умов тривалого воєнного стресу. **Матеріал і методи.** У рандомізованому порівняльному дослідженні взяли участь 65 жінок віком від 40 до 69 років. Упродовж 2022-2024 років вони зазнали сильного впливу стресових чинників російсько-української війни. Критеріями включення в дослідження була наявність не менше двох метаболічних порушень (предіабет, дисліпідемія, пришвидшене метаболічне старіння) і не менше двох інших критеріїв (підвищена тривожність, депресія, порушення сну). Жінки обох груп могли приймати як базисну терапію (БТ) інгібітор ангіотензин-перетворювального ферменту, статин, ацетилсаліцилову кислоту в незмінних дозах не менше ніж місяць до рандомізації та упродовж дослідження. В основну групу розподілені 33 жінки, у яких застосовували засоби БТ та Кв протягом місяця в добовій дозі 240 мг. До групи порівняння включено 32 жінки, які упродовж місяця отримували тільки засоби БТ. **Результати.** У жінок групи БТ і Кв, порівняно з жінками групи БТ, зменшився рівень ситуативної тривожності ($p < 0,05$) та інтегральний показник порушення сну ($p < 0,05$), також виявлено тенденцію до зниження рівня депресії. Додавання Кв до засобів БТ зумовило зменшення відсотка осіб із предіабетом, статистично значуще зниження концентрації глюкози в плазмі через 2 години стандартного глюкозотолерантного тесту (ГТТ), рівнів холестерину (ХС) і холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) в сироватці крові та індексу атерогенності (ІА). Крім того, у жінок із групи БТ і Кв зменшився метаболічний вік (МВ) і темп метаболічного старіння (ТМС) порівняно зі змінами цих показників у групі БТ ($p < 0,05$). **Висновок.** Результати дослідження свідчать про можливість застосування Кв для корекції метаболічних і психоемоційних порушень у жінок, які перебувають в умовах тривалого воєнного стресу.

Ключові слова: воєнний стрес, цивільні жінки, метаболічні порушення, психоемоційні порушення, кверцетин, предіабет, дисліпідемія, метаболічний вік, тривожність, депресія.

Обстеження цивільного населення України під час російсько-української війни виявило велику частоту порушень, асоційованих із тривалим психоемоційним стресом. І це не тільки тривожність, депресія, посттравматичний стресовий розлад, але й несприятливі зміни вуглеводного та ліпідного обміну, пришвидшене метаболічне старіння, ендотеліальна дисфункція [1-4].

Як показали проведені дослідження, цивільні жінки більш вразливі до впливу стресових чинників війни, у них відбуваються більш значні порушення психоемоційного стану, вуглеводного й ліпідного обміну порівняно з чоловіками [3]. У жінок під час війни збільшується метаболічний вік і темп метаболічного старіння, особливо за наявності посттравматичного стресового розладу [4, 5].

Оскільки важливими механізмами розвитку стрес-асоційованих порушень є оксидативний стрес і запалення [6-8], для зменшення негативного впливу стресу на організм перспективним є застосування біофлавоноїдів – засобів природного походження з антиоксидантними й протизапальними властивостями [9]. Кверцетин є найбільш вивченим представником біофлавоноїдів, який у доклінічних і клінічних дослідженнях проявляв низку сприятливих ефектів, які можуть бути використані для обмеження стресових порушень у постраждалих від війни. Це протизапальні властивості, здатність зменшувати прояви оксидативного стресу, кардіо- та нейропротекторна дія, нормалізація вуглеводного та ліпідного обміну, покращення функції ендотелію судин та реологічних властивостей крові [10-13]. Крім того, в експерименті на тваринах доведено протитривожну дію Кв і його здатність зменшувати ознаки депресивної поведінки [14-16]. Проте раніше не проводились рандомізовані клінічні дослідження щодо вивчення впливу Кв на метаболічні порушення в людей, які зазнали хронічного психоемоційного стресу.

Мета роботи полягала в з'ясуванні ефективності курсового застосування Кв у цивільних жінок із метаболічними та психоемоційними порушеннями під час війни.

Контингент і методи

Дослідження проведено відповідно до законів України та принципів Гельсінської Декла-

рації з прав людини. Програма обстеження, інформація для пацієнта та форма інформованої згоди були погоджені комісією з питань етики клінічного відділу ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» (протокол № 3 від 9 травня 2022 р.). Всі обстежені отримали детальну інформацію щодо процедур дослідження.

Контингент. Умовою залучення в дослідження була підписана інформована згода до початку обстеження. Не залучали осіб із наявністю загострення або декомпенсованих станів хронічних захворювань серцево-судинної, травної, дихальної систем, із цукровим діабетом I або II типу, з онкологічними захворюваннями.

Для включення в дослідження необхідною умовою була наявність не менше двох метаболічних порушень із перерахованих нижче:

- предіабет: глюкоза плазми крові натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л (порушення глікемії натще) або глюкоза плазми крові через 2 години стандартного перорального ГТТ від 7,8 до 11,0 ммоль/л (порушення толерантності до глюкози);
- дисліпідемія: індекс атерогенності понад 3,0 ум. од. та ХС понад 6 ммоль/л та ХС ЛПНЩ понад 3,5 ммоль/л; або індекс атерогенності понад 3,0 ум. од. та ХС ЛПВЩ менше ніж 1,29 ммоль/л та/або ТГ понад 1,7 ммоль/л;
- пришвидшене метаболічне старіння: різниця між МВ і хронологічним віком понад 5 років. Також у кожного потенційного учасника дослідження мало бути не менше двох порушень із перерахованих нижче:
- тривожний стан: рівень ситуативної тривожності за опитувальником Спілбергера-Ханіна 31 бал або більше;
- депресивний стан: рівень депресії за опитувальником Бека 10 балів або більше;
- порушення сну: інтегральний показник порушення сну за опитувальником Insomnia Symptoms Questionnaire 13 балів або більше.

У рандомізованому порівняльному дослідженні взяли участь 65 цивільних жінок вікової групи 40-69 років, які під час російсько-української війни постійно перебували в м. Києві або в Київській області, тобто зазнали сильного впливу таких стресових чинників як ракетні та артилерійські обстріли, перебування в бомбосховищах чи інших критичних тощо.

Оригінальні дослідження

Жінки обох груп могли приймати БТ (інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту, статин, ацетилсаліцилову кислоту 75-100 мг на добу) за умови, що ці препарати вони приймали в постійній дозі не менше одного місяця до включення в дослідження та продовжували приймати в стабільній дозі протягом дослідження.

33 жінки розподілені в основну групу, у них застосовували засоби БТ та Кв у дозі 80 мг тричі на добу упродовж місяця. До групи порівняння включено 32 жінки, які упродовж місяця отримували тільки засоби БТ.

Методи. Глюкозу в плазмі крові визначали глюкозооксидазним методом на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS – 330, використовуючи реагенти «Глюкоза» набору «Bio LATEST Lachema Diagnostica». Виявлення порушень вуглеводного обміну проводили на підставі результатів стандартного перорального ГТТ згідно з рекомендаціями Американської асоціації з вивчення цукрового діабету [17].

У сироватці крові визначали концентрацію ХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ та ТГ за стандартними біохімічними методиками на автоматичному біохімічному аналізаторі «BM Autolab PM 4000/3» фірми «Boehringer Mannheim». Рівні ХС та ТГ досліджували ферментативно-колориметричним методом, ХС ЛПВЩ – методом преципітації з фосфорно-вольфрамовою кислотою, використовуючи реагенти «BIO SYSTEMS».

Показники МВ і ТМС визначали за методикою, розробленою до війни в ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» за результатами обстежень 180 практично здорових людей віком від 20 до 80 років [5].

Опитувальник Спілбергера-Ханіна (State Trait Anxiety Inventory) використовували для визначення наявності та рівня тривожності [18]. Результати оцінювали за шкалами ситуативної та особистісної тривожності наступним чином: до 30 балів включно – низький рівень, 31-45 балів – середній рівень, 46 балів і більше – високий рівень тривожності.

Для визначення наявності та рівня депресії використовували опитувальник Бека (Beck Depression Inventory) [19]. Показник від 0 до 9 балів свідчить про відсутність депресії, від 10 до 15 балів – про депресію легкого ступеня, від 16 до 19 балів – про помірну депресію, від 20 до 29 балів – про виражену депресію, від 30 до 63 балів – про тяжку депресію.

Для виявлення порушення сну заповнювався опитувальник Insomnia Symptom Questionnaire (ISQ) [20]. Обраховували інтегральний показник порушення сну – суму балів відповідей на питання NN 1-5 опитувальника. Інтегральний показник від 13 до 16 балів свідчить про помірне порушення сну, від 17 до 20 балів – про значне порушення сну, від 21 до 25 балів – про дуже значне порушення сну.

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням програм Medstat, EZR (R-statistics), Microsoft Office Excel 2007, Statistica 7.0 (Stat Soft, USA) [21]. Для перевірки розподілу на нормальність використовували W-критерій Шапіро-Уїлка. Враховуючи те, що розподіл показників був нормальним, статистичну значущість різниці між групами оцінювали за допомогою критерію *t*-Стьюдента. Різницю вважалися значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

На етапі включення в дослідження більшість жінок обох груп мали прояви ситуативної тривожності та депресії, у половини з них були розлади сну (**табл. 1**). Це свідчить про наявність значних психоемоційних порушень, зумовлених хронічним стресом під час війни. У кожній із груп понад 50% осіб мали предіабетні порушення вуглеводного обміну і дисліпідемію, а у 2/3 жінок діагностовано пришвидшене метаболічне старіння.

На етапі включення в дослідження групи не відрізнялись між собою за віком, індексом маси тіла, показниками обводу талії, концентрації глюкози в плазмі натще і через 2 год стандартного ГТТ. Також не було статистично значущих відмінностей між групами щодо частоти виявлення ситуативної тривожності, депресії, розладів сну, предіабетних порушень вуглеводного обміну, дисліпідемії, пришвидшеного метаболічного старіння.

Після застосування БТ і Кв відбулось статистично значуще зменшення рівнів депресії та ситуативної тривожності (**табл. 2**). Також у жінок, які отримували БТ і Кв, зменшився інтегральний показник порушення сну. У групі БТ показники психоемоційного стану протягом місяця не змінились. Зміни рівня ситуативної тривожності й інтегрального показника порушення сну в групі БТ і Кв статистично значущі порівняно із групою БТ.

Таблиця 1. Характеристика обстежених жінок на етапі включення в дослідження**Table 1.** Characteristics of the examined women at the stage of inclusion in the study

Показники Indicators	Група БТ Group with BT (n=32)	Група БТ і Кв Group with BT and Q (n=33)
Вік, роки Age, years	58,2±2,2	59,8±1,8
Індекс маси тіла, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	28,0±0,8	27,3±0,8
Обвід талії, см Waist circumference, sm	89,3±2,0	84,5±1,9
Глюкоза плазми натще, ммоль/л Fasting plasma glucose, mmol/L	5,48±0,09	5,66±0,11
Глюкоза плазми через 2 год ГТТ, ммоль/л Plasma glucose 2 hours GTT, mmol/L	6,88±0,36	7,25±0,35
Ситуативна тривожність, % Situational anxiety, %	84,3	97,0
Депресія, % Depression, %	67,7	60,6
Розлади сну, % Sleep disorders, %	47,5	54,5
Предіабет, % у тому числі порушення глікемії натще, % порушення толерантності до глюкози, % Prediabetes, % including impaired fasting glucose, % including impaired glucose tolerance, %	62,5 25,0 37,5	66,7 27,3 39,4
Дисліпідемія, % Dyslipidemia, %	56,3	69,7
Пришвидшене метаболічне старіння, % Accelerated metabolic aging, %	67,7	60,6

Примітка. БТ – група з базисною терапією, БТ і Кв – група з базисною терапією та застосуванням кверцетину.

Note. BT – group with basic therapy, BT and Q – group with basic therapy and quercetin.

У жінок, які отримували БТ і Кв, відбулось статистично значиме зниження концентрації глюкози в плазмі через 2 год ГТТ, показників ХС і ХС ЛПНЩ у сироватці крові та індексу атерогенності (табл. 3). У групі БТ рівень гліке-

Таблиця 2. Показники психоемоційних порушень і розладу сну під час війни до і після лікування (M±m)**Table 2.** Indicators of psychoemotional and sleep disorders during the war before and after treatment (M±m)

Показники Indicators	Групи Groups	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment	Зрушення Change
Депресія, бали Depression, points	БТ BT БТ і Кв BT and Q	12,4±1,2	11,9±1,1	- 0,5±0,8
Ситуативна тривожність, бали Situational anxiety, points	БТ BT БТ і Кв BT and Q	42,6±1,7	43,9±1,4	1,3±1,7
		45,4±1,5	40,8±1,6	- 4,6±1,7*#
Інтегральний показник порушення сну, бали Integral sleep disturbance, points	БТ BT БТ і Кв BT and Q	11,5±0,8	11,4±0,7	- 0,1±0,7
		13,2±0,7	11,1±0,8	- 2,1±0,6**#

Примітка. БТ – група з базисною терапією, БТ і Кв – група з базисною терапією та застосуванням кверцетину. Статистично значиме зрушення під впливом лікування: * p<0,05; ** p<0,01. Статистично значима відмінність між групами: # p<0,05.

Note. BT – group with basic therapy, BT and Q – group with basic therapy and quercetin. Statistically significant change under the influence of treatment: * p<0.05; ** p<0.01. Statistically significant difference between groups: # p<0.05.

мії й показники ліпідного обміну не змінилися. Зміни показників ХС, ХС ЛПНЩ та індексу атерогенності були статистично значущі в групі БТ і Кв порівняно з групою БТ.

У групі БТ і Кв частка жінок із порушеною толерантністю до глюкози зменшилась під впливом лікування від 39,4% до 21,2%, а частка жінок із порушеною глікемією натще – від 27,3% до 18,2%. У групі БТ частка жінок із порушеною толерантністю до глюкози на етапі включення в дослідження була 37,5% і майже не змінилась через місяць (34,4%), тоді як частка жінок із порушеною глікемією натще зросла від 25% до 31,3%.

Крім зазначеного вище в жінок, які отримували БТ і Кв, зменшились показники МВ і ТМС (табл. 4), тоді як у групі БТ обидва показники не змінилися. Внаслідок цього в групі БТ і Кв зміни показників МВ і ТМС статистично значущі порівняно зі змінами цих показників у групі БТ.

Таким чином, обстеження цивільних жінок вікової групи 40-69 років показало, що наслідками

Оригінальні дослідження

Таблиця 3. Концентрація глюкози в плазмі і ліпідів у сироватці крові під час війни до і після лікування (M±m)**Table 3.** Plasma glucose and serum lipids concentrations during the war before and after treatment (M±m)

Показники Indicators	Групи Groups	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment	Зрушення Change
Глюкоза плазми натще, ммоль/л Fasting plasma glucose, mmol/L	BT BT and Q	5,48±0,09	5,50±0,08	0,02±0,08
Глюкоза через 2 год ГТТ, ммоль/л Plasma glucose 2 hours GTT, mmol/L	BT BT and Q	6,88±0,36	7,02±0,32	0,14±0,24
	BT і Кв BT and Q	7,25±0,35	6,62±0,29	-0,63±0,31*
ХС, ммоль/л Cholesterol, mmol/L	BT BT and Q	5,89±0,20	5,91±0,21	0,02±0,2
	BT і Кв BT and Q	6,49±0,23	5,84±0,22	-0,65±0,22*#
ХС ЛПВЩ, ммоль/л HDL-cholesterol, mmol/L	BT BT and Q	1,81±0,13	1,75±0,09	-0,06±0,07
	BT і Кв BT and Q	1,55±0,08	1,54±0,06	-0,01±0,05
ХС ЛПНЩ, ммоль/л LDL-cholesterol, mmol/L	BT BT and Q	3,57±0,20	3,49±0,21	-0,07±0,12
	BT і Кв BT and Q	4,42±0,22	3,78±0,21	-0,64±0,22*#
ТГ, ммоль/л Triglycerides, mmol/L	BT BT and Q	1,10±0,08	1,24±0,12	0,14±0,09
	BT і Кв BT and Q	1,16±0,08	1,17±0,10	0,01±0,06
Індекс атерогенності, ум. од. Atherogenic index, conv.un.	BT BT and Q	2,62±0,25	2,63±0,21	0,01±0,08
	BT і Кв BT and Q	3,30±0,18	2,86±0,16	-0,44±0,19*#

Примітка. BT – група з базисною терапією, BT і Кв – група з базисною терапією та застосуванням кверцетину.

Статистично значиме зрушення під впливом лікування: * $p < 0,05$. Статистично значима відмінність між групами: # $p < 0,05$.

Note. BT – group with basic therapy, BT and Q – group with basic therapy and quercetin. Statistically significant change under the influence of treatment: * $p < 0.05$. Statistically significant difference between groups: # $p < 0.05$.

тривалого впливу стресових чинників війни є висока частота виявлення ситуативної тривожності, депресії, розладів сну. Перебування в умовах хронічного психоемоційного стресу в більшості жінок призвело до порушень вуглеводного й ліпідного обміну, пришвидшеного метаболічного старіння. Виявлені порушення сприяють розвит-

Таблиця 4. Метаболічний вік і ТМС у жінок під час війни (M±m)**Table 4.** Metabolic age and metabolic age rate in women during the war (M±m)

Показники Indicators	Групи Groups	До лікування Before treatment	Після лікування After treatment	Зрушення Change
Хронологічний вік, роки Chronological age, years	BT BT і Кв BT and Q	58,19±2,16	58,28±2,16	0,09±0,01
МВ, роки Metabolic age, years	BT BT і Кв BT and Q	66,65±2,33	67,37±2,31	0,72±1,16
	BT і Кв BT and Q	67,35±2,46	64,51±2,26	-2,84±1,25*#
ТМС, роки Metabolic age rate, years	BT BT і Кв BT and Q	8,46±1,36	9,10±1,04	0,64±1,16
	BT і Кв BT and Q	7,53±1,28	4,61±1,30	-2,92±1,25*#

Примітка. BT – група з базисною терапією, BT і Кв – група з базисною терапією та застосуванням кверцетину. Статистично значиме зрушення під впливом лікування: * $p < 0,05$. Статистично значима відмінність між групами: # $p < 0,05$.

Note. BT – group with basic therapy, BT and Q – group with basic therapy and quercetin. Statistically significant change under the influence of treatment: * $p < 0.05$. Statistically significant difference between groups: # $p < 0.05$.

ку кардіометаболічних захворювань і потребують проведення своєчасної корекції.

У попередніх дослідженнях встановлено протизапальні властивості Кв, його здатність зменшувати ознаки оксидативного стресу, проявляти кардіо- та нейропротекторну дію, покращувати вуглеводний і ліпідний обмін, реологічні властивості крові, функціональний стан ендотелію [10-13]. В експерименті Кв проявляв протитри-вожну дію і зменшував прояви депресивної поведінки тварин [14-16]. Однак дотепер відсутні контрольовані клінічні дослідження, в яких визначались ефекти застосування Кв у цивільних людей зі стрес-асоційованими психоемоційними та метаболічними порушеннями.

У проведеному нами рандомізованому клінічному дослідженні вперше встановлено зменшення проявів ситуативної тривожності, депресії та розладів сну в цивільних жінок, які отримували Кв упродовж місяця в добовій дозі 240 мг, порівняно з групою жінок, які не отримували Кв. Покращення сну та сприятливі зміни психоемоційного стану супроводжувались статистично значущим зниженням рівня глікемії через 2 год стандартного ГТТ, концентрації в

сироватці крові ХС та ХС ЛПНЩ, зменшенням МВ і ТМС. Отримані результати доводять можливість застосування Кв для зменшення наслідків впливу хронічного психоемоційного стресу, зумовленого війною, у цивільних людей.

Висновки

1. Наслідками тривалого впливу стресових чинників війни в цивільних жінок є висока частота виявлення ситуативної тривожності, депресії, розладів сну, предіабетних порушень вуглеводного обміну, дисліпідемії та пришвидшеного метаболічного старіння.
2. Застосування Кв у добовій дозі 240 мг призвело до зменшення частки осіб із порушенням толерантності до глюкози, зниження глікемії через 2 год стандартного ГТТ, концентрації в крові ХС та ХС ЛПНЩ, метаболічного віку і ТМС.
3. Під впливом курсового застосування Кв зменшився рівень ситуативної тривожності і покращився сон.
4. Результати дослідження свідчать про можливість застосування Кв для корекції метаболічних і психоемоційних порушень у жінок в умовах тривалого військового стресу.

Список використаної літератури

1. Lushchak O, Velykodna M, Bolman S, Strilbytska O, Berezovskyi V, Storey KB. Prevalence of stress, anxiety, and symptoms of post-traumatic stress disorder among Ukrainians after the first year of Russian invasion: a nationwide cross-sectional study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Nov 6;36:100773. doi: 10.1016/j.lanpe.2023.100773.
2. Kurapov A, Kalaitzaki A, Keller V, Danyliuk I, Kowatsch T. The mental health impact of the ongoing Russian-Ukrainian war 6 months after the Russian invasion of Ukraine. *Front Psychiatry.* 2023 Jul 27;14:1134780. doi: 10.3389/fpsy.2023.1134780.
3. Наскалова СС, Антонюк-Щеглова ІА, Бондаренко ОВ, Асанов ЕО, Діба ІА, Писарук АВ, та ін. Фізіологічний журнал. 2024;70(5):20-9 (Naskalova SS, Antonyuk-Shcheglova IA, Bondarenko OV, Asanov EO, Dyba IA, Pysaruk AV, et al. Markers of Post-Traumatic Stress in Civilian Men and Women of Different Ages During the Russian-Ukrainian War. *Fiziol. Zh.* 2024; 70(5):20-9. Ukrainian). doi: 10.15407/fz70.05.020.
4. Шатило ВБ, Наскалова СС, Писарук АВ, Асанов ЕО, Бондаренко ОВ, Кошель НМ, та ін. Вплив стресу, пов'язаного із війною, на стан вуглеводного й ліпідного обміну та темп метаболічного старіння в жінок різного віку. *Ендокринологія.* 2024;30(2):148-54 (Shatylo VB, Naskalova SS, Pysaruk AV, Asanov EO, Bondarenko OV, Koshel NM, et al. Effects of war-related stress on the state of carbohydrate and lipid metabolism and the rate of metabolic aging in women of different ages. *Endokrynologia.* 2024;30(2):148-54. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2024.30-2.148.
5. Shatylo VB, Naskalova SS, Asanov EO, Pysaruk AV, Bondarenko OV. The impact of post-traumatic stress disorder on indicators of carbohydrate and lipid metabolism, metabolic age of civilian women during war. *Endokrynologia.* 2025;30(1):39-44. doi: 10.31793/1680-1466.2025.30-1.39.
6. Peruzzolo TL, Pinto JV, Roza TH, Shintani AO, Anzolin AP, Gnielka V, et al. Inflammatory and oxidative stress markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2022 Aug;27(8):3150-63. doi: 10.1038/s41380-022-01564-0.
7. Milaneschi Y, Kappelmann N, Ye Z, Lamers F, Moser S, Jones PB, et al. Association of inflammation with depression and anxiety: evidence for symptom-specificity and potential causality from UK Biobank and NESDA cohorts. *Mol Psychiatry.* 2021 Dec;26(12):7393-402. doi: 10.1038/s41380-021-01188-w.
8. Lee DH, Lee JY, Hong DY, Lee EC, Park SW, Lee MR, et al. Neuroinflammation in post-traumatic stress disorder. *Biomedicines.* 2022 Apr 20;10(5):953. doi: 10.3390/biomedicines10050953.
9. Winiarska-Mieczan A, Kwiecień M, Jachimowicz-Rogowska K, Donaldson J, Tomaszewska E, Baranowska-Wójcik E. Anti-inflammatory, antioxidant and neuroprotective effects of polyphenols – polyphenols as an element of diet therapy in depressive disorders. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan 23;24(3):2258. doi: 10.3390/ijms24032258.
10. Ferenczyova K, Kalocayova B, Bartekova M. Potential implications of Quercetin and its derivatives in cardioprotection. *Int J Mol Sci.* 2020 Feb 26;21(5):1585. doi: 10.3390/ijms21051585.
11. Zhang L, Ma J, Yang F, Li S, Ma W, Chang X, et al. Neuroprotective effects of Quercetin on ischemic stroke: a literature review. *Front Pharmacol.* 2022 May 18;13:854249. doi: 10.3389/fphar.2022.854249.
12. Chiang MC, Tsai TY, Wang CJ. The potential benefits of Quercetin for brain health: a review of anti-inflammatory and neuroprotective mechanisms. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 28;24(7):6328. doi: 10.3390/ijms24076328.
13. Dagher O, Mury P, Thorin-Trescases N, Noly PE, Thorin E, Carrier M. Therapeutic potential of Quercetin to alleviate endothelial dysfunction in age-related cardiovascular diseases. *Front Cardiovasc Med.* 2021 Mar 30;8:658400. doi: 10.3389/fcvm.2021.658400.
14. Lee B, Yeom M, Shim I, Lee H, Hahm DH. Protective effects of Quercetin on anxiety-like symptoms and neuroinflammation induced by lipopolysaccharide in rats. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2020 Apr 28;2020:4892415. doi: 10.1155/2020/4892415.
15. Islam MS, Hossain R, Ahmed T, Rahaman MM, Al-Khafaji K, Khan RA, et al. Anxiolytic-like effect of Quercetin possibly through GABA receptor interaction pathway: *in vivo* and *in silico* studies. *Molecules.* 2022 Oct 22;27(21):7149. doi: 10.3390/molecules27217149.
16. Samad N, Saleem A, Yasmin F, Shehzad MA. Quercetin protects against stress-induced anxiety and depression-like behavior and improves memory in male mice. *Physiol Res.* 2018 Nov 14;67(5):795-808. doi: 10.33549/physiolres.933776.
17. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and classification of diabetes: standards of care in diabetes-2025. *Diabetes Care.* 2025 Jan 1;48(1 Suppl 1):S27-S49. doi: 10.2337/dc25-S002.
18. Агаєв НА, Коқун ОМ, Пішко ІО, Лозінська НС, Остапчук ВВ, Ткаченко ВВ. Збірник методик для діагностики негативних психічних станів військовослужбовців: Методичний посібник. – К.: НДЦ ГП ЗСУ; 2016. 234 с. (Agayev NA, Kokun OM, Pishko IO, Lozinska NS, Ostapchuk VV, Tkachenko VV. Collection of methods for diagnosing negative mental states of military personnel: Methodological manual. – Kyiv: Research Center of the Armed Forces of Ukraine; 2016. 234 p. Ukrainian).
19. Beck AT, Steer RA, Carbin MG. Psychometric properties of the beck depression inventory: twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review.* 1988;8(1):77-100. doi: 10.1016/0272-7358(88)90050-5
20. Buysse DJ, Ancoli-Israel S, Edinger JD, Lichstein K L, Morin CM. Recommendations for a standard research assessment of insomnia. *Sleep.* 2006 Sep;29(9):1155-1173. doi: 10.1093/sleep/29.9.1155.
21. Гур'янов ВГ, Лях ЮЄ, Парій ВД, Короткий ОВ, Чалий ОВ, Чалий КО, та ін. Посібник з біостатистики. Аналіз результатів медичних досліджень у пакеті EZR (R–statistics): Навчальний посібник. К.: Вістка; 2018. 208 с. (Guryanov VG, Lyakh YuE, Pariy VD, Korotky OV, Chaly OV, Chaly KO, et al. Biostatistics Manual. Analysis of medical research results in the EZR package (R–statistics): Textbook. Kyiv: Vistka; 2018. 208 p. Ukrainian).

Оригінальні дослідження

Список скорочень

БТ – базисна терапія

ГТТ – глюкозотолерантний тест

Кв – кверцетин

МВ – метаболічний вік

ТГ – тригліцериди

ТМС – темп метаболічного старіння

ХС – холестерин

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

The impact of quercetine on the manifestations of metabolic and psycho-emotional disorders in civilian women under conditions of prolonged war stress

V.B. Shatylo, S.S. Naskalova, O.V. Bondarenko, I.V. Zaiets

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

Abstract. The presence of the civilian population of Ukraine in conditions of prolonged war stress has led to an increase in the frequency of carbohydrate and lipid metabolism disorders, accelerated metabolic aging, and psycho-emotional disorders. These disorders contribute to the development of cardiometabolic diseases and require effective correction. Aim. To determine the effects of a course of quercetin (Q) in civilian women with metabolic and psycho-emotional disorders under conditions of prolonged war stress. Subjects and methods. 65 women aged 40 to 69 years participated in the randomized comparative study. During 2022-2024, they were strongly influenced by the stress factors of the Russian-Ukrainian war. The inclusion criteria for the study were the presence of at least two metabolic disorders (prediabetes, dyslipidemia, accelerated metabolic aging) and at least two other criteria (increased anxiety, depression, sleep disorders). Women in both groups could take as basic therapy (BT) an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a statin, acetylsalicylic acid in unchanged doses for at least a month before randomization and during the study. The main group included 33 women who used BT and Q for a month in a daily dose of 240 mg. The comparison group included 32 women who received only BT for a month. **Results.** In women of the BT and Q groups, compared with women of the BT group, the level of situational anxiety ($p < 0.05$) and the integral index of sleep disturbance ($p < 0.05$) decreased, and a tendency to a decrease in the level of depression was also revealed. The addition of Q to BT contributed to a decrease in the percentage of individuals with prediabetes, a statistically significant decrease in plasma glucose concentration after 2 hours of standard glucose tolerance test (GTT), cholesterol (C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) levels, and atherogenic index. In addition, women from the BT and Q groups had a decrease in metabolic age (MA) and metabolic age rate, (MAR) compared with changes in these indicators from the BT group ($p < 0.05$). **Conclusions.** The results of the study indicate the possibility of using Q to correct metabolic and psycho-emotional disorders in women exposed to prolonged war stress.

Keywords: war stress, civilian women, metabolic disorders, psycho-emotional disorders, quercetin, prediabetes, dyslipidemia, metabolic age, anxiety, depression.

Для цитування: Шатило ВБ, Наскалова СС, Бондаренко ОВ, Заєць ІВ. Вплив кверцетину на прояви метаболічних і психо-емоційних порушень у цивільних жінок за умов тривалого воєнного стресу. Ендокринологія. 2025;30(2):180-186. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.180.

Адреса для листування: Шатило Валерій Броніславович; vshatilo@ukr.net; ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», вул. Вишгородська, 67, Київ, 04114, Україна.

Інформація про авторів: Шатило Валерій Броніславович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ORCID: 0000-0001-7114-9150; Наскалова Світлана Сергіївна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ORCID: 0000-0001-9518-2633; Бондаренко Олена Володимирівна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ORCID: 0000-0002-8270-5316; Заєць Ірина Васиївна, лаборантка відділу клінічної фізіології та патології внутрішніх органів, ORCID: 0009-0005-2021-6735.

Особистий внесок: Шатило В.Б. – концепція та дизайн дослідження, написання та редагування рукопису; Наскалова С.С. – відбір осіб для дослідження, етичні аспекти дослідження, вивчення метаболізму; Бондаренко О.В. – статистичний аналіз даних; Заєць І.В. – аналіз опитувальників, створення бази даних дослідження.

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 05.06.2025 р.; перероблена 11.06.2025 р.; прийнята до друку 27.06.2025 р.; надрукована 30.06.2025 р.

For citation: Shatylo VB, Naskalova SS, Bondarenko OV, Zaiets IV. The impact of quercetine on the manifestation of metabolic and psycho-emotional disorders in civilian women under conditions of prolonged war stress. Endokrynologia. 2025;30(2):180-186. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.180.

Correspondence address: Shatylo Valeriy Bronislavovych; vshatilo@ukr.net; State Institution «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the NAMS of Ukraine», Vyshhorodska Str., 67, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Shatylo Valeriy Bronislavovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, ORCID: 0000-0001-7114-9150; Naskalova Svitlana Serhiivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, ORCID: 0000-0001-9518-2633; Bondarenko Olena Volodymyrivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, ORCID: 0000-0002-8270-5316; Zaiets Iryna Vasyilivna, laboratory assistant of the Department of Clinical Physiology and Pathology of Internal Organs, ORCID: 0009-0005-2021-6735.

Personal contribution: Shatylo V.B. – research concept and design, writing and editing the manuscript; Naskalova S.S. – selection of individuals for research, ethical aspects of research, research of metabolism; Bondarenko O.V. – statistical data analysis; Zaiets I.V. – questionnaire analysis, creating a research database.

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 05, 2025; revised June 11, 2025; accepted June 27, 2025; published June 30, 2025.

Тирозол®

Тіамазол

ЗАГАСИ руйнівний вогонь

Антитиреоїдний препарат
для лікування гіпертиреозу та
дозволений для застосування:¹

- у період годування груддю*
- дітям із 3-річного віку
- особам похилого віку



1. Інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®. Р. п. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02.
* Під час годування груддю призначати в максимально низьких ефективних дозах (що не перевищують 20 мг/добу).

UA-THYR-IMI-122023-013 UA-THYR-00005

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Тирозол®

Діюча речовина. Thiamazole. Лікарська форма. 1 таблетка містить тіамазолу 5 мг або 10 мг. Фармакотерапевтична група. Антитиреоїдні засоби. Код АТХ N03BB02. Показання. Лікування гіпертиреозу. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату; гранулоцитопенія; холестаза перед початком лікування; ушкодження кісткового мозку при проведенні раніше терапії тіамазолом або карбімазолом; спільна терапія з тиреоїдними гормонами в період вагітності. Фармакологічні властивості. Антитиреоїдний засіб. Блокує фермент пероксидазу, який бере участь у йодуванні тиреоїдних гормонів щитоподібної залози, що призводить до порушення синтезу тироксину і трийодтироніну. Побічні реакції. Алергічні шкірні реакції помірного ступеня, які зникають при подальшій терапії.

Артралгія, яка розвивається поступово. Категорія відпуску. За рецептом. Р. п. МОЗ України: №UA/8848/01/01, №UA/8848/01/02. Виробник. Merck Healthcare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «Асіно Україна», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Асіно Україна» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкціях для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.com

MERCK

acino

