

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

ISSN 1680-1466

eISSN 2524-0439

Індекс 74172

Ендокринологія

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



TOM 30

№3

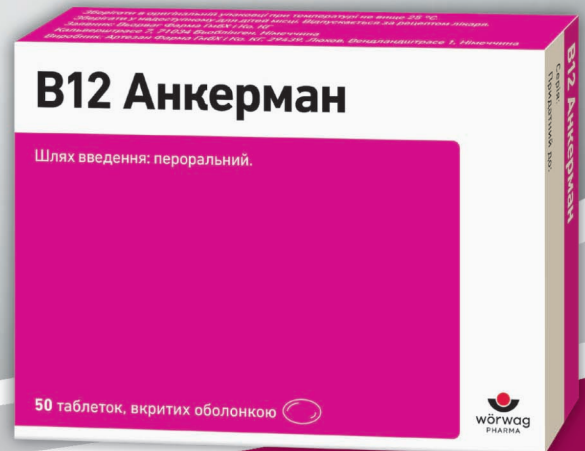
2025

B12 АНКЕРМАН

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ B₁₂

ПРОСТО ТА ЕФЕКТИВНО

НОВИНКА
1000 мкг



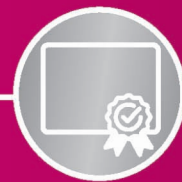
B12 Анкерман – високодозовий препарат
для перорального лікування дефіциту вітаміну B₁₂³



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 гемопоетичними та/або неврологічними розладами. **Протипоказання:** гіперчутливість до компонентів лікарського засобу. Еритремія, еритроцитоз. Гострі тромбоемболічні захворювання. Стенокардія, напруження високого функціонального класу. Підвищена чутливість до тютюнової амблупії або ретробульбарного неврити при перніціозній 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, анафілактичні 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, № 3

VOLUME 30, No. 3

Науково-практичний медичний журнал
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік
Frequency — 4 times a year

Crossref Scopus

Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ
Kyiv

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

© ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2025

Ендокринологія

2025 Том 30, №3

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3

Засновник: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»

Свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008

Наказом Міністерства освіти і науки України від 02.07.2020 р. № 886 журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України (медичні науки)

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

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

Рішенням Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення від 25.04.2024 р. № 1391 журнал зареєстрований як суб'єкт у сфері друкованих медіа, ідентифікатор – R30-04303

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 05.09.2025 (протокол № 10)

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

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

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

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

Підписано до друку 05.09.2025 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.3

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3

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

Registration Certificate KB № 14099-3070 PIP from 17.06.2008

According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 02.07.2020 N 886, the journal is entered into the List of specific scientific publications of Ukraine (medical sciences).

According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 24.09.2020 N 1188, the journal is entered into the List of specific scientific publications of Ukraine (biological sciences)

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

According to the Decision of the National Council of Ukraine on Television and Radio Broadcasting dated 25.04.2024 N 1391, the journal is registered as a subject in the field of print media, identifier – R30-04303

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» (05 September, 2025, Protocol N 10)

The editorial board is not always shares the author's opinion. The authors are responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the articles. The manufacturer, distributor or other organization provided the relevant materials have legal responsibility for the publication, content, significance and graphic reproduction of advertising materials about drugs or devices.

No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

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

For printing on 05.09.2025. 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, симпозіумах 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, симпозіумах 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

- 191 Стан репродуктивної та статеві функції в чоловіків після COVID-19

Луцицький В.Є., Луцицький Є.В., Зубкова Г.А., Шелковой Є.А., Рибальченко В.М., Складанна І.І.

- 200 Клініко-патогенетичні особливості кардіоренального синдрому та предиктори його формування у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу в постковідному періоді

Бельчіна Ю.Б., Цимбал Т.С., Ткач С.М., Черв'якова С.А., Соколова Л.К.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 216 Рівень окислених ліпопротеїнів низької густини в крові хворих на діабет після COVID-19

Пушкар'єв В.М., Соколова Л.К., Левчук Н.І., Пушкар'єв В.В., Соколова А.М., Маркович І.Г., Тронько М.Д.

- 223 Особливості показників обміну заліза в пацієнтів із дисфункцією щитоподібної залози

Урбанович А.М., Юськів М.В.

- 229 Клініко-лабораторне обґрунтування планування часткових знімних конструкцій протезів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

Скібіцький В.С., Захарова Г.Є., Василюшин У.Р.

- 237 Гормональна і генеративна функції сім'яників дорослих щурів, стресованих у пубертатному віці на тлі застосування агоніста гамма-аміномасляної кислоти та вітаміну Е

Сачинська О.В., Перчик І.Г., Лимарева А.А., Резніков О.Г.

APPLIED PAPERS

- 191 The state of reproductive and sexual function in men after COVID-19

Luchytskyi V.E., Luchytskyi E.V., Zubkova G.A., Shelkovoy E.A., Rybalchenko V.M., Skladanna I.I.

- 200 Clinical and pathogenetic features of cardiorenal syndrome and predictors of its formation in patients with type 1 and type 2 diabetes in the post-Covid period

Bel'china Yu.B., Tsybal T.S., Tkach S.M., Chervyakova S.A., Sokolova L.K.

ORIGINAL PAPERS

- 216 Level of oxidized low-density lipoproteins in the blood of diabetic patients after COVID-19

Pushkarev V.M., Sokolova L.K., Levchuk N.I., Pushkarev V.V., Sokolova A.M., Markovych I.G., Tronko M.D.

- 223 Features of iron metabolism indicators in patients with thyroid dysfunction

Urbanovych A.M., Yuskiv M.V.

- 229 Clinical and laboratory justification of planning removable partial prosthesis structures in patients with type 2 diabetes

Skibitskyi V.S., Zakharova H.Ye., Vasylyshyn U.R.

- 237 Hormonal and generative functions of testes of adult rats stressed at puberty age on the background of the application of gamma-aminobutyric acid agonist and vitamin E

Sachynska O.V., Perchik I.G., Lymareva A.A., Reznikov A.G.

ОГЛЯДИ

- 243 Процеси метастазування при карциномах щитоподібної залози. Участь матриксних металопротеїназ (огляд літератури та власних даних)
Кобринська Н.Я., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Янчій І.Р., Комісаренко І.І., Ковзун О.І., Тронько М.Д.
- 252 Зонулін як можливий ранній індикатор метаболічних розладів у дітей та підлітків
Большова О.В., Маліновська Т.М., Кваченюк Д.А., Лукашук І.В.
- 261 Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами – інноваційний підхід до лікування цукрового діабету 2-го типу
Михальчук Л.М., Шамшур М.В., Горбань Д.А.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 272 Застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози для лікування хронічної серцевої недостатності (огляд літератури та клінічний випадок)
Радченко О.М., Бек Н.С., Урбанович А.М., Кондратюк М.О., Стрільчук Л.М.

АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ

- 279 Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2024 рік
Тронько М.Д., Ковзун О.І., Сологуб Н.В., Гончар І.В., Пастер І.П.

REVIEW

- 243 Metastasis processes in thyroid carcinomas. Participation of matrix metalloproteinases (review of literature and own data)
Kobrynska N.Ya., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Yanchiy I.R., Komisarenko I.I., Kovzun O.I., Tronko M.D.
- 252 Zonulin as a possible early indicator of metabolic disorders in children and adolescents
Bolshova O.V., Malinovska T.M., Kvachenyuk D.A., Lukashuk I.V.
- 261 Mesenchymal stem cells therapy – an innovative approach to the treatment of type 2 diabetes mellitus
Mykhalchuk L.M., Shamshur M.V., Horban D.A.

THE CLINICAL CASE

- 272 Use of sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors for the treatment of chronic heart failure (literature review and clinical case)
Radchenko O.M., Beck N.S., Urbanovych A.M., Kondratyuk M.O., Strilchuk L.M.

ACTUAL INFORMATION

- 279 The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2024
Tronko M.D., Kovzun O.I., Sologub N.V., Honchar I.V., Pasteur I.P.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.191

Стан репродуктивної та статеві функції в чоловіків після COVID-19

В.Є. Лучицький,
Є.В. Лучицький,
Г.А. Зубкова,
Є.А. Шелковой,
В.М. Рибальченко,
І.І. Складанна

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

Резюме. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) продемонструвала високу варіабельність та тяжкість клінічного перебігу, а також розвиток ускладнень, як у ранній період після одужання, так і в довгостроковій перспективі. Чоловіки мають значно вищий ризик тяжкого перебігу та летальності порівняно з жінками, що асоціюється з низкою чинників, серед яких превалювання супутніх захворювань. Поширеною причиною ускладнень COVID-19 є ендотеліальна дисфункція, спричинена як прямим ураженням судинного ендотелію вірусом, так і наслідками «цитокінового шторму». Тому серед ускладнень коронавірусної інфекції в чоловіків виділяють розвиток еректильної дисфункції (ЕД), патоспермії та гіпофункції яєчок. **Метою дослідження** було оцінити зміни гормонального профілю, показників сперми та еректильної функції (ЕФ) у чоловіків після COVID-19. **Матеріал і методи.** Обстежено 153 чоловіки з підтвердженим COVID-19 у гострому періоді (n=28), через 6 місяців (n=23), 2 роки (n=49) та 3 роки (n=53) після одужання, а також 25 контрольних осіб. Визначали рівні загального тестостерону (ЗТ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-10 (ІЛ-10) методом ELISA. Спермограма виконана за стандартами ВООЗ 2021. ЕФ оцінювали за шкалою міжнародного індексу еректильної функції-15 (МІЕФ-15) та доплерівським УЗД. **Результати.** У гострій фазі спостерігалось зниження концентрації тестостерону ($10,9 \pm 0,2$ нмоль/л проти $19,6 \pm 2,8$ нмоль/л; $p < 0,05$), підвищення рівнів ЛГ та ФСГ ($p < 0,01$), зростання рівня ІЛ-10 ($p < 0,05$). Через 6 місяців рівень тестостерону в крові залишався низьким, а рівень гонадотропінів — підвищеним. Протягом 2–3 років після одужання показники гормонів нормалізувалися. Аналіз еякуляту засвідчив зниження рухливості сперматозоїдів категорії «а» ($23,17 \pm 2,76\%$ проти $32,80 \pm 2,60\%$ у контролі; $p < 0,05$) та тимчасове підвищення лейкоцитів, із подальшим відновленням до 3-го року. Порушення ЕФ у чоловіків, котрі перехворіли COVID-19, засвідчили погіршення ЕФ, зниження статевого бажання, а також погіршення оргастичних відчуттів під час статевих контактів. Бали шкали МІЕФ-15 залишалися зниженими до 2 років із частковим відновленням через 3 роки. **Висновки.** COVID-19 у чоловіків спричиняє розвиток гіпогонадізму (зниження рівнів тестостерону на фоні підвищення ЛГ та ФСГ), порушення сперматогенезу (астенозооспермія, підвищення вмісту лейкоцитів в еякуляті) та ЕД в гострій фазі захворювання та протягом 6 міс. після одужання. У більшості обстежених пацієнтів ці зміни мали транзиторний характер, поступове відновлення вказаних змін відбувалося протягом 2–3 років. Застосування комбінованої терапії L-аргініном та інгібіторами PDE5 при наявності порушень ЕФ є ефективним методом терапії. Рекомендовано довготривале спостереження за чоловіками, котрі перенесли COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, чоловік, тестостерон, еректильна функція, еякулят.

Прикладні дослідження

COVID-19, викликана тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), продемонструвала високу варіабельність клінічного перебігу та тяжкість у представників різних груп населення. Чоловіки мають значно вищий ризик тяжкого перебігу та летальності порівняно з жінками, що асоціюється з низкою факторів, серед яких превалювання супутніх захворювань (ожиріння, цукровий діабет, гіпертонія, серцево-судинні патології) і вікова група понад 40 років [1-3].

Поширеною причиною ускладнень COVID-19 є ендотеліальна дисфункція, спричинена як прямим ураженням судинного ендотелію вірусом, так і наслідками «цитокінового шторму». Порушення цілісності судинного епітелію призводить до зниження продукції оксиду азоту (NO), що є ключовим фактором вазодилатації. Саме тому серед ускладнень коронавірусної інфекції виявляють розвиток ЕД, яка вважається сурогатним маркером системної ендотеліальної дисфункції та підвищеного ризику серцево-судинних подій [4]. Висока експресія ангіотензинперетворюючого ферменту-2 (АПФ2) і трансмембранної протеази серину-2 (TMPRSS2) в клітинах яєчок відкриває вірусу шлях до сперматогенних клітин (сперматогонії, клітини Лейдіга і Сертолі). Автопсичні дослідження показали наявність вірусних елементів в ендотеліальних клітинах судин статевого члена та в тканині яєчок, що супроводжувалося запальними інфільтратами, інтерстиціальним набряком та ознаками орхіту й епідидиміту [5, 6].

Таким чином, COVID-19 має багатогранний вплив на чоловіків не лише через загальні системні ускладнення, але й через специфічні порушення репродуктивної та статевої функцій.

Епідеміологічні дослідження показали, що чоловіки мають вищу захворюваність і смертність від COVID-19 порівняно з жінками. Загальні показники летальності серед чоловіків складають від 2,8% до 4,4% проти 1,7% у жінок [1]. Механізми гендерної вразливості включають гормональні відмінності, імунну відповідь із менш потужним виробленням інтерферонів у чоловіків, а також більшу кількість супутніх захворювань [4, 5].

SARS-CoV-2 інфікує ендотеліальні клітини через АПФ2 і TMPRSS2, спричиняючи апоптоз, тромбоз мікросудин і системне запалення –

«цитокіновий шторм». Ці зміни призводять до порушення синтезу NO, зниження вазодилатації та розвитку ендотеліальної дисфункції [6, 7]. ЕФ безпосередньо залежить від інтактності ендотелію кавернозних артерій і синтезу NO: порушення цього механізму стає першопричиною вазкулогенної ЕД після COVID-19 [8].

АПФ2 експресується в клітинах яєчок: сперматогоніях, клітинах Лейдіга й Сертолі, а також в епітелії придатків яєчок [9, 10]. TMPRSS2 знайдено в тих самих клітинах, що дозволяє вірусу проникати в тканини репродуктивного тракту [11]. Автопсичні дослідження виявили вірусні частинки в інтерстиціальній тканині яєчок, набряк, інфільтрацію Т-лімфоцитами й ознаки орхіту/епідидиміту [12]. Це свідчить про прямий тропізм SARS-CoV-2 до чоловічих статевих органів.

У низці досліджень було виявлено порушення стану сперматогенезу в чоловіків із COVID-19, як під час гострої фази захворювання, так і у віддалені терміни після одужання. Згідно з отриманими результатами було встановлено, що основне захворювання не впливає на об'єм і в'язкість еякуляту [13], а також на середні показники концентрації сперматозоїдів [14], хоча аналіз індивідуальних показників виявив олігозооспермію в приблизно 25% хворих чоловіків. Дослідження морфофункціональних показників еякуляту засвідчили зниження середнього показника відсотка рухливих форм сперматозоїдів (категорія «a+b») у гострому періоді COVID-19, із тенденцією до покращення у віддалені терміни після одужання [15].

Гендерні особливості, основані на низці епідеміологічних досліджень (тяжкий перебіг та вища частота ускладнень COVID-19 в осіб чоловічої статі порівняно з жінками, дозволили висунути гіпотезу про важливу роль тестостерону на перебіг та розвиток ускладнень основного захворювання [16]. Дефіцит тестостерону, розглядається як незалежний фактор ризику легневих розладів і кардіометаболічних порушень, включаючи гіпертензію, дисліпідемію, цукровий діабет 2-го типу, ендотеліальну дисфункцію та коагулопатію [17]. Визначення концентрації ЗТ в крові в 90 чоловіків із COVID-19 засвідчило, що в 66 чоловіків із важким перебігом COVID-19 медіана концентрації ЗТ у крові була нижчою порівняно з 24 чоловіками з легшим перебігом COVID-19 [18].

Середня концентрація в крові рівня ЗТ у гострому періоді була пониженою ($10,9 \pm 0,2$ нмоль/л проти $19,6 \pm 2,8$ нмоль/л у контролі, $p < 0,05$) [19, 20]. Середні концентрації ЛГ і ФСГ підвищені в гострий період (ЛГ $4,59 \pm 0,29$ МО/л проти $2,96 \pm 0,33$ МО/л, $p < 0,01$; ФСГ $7,86 \pm 0,81$ МО/л проти $4,49 \pm 0,68$ МО/л, $p < 0,01$) та 6 місяців після одужання [21].

Пандемія спричинила підвищення загально-го рівня тривожності й депресії, що додатково погіршує ЕФ. Опитування за МІЕФ-15 показали, що 31,9% чоловіків мали погіршення ЕФ, а 17,9% – порушення контролю еякуляції під час піка пандемії; виявлено вірогідне зниження балів у всіх доменах у перші 2 роки після COVID-19, із частковим відновленням через 3 роки [7].

Мета дослідження – оцінити зміни гормонального профілю, показників сперми та ЕФ у чоловіків після COVID-19.

Матеріал і методи

У дослідження включено 153 чоловіки віком 25–65 років, які перенесли лабораторно підтвердженій COVID-19, та 25 контрольних осіб із подібним віковим діапазоном без історії COVID-19. Групи пацієнтів із COVID-19 поділені за термінами після одужання:

- гострий період під час захворювання ($n=28$);
- через 6 місяців після одужання ($n=23$);
- через 2 роки після одужання ($n=49$);
- через 3 роки після одужання ($n=53$).

Середній вік обстежених становив $45,2 \pm 3,0$ року; контрольної групи – $43,2 \pm 2,9$ року.

Концентрацію ЗТ, ЛГ, ФСГ, ІЛ-6 і ІЛ-10 визначали імуноферментним методом на автоматичному аналізаторі «Stat Fax 3200» («Awareness Technology, Inc.», США). В усіх наборах референтні інтервали та сертифікація виробників відповідали стандартам Європейського Союзу.

Згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (2021), макроскопічно оцінювали об'єм, час розрідження, в'язкість, рН, мікроскопічно – концентрацію сперматозоїдів, швидкість та форми руху (категорії a–d), морфологію за Kruger, процент життєздатних та мертвих клітин, лейкоцити. Матеріал отримували після 2–6 діб статевого утримання.

Аналіз проводили в камері Горяєва та під фарбуванням за Рараніколау.

Для оцінки ЕФ використовували шкалу МІЕФ-15. Аналізували домен «Ерекtilьна функція» (питання 1–5, 15), а також домени «Задоволення статевим актом», «Оргазм», «Лібідо» й «Загальна задоволеність». Балза ЕФ < 26 вважали ознакою ЕД: легка ЕД – 22–25 бали, помірна – 17–21, середня – 11–16, важка – ≤ 10 . Анкетування проводили особисто.

У 6 пацієнтів (4 у гострий період, 2 – через 6 міс.) виконували доплерівське сканування кавернозних артерій статевого члена до та після інтракавернозного введення PGE1 (10 мкг). Оцінювали пікову систолічну швидкість (ПСШ):

- < 25 см/с – важка васкулогенна ЕД;
- 25–35 см/с – помірно-легка ЕД;
- ≥ 35 см/с – нормальний показник.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Microsoft Excel з визначенням параметричних і непараметричних критеріїв. Цифрові результати отриманих даних представлені у вигляді середніх значень та стандартної похибки ($M \pm m$). Характер розподілу отриманих даних визначали за W-критерієм Шапіро-Вілка. Вірогідність відмінності між двома групами оцінювали з використанням t-критерію Стюдента. Різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$.

Дослідження проводилися відповідно до етичних стандартів місцевої комісії з питань етиці, відповідального за подібні експерименти, який створений на базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», основних положень «Конвенції про захист прав і гідності людини щодо застосування біології та медицини: Конвенції про права людини та біомедицину», прийнятої Радою Європи 04.04.1997 р., належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 р., Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої з 1975 по 2008 роки, і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» №66 від 13.02.2006 року зі змінами за 2006–2008 роки.

Прикладні дослідження

Результати та обговорення

У гострому періоді захворювання середнє значення ЗТ у крові у 28 чоловіків становило $10,90 \pm 0,25$ нмоль/л, і було вірогідно нижчим за показник контрольної групи ($19,62 \pm 2,80$ нмоль/л; $p < 0,05$). При цьому 64% хворих мали рівень ЗТ нижче 12 нмоль/л – критичної межі, що вказує на розвиток гіпогонадізму.

Середній рівень ЛГ у крові в гострий період підвищився до $4,59 \pm 0,29$ МО/л (контроль – $2,96 \pm 0,33$ МО/л; $p < 0,01$), а ФСГ – до $7,86 \pm 0,81$ МО/л (контроль – $4,49 \pm 0,68$ МО/л; $p < 0,01$). У всіх пацієнтів із гострою інфекцією рівні ЛГ та ФСГ перевищували верхню межу референтного інтервалу, що свідчить про розвиток первинного гіпогонадізму, обумовлений ушкодженням клітин Лейдига.

Рівні запальних маркерів у крові обстежених також були зміненими: середнє значення ІЛ-6 у гостру фазу становило $3,35 \pm 0,39$ пг/мл (контроль – $2,21 \pm 0,41$ пг/мл; $p > 0,05$), у 32% випадків фіксували підвищення понад 4 пг/мл, тоді як рівні ІЛ-10 зросли до $16,46 \pm 1,05$ пг/мл (контроль – $13,40 \pm 0,41$ пг/мл; $p < 0,05$) і залишалися підвищеними у 70% обстежених, що вказує на активацію протизапальної відповіді.

Через 6 місяців після одужання ($n=23$) середній ЗТ рівень у крові підвищився до $12,63 \pm 1,71$ нмоль/л, але все ще залишався вірогідно нижчим за контроль ($p < 0,05$). Концентрація гонадотропінів досягала таких значень: ЛГ – $6,60 \pm 1,06$ МО/л, ФСГ – $14,54 \pm 2,82$ МО/л (обидва $p < 0,01$ проти показників контрольної групи). Це свідчить про тривалу компенсаційну гіперсекрецію гонадотропінів у відповідь на вірусне ушкодження статевих залоз. Рівень ІЛ-6 у крові залишався підвищеним у середньому до $4,60 \pm 0,61$ пг/мл, а рівень ІЛ-10 – $16,20 \pm 0,41$ пг/мл, що демонструє збереження субклінічного запального фону.

Через 2 роки ($n=49$) спостерігалася вірогідна нормалізація гормональних показників: середній рівень ЗТ зріс до $14,97 \pm 0,63$ нмоль/л ($p > 0,05$ проти показників контрольної групи), а середні рівні ЛГ ($3,31 \pm 0,31$ МО/л) і ФСГ ($4,90 \pm 0,25$ МО/л) повернулися в межі референтних значень. Концентрація ІЛ-6 у крові знизилася до $3,60 \pm 0,22$ пг/мл, а ІЛ-10 – до $14,60 \pm 0,41$ пг/мл ($p > 0,05$ проти показників контрольної групи). Водночас, у 15% чоловіків

залишалися дещо зниженими рівні ЗТ ($8-12$ нмоль/л), що вказує на субклінічний гіпогонадізм.

Через 3 роки після одужання ($n=53$) середній рівень ЗТ в крові становив $15,84 \pm 0,88$ нмоль/л, що не відрізнялося від контролю. Концентрація ЛГ ($2,59 \pm 0,18$ МО/л) і ФСГ ($6,00 \pm 0,52$ МО/л) в крові також залишалися в межах референтних інтервалів, хоча в 10% пацієнтів рівень ФСГ перевищував верхню межу, можливо вказуючи на часткову тестикулярну недостатність. Концентрації ІЛ-6 ($2,10 \pm 0,32$ пг/мл) та ІЛ-10 ($12,80 \pm 0,24$ пг/мл) у крові в більшості обстежених збігалися з контрольними показниками, але у 20% реестрували незначне підвищення рівня ІЛ-6.

Цитоморфологічні дослідження еякуляту в обстежених пацієнтів засвідчили, що через 6 місяців після одужання середній об'єм сперми становив $2,65 \pm 0,36$ мл, що не відрізнялося від контролю ($3,20 \pm 0,30$ мл; $p > 0,05$). Концентрація сперматозоїдів становила $80,15 \pm 15,03$ млн/мл (контроль – $79,10 \pm 11,30$ млн/мл; $p > 0,05$). Однак рухливість сперматозоїдів категорії «А» знизилася до $23,17 \pm 2,76\%$ (контроль – $32,80 \pm 2,60\%$; $p < 0,05$), і лише у 33% чоловіків складала $\geq 32\%$. У 60% пацієнтів лейкоцитарна інфільтрація становила $3,93 \pm 1,05 \times 10^6$ /мл (контроль – $1,70 \pm 0,10 \times 10^6$ /мл; $p < 0,05$), що свідчило про запальний процес у спермі.

Через 2 роки після одужання об'єм еякуляту та концентрація сперматозоїдів залишалися стабільними ($3,71 \pm 0,31$ мл і $72,88 \pm 8,59$ млн/мл; $p > 0,05$). Рухливість сперматозоїдів покращилася до $25,50 \pm 2,90\%$ ($p < 0,05$ проти контролю), але в 72% чоловіків ці значення були $< 32\%$. Кількість лейкоцитів у спермі знизилася до $2,69 \pm 0,50 \times 10^6$ /мл ($p > 0,05$ проти контролю), та нормалізувалася приблизно у 60% обстежених пацієнтів.

Через 3 роки після одужання об'єм еякуляту ($3,50 \pm 0,21$ мл) і концентрація сперматозоїдів ($70,52 \pm 6,84$ млн/мл) не відрізнялися від показників контрольної групи. Відсоток рухливих форм повернувся до норми ($34,41 \pm 2,55\%$, $p > 0,05$). Лейкоцитарна інфільтрація досягла контрольних значень ($2,17 \pm 0,15 \times 10^6$ /мл; $p > 0,05$).

Таким чином, оцінювані параметри еякуляту в більшості пацієнтів поступово відновлювалися до рівня показників здорових чоловіків

протягом 2–3 років, одночасно запалення та зниження рухливості зберігалися протягом першого року після інфекції.

Оцінка за шкалою МІЕФ-15 проводилася як у гостру фазу захворювання ($n=28$), так і через 6 місяців ($n=20$), 2 роки ($n=21$) та 3 роки ($n=17$) після одужання.

У гострому періоді середній інтегративний бал «Ерекtilьної функції» становив $17,18 \pm 0,45$ балів (контроль – $26,73 \pm 0,79$ балів; $p < 0,05$), «Задоволення статевим актом» – $10,44 \pm 0,36$ балів проти $14,81 \pm 0,10$ балів ($p < 0,05$), «Лібідо» – $7,18 \pm 0,15$ балів проти $9,61 \pm 0,32$ балів ($p < 0,05$), «Загальна задоволеність» – $6,46 \pm 0,26$ балів проти $8,96 \pm 0,41$ балів ($p < 0,05$).

Через 6 місяців показники «Ерекtilьної функції» залишалися зниженими ($17,18 \pm 0,45$ бали), а через 2 роки – $14,16 \pm 1,21$ ($p < 0,05$ проти показника контрольної групи), що свідчить про збереження стійкої ЕД на фоні гормональної дисфункції.

Тільки на 3-му році спостереження інтегративний бал «Ерекtilьна функція» покращився до $19,81 \pm 2,18$ балів ($p < 0,05$ проти показника контрольної групи), однак залишався нижчим за референтний поріг для здорових чоловіків. Лише 45% чоловіків досягли ≥ 26 балів, що свідчить про неповне відновлення ЕФ у значної частини пацієнтів після перенесеного COVID-19.

Результати доплерівського сканування карвернозних артерій засвідчили, що в гострий період середні показники ПСШ знаходилися в $27\text{--}31$ см/с у трьох пацієнтів (помірна артеріогенна ЕД) та 25 см/с в одного (васкулогенна ЕД зі змішаним артеріовенозним типом), тоді як у контролі ПСШ ≥ 35 см/с. Через 6 місяців два обстеження демонстрували ПСШ $33\text{--}35$ см/с (майже нормалізовано), проте діастолічна швидкість залишалася підвищеною в одного пацієнта ($1,2$ см/с), що вказує на персистенцію мікросудинних порушень.

Кореляційний аналіз показав сильний негативний зв'язок між рівнями ЗТ і показниками ІЛ-6 у гостру фазу ($r = -0,52$; $p < 0,01$), а також між рівнями ЗТ і балом «Ерекtilьної функції» ($r = 0,60$; $p < 0,05$). Позитивна кореляція виявлена між показниками рухливості сперматозоїдів і ПСШ ($r = 0,48$; $p < 0,05$) у віддалені терміни. Ці дані підтверджують, що гормональна та

ендотеліальна дисфункції взаємопов'язані та впливають на репродуктивні та статеві показники.

Наші результати узгоджуються з даними літератури, що SARS-CoV-2 інфікує не лише дихальні шляхи, але уражає ендотеліальні та репродуктивні клітини через експресію АПФ2 і TMPRSS2. У гострий період у пацієнтів із COVID-19 спостерігалася суттєве зниження рівнів загального тестостерону та компенсаторне підвищення концентрації гонадотропінів (ЛГ, ФСГ) у крові, що свідчить про розвиток первинного гіпогонадного стану. Ці гормональні зміни можуть бути зумовлені прямим ураженням клітин Лейдіга та системним запальним процесом із пригніченням стану гіпоталамо-гіпофізарної системи.

Після 6 місяців багато пацієнтів все ще мали знижений рівень ЗТ і підвищені рівні ЛГ, ФСГ, що вказує на довготривалу дисфункцію гонад. Натомість через 2–3 роки гормональний баланс у більшості чоловіків відновився, хоча в окремих випадках субклінічні відхилення залишалися. Аналогічна ситуація спостерігалася й з морфофункціональними показниками сперми: рухливість сперматозоїдів категорії А знижувалася в гострий період і протягом перших двох років, але відновлювалася до контрольних показників рівня на третьому році спостереження. Ці зміни можна пояснити поєднанням прямого вірусного ураження сперматогоній, оксидативного стресу та індукованої лихоманкою тимчасової тестикулярної дисфункції.

Підвищення рівня лейкоцитів у спермі на ранніх етапах може свідчити про місцеву запальну реакцію, яка нормалізувалася через 2–3 роки після перенесеного COVID-19 у більшості пацієнтів. Необхідно зазначити, що хоча більшість показників сперми повернулася до норми протягом 2–3 років після одужання, а в частини обстежених чоловіків зберігалися субнормальні значення окремих показників, що підкреслює необхідність тривалого моніторингу стану репродуктивного здоров'я.

Дослідження стану ЕФ, яке оцінювалося за допомогою шкали МІЕФ-15 і доплерівського УЗД показало, що в гострий і ранній відновлювальний періоди спостерігалася виражена ЕД у більшості пацієнтів, що корелювало з гормональною дисфункцією. Через два роки показники шкали МІЕФ-15 залишалися нижчими

Прикладні дослідження

за нормативні, однак через три роки відбулося вірогідне їх покращення. Це підтверджує теорію багатокомпонентного механізму ЕД у COVID-19: поєднання системного запалення, ендотеліальної дисфункції. SARS-CoV-2 має здатність інфікувати різні типи клітин організму завдяки експресії на їхній поверхні рецепторів АПФ2 та ферменту TMPRSS2. Репродуктивна система чоловіків, зокрема клітини Лейдіга та Сертолі, а також сперматогонії в яєчках, експресують обидва ці білки у високому ступені. Це створює сприятливі умови для прямого проникнення вірусу в тканини яєчок і спричинення локальної інфекції та запалення. Підтвердженням цьому слугують дані аутопсичних досліджень, які виявляли вірусні частинки в інтерстиціальній тканині яєчок, набряк тестикулярних каналців, інфільтрацію Т-лімфоцитами та ознаки орхіту й епідидиміту [22].

Окрім прямого вірусного тропізму, суттєву роль відіграє системна запальна відповідь — «цитокіновий шторм». Надмірне вивільнення прозапальних цитокінів (ІЛ-6, TNF- α , інтерлейкін-1 β) призводить до ендотеліальної дисфункції в мікросудинах яєчок і статевого члена. Ендотелій відповідає за синтез NO, ключового вазодилатора, необхідного для адекватного кровотоку та функціонування кавернозних тіл. Порушена продукція NO спричиняє спазм дрібних артерій, що лежить в основі васкулогенної ЕД. Щобільше, запальні клітини продукують велику кількість резидуальних кисневих форм, які можуть безпосередньо пошкоджувати ДНК сперматозоїдів і пригнічувати стероїдогенез.

Таким чином, двокомпонентний механізм — пряме ураження АПФ2-позитивних клітин і системне запалення з ендотеліальною дисфункцією — є основою порушень статевої та репродуктивної функцій у чоловіків із COVID-19. Додатковими факторами є лихоманка (температурою >38 °C протягом кількох днів), що сприяє тимчасовому пригніченню сперматогенезу, й імунологічні реакції, які призводять до аутоімунного орхіту через пошкодження гематотестикулярного бар'єру [23]. У нашому дослідженні зниження рівня ЗТ у крові пацієнтів у гострому періоді та через 6 місяців після одужання свідчить про розвиток гіпогонадного стану. Підвищення рівнів гонадотропнів

(ЛГ, ФСГ) у крові є компенсаторною реакцією при первинному ушкодженні клітин Лейдіга.

Через 2–3 роки спостерігалось суттєве відновлення гормонального профілю в більшості пацієнтів, проте в 10–15% чоловіків рівні ЗТ у крові залишалися на нижній межі норми або дещо зниженими. Це може свідчити про формування субклінічного гіпогонадизму, що потребує подальшого спостереження та, можливо, замісної терапії.

Зниження рівня тестостерону в крові має багатогранні наслідки: окрім зниження лібідо та ЕФ, воно впливає на масу скелетних м'язів, метаболізм ліпідів, кісткову тканину і загальний стан здоров'я. Відновлення нормальних рівнів Т після COVID-19 може вимагати корекції способу життя, фізичних вправ і, за потреби, фармакологічного втручання.

У перший рік після COVID-19 дослідження спермограми в більшості чоловіків засвідчили зниження рухливості сперматозоїдів категорії А та підвищення лейкоцитів. Ці зміни відповідають описаним випадкам лейкоцитоспермії й олігозооспермії в чоловіків у перші 3 місяці після інфекції [24–26]. Підвищена концентрація лейкоцитів спричиняє локальне вироблення резидуальних кисневих форм, що ушкоджує сперматозоїди та може призводити до фрагментації ДНК [15, 24]. Водночас об'єм сперми, рН та концентрація загалом залишалися в межах норми, хоча індивідуальні відхилення фіксувалися приблизно у 20–30% випадків. Позитивним є те, що через 2–3 роки показники рухливості і кількість лейкоцитів у спермі нормалізувалися в більшості пацієнтів. Це підтверджує транзиторний характер патоспермії, зумовленого запаленням і лихоманкою, а також можливість відновлення сперматогенезу після усунення гострого ушкодження.

ЕФ залежить від цілісності трьох систем: нейро-гуморальної, судинної та психоемоційної. У гострий та ранній відновлювальний періоди в більшості чоловіків мав місце васкулогенний компонент ЕД через ендотеліальну дисфункцію на тлі системного запалення, що підтверджено зниженням ПСШ при доплерівському УЗД. Гормональні розлади додатково погіршували здатність до ерекції. Психологічний стрес і тривога, пов'язані з перебігом захворювання та ізоляцією під час пандемії, також були важливим чинником. Опитування

за МІЕФ-15 виявили зниження балів за доменами «Ерекtilьна функція», «Лібідо», «Задоволення статевим актом», що відповідає світовим дослідженням [26]. Через 2 роки інтегративний бал залишався зниженим у ~60 % чоловіків, але до 3-го року відбулося значне покращення, хоч не у всіх. Це свідчить про часткове, але стійке відновлення васкулогенного та гормонального компонентів ЕД; проте психогенний компонент у частини пацієнтів може потребувати специфічної терапії — психологічної підтримки або психотерапії.

Комбіноване застосування L-аргініну (3–6 г/добу) та інгібіторів фосфодіестерази-5 показало високу ефективність у відновленні ЕФ. L-аргінін є субстратом для NO-синтази, сприяє збільшенню синтезу NO й покращенню ендотеліальної функції. Інгібітори фосфодіестерази-5 продовжують напіврозпад цГМФ, підсилюючи ефект NO. Рандомізовані подвійні сліпі дослідження продемонстрували значне зростання балів за шкалою МІЕФ-15 та ПСШ після 3 місяців комбінованої терапії [27, 28]. Цей підхід доцільно розглядати в пацієнтів зі стійкою ЕД після COVID-19, особливо в тих, у кого зберігаються субклінічні ендотеліальні та гормональні порушення.

Отримані нами результати, щодо розвитку гіпогонадного стану в чоловіків, хворих на COVID-19 відповідають існуючим літературним даним: медіана ЗТ у пацієнтів із тяжким перебігом захворювання була значно нижчою ніж у чоловіків із легким перебігом COVID-19. Гіпогонадізм асоціюється з підвищеною смертністю та тяжким перебігом COVID-19, що вказує на прогностичне значення тестостерону як біомаркера. Через 2–3 роки спостерігалось суттєве відновлення гормонального профілю в більшості обстежених, проте в 15% чоловіків рівні ЗТ залишалися на нижній межі норми або трохи знижені. Це може свідчити про формування субклінічної форми гіпогонадізму, що потребує подальшого спостереження та, можливо, замісної терапії. Зниження тестостерону має багатогранні наслідки: окрім зменшення лібідо й ЕФ, воно впливає на масу скелетних м'язів, метаболізм ліпідів, кісткову тканину і загальний стан здоров'я.

Наразі в дослідженні стану статевої та репродуктивної функцій у чоловіків після перенесеної COVID-19 залишається ряд проблемних питань:

- відсутність базових показників параметрів, що оцінюються: у переважній більшості пацієнтів не було можливості оцінити параметри сперми та гормонів до інфекції, що ускладнює визначення повного обсягу змін;
- труднощі з оцінкою стану психологічних факторів на розвиток статевих порушень, внаслідок небажання більшості пацієнтів проходити стандартні психологічні опитувальники;
- необхідні подальші дослідження із залученням більшої кількості пацієнтів та клінічної і лабораторної інформації для покращення умов рандомізації з метою уникнення можливого перебільшення тяжкості наслідків COVID-19 у загальній популяції.

Висновки

1. Наші дані підтверджують мультифакторний патогенез порушень репродуктивної та статевої функцій у чоловіків після COVID-19.
2. Під час гострого періоду COVID-19 у чоловіків спостерігається зниження рівня загального тестостерону і підвищення лютеїнізуючого та фолікулоstimулюючого гормонів, що свідчить про розвиток первинного гіпогонадізму.
3. Спостерігається транзиторне зниження рухливості сперматозоїдів і підвищення числа лейкоцитів у спермі; в окремих випадках відхилення залишаються до 3 років.
4. Порушення ерекtilьної функції розвиваються під час гострої фази захворювання і зберігається в частини чоловіків через 3 роки спостереження після перенесеного COVID-19.
5. Застосування комбінованої терапії L-аргініном та інгібіторами фосфодіестерази 5-го типу вразі наявності порушень ерекtilьної функції є ефективним методом терапії.

Список використаної літератури

1. Gallo Marin B, Aghagholi G, Lavine K, Yang L, Siff EJ, Chiang SS, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol.* 2021 Jan;31(1):1-10. doi: 10.1002/rmv.2146.
2. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
3. Meng T-T, Dong R-J, Li T-G. Relationship between COVID-19 and the male reproduction system. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(2):1109-13. doi: 10.26355/eurrev.20210124682.
4. La Vignera S, Cannarella R, Condorelli RA, Torre F, Aversa A, Calogero AE. Sex-specific COVID-19 mortality: Among hormone-modulated ACE2 expression, risk of venous thromboembolism and

Прикладні дослідження

- hypovitaminosis D. *Int J Mol Sci.* 2020 Apr 22;21(8):2948. doi: 10.3390/ijms21082948.
5. Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, Zhou Y, Ma Y, Zuo W. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the receptor of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 Sep 1;202(5):756-9. doi: 10.1164/rccm.202001-0179LE.
 6. Bernstein KE. The role of tissue angiotensin-converting enzyme (ACE) studies of ACE mutant mice. *Am J Cardiol.* 1998 Nov 19;82(10A):5S-7S. doi: 10.1016/s0002-9149(98)00668-7.
 7. Blick C, Ritchie RW, Sullivan ME. Is erectile dysfunction an example of abnormal endothelial function? *Curr Vasc Pharmacol.* 2016;14(2):163-7. doi: 10.2174/1570161146666151202205950.
 8. Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, Corona G, Isidori AM, Goldfarb S, et al. Erectile dysfunction. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Feb 4;2:16003. doi: 10.1038/nrdp.2016.3.
 9. Ning J, Li W, Ruan Y, Xia Y, Wu X, Hu K, et al. Effects of 2019 novel Coronavirus on male reproductive system: A retrospective study. *Preprints 2020; 2020040280.* doi: 10.20944/preprints202004.0280.v1.
 10. Shastri A, Wheat J, Agrawal S, Chatterjee N, Pradhan K, Goldfinger M, et al. Delayed clearance of SARS-CoV2 in male compared to female patients: high ACE2 expression in testes suggests possible existence of gender-specific viral reservoirs. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.04.16.20060566.
 11. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020 Feb 22;395(10224):565-74. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
 12. Song C, Wang Y, Li W, Hu B, Chen G, Xia P, et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients†. *Biol Reprod.* 2020 Jun 23;103(1):4-6. doi: 10.1093/biolre/iaaa050.
 13. Temiz MZ, Dincer MM, Hacibey I, Yazar RO, Celik C, Kucuk SH, et al. Investigation of COVID-19 in semen samples and the effects of COVID-19 on male sexual health by using semen analysis and serum male hormone profile: A cross-sectional, pilot study. *Andrologia.* 2021 Mar;53(2):e13912. doi: 10.1111/and.13912.
 14. Ruan Y, Hu B, Liu Z, Liu K, Jiang H, Li H, et al. No detection of COVID-19 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: A perspective and urogenital evaluation. *Andrology.* 2021 Jan;9(1):99-106. doi: 10.1111/andr.12939.
 15. Guo TH, Sang MY, Bai S, Ma H, Wan YY, Jiang XH, et al. Semen parameters in men recovered from COVID-19. *Asian J Androl.* 2021 Sep-Oct;23(5):479-83. doi: 10.4103/aja.aja_31_21.
 16. Rastrelli G, Di Stasi V, Inglese F, Beccaria M, Garuti M, Di Costanzo D, et al. Low testosterone levels predict clinical adverse outcomes in COVID-19 pneumonia patients. *Andrology.* 2021 Jan;9(1):88-98. doi: 10.1111/andr.12821.
 17. Assyov Y, Gateva A, Karamfilova V, Gatev T, Nedeva I, Velikova T, et al. Impact of testosterone treatment on circulating irisin in men with late-onset hypogonadism and metabolic syndrome. *Aging Male.* 2020 Dec;23(5):1381-7. doi: 10.1080/13685538.2020.1770721.
 18. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, Wu Z, Ghoshal AK, Erlich EC, et al. Association of circulating sex hormones with inflammation and disease severity in patients with COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021 May 3;4(5):e2111398. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11398.
 19. Bianchi VE. The anti-inflammatory effects of testosterone. *J Endocr Soc.* 2018 Oct 22;3(1):91-107. doi: 10.1210/js.2018-00186.
 20. Okçelik S. COVID-19 pneumonia causes lower testosterone levels. *Andrologia.* 2021 Feb;53(1):e13909. doi: 10.1111/and.13909.
 21. Mohamed MS, Moulin TC, Schiöth HB. Sex differences in COVID-19: the role of androgens in disease severity and progression. *Endocrine.* 2021 Jan;71(1):3-8. doi: 10.1007/s12020-020-02536-6.
 22. Moreno-Perez O, Merino E, Alfayate R, Torregrosa ME, Andres M, Leon-Ramirez JM, et al. Male pituitary-gonadal axis dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome-Prevalence and associated factors: a Mediterranean case series. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Mar;96(3):353-62. doi: 10.1111/cen.14537.
 23. Younis JS, Skorecki K, Abassi Z. The double edge sword of testosterone's role in the COVID-19 pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 16;12:607179. doi: 10.3389/fendo.2021.607179.
 24. Tur-Kaspa I, Tur-Kaspa T, Hildebrand G, Cohen D. COVID-19 may affect male fertility but is not sexually transmitted: a systematic review. *F S Rev.* 2021 Apr;2(2):140-9. doi: 10.1016/j.xfnr.2021.01.002.
 25. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, Doehmen C, Baston-Buest D, Adams O, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. *Fertil Steril.* 2020 Aug;114(2):233-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.05.028.
 26. Katz J, Yue S, Xue W, Gao H. Increased odds ratio for erectile dysfunction in COVID-19 patients. *J Endocrinol Invest.* 2022 Apr;45(4):859-64. doi: 10.1007/s40618-021-01717-y.
 27. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and endothelial function. *Biomedicines.* 2020 Aug 6;8(8):277. doi: 10.3390/biomedicines8080277.
 28. Tousoulis D, Kampoli AM, Tentolouris C, Papageorgiou N, Stefanadis C. The role of nitric oxide on endothelial function. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(1):4-18. doi:10.2174/157016112798829760.

Список скорочень

АПФ2 – ангіотензинперетворювальний фермент-2

ЕД – еректильна дисфункція

ЕФ – еректильна функція

ЗТ – загальний тестостерон

ІЛ-6 – інтерлейкін-6

ІЛ-10 – інтерлейкін-10

ЛГ – лютеїнізуючий гормон

МІЕФ-15 – міжнародний індекс еректильної функції-15

ПСШ – пікова систолічна швидкість

ФСГ – фолікулостимулюючий гормон

COVID-19 – коронавірусна хвороба

NO – оксид азоту

SARS-CoV-2 – тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірус 2

TMPRSS2 – трансмембранна протеаза серину-2

The state of reproductive and sexual function in men after COVID-19

V.E. Luchytskyi, E.V. Luchytskyi, G.A. Zubkova, E.A. Shelkovoy, V.M. Rybalchenko, I.I. Skladanna

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

Abstract. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has demonstrated high variability and severity of clinical course, as well as the development of complications, both in the early period after recovery and in the long term. Men have a significantly higher risk of severe disease and mortality compared to women, which is associated with a number of factors, including the prevalence of comorbidities. A common cause of complications of COVID-19 is endothelial dysfunction, caused by both direct damage to the vascular endothelium by the virus and the consequences of a «cytokine storm». Therefore, among the complications of coronavirus infection in men, the development of erectile dysfunction, pathospermia and testicular hypofunction in the form of decreased testosterone secretion and the development of pathospermia are distinguished. **The aim** of the study was to assess changes in the hormonal profile, sperm parameters and erectile function in men after COVID-19. **Material and methods.** A total of 153 men with confirmed COVID-19 were exam-

ined in the acute phase (n=28), 6 months (n=23), 2 years (n=49) and 3 years (n=53) after recovery, as well as 25 control individuals. The levels of testosterone, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, interleukin-6 and interleukin-10 were determined by ELISA method. The spermogram was performed according to WHO 2021 standards. Erectile function was assessed by the International Index of Erectile Function-15 scale and Doppler ultrasound. **Results.** In the acute phase, there was a decrease in testosterone concentration (10.9 ± 0.2 vs. 19.6 ± 2.8 nmol/L; $p < 0.05$), an increase in luteinizing hormone, and follicle-stimulating hormone ($p < 0.01$), and an increase in IL-10 levels ($p < 0.05$). After 6 months, the blood testosterone level remained low, and the gonadotropin level was increased. Hormonal levels returned to normal within 2-3 years after recovery. Ejaculate analysis revealed a decrease in category «a» sperm motility ($23.17 \pm 2.76\%$ versus $32.80 \pm 2.60\%$ in control; $p < 0.05$) and a temporary increase in leukocytes, with subsequent recovery by year 3. Erectile disorders in men who recovered from COVID-19 showed worsening erectile function, decreased orgasmic sensations during sexual intercourse. The International Index of Erectile Function-15 scale remained reduced for up to 2 years with partial recovery after 3 years. **Conclusions.** In men, COVID-19 causes the development of hypogonadism (decreased testosterone levels against the background of increased luteinizing, and follicle-stimulating hormones), impaired spermatogenesis (asthenozoospermia, increased leukocyte content in the ejaculate), and erectile dysfunction in the acute phase of the disease and within 6 months after recovery. In most of the examined patients, these changes were transient with gradual recovery of these changes occurring over 2–3 years. The use of combination therapy with L-arginine and PDE5 inhibitors in the presence of erectile disorders is an effective method of therapy. Long-term monitoring of men who have had COVID-19 is recommended. **Keywords:** COVID-19, man, testosterone, erectile function, ejaculate.

Для цитування: Лучицький ВЄ, Лучицький ЄВ, Зубкова ГА, Шелковой ЄА, Рибальченко ВМ, Складанна ІІ. Стан репродуктивної та статевої функції в чоловіків після COVID-19. Ендокринологія. 2025;30(3):191-199. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.191.

Адреса для листування: Лучицький Віталій Євгенович; vitaliy.luchytskyi@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Лучицький Віталій Євгенович, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувач відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0002-3515-3264; Лучицький Євген Васильович, д-р мед. наук, проф., головний науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ORCID 0000-0003-4894-5110; Зубкова Галина Анатоліївна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0001-9555-1689; Шелковой Євген Анатолійович, молодший науковий співробітник відділу репродуктивної

ендокринології, лікар ультразвукової діагностики, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Рибальченко Вікторія Михайлівна, старша наукова співробітниця відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0001-9971-3526; Складанна Інна Іванівна, молодша наукова співробітниця відділу репродуктивної ендокринології, ORCID: 0000-0003-4456-8960.

Особистий внесок: Лучицький В.Є. – концепція роботи, аналіз літератури, написання та оформлення статті; Лучицький Є.В. – аналіз літератури, написання статті; Зубкова Г.А. – аналіз літератури, статистична обробка даних; Шелковой Є.А. – проведення ультразвукових досліджень стану судин статевого члена; Рибальченко В.М. – виконання лабораторних досліджень; Складанна І.І. – виконання лабораторних досліджень.

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 14.07.2025; перероблена 30.07.2025; прийнята до друку 05.09.2025; надрукована 30.09.2025.

For citation: Luchytskyi VE, Luchytskyi EV, Zubkova GA, Shelkovoy EA, Rybalchenko VM, Skladanna II. The state of reproductive and sexual function in men after COVID-19. Endokrynologia. 2025;30(3):191-199. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.191.

Correspondence address: Luchytskyi Vitaliy Yevhenovych; vitaliy.luchytskyi@gmail.com; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Luchytskyi Vitaliy Yevhenovych, Dr. Sci. (Medicine), Senior Scientist, Head of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0002-3515-3264; Luchytskyi Yevhen Vitaliiiovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Chief Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology Reproductive Endocrinology, ORCID 0000-0003-4894-5110; Zubkova Halyna Anatoliivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0001-9555-1689; Shelkovoy Yevgeniy Anatoliiovych, Junior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, Ultrasound Diagnostic Doctor, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Rybalchenko Viktoriya Mykhailivna, Senior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0001-9971-3526; Skladanna Inna Ivanivna, Junior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, ORCID: 0000-0003-4456-8960.

Personal contribution: Luchytskyi V.Ye. – work concept, analysis of literature, writing and design of the article; Luchytskyi Ye.V. – literature analysis, article writing; Zubkova H.A. – literature analysis, statistical data processing; Shelkovoy Ye.A. – ultrasound diagnostic of penile blood vessels; Rybalchenko V.M. – performing laboratory tests; Skladanna I.I. – performing laboratory tests.

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

Declaration of ethics: The authors declare that there is no conflict of interest or financial commitment.

Article: received July 14, 2025; revised July 30, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.

Ю.Б. Бельчіна,
Т.С. Цимбал,
С.М. Ткач,
С.А. Черв'якова,
Л.К. Соколова

Клініко-патогенетичні особливості кардіоренального синдрому та предиктори його формування у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу в постковідному періоді

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

Резюме. Серед негативних наслідків пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19), спалах якої почався в м. Ухань, сьомому за величиною місті в Китаї, стало погіршення кардіоренальної системи, особливо у хворих на цукровий діабет (ЦД). Актуальність проблеми зумовлена тим, що ці стани мають низку загальних патогенетичних механізмів, які призводять до взаємного обтяження. Хворі на ЦД, які перенесли COVID-19, формують специфічну категорію поліморбідних хворих із поєднанням серцевої недостатності та хронічної хвороби нирок (ХХН). Кардіоренальний синдром (КРС) – це патофізіологічне порушення функціонування серця або нирок, за якого дисфункція одного органа може призвести до погіршення роботи іншого. Як наслідок, розвивається загальна декомпенсація та збільшення летальності серед хворих. Формування і прогресування наявного КРС у хворих на ЦД 1-го та 2-го типу (ЦД1 і ЦД2) відбувається за різними механізмами. У хворих на ЦД2 частіше розвивається КРС 2-го або 5-го типу, а у хворих на ЦД1 – КРС 4-го типу. Основним критерієм важкості КРС є наявна альбумінурія, а не розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ). **Мета роботи** – вивчити клініко-патогенетичні особливості та предиктори формування кардіоренального синдрому у хворих на ЦД1 і ЦД2 в постковідному періоді. **Матеріал і методи.** Робота виконана на базі відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі – Інститут). Впродовж 2000-2024 рр. було обстежено та проліковано 792 хворих на ЦД1 та ЦД2, 84% з яких перехворіли на COVID-19. Середній вік хворих становив $(33,8 \pm 1,04)$ року, із тривалістю ЦД від 4 до 38 років $(16,00 \pm 1,33)$ року. **Результати.** У результаті дослідження ХХН було діагностовано у 38% хворих на ЦД, у 67% хворих на ЦД2, серед яких співвідношення альбуміну/креатиніну (САК) менше ніж 30 мг/г виявлено лише у

27,9% хворих, альбумінурію високого ступеня – у 72,1%. При визначенні рівня аполіпопротеїна А1 (apolipoprotein A1, ApoA1), у крові хворих на ЦД і особливо на COVID-19 було виявлено значуще нижчий рівень порівняно зі здоровими людьми, що може бути одним із перспективних маркерів важкого COVID-19. Крім того, спостерігали зростання рівня патогенетично вагомого показника, який відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні ХХН, а саме профібротичного цитокіну трансформуючого фактора росту бета 1 (transforming growth factor beta 1, TGF- β 1) в сироватці крові хворих на ЦД1 до появи альбумінурії, тобто на ранніх стадіях ХХН, і зростання його в міру прогресування цього ускладнення. Симптоми депресії в госпіталізованих хворих на ЦД діагностували в 74,3% хворих, у середньому у 2 рази частіше в жінок, ніж у чоловіків, найчастіше в жінок із ЦД2 старшої вікової категорії (60-75 років), в яких нерідко спостерігають тяжку форму депресії. **Висновки.** Таким чином, вивчення особливостей формування КРС в постковідному періоді залежно від типу ЦД, воєнного стресу та тривалості порушень вуглеводного обміну дозволило розробити та впровадити клініко-діагностичний алгоритм оптимальних схем діагностики та лікування цієї категорії хворих.

Ключові слова: цукровий діабет, коронавірусна хвороба, ліпопротеїни, кардіоренальний синдром, депресивний стан.

COVID-19 (хвороба, викликана коронавірусом SARS-CoV-2) – епідеміологічна проблема в усьому світі, наслідки якої продовжують вивчати в усіх країнах світу. Пандемія COVID-19 призвела до погіршення кардіоренальної системи у хворих на ЦД1 і ЦД2.

Варто відзначити, що популяція хворих із чинниками кардіоренальної системи (чоловіча стать, похилий вік, ЦД, артеріальна гіпертензія, ожиріння), серцево-судинними або цереброваскулярними захворюваннями характеризується підвищеним рівнем захворюваності на COVID-19. Хворі з коронарною хворобою, серцевою недостатністю або аритміями мають вищий ризик смерті за цього захворювання. Це вказує на взаємодію патофізіологічних процесів, що відбуваються у хворих із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) і COVID-19, хоча механізми, відповідальні за це, недостатньо вивчені, а гіпотези все ще перевіряються в численних обсерваційних та експериментальних дослідженнях.

Усе вищенаведене підкреслює актуальність дослідження, що було виконане протягом 2022-2024 рр. у відділі діабетології Інституту.

Згідно з попередніми оцінками, хворі на ЦД виявилися схильними до розвитку більш серйозного перебігу COVID-19 [1].

Залишаються недослідженими питання безпечного лікування хворих на ЦД, що захворіли на COVID-19 та проблеми віддалених наслідків. Для отримання відповідей на поставлені питання щодо зв'язків із ЦД та COVID-19 необхідні обсерваційні популяційні дослідження ЦД та чинників ризику його розвитку.

Таким чином, із метою вивчення основних патофізіологічних механізмів перебігу

коронавірусної хвороби на тлі ЦД, вважається доцільним здійснити збір і систематизацію максимально повної клінічної інформації щодо хворих на ЦД, в анамнезі яких є перенесене коронавірусне захворювання, а саме, їхні клініко-демографічні дані, структурно-функціональний стан серця, вазорегуляторні особливості, метаболічний та глікемічний профілі, біомаркери захворювання, оксидантного статусу та системного запалення, а також якість і тривалість життя хворих, стан когнітивної функції, коморбідні стани, клінічну відповідь на лікування та прихильність до останнього.

Мета дослідження – вивчити клініко-патогенетичні особливості та предиктори формування КРС у хворих на ЦД1 і ЦД2 в постковідному періоді.

Матеріал і методи

Дослідження виконували у відділі діабетології Інституту. Протокол дослідження був затверджений Комітетом з етики установи. Усі хворі підписали інформовану згоду на використання біоматеріалів для проведення подальших діагностичних і наукових досліджень. До дослідження були залучені 792 хворих на ЦД1 та ЦД2, із яких 84% переохворіли на COVID-19. Середній вік хворих коливався у межах 21-48 років ($33,8 \pm 1,04$ року). Кров отримували за допомогою стандартної венепункції та зберігали в пробірках з ЕДТА. Плазму відокремлювали центрифугуванням протягом 10 хв після забору крові. Зразки зберігали при -80°C до використання.

Прикладні дослідження

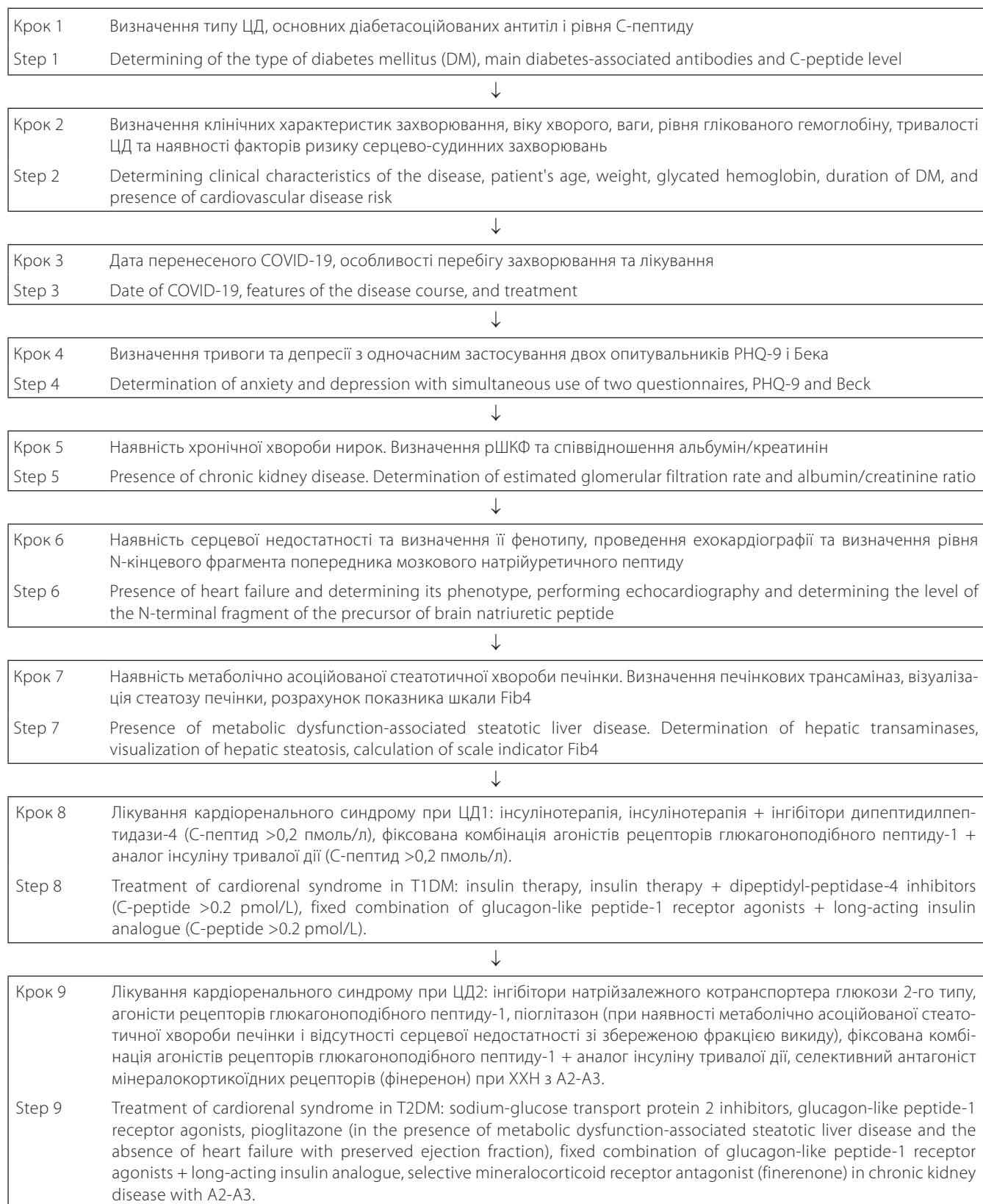


Рис. 1. Покроковий алгоритм діагностики та лікування кардіоренального синдрому при ЦД у постковідний період в умовах воєнного дистресу

Fig. 1. Step-by-step algorithm for the diagnosis and treatment of cardiorenal syndrome in DM in the post-Covid period in the conditions of military distress

Результати дослідження представлені як $M \pm m$. Для порівняння даних був використаний t-тест Стьюдента. Значення $p \leq 0,05$ вважали значущими.

Дослідження виконано в атестованій клініко-діагностичній лабораторії Інституту, що має «Свідоцтво про атестацію» № ПТ – 179/21, яке засвідчує, що клініко-діагностична лабораторія атестована на підставі Закону України «Про метрологію та метрологічну діяльність» і відповідає критеріям атестації вимірювальних лабораторій відповідно до Правил уповноваження та атестації в державній метрологічній системі на виконання вимірювання показників об'єктів згідно з галуззю, що зазначена в додатку до свідоцтва і є невіддільною його складовою частиною.

Клінічна характеристика хворих і методи дослідження надані для кожного розділу окремо.

Покроковий алгоритм діагностики та лікування КРС при ЦД у постковідному періоді в умовах воєнного дистресу (рис. 1).

Результати та обговорення

Оцінка рівня ApoA1 та впливу цукрознижувальних препаратів на його рівень у хворих на ЦД та коморбідними захворюваннями на тлі COVID-19

Для обстеження хворих на COVID-19 використовували плазму крові 60 хворих на ЦД та 21 хворого (13 жінок та 8 чоловіків) із ЦД, ССЗ та COVID-19. Як контроль використали кров здорових людей ($n=7$) без супутніх захворювань, репрезентативних за віком. Рівень глікованого гемоглобіну у хворих на ЦД становив $(9,62 \pm 0,27)$ %; індекс маси тіла – $(30,69 \pm 1,06)$ кг/м². Вміст глюкози натще в крові хворих на COVID-19 та ЦД становив $(9,60 \pm 0,92)$ ммоль/л, на момент виписки – $(6,72 \pm 0,62)$ ммоль/л. Середнє насичення O₂ у хворих із COVID-19 становило $(87,3 \pm 0,7)$ %, що свідчить про важкий перебіг захворювання.

Середній рівень ApoA1 у крові здорових людей дорівнював 1,88 г/л, що знаходиться у верхньому діапазоні норми (2,02-2,25 г/л) (табл. 1)

У хворих на ЦД цей показник значно нижчий – 1,21 г/л, що ближче до нижньої межі норми (1,04-1,08 г/л), а у хворих на ЦД після одужання від COVID-19 – нижче норми

Таблиця 1. Рівень ApoA1 (г/л) у плазмі крові у хворих на ЦД та COVID-19 ($M \pm m$)

Table 1. Plasma ApoA1 levels (g/L) in patients with DM and COVID-19 ($M \pm m$)

№	Групи Groups	n	Рівень ApoA1 ApoA1 level
1	Контроль Control	7	1,885±0,067
2	Хворі на ЦД Patients with DM	60	1,211±0,041 ¹
3	Хворі на ЦД після перенесеного COVID-19 Patients with DM after COVID-19	8	0,976±0,020 ^{1,2}
4	Хворі на ЦД та COVID-19 Patients with DM and COVID-19	16	0,257±0,022 ^{1,3,4}
5	Хворі з COVID-19 Patients with COVID-19	5	0,258±0,044 ^{1,3,4}
6	Хворі з COVID-19 та ССЗ Patients with COVID-19 and cardiovascular disease	5	0,294±0,006 ^{1,3,4}

Примітка. ¹ – $p < 0,0001$ порівняно з контролем; ² – $p < 0,05$ порівняно з групою 2; ³ – $p < 0,0001$ порівняно з групою 2; ⁴ – $p < 0,0001$ порівняно з групою 3. Референтні значення: 1,04-2,05 г/л (чоловіки) і 1,07-2,25 г/л (жінки).

Note. ¹ – $p < 0,0001$ compared to control; ² – $p < 0,05$ compared to group 2; ³ – $p < 0,0001$ compared to group 2; ⁴ – $p < 0,0001$ compared to group 3. Reference values: 1.04-2.05 g/L (men) and 1.07-2.25 g/L (women).

(табл. 1, гр. 3). У хворих на ЦД та COVID-19 вміст ApoA1 у крові дорівнює майже 0,25 г/л, що більш ніж у 4 рази нижче норми та в 7,5 рази нижче контрольних значень. Цікаво, що відмінності між хворими на COVID-19 та ЦД або ССЗ та хворими тільки на COVID-19 – відсутні.

У крові деяких хворих із COVID-19 рівень ApoA1 знизився майже до нульових значень – 0,09 г/л. Той факт, що рівень ApoA1 у крові не знижується у хворих із COVID-19, ЦД та ССЗ порівняно з хворими без супутніх захворювань, свідчить про те, що COVID-19 створює комплекс значуще потужніших чинників, які впливають на вміст ApoA1, і таке зниження досягає межі [2-5]. Варто зазначити, що після одужання від COVID-19 рівень ApoA1 відновлюється, хоча і залишається нижче рівня хворих на ЦД.

Першою чергою на рівень ApoA1 впливають супутні захворювання, а саме: хронічний автоімунний тиреоїдит (ХАТ), хронічна ниркова недостатність та гіпертензія (табл. 2).

Прикладні дослідження

Таблиця 2. Рівень ApoA1 (г/л) у плазмі крові у хворих на ЦД та супутні захворювання (M±m)

Table 2. Plasma ApoA1 levels (g/L) in patients with DM and COVID-19 (M±m)

№	Групи Groups	n	Рівень ApoA1 ApoA1 level
1	Контроль Control	10	1,885±0,067
2	Хворі на ЦД, середнє по групі Patients with DM, group average	60	1,211±0,041 ¹
3	Хворі на ЦД та хронічний автоімунний тиреоїдит Patients with DM and chronic autoimmune thyroiditis	14	1,017±0,026 ^{1,2}
4	Хворі на ЦД без хронічного автоімунного тиреоїдиту Patients with DM and without chronic autoimmune thyroiditis	46	1,212±0,045 ^{1,3}
5	Хворі на ЦД із ХХН Diabetic patients with chronic kidney disease (CKD)	37	1,064±0,041 ^{1,2}
6	Хворі на ЦД без ХХН Patients with DM without CKD	23	1,268±0,037 ^{1,3}
7	Хворі на ЦД з артеріальною гіпертензією Patients with DM with arterial hypertension	39	1,068±0,045 ^{1,2}
8	Хворі на ЦД без артеріальної гіпертензії Patients with DM without arterial hypertension	21	1,214±0,037 ^{1,3}

Примітка. ¹ – $p < 0,0001$ порівняно з контролем; ² – $p < 0,05$ порівняно з групою 2; ³ – $p < 0,05$ порівняно з попередньою групою.

Note. ¹ – $p < 0,0001$ compared to control; ² – $p < 0,05$ compared to group 2; ³ – $p < 0,05$ compared to previous group.

У хворих на ЦД цей показник значно нижчий – 1,21 г/л, що ближче до нижньої межі норми (1,04-1,08 г/л), а у хворих на ЦД після одужання від COVID-19 – нижче норми (табл. 1, гр. 3). У хворих на ЦД та COVID-19 вміст ApoA1 у крові дорівнює майже 0,25 г/л, що більш ніж у 4 рази нижче норми та в 7,5 рази нижче контрольних значень. Цікаво, що відмінності між хворими на COVID-19 та ЦД або ССЗ та хворими тільки на COVID-19 – відсутні.

У крові деяких хворих із COVID-19 рівень ApoA1 знизився майже до нульових значень – 0,09 г/л. Той факт, що рівень ApoA1 у крові не знижується у хворих із COVID-19, ЦД та ССЗ порівняно з хворими без супутніх

захворювань, свідчить про те, що COVID-19 створює комплекс значуще потужніших чинників, які впливають на вміст ApoA1, і таке зниження досягає межі [2-5]. Варто зазначити, що після одужання від COVID-19 рівень ApoA1 відновлюється, хоча і залишається нижче рівня хворих на ЦД.

Першою чергою на рівень ApoA1 впливають супутні захворювання, а саме: хронічний автоімунний тиреоїдит (ХАТ), хронічна ниркова недостатність та гіпертензія (табл. 2).

На рівень ApoA1 впливає метод лікування (табл. 3). Лікування метформіном, у поєднанні з іншими препаратами (переважно інсуліном) та у вигляді монотерапії суттєво не впливає на рівень ApoA1 порівняно із середнім показником для групи 2, 3 та 9 [4, 5]. Монотерапія інсуліном також не впливала на вміст ApoA1 (гр. 8). У хворих, які отримували сульфонілсечовину, рівень ApoA1 значно нижчий від середнього рівня для всієї групи та норми (гр. 4). Значущий позитивний вплив щодо кількості ApoA1 у плазмі спостерігали у хворих, які отримували комбінацію препаратів із НЗКГ2і та, особливо, з ДПП-4і (гр. 5, 6) [6].

Оцінка рівня TGF-β1 у сироватці крові хворих на ЦД1 із різними стадіями ХХН.

При оцінці САК у хворих на ЦД отримані наступні результати (рис. 2).

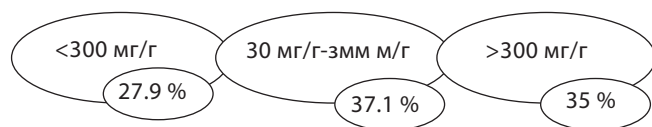


Рис. 2. Хворі на ЦД і ХХН за показниками САК.

Fig. 2. Patients with DM and CKD according to albumin creatinine ratio indicators.

Основним критерієм важкості КРС є наявна альбумінурія, а не розрахункова ШКФ. ХХН було діагностовано в 38% хворих на ЦД1 і в 67% хворих на ЦД2, серед яких САК менше ніж 30 мг/г виявлено лише в 27,9% хворих, виражена альбумінурія, що відповідає ступеням А2-А3, у 72,1%.

При вивченні основних концепцій розвитку та прогресування ХХН стало очевидним те, що провідне місце в патогенезі діабетичної нефропатії (ДН) належить профібротичному цитокіну TGF-β1, який є одним з основних

Таблиця 3. Вплив лікування хворих ЦД на концентрацію АроА1 (г/л) у плазмі крові (M±m)**Table 3.** Effect of treatment of patients with DM on the concentration of АроА1 (g/L) in blood plasma (M±m)

№	Групи Groups	n	Рівень АроА1 АроА1 level
1	Контроль Control	10	1,885±0,067
2	Середнє по групі в крові хворих на ЦД Average by group in the blood of patients with DM	60	1,211±0,041 ¹
3	Комбіноване лікування з метформіном Combination treatment with metformin	47	1,243±0,042 ¹
4	Комбіноване лікування з сульфонілсечовиною Combination therapy with sulfonylurea	10	0,794±0,045 ^{1,2}
5	Комбінація з інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози-2 Combination with inhibitors of sodium-dependent glucose cotransporter-2	47	1,329±0,024 ^{1,2}
6	Комбінація з інгібіторами дипептидилпептидази-4 Combination with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors	24	1,584±0,048 ^{1,2}
7	Комбінація з інсуліном Combination with insulin	32	1,280±0,036 ¹
8	Монотерапія інсуліном Insulin monotherapy	7	1,224±0,042 ¹
9	Монотерапія метформіном Metformin monotherapy	12	1,089±0,060 ¹

Примітка. ¹ – $p < 0,0001$ порівняно з контролем; ² – $p < 0,05$ порівняно з групою 2.

Note. ¹ – $p < 0,0001$ compared to control; ² – $p < 0,05$ compared to group 2.

активаторів фіброгенезу в нирці. Тому з терапевтичного погляду для припинення прогресування ДН потрібні методи, які дали б можливість для пригнічення активності TGF- β 1 [7, 8]. В експериментальних роботах було використано ін'єкції розчину протеогліканів, що пригнічували активність цього профібротичного цитокіну такою самою мірою, як і введення нейтралізуючих антитіл до TGF- β 1 [7].

Ми здійснили дослідження з визначенням рівня TGF- β 1 у сироватці крові 40 хворих на ЦД I із різними стадіями ДН. Вік хворих коливався від 21 до 48 років (середній вік $33,80 \pm 1,04$ року), тривалість ЦД – від 4 до 38 років (середній вік $16,00 \pm 1,33$ року), тривалість ХХН – від уперше виявленої до 13 років (середній вік $7,30 \pm 0,46$ року). На момент обстеження та забору матеріалу хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділі діабетології Інституту. Контрольну групу становили 31 особа (середній вік – $34,09 \pm 0,38$ року), які не страждали на ЦД, а також не мали в анамнезі супутньої патології нирок і артеріальної гіпертензії.

У стані компенсації (глікозильований гемоглобін – до 7,5%) перебували 13 (32,5%) хворих, у стані декомпенсації – 27 (67,5%). Середній рівень глікозильованого гемоглобіну у всій групі учасників становив $7,9 \pm 0,15\%$. Рівень альбумінуриї коливався від 6 до 950 мг/л (у середньому $133,57 \pm 28,00$ мг/л). Показник креатиніну перебував у діапазоні від 44 до 151 мкмоль/л (у середньому $82,07 \pm 3,55$ мкмоль/л). ШКФ коливалася від 80 до 217 мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ (у середньому $136,60 \pm 5,51$ мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$).

До першої групи було залучено 10 хворих (25% від загальної кількості хворих у досліджуваній групі) віком від 24 до 44 років (середній вік $33,50 \pm 2,42$ року) з вперше виявленою ХХН I ст. А2 (мікроальбумінурія (МАУ) від 20 до 200 мг/л). Показник глікозильованого гемоглобіну в середньому дорівнював $8,25 \pm 0,24\%$. Тривалість ЦД – від 8 до 34 років (середній вік $15,80 \pm 2,55$ року). Рівень креатиніну коливався від 51 до 106 мкмоль/л, середній показник становив $76,50 \pm 5,97$ мкмоль/л. ШКФ була в діапазоні від 109 до 190 мл/хв/ м^2 (у середньому $154,10 \pm 11,41$ мл/хв/ м^2). Рівень МАУ був у межах від 30 до 150 мг/л (у середньому $69,20 \pm 11,88$ мг/л).

Рівень TGF- β 1 у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою стандартного набору TGF- β 1 ELISA DE 1864 («Demeditec Diagnostics GmbH», Німеччина).

У контрольній групі (здорові особи без ЦД і патології нирок) рівень TGF- β 1 у сироватці крові в середньому становив $348,70 \pm 9,20$ пг/мл (від 301,70 до 394,49 пг/мл) (табл. 4).

Прикладні дослідження

Таблиця 4. Середня концентрація TGF- β 1 (пг/мл) у сироватці крові хворих різних груп (M \pm m)

Table 4. Average concentration of TGF- β 1 (pg/mL) in the blood serum of patients of different subgroups (M \pm m)

№	Групи Groups	n	Рівень ApoA1 ApoA1 level
1	Контроль Control	10	348,70 \pm 9,20
2	Хворі на ЦД1 з вперше виявленою ХХН І ст. А2 Patients with type 1 DM (T1DM) and with newly diagnosed CKD stage I. A2	10	409,36 \pm 18,08 ²
3	Хворі на ЦД1 із ХХН І ст. А2 в анамнезі Patients with T1DM and with a history of CKD stage I A2	10	467,40 \pm 17,70 ^{1,5,7}
4	Хворі на ЦД1 із ХХН ІІ ст. А3 в анамнезі Patients with T1DM and with a history of CKD stage II A3	10	470,80 \pm 16,58 ^{1,4,6}
5	Хворі на ЦД1 без ХХН Patients with T1DM and without CKD	10	394,09 \pm 19,40 ³

Примітка. ¹ – $p < 0,001$ порівняно з контролем; ² – $p < 0,01$ порівняно з контролем; ³ – $p < 0,05$ порівняно з контролем; ⁴ – $p < 0,001$ порівняно з групою 2; ⁵ – $p < 0,01$ порівняно з групою 2; ⁶ – $p < 0,001$ порівняно з групою 5; ⁷ – $p < 0,01$ порівняно з групою 5. Референтні значення: 43,10-56,30 пг/мл.

Note. ¹ – $p < 0.001$ compared to the control; ² – $p < 0.01$ compared to the control; ³ – $p < 0.001$ compared to the control; ⁴ – $p < 0.001$ compared to the group 2; ⁵ – $p < 0.01$ compared to the group 2; ⁶ – $p < 0.001$ compared to the group 5; ⁷ – $p < 0.001$ compared to the group 5. Reference values: 43,10-56,30 pg/mL.

До 1-ї групи було залучено 10 хворих із ЦД1 та вперше виявленою ХХН І ст. А2. Концентрація TGF- β 1 у сироватці крові цих хворих у середньому дорівнювала 409,36 \pm 18,08 пг/мл (300,8-489,4). Показник перевищував такий контрольної групи, збільшення концентрації TGF- β 1 у сироватці крові спостерігали в 7 хворих (середнє значення – 421,42 \pm 14,47 пг/мл; $p < 0,01$).

До 2-ї групи увійшли 10 хворих, що мали в анамнезі ХХН І ст. А2 (наявність МАУ в сечі декілька років) і приймали препарати групи інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Медіана TGF- β 1 сироватки крові становила 467,4 \pm 17,7 пг/мл (348,7-512,8 пг/мл).

Підвищену концентрацію цього профібротичного цитокіну (вище, ніж у контрольній групі) мали майже всі хворі, які входили до цієї групи (9 хворих), – у середньому 480,60 \pm 11,23 пг/мл ($p < 0,01$).

У 3-й групі були хворі, які в анамнезі мали ХХН ІІ ст. А3 (наявність МАУ декілька років). Концентрація TGF- β 1 у сироватці крові була вищою, ніж у контрольній групі, в усіх 10 хворих і становила в середньому 470,80 \pm 16,58 пг/мл (403,1-586,1 пг/мл) ($p < 0,001$).

4-у групу становили хворі на ЦД1 без ХХН – 0 ст. А1 (нормоальбумінурія). Рівень цього фактора росту коливався в межах від 300,5 до 482,6 пг/мл (у середньому 394,09 \pm 19,40 пг/мл). Підвищену концентрацію TGF- β 1 сироватки крові мали 8 хворих, середній показник – 413,7 \pm 17,4 пг/мл ($p < 0,05$).

Під час аналізу середніх показників TGF- β 1 сироватки крові у хворих на ЦД1 з різними стадіями ХХН отримано наступні дані, які наведені нижче.

У 1-й групі хворих на ЦД1 із вперше виявленою ХХН І ст. А2 середній рівень TGF- β 1 у сироватці крові був вірогідно вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$). Проте з порівняння концентрації TGF- β 1 сироватки крові у хворих цієї групи з хворими, які мали в анамнезі ХХН І ст. А2 та ХХН ІІ ст. А3, визначався знижений рівень цього показника з вірогідністю $p < 0,05$ і $p < 0,002$ відповідно. Втім, між концентраціями TGF- β 1 у сироватці крові хворих із вперше діагностованою ХХН І ст. А2 та хворих на ЦД1 без ХХН А1 вірогідної різниці виявлено не було ($p > 0,05$).

У 2-й групі хворих із ХХН І ст. А2 в анамнезі середній рівень TGF- β 1 у сироватці крові був вірогідно вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$), а також групою хворих, у котрих ХХН І ст. А2 було діагностовано вперше ($p < 0,01$), та групою хворих на ЦД1 без ХХН А1 ($p < 0,01$). Рівні TGF- β 1 у сироватці крові у хворих на ХХН в анамнезі І ст. А2 (2-га група) та ІІ ст. А3 (3-тя група) вірогідно не відрізнялися між собою ($p > 0,05$).

У 3-й групі (ХХН ІІ ст. А3 в анамнезі) концентрація TGF- β 1 сироватки крові була вищою порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$), групою хворих на ХХН І ст. А2, виявленою вперше ($p < 0,001$), та хворих без ХХН А1 ($p < 0,001$). Рівні TGF- β 1 у сироватці крові

хворих 2-ї та 3-ї груп вірогідно між собою не відрізнялися ($p > 0,05$).

У 4-й групі хворих (із нормоальбумінурією) було виявлено підвищення концентрації TGF- β 1 сироватки крові порівняно з групою контролю ($p < 0,05$). Цей показник був нижчим, аніж у групі хворих, котрі в анамнезі мали ХХН II ст. А3 ($p < 0,01$), а також вірогідно нижчим порівняно з групою хворих, що мали в анамнезі ХХН I ст. А2 ($p < 0,01$). Однак з порівняння рівнів цього профібротичного цитокіну в групах хворих на ХХН та без з виявленою вперше ХХН I ст. А2 вірогідної різниці між ними зафіксовано не було ($p > 0,05$).

Отже, концентрація TGF- β 1 у сироватці крові хворих на ЦД1 із різними стадіями ХХН зростала в міру прогресування ХХН. У хворих на ЦД1 без ХХН не було виявлено збільшення цього показника. У 1-й групі (хворі на ЦД1 із вперше виявленою ХХН I ст. А2) він був більшим на 17,4%, ніж у контрольній групі. У 2-й групі (ХХН I ст. А2 в анамнезі) концентрація цього профібротичного цитокіну була на 35% вищою, ніж у контрольній групі, та на 14,2% вищою, ніж у 1-й групі. У хворих 3-ї групи (із ХХН II ст. А3 в анамнезі) цей показник був на 35% вищим, ніж у групі контролю, на 15% вищим, ніж у 1-й групі, та на 0,7% вищим, ніж у 2-й групі.

Максимальну концентрацію профібротичного цитокіну зафіксовано в групі хворих на ЦД1, що мали в анамнезі ХХН II ст. А2. У них було збільшення концентрації порівняно з контрольною групою майже в 1,5 раза. У хворих на ЦД1, що мали в анамнезі ХХН I ст. А2 та ХХН II ст. А3, рівні TGF- β 1 у сироватці крові вірогідно не відрізнялися.

З метою вивчення взаємозв'язку між вмістом TGF- β 1 у сироватці крові хворих на ЦД1 із різними стадіями ХХН і низкою інших показників ми провели кореляційний аналіз. Виявлено статистично вірогідний прямий кореляційний взаємозв'язок між рівнем TGF- β 1 сироватки крові та тривалістю ХХН у хворих на ЦД1. Коефіцієнт кореляції становив $r = 0,5$ ($p > 0,05$).

Також було встановлено прямий кореляційний зв'язок між концентрацією TGF- β 1 у сироватці крові та МАУ у хворих на ЦД1 ($r = 0,3$, $p < 0,05$).

Окрім того, виявлено прямий кореляційний взаємозв'язок між тривалістю ЦД1 та

концентрацією TGF- β 1 у сироватці крові. Коефіцієнт кореляції в цій групі дорівнював $r = 0,3$ ($p < 0,05$).

Таким чином, зростання рівня TGF- β 1 у сироватці крові було відзначено до появи МАУ, тобто на доклінічних стадіях ДН, і в міру прогресування цього ускладнення вміст профібротичного цитокіну продовжував зростати. Отже, TGF- β 1 – це патогенетично вагомий показник, який відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні ХХН.

Психоемоційний стан хворих на ЦД в умовах повномасштабної воєнної агресії

У хворих на ЦД депресію спостерігають у 22,8-71,2% випадків, що набагато більше, ніж у загальній популяції [9, 10]. Важка соматична патологія призводить до збільшення хворих до 38,2% з онкологічною патологією і до 53,3% із серцево-судинними захворюваннями, негативно впливаючи на прогноз хвороби й тривалість життя [11, 12].

Не виняток становлять тяжкі хворі з ускладненнями ЦД. Так, у госпіталізованих до відділу діабетології хворих, згідно з попередніми нашими дослідженнями, депресивний синдром (ДС) спостерігали в 60,4% випадків [13].

Відомо, що досягнення компенсації ЦД залишається основною метою при лікуванні хворих за сучасних умов у світі [14]. Важливість покращення психоемоційного стану у хворих на ЦД обумовлена не тільки погіршенням якості життя при депресії, але й погіршенням водночас глікемічного контролю та перебігу ускладнень ЦД [15, 16]. Крім того, наявність депресії призводить до погіршення самоконтролю ЦД, пришвидшення прогресування його ускладнень та підвищення ризику суїциду. Дослідження показують, що ЦД підвищує ризик самогубств в 1,6-3,6 раза порівняно із загальною популяцією, особливо у хворих на ЦД1 [17, 18]. Тому важливою є рання діагностика ДС у хворих на ЦД та своєчасна терапія.

Для діагностики та оцінки рівня депресивних розладів (ДР) у клінічній практиці використовують різні шкали опитування, які характеризуються високою релевантністю, специфічністю та чутливістю. Найвідоміші з них: опитувальник здоров'я хворого-9 (так званий опитувальник РНQ-9), опитувальник депресії Бека-II (шкала Бека), шкала самооцінки депресії Занга (шкала Занга) [12, 13].

Прикладні дослідження

Проте залишається недостатньо вивченою діагностична цінність кожної з них у хворих на ЦД.

Проведено обстеження 167 хворих на ЦД1 та ЦД2 середньої та тяжкої форми, 110 жінок та 57 чоловіків, у віці від 18 до 82 років (середній вік $55,3 \pm 1,1$ року), які знаходилися на стаціонарному лікуванні у відділі діабетології Інституту.

Серед обстежених 47 хворіли на ЦД1 та 120 – на ЦД2 з тривалістю хвороби від 4 міс. до 33 років. Серед хворих на ЦД2 переважали жінки, водночас кількість хворих на ЦД1 майже однакова за гендерним розподілом. Усі хворі отримували цукрознижувальні препарати інсулін чи пероральні цукрознижувальні засоби, або їхню комбінацію. У всіх хворих спостерігали від одного до декількох ускладнень ЦД: мікроангіопатія, макроангіопатія нижніх кінцівок, нефропатія, ретинопатія, дистальна симетрична полінейропатія, катаракта очей.

Серед всіх хворих було проведено опитування на предмет виявлення ДС з одночасним використанням трьох найбільш уживаних у клінічній практиці шкал опитування: РНQ-9, Бека та Занга [17-19].

Найчастішими клінічними проявами ДР в обстежуваних хворих на ЦД1 і ЦД2 були: погіршення настрою, порушення сну, дратівливість, тривога, почуття втоми або знесилення, труднощі в концентрації уваги, загальмованість рухів і мови, зниження зацікавленості звичайними справами, пригніченість, почуття вини, поганий апетит, почуття тривоги за майбутнє, сексуальні порушення. Варто наголосити, що зазначені симптоми турбували хворих довготривалий період (>3 міс.).

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

Статистичний аналіз порівняння результатів опитування показав, що шкала Бека і шкала РНQ-9 мали вірогідно більшу діагностичну цінність у хворих на ЦД, ніж шкала Занга ($p < 0,05$). Водночас діагностична цінність опитувань за шкалами Бека та РНQ-9 статистично не відрізнялися ($p > 0,05$).

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

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

Як показав аналіз за ступенем тяжкості ДР у хворих на ЦД за даними результатів усіх застосованих шкал у переважній більшості обстежених спостерігали ДС мінімального, легкого або помірного ступеня тяжкості: у 69,1%, 82,5% і 100,0% хворих відповідно, за даними шкал Бека, РНQ-9 і Занга.

ДС за результатами опитування за шкалою РНQ-9 частіше спостерігали у хворих на ЦД2.

Щодо тяжкості ДР, то як при ЦД1, так і при ЦД2 переважна більшість хворих мали їх у легкій формі, разом із тим тяжку депресію спостерігали лише серед хворих на ЦД2.

Аналіз результатів щодо зв'язку ДС зі статтю за шкалами Бека, РНQ-9 і Занга, наведений у табл. 5, показав, що ДС при ЦД вірогідно частіше спостерігається в жінок, ніж у чоловіків, у середньому в 1,5-2,5 рази. За цих обставин такий зв'язок відмічається за результатами всіх шкал опитування.

Проведений аналіз виявлення депресії в осіб різних вікових груп показав, що за результатами опитувань за шкалою Бека ДС спостерігали частіше у хворих вікової групи 60-75 років, ніж в осіб 18-44 років.

Аналіз виявлення ДС залежно від віку за шкалою РНQ-9 показав, що за результатами опитувань його спостерігали частіше у хворих старших вікових груп: 45-60 та 60-75 рр., ніж у віковій групі 18-44 років.

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

Таким чином, проведене опитування показало, що серед стаціонарних хворих на ЦД ДС виявляють досить часто – за даними шкал РНQ-9 та Бека у 58,1% та 65,9% обстежених відповідно. Отримана висока частота ДС може бути зумовлена тяжкістю госпіталізованих хворих, що узгоджується з даними літератури про значну частоту ДС серед хворих із діабетичними ускладненнями [20].

Результати дослідження дозволяють відзначити певні особливості ДС у хворих на ЦД1 і ЦД2. Так по перше, хоча ДС є частим ураженням при ЦД, у більшості хворих він має легкий або помірний ступінь тяжкості.

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

Проведене дослідження підтвердило спостереження, що ДС виявляють у жінок у середньому у 2 рази частіше, ніж у чоловіків [9, 20, 21]. На наш погляд наявне в літературі припущення, що це може бути зумовлено тим, що чоловіки менше звертаються за медичною допомогою не може бути обґрунтованим поясненням, оскільки це дослідження стосувалося всіх хворих на ЦД, госпіталізованих у зв'язку з декомпенсацією ЦД та задля лікування його ускладнень. Можливо це зумовлено психологічною особливістю чоловіків більш легко важко ставитися до утворюваних соматичних проблем.

МОЗ України запровадив «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Депресія (легкий, помірний, тяжкий депресивні епізоди без соматичного синдрому або з соматичним синдромом, рекурентний ДР, дистимія», розроблений з урахуванням сучасних вимог доказової медицини, де розглядаються особливості проведення діагностики та лікування депресії в Україні та де вперше регламентуються підходи щодо проведення діагностики та лікування депресії у закладах охорони

здоров'я, що надають первинну медичну допомогу в країні. Метою документа є активне виявлення депресії серед хворих групи ризику, до якої крім інших належать особи з наявністю тяжких захворювань із хронічним перебігом – яким є ЦД. В уніфікованому клінічному протоколі рекомендується використання опитувальника РНQ-9, який дає можливість верифікації синдромального діагнозу депресії та визначення тяжкості депресії, що зумовлено доведеною валідністю цього опитувальника [17].

Результати проведеного дослідження підтверджують високу діагностичну цінність опитувальника РНQ-9 для діагностики ДС у хворих на ЦД. Так, опитування за шкалою РНQ-9 виявило ДС у 58,1%, що не відрізнялося статистично від кількості хворих на ДС визначених за шкалою депресії Бека (на відміну від низької діагностичної спроможності опитувальника Занга). На високу валідність обох цих опитувальників вказують літературні дані [13, 17]. Водночас додаткове до опитувальника РНQ-9 одночасне застосування шкали депресії Бека дозволило в нашому дослідженні покращити виявлення ДС в цій же групі хворих до 74,3% [9].

Враховуючи те, що опитувальник РНQ-9 є інформативним при діагностиці депресії у хворих на ЦД при чутливості 75,7% і специфічності 80,0%, та зважаючи на результати проведеного дослідження, із метою підвищення якості діагностики ДС у хворих на ЦД, на нашу думку, доцільним є, крім застосування опитувальника РНQ-9, використання шкали депресії Бека, чутливість якої є такою ж високою, як і опитувальника РНQ-9 [17]. Одночасне використання опитувань за шкалою Бека та РНQ-9 дає можливість покращити діагностику ДС у хворих на ЦД на 16,2%. Висока частота ДС та її відомий негативний вплив на перебіг ЦД вказують на необхідність проведення обов'язкової діагностики та терапії ДС у госпіталізованих хворих на ЦД.

Використання глікозаміногліканів як додаткової нефропротекції у хворих на ЦД1 з різними стадіями ХХН

У нашому дослідженні доведено, що вірогідне підвищення концентрації TGF- β 1 у сироватці крові відзначалося у хворих на ЦД1, що мали в анамнезі таке ускладнення, як ДН.

Прикладні дослідження

Концентрація TGF- β 1 зростала в міру прогресування цього ускладнення. Найвищий рівень профібротичного цитокіну мали хворі з макроальбумінурією в анамнезі, що відповідає ХХН II ст. А3. Хворі на ЦД1 без ХХН уже мали підвищення цього показника порівняно з контрольною групою. При проведенні кореляційного аналізу було встановлено, що рівень TGF- β 1 прямо пропорційно залежить від тривалості ЦД, наявності МАУ [8].

Як додаткову нефропротекцію призначали препарат із групи глікозаміногліканів: ін'єкції внутрішньом'язово по 2 мл (600 LE SU) № 10, потім у таблетованій формі по 1 таблетці (250 LE SU) 2 рази на добу протягом 1 місяця. Таку терапію отримували хворі трьох груп. Дві перші групи – хворі з вперше діагностованою ХХН I ст. А2 та з ХХН I ст. А2 в анамнезі. Третя група – хворі на ХХН I ст. А2 в анамнезі декілька років, але які не отримували додаткову нефропротекторну терапію у вигляді глікозаміногліканів.

Щоб оцінити ефективність запропонованої комбінованої нефропротекторної терапії у хворих на ХХН I ст. А2 різної тривалості, ми досліджували такі показники: рівень TGF- β 1 у сироватці крові, МАУ та ШКФ до лікування й через 6 міс. після закінчення курсу терапії.

У контрольній групі середній рівень TGF- β 1 сироватки крові становив $348,78 \pm 8,70$ пг/мл. У 1-й групі хворих, в яких ХХН I ст. А2 було виявлено вперше, вміст TGF- β 1 до початку лікування становив $409,36 \pm 17,13$ пг/мл ($p < 0,02$). У 2-й групі хворих на ХХН I ст. А2 в анамнезі рівень TGF- β 1 сироватки крові становив $467,47 \pm 16,22$ пг/мл ($p < 0,001$), у 3-й групі – $460,1 \pm 15,6$ пг/мл.

При дослідженні цього профібротичного цитокіну через 6 міс. після закінчення курсу лікування в 1-й групі хворих відбулося статистично вірогідне зниження цього показника – із $409,36 \pm 17,13$ до $334,29 \pm 9,13$ пг/мл ($p < 0,01$), тобто на 17,1% від початкового рівня (нижче в 1,2 раза).

У 2-й групі хворих відбулося зниження концентрації TGF- β 1 сироватки крові від $467,47 \pm 16,22$ до $421,39 \pm 29,47$ пг/мл ($p > 0,05$), що не мало статистичної вірогідності. У 3-й групі показник залишився без змін: $460,1 \pm 15,6$ пг/мл до спостереження та $461,1 \pm 16,1$ пг/мл через 6 міс.

Рівень МАУ в 1-й групі до початку лікування становив у середньому $69,20 \pm 11,88$ мг/л, у 2-й групі – $84,40 \pm 16,64$ мг/л. У результаті лікування в 1-й групі цей показник вірогідно знизився – від $69,20 \pm 11,88$ до $36,00 \pm 7,26$ мг/л ($p < 0,01$), тобто на 47,5% від початкового рівня (майже у 2 рази).

У 2-й групі через 6 міс. після нефропротекторної терапії вміст МАУ практично не змінився – від $84,40 \pm 16,64$ до $87,2 \pm 18,0$ мг/л ($p > 0,05$). У 3-й групі показник залишився сталим: до спостереження – $80,5 \pm 16,1$ пг/мл, через 6 міс. – $81,2 \pm 16,1$ пг/мл.

Функціональну активність нирок оцінювали на підставі аналізу ШКФ до та після лікування. У групі хворих із вперше виявленою ХХН I ст. А2 до лікування спостерігали гіперфільтрацію, яка є характерною для ХХН I ст. (у середньому $154,10 \pm 11,41$ мл/хв/м²). Через 6 міс. після комбінованої нефропротекторної терапії цей показник вірогідно знизився до $93,70 \pm 7,39$ мл/хв/м² ($p < 0,002$), що на 39% нижче ніж вихідний рівень.

У 2-й групі хворих на ЦД1 та ХХН I ст. А2 в анамнезі початковий рівень ШКФ складав $132,4 \pm 13,9$ мл/хв/м², що розцінюється як незначна гіперфільтрація. Лікування, що було застосоване, сприяло нормалізації цього показника – $108,20 \pm 13,27$ мл/хв/м² ($p > 0,05$), що на 18% нижче, ніж до лікування.

У 3-й групі ШКФ до та через 6 міс. після дослідження залишилася майже незмінною: до – $90,5 \pm 6,5$ мл/хв, після – $91,5 \pm 7,6$ мл/хв.

Дані, отримані в результаті нашого дослідження, щодо рівня TGF- β 1 у сироватці крові хворих на ЦД1 із ХХН свідчать про позитивну динаміку на тлі комбінованого нефропротекторного лікування. Порівняння рівнів TGF- β 1 у сироватці крові хворих на ХХН I ст. А2 різної тривалості до та через 6 міс. після лікування показало, що в 1-й групі (ХХН I ст. А2, виявлена вперше) відбулося статистично вірогідне зниження TGF- β 1: від $409,36 \pm 17,13$ до $334,29 \pm 9,13$ пг/мл ($p < 0,01$), що на 18% нижче ніж вихідний (початковий) рівень та наблизилося до рівня цього показника в контрольній групі. У 2-й групі хворих (ХХН I ст. А2 в анамнезі) через 6 міс. після лікування відбулося певне зниження цього профібротичного цитокіну – від $467,47 \pm 16,22$ до $421,39 \pm 29,47$ пг/мл, але зміни не були вірогідними;

це на 9,9% нижче ніж вихідний (початковий) рівень. У 3-й групі, яка не отримувала додаткової терапії глікозаміногліканами, змін цього профібротичного цитокіну не відбулося: до початку дослідження – $460,1 \pm 15,6$ нг/мл, а через 6 міс. спостереження – $461,1 \pm 16,1$ нг/мл.

Через 6 міс. після курсу терапії було виявлено вірогідне зниження рівня МАУ в 1-й групі хворих: від $69,20 \pm 11,88$ до $36,00 \pm 7,26$ мг/л ($p < 0,05$), що на 48% нижче ніж вихідний (початковий) рівень. У 2-й групі хворих рівень МАУ практично не змінився – від $84,40 \pm 16,64$ до $87,20 \pm 1,80$ мг/л ($p > 0,05$). У 3-й групі хворих не відбулося змін рівня МАУ: $80,5 \pm 16,1$ проти $81,2 \pm 15,2$ пг/мл.

Перед початком лікування у двох групах хворих на ХХН І ст. відзначали гіперфільтрацію, яка є невіддільною ознакою ХХН на ранніх етапах її розвитку. Зокрема, у хворих з уперше діагностованою ХХН І ст. А2 рівень ШКФ до лікування становив $154,10 \pm 11,41$ мл/хв/м². Через 6 міс. після курсу комбінованої нефропротекторної терапії відбулася нормалізація цього показника: ШКФ вірогідно знизилася до $93,70 \pm 7,39$ мл/хв/м² ($p < 0,002$), що на 39% нижче, ніж до лікування. У хворих із ХХН І ст. А2 в анамнезі декілька років, спостерігали таку ж тенденцію: до лікування ШКФ дорівнювала $132,4 \pm 13,9$ мл/хв/м², через 6 міс. після лікування відбулося деяке зниження цього показника до $108,20 \pm 13,27$ мл/хв/м², але ці зміни не були вірогідними. У 3-й групі хворих ШКФ залишалася сталою та становила до спостереження $90,5 \pm 6,5$ мл/хв, а через 6 міс. – $91,5 \pm 7,6$ мл/хв.

Отже, комбінована нефропротекторна терапія препаратами групи інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і глікозаміногліканів сприяла вірогідному покращенню показників профібротичного цитокіну TGF- β 1, МАУ та ШКФ у групі хворих із вперше виявленою ХХН І ст. А2. У групі хворих із ХХН І ст. А2 в анамнезі, під впливом комбінованої нефропротекторної терапії зазначені показники також зазнали змін, але вони були статистично невірогідними. У 3-й групі, де не застосовували препарати глікозаміногліканів, через 6 міс. спостереження показники залишилися незмінними.

На підставі отриманих даних ми можемо зробити висновок, що комбінована

нефропротекторна терапія має статистично підтверджену ефективність лише на ранніх стадіях формування ХХН (у дослідженні це група з вперше виявленою ХХН І ст. А2). Таке лікування у хворих із тривалим перебігом цього ускладнення не дало бажаного результату. Можливо, для отримання позитивного результату цим хворим необхідно подовжити курс лікування. Тому комбіновану нефропротекторну терапію у хворих на ЦД1 потрібно розпочинати якомога раніше, оскільки це впливає на подальший розвиток і прогресування ДН.

Таким чином, комбінована нефропротекторна терапія сприяла зниженню профібротичного цитокіну TGF- β 1 на 17%, МАУ – на 45,7% та нормалізації ШКФ у хворих із вперше виявленою ХХН І ст. А2. Відповідно, нефропротекторна терапія препаратами групи інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і глікозаміногліканів ефективна лише на ранніх стадіях ХХН.

Гепарансульфат є основним компонентом базальної мембрани (БМ), який забезпечує від'ємний заряд, тим самим запобігає проникненню крізь нирковий бар'єр негативно заряджених молекул альбуміну. Під час розвитку ДН БМ судинного клубочка зазнає змін: якісна й кількісна зміна гепарансульфату, нерівномірне потовщення, фрагментація, розширення пор, втрата від'ємного заряду та, як наслідок, підвищення проникності БМ. У результаті цих змін нирковий бар'єр починає пропускати цілу низку речовин, які за нормальних умов не проникали, зокрема молекули альбуміну [22]. Поява ДН збігається з появою інших мікроангіопатій в організмі хворих на ЦД. Це пояснюється тим, що гепарансульфат є в структурі БМ судин не тільки нирок, а й інших органів. Тому застосування цієї речовини позитивно впливає не лише на нирки, а й на всі органи організму.

Раніше застосовували глікозаміноглікани у вигляді гепарину. Сучасні препарати глікозаміногліканів являють собою суміш високого очищення, що складається на 80% із гепариноподібної фракції та на 20% із дермансульфату. Таке поєднання забезпечує високий антитромботичний потенціал за малого ризику кровотечі. Оскільки на стадії МАУ починається процес руйнування БМ капілярної стінки ниркового клубочка, то очевидно, що

Прикладні дослідження

необхідним є призначення препаратів глікозаміногліканів, які здатні поновити структуру й функції БМ [23, 24]. Як відомо з літературних джерел, ця речовина є компонентом БМ, яка зазнає змін у хворих із ДН [25].

У проведеному дослідженні як додаткову нефропротекторну терапію обидві групи хворих отримували препарат із групи глікозаміногліканів. Курс лікування передбачав внутрішньом'язові ін'єкції по 1 мл (600 LE SU) № 10, потім у таблетованій формі по 1 таблетці (250 LE SU) 2 рази на добу протягом 1 місяця. Ефективність лікування визначали за аналізом показників TFG- β 1 у сироватці крові, МАУ та ШКФ до й через 6 місяців після закінчення курсу терапії.

У результаті проведеного комбінованого нефропротекторного лікування було отримано наступні дані. Через 6 міс. після закінчення курсу терапії відзначали зниження рівнів TFG- β 1 у сироватці крові хворих обох груп. Але зміни були вираженіші та статистично імовірніші тільки в групі хворих із вперше виявленою ХХН І ст. А2 ($p < 0,01$).

За даними світової літератури відомо, що TFG- β 1 – це профібротичний цитокін, який займає основну ланку в патогенезі тубулоінтерстиційного фіброзу нирки. Тобто зниження його концентрації на тлі прийому комбінованої нефропротекторної терапії може сприяти гальмуванню подальшого прогресування цього ускладнення у хворих на ЦД1. Варто зауважити, що згідно з даними Міжнародної асоціації нефрологів маркером розвитку ДН заведено вважати МАУ.

Під час дослідження ми встановили, що рівень МАУ через 6 міс. після курсу лікування знизився, але це відбулося лише в 1-й групі хворих, у яких ХХН І ст. А2 було виявлено вперше ($p < 0,01$). У хворих із ХХН І ст. А2 в анамнезі було зафіксовано подальше підвищення цього показника. Можна припустити, що виявлене нами зменшення екскреції альбуміну із сечею у хворих на ЦД1 із вперше виявленою ХХН І ст. А2 зумовлене покращенням якостей БМ клубочків. Також цей ефект можна пояснити позитивним впливом на ендотелій судин нирки, зменшенням ендотеліальної дисфункції та нормалізацією мікроциркуляції нирки. Важливо зазначити, що цей ефект тривав протягом 6 міс. після закінчення курсу лікування.

Основним функціональним показником нирок є ШКФ. У хворих із ХХН І ст. А2, які отримували лікування, спостерігали гіперфільтрацію, що відповідає патогенетичним особливостям ХХН. Цей факт пояснюють тим, що на вказаній стадії при підвищеному артеріальному притоці нирковою артерією знижено венозний відтік, що призводить до появи внутрішньониркової гіпертензії. Через 6 міс. після комбінованої нефропротекторної терапії було виявлено, що у хворих із вперше виявленою ХХН І ст. А2 відбулося зниження ШКФ до нормальних значень порівняно з аналогічним показником до початку лікування ($p < 0,002$). Це можна розцінювати як нормалізацію кровотоку нирки та зниження внутрішньониркової гіпертензії. У групі хворих на ЦД1 із ХХН І ст. А2 в анамнезі відбулися зміни, проте були невірогідними.

Ефект нефропротекторної дії глікозаміногліканів зводиться до антикоагулянтної дії, що зумовлено їхньою спорідненістю з кофактором гепарину II, який інгібує тромбін. Антитромботична дія опосередкована пригніченням Ха-активності, сприянням синтезу й секреції простагліцину та зменшенням рівня фібриногену в плазмі крові. Профібринолітична дія зумовлена підвищенням активності тканинного активатора плазміногену та зниженням активності його інгібітора. Ангіопротекторна дія пов'язана з відновленням структури й функціональної цілісності клітин ендотелію та нормалізацією щільності негативного заряду БМ судин. Окрім того, глікозаміноглікани здатні нормалізувати реологічні властивості крові завдяки зменшенню рівня тригліцеридів (що пов'язано з активацією ліпопротеїніпази – ферменту, відповідального за гідроліз тригліцеридів) [8]. Вони здатні гальмувати проліферативну активність мезангіальних клітин, що відіграють роль у формуванні гломерулосклерозу, запобігаючи його розвитку. Глікозаміноглікани підвищують синтез гепарансульфату в ендотеліоцитах і знижують синтез дерматансульфату, а також блокують активність гена TGF- β 1 [26, 27].

У хворих із ХХН І ст. А2 в анамнезі такого вірогідного позитивного ефекту через 6 міс. після закінчення курсу лікування, як у групі хворих із вперше виявленою ХХН І ст. А2, не було отримано. Можна припустити, що в цієї

категорії хворих тубулоінтерстиційні зміни набагато глибші й для отримання позитивного результату курсу комбінованої терапії тривалістю в 1 міс. недостатньо. У хворих із ХХН I ст. А2 в анамнезі декілька років, яких не лікували препаратами глікозаміногліканів, протягом 6 міс. не відбулося змін усіх трьох показників. Дослідження ефективності тривалішої комбінованої нефропротекторної терапії у хворих із ХХН I ст. А2 в анамнезі потребує подальшого вивчення.

Висновки

1. Формування і прогресування наявного кардіоренального синдрому у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу відбувається за різними механізмами. У хворих на цукровий діабет 2-го типу частіше розвивається кардіоренальний синдром 2-го або 5-го типу, а у хворих на цукровий діабет 1-го типу – кардіоренальний синдром 4-го типу.

2. Основним критерієм важкості кардіоренального синдрому є наявна альбумінурія, а не розрахункова швидкість клубочкової фільтрації. Хронічну хворобу нирок було діагностовано в 38% хворих на цукровий діабет 1-го типу та в 67% хворих на цукровий діабет 2-го типу, серед яких співвідношення альбумін/креатинін сечі менше ніж 30 мг/г виявлено лише в 27,9% хворих, альбумінурію високого ступеня – у 72,1%.

3. Рівень ApoA1 у крові хворих на цукровий діабет і особливо з COVID-19 був значно нижчим, ніж у крові здорових людей, що може бути одним із перспективних маркерів важко перебігу COVID-19.

4. У хворих на цукровий діабет 1-го типу зростання рівня профібротичного цитокіну TGF- β 1 в сироватці крові були відзначені до появи альбумінурії, тобто на ранніх стадіях хронічної хвороби нирок, та зростали в міру прогресування цього ускладнення.

5. Визначено, що симптоми депресії в госпіталізованих хворих на цукровий діабет виявляють у 74,3% випадків, діагностують у середньому у 2 рази частіше в жінок, ніж у чоловіків, найчастіше в жінок із цукровим діабетом 2-го типу старшої вікової категорії (60-75 років), в яких нерідко спостерігають тяжку форму депресії.

Список використаної літератури

- Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020 Jul 1;5(7):802-810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- Fritzen AM, Domingo-Espín J, Lundsgaard AM, Kleinert M, Israelsen I, Carl CS, et al. ApoA-1 improves glucose tolerance by increasing glucose uptake into heart and skeletal muscle independently of AMPK α 2. *Mol Metab.* 2020 May;35:100949. doi: 10.1016/j.molmet.2020.01.013.
- Rye KA, Barter PJ, Cochran BJ. Apolipoprotein A-I interactions with insulin secretion and production. *Curr Opin Lipidol.* 2016 Feb;27(1):8-13. doi: 10.1097/MOL.0000000000000253.
- Соколова ЛК, Бельчіна ЮБ, Черв'якова СА, Пушкар'єв ВВ, Фурманова ОВ, Ковзун ОІ, та ін. Рівень аполіпопротеїну А1 у хворих на цукровий діабет і коморбідні захворювання на тлі COVID-19. *Ендокринологія.* 2021;26(3):263-70 (Sokolova LK, Belchina YuB, Cherviakova SA, Pushkarev VV, Furmanova OV, Kovzun OI, et al. The level of apolipoprotein A1 in patients with diabetes mellitus and comorbid diseases on the background of COVID19. *Endokrynologia.* 2021;26(3):263-70. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-3.263.
- Pushkarev VV, Sokolova LK, Cherviakova SA, Belchina YB, Kovzun OI, Pushkarev VM. Plasma apolipoproteins A1/B and oxLDL levels in patients with COVID-19 as possible markers of the disease. *Cytol Genet.* 2021;55(6):519-23. doi: 10.3103/S0095452721060116.
- Соколова ЛК, Пушкар'єв ВВ, Ковзун ОІ, Левчук НІ, Пушкар'єв ВВ, Соколова АМ, та інші. Вплив інгібіторів H3K9T2-на функцію мітохондрій, метаболізм ліпідів і атерогенез у хворих на цукровий діабет 2 типу (огляд літератури та власні дані). *Проблеми ендокринної патології.* 2023;(4):95-108 (Sokolova LK, Pushkarev VM, Kovzun OI, Levchuk NI, Pushkarev VV, Sokolova AM, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on mitochondrial function, lipid metabolism and atherogenesis in patients with type 2 diabetes (literature review and own data). *Problemi Endokrinnoi Patologii.* 2023;(4):95-108. DOI: 10.21856/j-pep.2023.4.10. Ukrainian). doi: 10.21856/j-pep.2023.4.10.
- Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional, and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- Соколова ЛК, Ткач СМ. Історія створення, минулі та сучасні основні напрямки досліджень і досягнення відділу діабетології ДУ «Інститут Ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». *Ендокринологія.* 2022;27(4):359-78 (Sokolova LK, Tkach SM. History of the creation, past and present main directions of researches and achievements in the Department of Diabetology of SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine». *Endokrynologia.* 2022; 27(4):359-78. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-4.359.
- Ткач СМ. Діагностика депресивного синдрому у хворих на цукровий діабет за даними різних шкал опитування та можливість її покращення. *Ендокринологія.* 2023;28(4):311-20 (Tkach SM. Diagnoses of depressive syndrome in patients with diabetes mellitus according to different survey scales and possibility of its improvement. *Endokrynologia.* 2023;28(4):311-20. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.311.
- Cols-Sagarrá C, López-Simarro F, Alonso-Fernández M, Mancera-Romero J, Pérez-Uanua MP, Mediavilla-Bravo JJ, et al. Prevalence of depression in patients with type 2 diabetes attended in primary care in Spain. *Prim Care Diabetes.* 2016 Oct;10(5):369-75. doi: 10.1016/j.pcd.2016.02.003.
- Alatawi FO, Albalawi YM, Alzahrani NA, Albalawi KA, Alraman TO, Albalawi MS, et al. A Multicenter cross-sectional study on assessment of depression in cardiac patients. *J Pharm Bioallied Sci.* 2023 Jul;15(Suppl 1):S616-20. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_679_22.
- Tsaras K, Papathanasiou IV, Mitsi D, Veneti A, Kelesi M, Zyga S, et al. Assessment of depression and anxiety in breast cancer patients:

Прикладні дослідження

- prevalence and associated factors. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018 Jun 25;19(6):1661-9. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.6.1661.
13. De Burgos-Lunar C, Gómez-Campelo P, Cárdenas-Valladolid J, Fuentes-Rodríguez CY, Granados-Menéndez MI, López-López F, et al. Effect of depression on mortality and cardiovascular morbidity in type 2 diabetes mellitus after 3 years follow up. The DIADEMA study protocol. *BMC Psychiatry*. 2012 Jul 30;12:95. doi: 10.1186/1471-244X-12-95.
 14. Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J Clin Neurosci*. 2018 Jan;47:1-5. doi: 10.1016/j.jocn.2017.09.022.
 15. Ткач СМ, Мілютіна ТЛ. Поширеність депресивних порушень у стаціонарних хворих на цукровий діабет і вплив на них навчальної програми «Accu-Chek Assist». *Ендокринологія*. 2014;19(4):353-4 (Tkach SM, Milyutina TL. Prevalence of depressive disorders in hospitalized patients with diabetes and the effect on them of the educational program «Accu-Chek Assist». *Endokrynologia*. 2014;19(4):353-4. Ukrainian).
 16. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic targets: standards of care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S97-S110. doi: 10.2337/dc23-S006.
 17. Plener PL, Molz E, Berger G, Schober E, Mönkemöller K, Denzer C, et al. Depression, metabolic control, and antidepressant medication in young patients with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015 Feb;16(1):58-66. doi: 10.1111/pedi.12130.
 18. Abuhegazy H, Elkeshishi H, Kamel A, Ismail A, Sherra K, Saleh N, et al. Longitudinal effect of depression on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a 3-years prospective study. *Eur Psychiatry*. 2016;33(Suppl.):S404-5. doi: 10.1016/j.eurpsy.2016.01.1461.
 19. Ishizawa K, Babazono T, Horiba Y, Nakajima J, Takasaki K, Miura J, et al. The relationship between depressive symptoms and diabetic complications in elderly patients with diabetes: analysis using the Diabetes Study from the Center of Tokyo Women's Medical University (DIACET). *J Diabetes Complications*. 2016 May-Jun;30(4):597-602. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.02.004.
 20. Sher L. Depression and suicide in patients with diabetes. *Braz J Psychiatry*. 2023 Mar 13;45(1):84. doi: 10.47626/1516-4446-2022-2680.
 21. Thurber S, Snow M, Honts CR. The zung self-rating depression scale: convergent validity and diagnostic discrimination. *Assessment*. 2002 Dec;9(4):401-5. doi: 10.1177/1073191102238471.
 22. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, Zavala N, Gutiérrez O, Vargas A, et al. Sulodexide in the treatment of patients with early stages of COVID-19: A randomized controlled trial. *Thromb Haemost*. 2021 Jul;121(7):944-54. doi: 10.1055/a-1414-5216.
 23. Akkus E, Sahin M. Related molecular mechanisms of COVID-19, hypertension, and diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020 Jun 1;318(6):E881. doi: 10.1152/ajpendo.00164.2020.
 24. Olde Engberink RH, Heerspink HJ, de Zeeuw D, Vogt L. Blood pressure-lowering effects of sulodexide depend on albuminuria severity: post hoc analysis of the sulodexide microalbuminuria and macroalbuminuria studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Nov;82(5):1351-7. doi: 10.1111/bcp.13062.
 25. Blouza S, Dakhli S, Abid H, Aissoui M, Ardhaoui I, Ben Abdallah N, et al. Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol*. 2010 Jul-Aug;23(4):415-24.
 26. Li H, Ke W, Liu J, He X Jr, Liu L, Li Y. Effect of intravenous and oral therapy with sulodexide on diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2017;66:A597.
 27. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Dev Ther*. 2013 Dec 24;8:49-65. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6762>.

Список скорочень

- БМ** – базальна мембрана
ДН – діабетична нефропатія
ДС – депресивний синдром
ДР – депресивний розлад

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

КРС – кардіоренальний синдром

МАУ – мікроальбумінурія

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД – цукровий діабет

ЦД1 – цукровий діабет 1-го типу

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

АроА1 – аполіпопротеїн А1

СКД – chronic kidney disease

COVID-19 – коронавірусна хвороба

DM – diabetes mellitus

TGF-β1 – трансформуючий фактор росту бета 1

Clinical and pathogenetic features of cardiorenal syndrome and predictors of its formation in patients with type 1 and type 2 diabetes in the post-COVID period

Yu.B. Bel'china, T.S. Tsymbal, S.M. Tkach,

S.A. Chervyakova, L.K. Sokolova

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

Abstract. Among the negative consequences of the coronavirus disease (COVID-19) pandemic, the outbreak of which began in Wuhan, the seventh largest city in China, was the deterioration of the cardiorenal system, especially in patients with diabetes mellitus (DM). The relevance of the problem is due to the fact that these conditions have a number of common pathogenetic mechanisms leading to mutual aggravation. Diabetic patients who have had COVID-19 form are a specific category of polymorbid patients with a combination of heart failure, and chronic kidney disease (CKD). Cardiorenal syndrome (CRS) is a pathophysiological disorder of the heart or kidneys, in which dysfunction of one organ can lead to deterioration of the work of the other. As a result, general decompensation develops and mortality increases among patients. The formation and progression of existing CRS in patients with type 1 and type 2 diabetes (T1D and T2D) occurs by different mechanisms. Patients with T2D more often develop CRS type 2 or 5, and patients with T1D – CRS type 4. The main criterion for the CRS severity is the presence of albuminuria, not the estimated glomerular filtration rate (eGFR). **The aim** is to study the clinical and pathogenetic features and predictors of the formation of cardiorenal syndrome in patients with T1D and T2D in the post-COVID period. **Material and methods.** The work was carried out on the basis of the Department of Diabetology of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (hereinafter referred to as the Institute). During 2000-2024, 792 patients with T1D and T2D were examined and treated, 84% of whom had COVID-19. The average age of patients was (33.8±1.04 years), with diabetes duration from 4 to 38 years (16.00±1.33 years). **Results.** As a result of the study,

CKD was diagnosed in 38% of patients with DM and 67% of patients with T2D, among whom the albumin / creatinine ratio less than 30 mg/g was found only in 27.9% of patients, high-grade albuminuria – in 72.1%. When determining the level of apolipoprotein A1, its significantly lower level was found in the blood of patients with diabetes mellitus and especially with COVID-19 compared to healthy people, which may be one of the promising markers of severe COVID-19. In addition, an increase in the level of a pathogenetically significant indicator that plays an important role in the development and progression of CKD, namely the profibrotic cytokine transforming growth factor beta 1, was observed in the blood serum of patients with T1D before the appearance of albuminuria, i.e. in the early stages of CKD, and its increase as this complication progresses. Symptoms of depression in hospitalized patients with DM were diagnosed in 74.3% of patients, on average 2 times more often in women than in men, most often in women with T2D of the older age category (60-75 years), in whom a severe form of depression is often observed. **Conclusions.** Thus, studying the features of the formation of CRS in the post-COVID period depending on the type of diabetes, military stress, and the duration of carbohydrate metabolism disorders made it possible to develop and implement a clinical and diagnostic algorithm for optimal diagnostic and treatment regimens for this category of patients.

Keywords: diabetes mellitus, lipoproteins, cardiorenal syndrome, coronavirus disease, depressive state.

Для цитування: Бельчіна ЮБ, Цимбал ТС, Ткач СМ, Черв'якова СА, Соколова ЛК. Клініко-патогенетичні особливості кардіоренального синдрому та предиктори його формування у хворих на цукровий діабет 1-го та 2-го типу в постковідному періоді. *Ендокринологія.* 2025;30(3):200-215. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.200.

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

Відомості про авторів: Бельчіна Юлія Богуславівна, канд. мед. наук, старша наукова співробітниця відділу діабетології, ORCID: 0000000242898977; Цимбал Тетяна Сергіївна, канд. мед. наук, молодша наукова співробітниця відділу діабетології; ORCID 0009-0006-6972-4105; Ткач Сергій Миколайович, д-р мед. наук, старш. наук. співроб., завідувач відділення діабетології, ORCID: 0009-0000-9964-0478; Черв'якова Світлана Анатоліївна, молодша наукова співробітниця відділу діабетології, ORCID: 00000002 69175736; Соколова Любов Костянтинівна, д-рка мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106.

Особистий внесок: Бельчіна Ю.Б., Цимбал Т.С., Ткач С.М. і Черв'якова С.А. – аналіз літературних джерел, написання тексту,

підготовка до друку і переклад резюме. Соколова Л.К. – ідея роботи й консультації під час редагування статті.

Фінансування: дослідження проводилось у рамках бюджетного фінансування за планом науково-дослідної роботи «Вивчити клініко-патогенетичні особливості кардіоренального синдрому та предиктори його формування у пацієнтів із цукровим діабетом 1-го та 2-го типу в постковідному періоді» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0122U000418).

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

Стаття: надійшла до редакції 25.07.2025 р.; перероблена 20.08.2025 р.; прийнята до друку 05.09.2025 р.; надрукована 30.09.2025 р.

For citation: Bel'china YuB, Tsybmal TS, Tkach SM, Chervyakova SA, Sokolova LK. Clinical and pathogenetic features of cardiorenal syndrome and predictors of its formation in patients with type 1 and type 2 diabetes in the post-Covid period. *Endokrynologia.* 2025;30(3):200-215. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.200.

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

Information about the authors: Belchina Yuliya Bohuslavivna, Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Associate of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0002-4289-8977; Tsybmal Tetyana Serhiivna, Cand. Sci. (Medicine), Junior Research Associate of the Diabetology Department, ORCID 0009-0006-6972-4105; Tkach Serhiy Mykolayovych, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Associate, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0009-0000-9964-0478; Chervyakova Svitlana Anatoliivna, Junior Research Associate of the Department of Diabetology, ORCID: 0000-0002-6917-5736; Sokolova Lyubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106.

Personal contribution: Belchina Yu.B., Tsybmal T.S., Tkach S.M., Chervyakova S.A. – analysis of literary sources and text writing, preparation for publishing and translation of abstract; Sokolova L.K. – idea of work and consultations when editing an article;

Funding: the study was carried out within the budget funding according to the plan of research work «To study the clinical and pathogenetic features of cardiorenal syndrome and predictors of its formation in patients with type 1 and type 2 diabetes in the post-COVID period» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», registration number of the study: 0122U000418.

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

Article: received July 25, 2025; revised August 20, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.

Level of oxidized low-density lipoproteins in the blood of diabetic patients after COVID-19

V.M. Pushkarev¹,
L.K. Sokolova¹,
N.I. Levchuk¹,
V.V. Pushkarev¹,
A.M. Sokolova²,
I.G. Markovych³,
M.D. Tronko¹

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

²Shupyk National Healthcare University of Ukraine

³National Academy of Medical Sciences of Ukraine

Abstract. COVID-19 infection (COronaVirus Disease 2019) is associated with dyslipidemia and cardiovascular complications. It has been proven that a high content of low-density lipoproteins (LDL) and, especially, oxidized LDL (oxLDL) causes cholesterol accumulation in blood vessel walls and significantly increases the risk of atherosclerosis and other cardiovascular diseases (CVD). **Aim.** The aim of the work was to determine oxLDL content in the blood of 82 patients with diabetes mellitus (DM), who had a coronavirus infection between 2020 and 2022. **Material and methods.** Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA tubes. Plasma was separated by centrifugation for 10 min after blood collection. Samples were stored at -80 °C until use. OxLDL was determined using enzyme-linked immunosorbent assay kits (Elabscience, USA). **Results.** It was shown that oxLDL level in the blood of patients with type 2 DM (T2DM) and, especially, patients who had recovered from COVID-19, was significantly higher than in the blood of healthy people. There is also a significant difference between patients with mild and severe forms of COVID-19. In the absence of treatment with hypoglycemic drugs in patients who had recovered from COVID-19, the level of oxLDL increases significantly, especially in the absence of insulin treatment. The effect of treatment was more pronounced in patients with COVID-19, and when treated with inhibitors of sodium-dependent glucose cotransporter type 2 (SGLT2i), the level of oxLDL decreased almost to control values. Therefore, oxLDL levels remain elevated in diabetic patients who have recovered from COVID-19, although lower than in the acute disease. **Conclusions.** OxLDL levels in the blood of diabetic patients who have recovered from COVID-19 remain elevated, although lower than in the acute form of the disease. Treatment with hypoglycemic drugs may be a promising strategy to reduce oxLDL levels, and therefore the risk of atherosclerosis, in individuals who have recovered from COVID-19. OxLDL levels may be an important marker of post-COVID syndrome.

Keywords: oxidized low-density lipoproteins, COVID-19, diabetes mellitus, obesity, cardiovascular disease.

DM, obesity, and CVD are factors that complicate the course of COVID-19, and the latter provokes further complications of these diseases [1, 2, 3]. Currently, more than 200 symptoms of the disease have been described, including DM, CVD, and

dyslipidemia, which are combined under the term «post-COVID syndrome» or «long COVID» [4, 5].

It is known that elevated levels of LDL, apolipoprotein B (ApoB), and especially oxLDL in blood plasma are associated with an increased risk

of developing CVD and, primarily, atherosclerosis. Under conditions of oxidative stress, which is happening in obesity and T2DM, LDL oxidation occurs in the process of lipid peroxidation, mainly with the participation of phospholipid molecules. Aldehydes produced during lipid peroxidation modify ApoB100, the protein part of LDL, forming Schiff bases with lysine residues of ApoB. In this way, an oxLDL is formed. In pathological conditions, plasma lipoproteins containing ApoB penetrate through the damaged endothelium into the subendothelial intima of the vessels, being oxidized by reactive oxygen species. Thus, LDL is modified to oxLDL [6, 7].

Atherosclerosis is a chronic inflammatory response to cholesterol deposition in the arteries. LDL, especially oxLDL, play a crucial role in the onset and development of atherosclerosis by inducing endothelial cell dysfunction, recruiting monocytes/macrophages, and promoting chronic inflammation. Macrophages engulf oxLDL, forming foam cells that release pro-inflammatory cytokines and enhance local inflammation [8-10].

The aim was to investigate the level of oxLDL in the blood of diabetic patients who had COVID-19 in 2020-2022, with the probable formation of post-COVID syndrome.

Material and methods

The study was conducted in the Department of Diabetology and Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine». The study protocol was approved by the Institutional Ethics Committee. All patients signed informed consent for the use of their biomaterials for further diagnostic and scientific research.

Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA tubes. Plasma was separated by centrifugation for 10 min after blood collection. Samples were stored at -80°C until use. The amount of oxLDL was determined using enzyme immunoassay kits (Elabscience, USA). Measurements were performed at an optical wavelength of 450 nm on a Stat Fax 3200 enzyme immunoassay plate analyzer (Awareness Technology, USA).

Statistical analysis and presentation of the obtained data were performed using Origin 2019b

software. The results of the study are presented as $M \pm SE$. Student's t-test was used to compare data groups. P values ≤ 0.05 were considered as significant.

Results and discussion

The studies used blood plasma from 82 patients with DM. The blood of healthy people ($n=7$) without chronic diseases, representative in age, served as controls. The patients group included 46 female and 36 male with the average age of 61.4 years (range, 30-72). The average body mass index (BMI) of the patients was excessive and was 28.58 ± 0.537 kg/m². The average Hb1Ac content of the patients was 9.43 ± 0.196 %, which indicates decompensation of DM. The group included 24 patients with type 1 diabetes (T1DM) and 58 – with T2DM.

It was found that the level of oxLDL is more than 2 times higher in patients with COVID-19 (Fig. 1, col. 3) compared to control values. In patients with DM, the amount of oxLDL is also significantly higher than the control level. In patients with DM after COVID-19, the content of oxLDL in the blood is higher than in patients with DM (Fig. 1, col. 2 and 3), although the amplitude of changes is much lower than in acute COVID-19, where the level of oxLDL exceeded the control values by 3.8 times, and the indicator of patients with DM – by 2.6 times [11]. There is also a significant difference between patients with mild and severe forms of COVID-19 (Fig. 1, col. 4 and 5). No difference was observed between vaccinated and unvaccinated patients (Fig. 1, col. 6 and 7). Thus, the amount of oxLDL in the blood of patients with DM who have had COVID-19 remains high, which indicates an increased risk of atherogenesis.

There is no significant difference between the levels of oxLDL in the blood of patients with different types of DM, but the amplitude of the increase in its amount in type 2 DM is significantly higher than in type 1 DM (Table 1, groups 4 and 5). An increase in the duration of DM, body weight over 30 kg/m² and COVID-19 disease leads to an increase in the amount of oxLDL in the blood, and therefore the risk of atherosclerosis.

Studies have shown that estrogen has a protective effect against oxidative stress, which could potentially explain the lower oxLDL levels in premenopausal women compared with men. However, as women enter menopause and ovarian production

Оригінальні дослідження

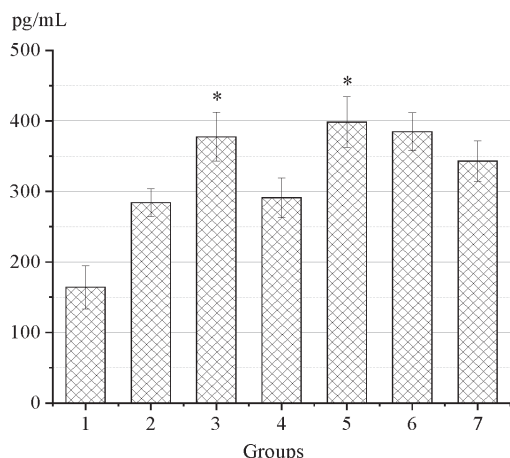


Fig. 1. 1. Plasma oxLDL levels in patients with DM who recovered from COVID-19 in 2020-2022 (M±SE).

Note. 1 – control (n=7); 2 – patients with DM (n=50); 3 – patients with DM after COVID-19 (n=32); 4 – patients with DM after mild COVID-19 (n=24); 5 – patients with DM after severe COVID-19 (n=8); 6 – unvaccinated patients with DM and/or COVID-19 (n=41); 7 – vaccinated patients with DM and/or COVID-19 (n=41); differences between the control (1) and other groups are significant ($p \leq 0.05$); * – significant differences from the previous groups, $p \leq 0.05$.

Table 1. The amount of oxLDL (pg/mL) in blood plasma depending on the type and duration of DM, BMI, Hb1Ac concentration and gender

N	Groups	n	M±SE
1	Control	7	164.13±30.7
2	T1DM	24	279.56±12.05
3	T2DM	58	321.93±31.66
4	T1DM + COVID-19	11	352.84±48.02 ²
5	T2DM + COVID-19	20	451.48±63.82 ³
6	Duration of DM <15	27	270.99±19.94
7	Duration of DM >15	17	352.59±47.35 ⁶
8	Duration of DM <15 + COVID-19	11	411.38±41.89 ⁶
9	Duration of DM >15 COVID-19	14	419.05±62.95
10	BMI <30 kg/m ²	28	296.13±34.99
11	BMI >30 kg/m ²	17	396.75±45.32 ¹⁰
12	BMI <30 kg/m ² + COVID-19	16	370.62±47.56 ¹⁰
13	BMI >30 kg/m ² + COVID-19	11	400.12±10.38
14	Hb1Ac <7,5%	20	309.72±33.03
15	Hb1Ac >7,5%	25	346.53±41.24
16	Hb1Ac <7,5% + COVID-19	9	402.98±50.47 ¹⁴
17	Hb1Ac >7,5% + COVID-19	10	418.65±70.66
18	Women	46	274.41±38.45
19	Men	36	283.71±37.29
20	Women + COVID-19	16	353.90±53.61
21	Men + COVID-19	8	377.73±49.58

Note. All values are significantly different from control, $p \leq 0.05$; subscripts indicate significant differences relative to the respective group, $p \leq 0.05$.

of 17-beta-estradiol decreases, their oxLDL levels tend to increase, contributing to the reduction of the cardiovascular protective benefits [12]. This may be why we did not observe gender differences in oxLDL levels.

The amount of oxLDL in blood plasma was also determined at different levels of left ventricular ejection fraction (LVEF), estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria (AU) in the norm and with pathological changes (Table 2). The table 2 shows that with disorders of these indicators, the level of oxLDL is higher (group 2 vs. groups 4, 9 and 12). There is also a higher response to the amount of oxLDL to COVID-19 at eGFR <60 (group 7 vs. 3 and 5).

Table 2. The amount of oxLDL (pg/mL) in blood plasma at different LVEF (%), eGFR (ml/min/1.73 m²) and AU (mg/day)

N	Groups	n	M±SE
1	Control	7	164.13±30.7
2	DM	50	284.05±19.93
3	DM + COVID-19+	32	377.36±34.63 ²
4	eGFR <60	17	424.82±62.57 ²
5	eGFR >60	54	348.93±51.46
6	eGFR <60 + COVID-19	7	511.29±69.52
7	eGFR >60 + COVID-19	19	517.92±63.76 ^{3,5}
8	AU <30	17	279.85±41.45
9	AU 30-300	27	385.27±48.52 ^{2,8}
10	AU <30 + COVID-19	11	387.44±46.68 ⁹
11	AU 30-300 + COVID-19	13	364.89±57.24
12	LVEF <40	3	327.69±9.20 ²
13	LVEF 40-50	21	274.77±15.87 ¹²
14	LVEF >50	21	237.82±23.49 ¹²
15	LVEF <40 + COVID-19	-	-
16	LVEF 40-50 + COVID-19	15	422.50±35.71 ¹³
17	LVEF >50 + COVID-19	8	389.97±37.24 ¹⁴

Note. Group 2 – average value across the entire group of patients with DM without COVID-19; all values are significantly different from the control, $p \leq 0.05$; superscripts indicate significant differences relative to the corresponding group, $p \leq 0.05$.

It is known that high levels of oxLDL in circulating immune complexes were associated with an increased probability of abnormal AU developing, and also contribute to the development of retinopathy in people with T1DM [13, 14].

The study of the treatment effect of patients with glucose-lowering drugs (GLD) in the blood concentration of oxLDL showed that insulin, metform-

in and SGLT2i drugs effectively (close to control values) reduce the amount of oxLDL in the blood of patients who have had COVID-19 (Table 3, groups 6, 10 and 14). In the absence of treatment with these GLD, the level of lipoproteins exceeded its average amount, which was observed in patients with DM (Table 3, group 2 vs. groups 3, 7, 11). It is also noteworthy that in the absence of GLD treatment in patients who have had COVID-19, the level of oxLDL increases significantly, especially in the absence of insulin treatment (Table 3, groups 5, 9, 13). Interestingly, the effect of treatment was more pronounced in patients with COVID-19 (Table 3, groups 6, 10, 14).

Table 3. OxLDL levels in plasma of patients with DM and after COVID-19 depending on drug treatment with insulin, metformin and SGLT2i

N	Groups	n	M±SE	%
1	Control	7	164.13±30.77	100.00
2	DM	50	284.05±19.93	173.06
3	Insulin -	38	370.62±35.04	227.20
4	Insulin +	44	248.02±34.69	152.04
5	Insulin -, COVID-19+	7	591.89±50.15	362.83
6	Insulin +, COVID-19+	18	203.85±23.90	124.96
7	Metformin -	37	363.27±43.24	222.69
8	Metformin +	45	341.50±43.39	209.34
9	Metformin - COVID-19 +	13	415,18±49.07	254.51
10	Metformin + COVID-19 +	12	242.83±23.63	148.85
11	SGLT2i -	71	385.97±41.16	236.60
12	SGLT2i +	11	288.83±41.23	177.06
13	SGLT2i - COVID-19 +	17	459.47±40.70	281.66
14	SGLT2i + COVID-19 +	6	198.10±24.58	121.44

Note. Group 2 – averaged data for diabetic patients with and without GLD treatment; group 3 – diabetic patients with combined treatment, but without insulin, as well as groups 7 and 11 – patients with DM with combined treatment, but without the use of metformin or SGLT2i; all values, except for groups 6 and 14, are significantly different from the control, $p \leq 0.05$; superscripts indicate significant differences relative to the corresponding group, $p \leq 0.05$.

Therefore, GLD treatment in the post-COVID period can significantly improve the atherogenic lipid profile of diabetic patients.

Determination of oxLDL concentration in blood plasma depending on the age of patients showed an increase in its level with age, both in the group with DM and in patients with DM who had COVID-19,

along with a significant decrease in the amount of oxLDL in the oldest age group (75-90 years), compared to group 61-75 years (Fig. 2).

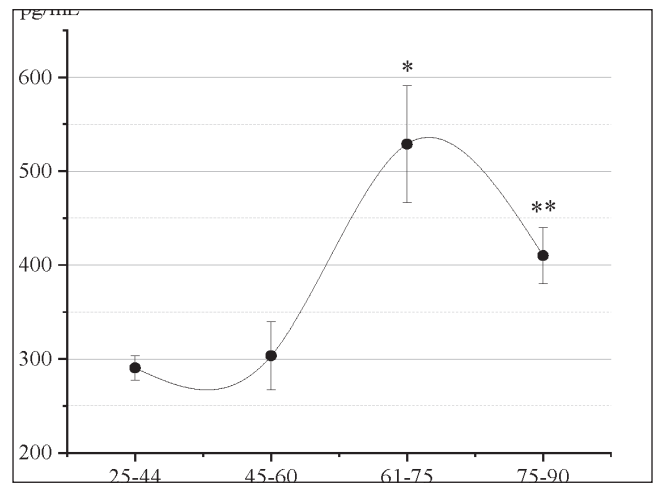


Fig. 2. OxLDL concentration in blood plasma depending on the age of patients.

Note. * – significant differences from the groups 25-44 and 45-60 years, $p \leq 0.05$; ** – significant differences from the group 61-75 years, $p \leq 0.05$.

It has been proven that high levels of LDL and, especially, oxLDL cause cholesterol accumulation on the walls of blood vessels and significantly increase the risk of atherosclerosis and other CVDs [9, 10]. OxLDL exert their harmful effect through the lectin-like oxLDL receptor 1 [12].

Dyslipidemia associated with SARS-CoV-2 has been confirmed repeatedly. However, some authors have found that serum total cholesterol, HDL- and LDL-cholesterol levels were lower in COVID-19 patients compared to the healthy ones [8, 15]. We have shown that, in both acute COVID-19 and post-COVID, only ApoA1 and HDL levels are decreased, while oxLDL, LDL, and ApoB levels are significantly increased [11, 16], suggesting an increased risk of CVD.

OxLDL contribute to the formation of foam cells, endothelial activation and the initiation of inflammatory cascades in the vascular wall. High levels of oxLDL are associated with the progression of atherosclerosis, especially in patients with metabolic disorders. In patients with DM, increased free radical formation and impaired antioxidant defense are observed, which contributes to an increase in oxLDL levels even without an additional trigger. DM is an independent factor in increasing oxLDL. COVID-19 causes excessive oxidative and inflam-

Оригінальні дослідження

matory stress, SARS-CoV-2 infection activates the production of pro-inflammatory cytokines (IL-6, IL-17, TNF- α) [16, 17] and increases the level of reactive oxygen species, which leads to a significant increase in oxLDL levels in the acute phase of infection. In patients with DM, this effect is even more pronounced. After COVID-19, oxLDL levels remain elevated. Cohort study [18] shows that even 3-6 months after recovery, oxLDL levels in patients with DM remain higher than in uninfected individuals. This may be a consequence of long-term metabolic imbalance and residual inflammation. Our data suggest that oxLDL levels may be one of the markers of post-COVID syndrome.

OxLDL is a key pathogenetic factor in the development of cardiovascular pathology. Also oxLDL is a proatherogenic and prooxidant factor that plays a central role in the progression of endothelial dysfunction, the formation of atherosclerotic plaques and chronic inflammation. These processes are the basis for the development of ischemic heart disease – one of the leading causes of heart failure. OxLDL directly damages the myocardium, contributing to cardiomyocyte dysfunction through the activation of Toll-like receptors 4, the accumulation of free radicals in the myocardium, impaired mitochondrial respiration in cardiomyocytes, the activation of apoptosis and fibrosis. It is known that elevated levels of oxLDL are associated with a more severe course of heart failure. Clinical studies shown that patients with heart failure have higher oxLDL levels compared to controls. OxLDL levels correlate with NYHA symptom severity, decreased LV ejection fraction, and NT-proBNP levels, and oxLDL is a predictor of LV remodeling after myocardial infarction. Monitoring this parameter, especially after COVID-19, may have clinical significance for the prevention of cardiovascular events in patients with DM [18].

Conclusions

1. The level of oxidized low-density lipoproteins in the blood of diabetic patients who have recovered from COVID-19 remains high, although lower than in the acute illness.

2. Treatment with hypoglycemic drugs may be a promising strategy to reduce oxidized LDL levels in individuals who have recovered from COVID-19, and therefore the risk of atherosclerosis.

References

1. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May-Jun;33(3):151-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001.
2. Liu Y, Lou X. The bidirectional association between metabolic syndrome and long-COVID-19. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024 Oct 9;17:3697-710. doi: 10.2147/DMSO.S484733.
3. Mukkavar RV, Reddy H, Rathod N, Kumar S, Acharya S. The long-term cardiovascular impact of COVID-19: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cureus*. 2024 Aug 10;16(8):e66554. doi: 10.7759/cureus.66554.
4. Sharma SK, Mohan A, Upadhyay V. Long COVID syndrome: An unfolding enigma. *Indian J Med Res*. 2024 Jun;159(6):585-600. doi: 10.25259/IJMR_1449_23.
5. Greenhalgh T, Sivan M, Perlowski A, Nikolich JŽ. Long COVID: a clinical update. *Lancet*. 2024 Aug 17;404(10453):707-24. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01136-X.
6. Khatana C, Saini NK, Chakrabarti S, Saini V, Sharma A, Saini RV, et al. Mechanistic Insights into the Oxidized Low-Density Lipoprotein-Induced Atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Sep 15;2020:5245308. doi: 10.1155/2020/5245308.
7. Tronko ND, Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI. Molecular mechanisms of pathogenesis of diabetes and its complications. Kyiv: Publishing house Medkniga; 2018. 264 p.
8. Kočar E, Režen T, Rozman D. Cholesterol, lipoproteins, and COVID-19: basic concepts and clinical applications. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021 Feb;1866(2):158849. doi: 10.1016/j.bbalip.2020.158849.
9. Sokolova L, Pushkarev V, Pushkarev V, Kovzun O, Tronko M. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2017;13(7):486-98. doi:10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747.
10. Yan Y, Song D, Wu J, Wang J. Long non-coding RNAs link oxidized low-density lipoprotein with the inflammatory response of macrophages in atherogenesis. *Front Immunol*. 2020 Jan 30;11:24. doi: 10.3389/fimmu.2020.00024.
11. Pushkarev VV, Sokolova LK, Chervyakova SA, Belchina YB, Kovzun OI, Pushkarev VM, et al. Plasma apolipoproteins A1/B and oxLDL levels in patients with COVID-19 as possible markers of the disease. *Cytol Genet*. 2021;55(6):519-23. doi: 10.3103/S0095452721060116.
12. Wendt TS, Ansar S, Gonzales RJ. OxLDL/LOX-1 mediated sex, age, stiffness, and endothelial dependent alterations in mouse thoracic aortic vascular reactivity. *Front Physiol*. 2024 Nov 5;15:1471272. doi: 10.3389/fphys.2024.1471272.
13. Lopes-Virella MF, Carter RE, Baker NL, Lachin J, Virella G; DCCT/EDIC Research Group. High levels of oxidized LDL in circulating immune complexes are associated with increased odds of developing abnormal albuminuria in Type 1 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1416-23. doi: 10.1093/ndt/gfr454.
14. Lopes-Virella MF, Baker NL, Hunt KJ, Lyons TJ, Jenkins AJ, Virella G, et al. High concentrations of AGE-LDL and oxidized LDL in circulating immune complexes are associated with progression of retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012 Jun;35(6):1333-40. doi: 10.2337/dc11-2040.
15. Wei X, Zeng W, Su J, Wan H, Yu X, Cao X, et al. Hypolipidemia is associated with the severity of COVID-19. *J Clin Lipidol*. 2020 May-Jun;14(3):297-304. doi: 10.1016/j.jacl.2020.04.008.
16. Тронько МД, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкар'єв ВМ, Левчук НІ, Попова ВВ, та інші. Ліпідний профіль та рівні С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет у пізньому постковідному періоді. *Ендокринологія*. 2024;29(4):310-6 (Tronko MD, Kovzun OI, Sokolova LK, Pushkarev VM, Levchuk NI, Popova VV, et al. Lipid profile and levels of C-reactive protein and interleukin-6 in diabetic patients in the late post-covid period. *Endokrynologia*. 2024;29(4):310-6. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.310.
17. Pushkarev VM, Sokolova LK, Levchuk NI, Kovzun OI, Sokolova AM, Pushkarev VV, et al. Changes in interleukin-17A content in the

- blood of patients with diabetes after COVID-19. *Cytol Genet.* 2025; 59(3): 241-7. doi: 10.3103/S0095452725030065.
18. Mouchati C, Durieux JC, Zisis SN, Labbato D, Rodgers MA, Ailstock K, et al. Increase in gut permeability and oxidized ldl is associated with post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *Front Immunol.* 2023 May 12;14:1182544. doi: 10.3389/fimmu.2023.1182544.
19. Ng ML, Ang X, Yap KY, Ng JJ, Goh ECH, Khoo BBJ, et al. Novel oxidative stress biomarkers with risk prognosis values in heart failure. *Biomedicines.* 2023 Mar 15;11(3):917. doi: 10.3390/biomedicines11030917.

Abbreviations

- ApoB** – apolipoprotein B
AU – albuminuria
BMI – body mass index
CVD – cardiovascular diseases
DM – diabetes mellitus
eGFR – estimated glomerular filtration rate
GLD – glucose-lowering drugs
Hb1Ac – glycated hemoglobin
LDL – low-density lipoproteins
LVEF – left ventricular ejection fraction
oxLDL – oxidized low-density lipoproteins
SGLT2i – sodium-dependent glucose cotransporter type 2 inhibitors
T1DM – type 1 diabetes mellitus
T2DM – type 2 diabetes mellitus

Рівень окислених ліпопротеїнів низької густини в крові хворих на діабет після COVID-19

**В.М. Пушкаръов¹, Л.К. Соколова¹, Н.І. Левчук¹,
 В.В. Пушкаръов¹, А.М. Соколова², І.Г. Маркович³,
 М.Д. Тронько¹**

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

²Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика

³Національна академія медичних наук України

Резюме. Інфекція COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019) пов'язана з дисліпідемією та серцево-судинними ускладненнями. Доведено, що високий вміст ліпопротеїнів низької густини (LDL) та, особливо, окислених LDL (oxLDL) спричиняє накопичення холестерину на стінках судин і значно збільшує ризик атеросклерозу та інших серцево-судинних захворювань (ССЗ). **Мета.** Метою роботи було визначення вмісту oxLDL у крові 82 хворих на цукровий діабет (ЦД), які в період із 2020 по 2022 р. перенесли коронавірусну інфекцію. **Матеріал і методи.** Кров отримували шляхом стандартної венепункції та зберігали в пробірках з ЕДТА. Плазму відділяли центрифугуванням протягом 10 хвилин після забору крові. Зразки зберігали при температурі -80 °C до використання. OxLDL визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу (Elabscience, США). **Результати.** Показано, що рівень oxLDL у крові хворих на цукровий діабет 2-го типу і, особливо, пацієнтів, що перехворіли COVID-19 був значно вищим, ніж у крові здорових людей. Існує також достовірна різниця між пацієнтами з легкою і важкою формами COVID-19. За відсутності лікування цукрознижувальними препаратами (ЦЗП) у пацієнтів, що

перехворіли COVID-19, рівень oxLDL значно зростає, особливо за відсутності лікування інсуліном. Ефект лікування був більш виражений саме у хворих на COVID-19, а при лікуванні інгібіторами натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу (iN3KTF-2) рівень oxLDL знижувався майже до контрольних значень. Отже, концентрація oxLDL залишається високою у крові хворих на ЦД, які перехворіли COVID-19, хоча і нижчою ніж при гострому захворюванні. **Висновки.** Рівень oxLDL у крові пацієнтів із діабетом, які одужали від COVID-19, залишається високим, хоча й нижчим, ніж при гострій формі захворювання. Лікування ЦЗП може бути перспективною стратегією щодо зниження рівня oxLDL, а отже і ризику атеросклерозу, в осіб, що перехворіли COVID-19. Рівень oxLDL може бути одним із важливих маркерів пост-ковідного синдрому.

Ключові слова: окислені ліпопротеїни низької густини, COVID-19, цукровий діабет, ожиріння, серцево-судинні захворювання.

For citation: Pushkarev VM, Sokolova LK, Levchuk NI, Pushkarev VV, Sokolova AM, Markovych IG, Tronko MD. Level of oxidized low-density lipoproteins in the blood of diabetic patients after COVID-19. *Endokrynologia.* 2025;30(3):216-222. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.216.

Correspondence address: Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych; pushkarev.vm@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska st., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Sokolova Liubov Kostyantynivna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Research Fellow, Head of the Diabetology Department, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Pushkarev Viktor Volodymyrovych, Cand. Sci. (Biology), Senior Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Sokolova Anastasiia Maksymivna - Shupyk National Healthcare University of Ukraine, PhD student of the Endocrinology Department, ORCID 0009-0006-5334-7333. Markovych Iryna Grigoryvna, Dr. Sci. (Medicine), Senior Scientist, Senior Research Fellow Scientific coordination management National Academy of Medical Sciences of Ukraine, ORCID: 0000-0002-0688-4746; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Personal contribution: Pushkarev V.M., Sokolova L.K., Markovych I.G., Levchuk N.I., Pushkarev V.V., Sokolova A.M. – conducting experiments, data analysis, analysis of literary sources, writing and editing the text, design and translation of the article; Tronko M.D. – the idea of work and consultation during the editing of the article.

Funding: with the support of NRFU grant 2021.01_0213.

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

Article: received June 20, 2025, revised July 21, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.

Оригінальні дослідження

Для цитування: Пушкар'єв ВМ, Соколова ЛК, Левчук НІ, Пушкар'єв ВВ, Соколова АМ, Маркович ІГ, Тронько МД. Рівень окислених ліпопротеїнів низької густини в крові хворих на діабет після COVID-19. Ендокринологія. 2025;30(3):216-222. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.216.

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

Відомості про авторів: Пушкар'єв Володимир Михайлович – д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Соколова Любов Костянтинівна, д-рка мед. наук, старш. наук. співроб., завідувачка відділу діабетології, ORCID: 0000-0003-0011-0106; Левчук Наталія Іванівна – канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Пушкар'єв Віктор Володимирович, канд. біол. наук, старш. наук. співроб. відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0001-5940-5510; Соколова Анастасія Максимівна –

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, аспірант кафедри ендокринології, ORCID 0009-0006-5334-7333; Маркович Ірина Григорівна – д-рка мед. наук, старш. наук. співроб., старша наукова співробітниця науково-координаційного управління Національної академії медичних наук України, ORCID: 0000-0002-0688-4746; Тронько Микола Дмитрович – д-р. мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: Пушкар'єв В.М., Соколова Л.К., Маркович І.Г., Левчук Н.І., Соколова А.М., Пушкар'єв В.В. – проведення дослідів, аналіз даних, аналіз літературних джерел, написання і редагування тексту, оформлення та переклад статті; Тронько М.Д. – ідея роботи й консультації під час редагування статті.

Фінансування: за підтримки гранту Національного фонду досліджень України, грант 2021.01_0213.

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

Стаття: надійшла до редакції 20.06.2025 р.; перероблена 21.07.2025 р.; прийнята до друку 05.09.2025 р.; надрукована 30.09.2025 р.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.223

Особливості показників обміну заліза в пацієнтів із дисфункцією щитоподібної залози

А.М. Урбанович,
М.В. Юськів

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Анемія часто виникає в пацієнтів із дисфункцією щитоподібної залози (ЩЗ), а гепсидин відіграє важливу роль у цьому процесі. Як відомо, гепсидин – це білок гострої фази та ключовий регулятор гомеостазу заліза. Гепсидин та феритин є важливими біомаркерами, що відображають стан обміну заліза в організмі. Порушення функції ЩЗ може впливати на рівні цих біомаркерів, що, своєю чергою, може мати клінічне значення для діагностики та лікування цієї категорії пацієнтів. **Метою роботи** було проведення аналізу особливостей показників обміну заліза (гепсидин, феритин та сироваткове залізо) у пацієнтів із дисфункцією ЩЗ. **Матеріал і методи.** У дослідженні взяли участь 56 осіб із дисфункцією ЩЗ. Учасники були поділені на 3 групи залежно від патологій ЩЗ: група 1 – гіпотиреоз на тлі автоімунного тиреоїдиту (n=33, 58,93%, медіана віку: 47 [38; 57] років), група 2 – післяопераційний гіпотиреоз (n=18, 32,14%, медіана віку: 51,5 [42; 57] рік), група 3 – дифузний токсичний зоб (ДТЗ), тиреотоксикоз (n=5, 8,93%, медіана віку: 56 [49; 57] років). Усім пацієнтам проводилося визначення рівнів пептидного гормону гепсидину, феритину, заліза, тиреотропного гормону, вільного тироксину, антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТТПО), а також ультразвукове дослідження ЩЗ. **Результати** аналізу середніх показників рівнів обміну заліза в дорослих із патологією ЩЗ показали, що медіанний рівень гепсидину становив 149,7 [99,4; 187,3] нг/мл, мінімальне значення становило 1,76 нг/мл, максимальне – 342,59 нг/мл. Гепсидин вище норми мали 40,0 (5,95-81,25) % дорослих групи 3, тоді як у групах 1 і 2 пацієнтів із таким рівнем гепсидину не було (p<0,05). Медіанне значення феритину було на рівні 40,7 [10,7; 79,9] нг/мл (від 3,09 нг/мл до 458,78 нг/мл). Рівень феритину в групі 1 був найнижчим (32,0 [8,6; 52,9] нг/мл, p=0,03 порівняно з групою 2), що також підтверджено зворотним кореляційним зв'язком (r=-0,34, p<0,05). Медіанне значення рівня заліза становило 13,0 [6,8; 27,5] мкмоль/л та було в межах від 2 мкмоль/л до 44 мкмоль/л. Медіанний рівень заліза був найнижчим у групі 3 (6 [4; 7] мкмоль/л, r=-0,28, p<0,05), а в групі 2 – найвищим (20,5 [9; 30,8] мкмоль/л, p=0,02). У групі чоловіків незначно вищими були рівні феритину (49,1 [6,8; 75,7] нг/мл) та заліза (20,0 [7,8; 31,0] мкмоль/л). Значення показників феритину напряму залежало від рівня гепсидину (r=+0,56, p<0,05) та зворотно – від рівня АТТПО (r=-0,31, p<0,05). **Висновки.** Згідно з отриманими даними, рівень феритину мав вірогідну позитивну кореляцію з рівнем гепсидину (r =+0,56, p<0,05), що свідчить про наявність прямого взаємозв'язку між запасами заліза в організмі та регуляторним гормоном обміну заліза. Водночас виявлено обернений кореляційний зв'язок між рівнем феритину та АТТПО (r=-0,31, p<0,05). Це може свідчити про вплив автоімунного процесу, характерного для патологій ЩЗ (зокрема автоімунного тиреоїдиту), на метаболізм заліза. Також виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем гепсидину та рівнем заліза (r=-0,28, p<0,05), який демонструє, що підвищений рівень гепсидину знижує вихід заліза з клітин у кров, що веде до зниження рівня сироваткового заліза.

Ключові слова: гепсидин, феритин, залізо, дисфункція щитоподібної залози.

Оригінальні дослідження

ЩЗ регулює широкий спектр обмінних процесів в організмі, а її дисфункція, зокрема гіпотиреоз та аутоімунний тиреоїдит, має системний вплив на метаболізм, включаючи обмін заліза [1, 2]. Наразі дані щодо ролі гепсидину та гіпертиреозу є нечисленними та неоднозначними, що може бути пов'язано з різноманітною етіологією та тяжкістю захворювань ЩЗ [3].

Одним із ключових регуляторів метаболізму заліза є гепсидин – це пептид, що походить із печінки, складається з 25 амінокислот і є реагентом гострої фази, вперше ідентифікованим у 2000 році. Було доведено, що він відіграє центральну роль у регуляції метаболізму заліза, а також забезпечує зв'язок між метаболізмом заліза, запаленням і вродженим імунітетом [4]. Рівень гепсидину може змінюватися залежно від запальних процесів, гіпоксії та ендокринних порушень, включаючи захворювання ЩЗ [5].

Метою роботи було проведення аналізу особливостей показників обміну заліза (гепсидин, феритин та сироваткове залізо) у пацієнтів із дисфункцією ЩЗ.

Матеріал і методи

Це дослідження було здійснене на клінічній базі кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького / філії «Центр ендокринологічного здоров'я» КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний діагностичний центр» із дотриманням етичних норм та принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, переглянутої у 2013 році, про проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Усі пацієнти перед проведенням обстеження підписали добровільну інформовану згоду, схваленою комісією з питань етики наукових досліджень, експериментальних розробок і наукових творів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 2 від 18 жовтня 2023 року).

У дослідженні взяли участь 56 осіб із дисфункцією ЩЗ. Учасники були поділені на 3 групи залежно від патології ЩЗ: група 1 – гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту (n=33, 58,93%, медіана віку: 47 [38; 57] років), група 2 – післяопераційний гіпотиреоз (n=18, 32,14%, медіана віку: 51,5 [42; 57] рік), група 3 – ДТЗ,

тиреотоксикоз (n=5, 8,93%, медіана віку: 56 [49; 57] років). Усім пацієнтам проводилося визначення рівнів пептидного гормону гепсидину, феритину, заліза, тиреотропного гормону, вільного тироксину і АТТПО, а також ультразвукове дослідження ЩЗ.

Критерії включення: дорослі із дисфункцією ЩЗ, яка підтверджена клінічними та лабораторними дослідженнями, із та без анемічного синдрому; вік – від 18 до 60 років; інформована згода пацієнта на участь у науковому дослідженні. Критеріями виключення були: вік менше ніж 18 років; вагітність, планування вагітності; хворі зі серцевою недостатністю (3-4 ФК за NYHA), із печінковою недостатністю (3-4 стадія); наявність наступних станів/захворювань: туберкульоз легень, онкопатологія, алкогольна та/або наркотична залежності, СНІД, попередньо діагностовані істинні анемії (мегалобластні, апластичні, гемолітичні); постійне приймання системних кортикостероїдів.

Рівні гепсидину та феритину визначали імуноферментним методом на аналізаторах LabLife та стріповому фотометрі «Humareader Single Plus» («Human», Німеччина), рівень сироваткового заліза – за допомогою набору реактиву REF НРО 0.12.01 на біохімічному аналізаторі «Staf Fax 1904 Plus» («Awareness Technology», США). Нормальні значення рівня гепсидину відповідали 17-286 нг/мл, сироваткового заліза – 8,8-29,9 мкмоль/л, феритину – 20-350 нг/мл (для чоловіків) і 10-200 нг/мл (для жінок).

Результати досліджень опрацьовували методом варіаційної статистики. Для порівняння середніх абсолютних величин використовували параметричний критерій Стьюдента і непараметричний критерій Вілкоксона. Отримані показники наведені у вигляді обчислення середнього арифметичного M і стандартного відхилення SD. Порівняння отриманих даних у групах проводили за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез у цьому дослідженні приймали меншим від 0,05.

Результати та обговорення

Характеристику обстежених груп за віком та статтю представлено в **таблиці 1**. Як видно за результатами, стать та вік в обстежених групах статистично значуще не відрізнялися (p>0,05).

Таблиця 1. Розподіл за статтю і віком у групах дорослих пацієнтів із дисфункцією ЩЗ**Table 1.** Distribution by gender and age in groups of adult patients with various thyroid pathologies

Показники Indicators	Група 1 Group 1 (n=33)		Група 2 Group 2 (n=18)		Група 3 Group 3 (n=5)		p (χ ²)		
	n (%)	95% ДІ 95% CI	n (%)	95% ДІ 95% CI	n (%)	95% ДІ 95% CI	1-2	1-3	2-3
Стать Gender									
чоловіки male	12 (36,36)	21,05-53,25	7 (38,89)	18,32-61,78	1 (20,00)	0,06-61,55	0,86	0,47	0,43
жінки female	21 (63,64)	46,75-78,95	11 (61,11)	38,22-81,68	4 (80,00)	38,45-99,94	0,86	0,47	0,43
Вік Age									
20-40 років 20-40 years	9 (27,27)	13,68-43,49	4 (22,22)	6,60-43,66	1 (20,00)	0,06-61,55	0,69	0,73	0,92
41-60 років 41-60 years	24 (72,73)	56,51-86,32	14 (77,78)	56,34-93,40	4 (80,00)	38,45-99,94	0,69	0,73	0,92

Примітка. Група 1 – гіпотиреоз на тлі аутоімунного тиреоїдиту, група 2 – післяопераційний гіпотиреоз, група 3 – ДТЗ, тиреотоксикоз; ДІ – довірчий інтервал.

Note. Group 1 – hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis, group 2 – postoperative hypothyroidism, group 3 – diffuse toxic goiter, thyrotoxicosis; CI – confidence interval.

Результати аналізу середніх показників рівнів обміну заліза в дорослих із патологією ЩЗ показали, що медіанний рівень гепсидину становив 149,7 [99,4; 187,3] нг/мл, мінімальне значення становило 1,76 нг/мл, максимальне – 342,59 нг/мл. Гепсидин вище норми мали 40,0 (5,95-81,25) % дорослих групи 3, тоді як у групах 1 і 2 пацієнтів із таким рівнем гепсидину не було ($p < 0,05$). Медіанне значення феритину було на рівні 40,7 [10,7; 79,9] нг/мл (від 3,09 нг/мл до 458,78 нг/мл). Рівень феритину в групі 1 був найнижчим (32,0 [8,6; 52,9] нг/мл, $p = 0,03$ порівняно з групою 2), що також підтверджено зворотним кореляційним зв'язком ($r = -0,34$, $p < 0,05$). Медіанне значення рівня заліза становило 13,0 [6,8; 27,5] мкмоль/л та було в межах від 2 мкмоль/л до 44 мкмоль/л. Медіанний рівень заліза був найнижчий у групі 3 (6 [4; 7] мкмоль/л, $r = -0,28$, $p < 0,05$), а найвищий – у групі 2 (20,5 [9; 30,8] мкмоль/л, $p = 0,02$). У групі чоловіків незначно вищими були рівні феритину (49,1 [6,8; 75,7] нг/мл) та заліза (20,0 [7,8; 31,0] мкмоль/л). Значення показників рівня феритину напряму залежало від рівня гепсидину ($r = +0,56$, $p < 0,05$) та зворотно – від рівня АТТПО ($r = -0,31$, $p < 0,05$) (табл. 2).

Результати нашого дослідження демонструють значущі відмінності показників обміну за-

Таблиця 2. Середні показники рівнів обміну заліза в дорослих із патологією ЩЗ**Table 2.** Average iron metabolism levels in adults with thyroid pathology

Показники Indicators	Me [Q1; Q3] Median [Q1; Q3]	Мінімальне і максимальне значення Minimum and maximum values
Гепсидин, нг/мл Hepcidin, ng/mL	149,7 [99,4; 187,3]	1,76; 342,59
Феритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	40,7 [10,7; 79,9]	3,09; 458,78
Залізо, мкмоль/л Iron, μmol/L	13,0 [6,8; 27,5]	2; 44

ліза (гепсидин, феритин, сироваткове залізо) залежно від типу тиреоїдної патології в дорослих пацієнтів. Найбільш виражені зміни були зафіксовані в пацієнтів із гіпотиреозом на тлі аутоімунного тиреоїдиту (група 1), а також із ДТЗ, тиреотоксикозом (група 1).

Медіанний рівень гепсидину становив 149,7 [99,4–187,3] нг/мл, із розмахом від 1,76 до 342,59 нг/мл. При цьому підвищений рівень гепсидину спостерігався в 40,0% пацієнтів групи 3 (ДТЗ, тиреотоксикоз), тоді як у групах 1 і 2 жодного випадку підвищення цього показника не зафіксовано ($p < 0,05$). Це узгоджується з сучасними уявленнями про зниження рівня гепсидину

Оригінальні дослідження

при гіпотиреозі і, навпаки, його варіабельність при гіпертиреозі, ймовірно внаслідок метаболічної активації та впливу супутнього запального стану [6, 7]. Дані іншого дослідження [8] показали, що при дефіциті заліза або після кровотечі рівень гепсидину зменшується, щоб дозволити доставлення заліза в плазму через феропортин, тим самим сприяючи компенсаторному еритропоезу. Krugier та співавт. провели дослідження, де визначали концентрацію гепсидину в сироватці крові та інших параметрів, пов'язаних із гомеостазом заліза під час діагностики хвороби Грейвса та під час ремісії. За результатами дослідження виявлено, що під час переходу від гіпертиреоїдного стану до еутиреозу в пацієнтів із хворобою Грейвса покращення гематологічного статусу відбувалося внаслідок збільшення середнього курпускулярного об'єму та середнього вмісту гемоглобіну в еритроциті [5].

Загальний медіанний рівень феритину становив 40,7 [10,7–79,9] нг/мл. У пацієнтів із гіпотиреозом (група 1) його значення було найнижчим – 32,0 [8,6–52,9] нг/мл, що вірогідно відрізнялося від післяопераційної групи (група 2) ($p=0,03$). Такий результат можна пояснити виснаженням запасів заліза на тлі хронічного автоімунного запалення, що супроводжує первинний гіпотиреоз [9]. Наявність зворотного кореляційного зв'язку між феритином і АТТПО ($r=-0,31$, $p<0,05$) також вказує на участь автоімунного процесу у формуванні дефіциту заліза. У чоловіків рівні феритину (49,1 [6,8; 75,7] нг/мл) та заліза (20,0 [7,8; 31,0] мкмоль/л) були дещо вищими, що може бути пов'язано зі статевими особливостями обміну заліза та відсутністю менструальних втрат.

Медіанне значення рівня сироваткового заліза становило 13,0 [6,8–27,5] мкмоль/л. У пацієнтів із ДТЗ, тиреотоксикозом (група 3) рівень заліза був значно нижчим – 6,0 [4,0–7,0] мкмоль/л ($p<0,05$), що корелювало з рівнем гепсидину ($r=-0,28$, $p<0,05$). Це узгоджується з припущенням, що при гіпертиреозі підвищений метаболізм і стимуляція еритропоезу можуть призводити до гіпоферемії навіть при достатньому депо. Натомість у пацієнтів із післяопераційним гіпотиреозом (група 2), які перебували на замісній гормональній терапії левотироксином, рівень заліза був найвищим – 20,5 [9,0–30,8] мкмоль/л, що може свідчити про більш стабільний метаболічний статус та відсутність активного запалення.

Взаємозв'язки між показниками обміну заліза

Гепсидин та феритин: встановлено позитивний кореляційний зв'язок ($r=+0,56$, $p<0,05$), що узгоджується з сучасними уявленнями про залежність продукції гепсидину від обсягу запасів заліза [10]. Феритин та АТТПО: виявлено зворотний зв'язок ($r=-0,31$, $p<0,05$), що підкреслює вплив тиреоїдної автоімунної патології на запаси заліза. Гепсидин та залізо: встановлена зворотна кореляція ($r=-0,28$, $p<0,05$), що демонструє, що навіть при підвищених запасах заліза, його транспорт у плазму може бути заблокований гепсидином, особливо у випадках хронічного запалення або тиреотоксикозу [11].

Науковці Al-Taie та Alsamarai виявили значне зниження рівнів гепсидину, феритину та заліза в пацієнтів із гіпертиреозом порівняно з контрольною групою. Це узгоджується з нашим спостереженням щодо варіабельності рівня гепсидину і зниженої концентрації заліза в цій досліджувальній групі [6]. Gierach та співавтори в систематичному огляді довели, що жінки з автоімунним або первинним гіпотиреозом мають стабільно знижені рівні феритину, що збігається з нашими даними для групи 1 [9]. Hussein et al. зафіксували значуще зниження рівнів феритину, гепсидину та гемоглобіну в жінок із гіпотиреозом і залізодефіцитною анемією [7]. Метааналіз Nutrients показав зв'язок між дефіцитом заліза (феритин <30 мкг/л) і зниженням рівнів вільного тироксину і вільного трийодтироніну, а також підвищенням ризику розвитку автоімунного тиреоїдиту [12]. Аналіз NHANES продемонстрував обернений зв'язок між рівнем сироваткового заліза і ризиком розвитку Хашимото, включно з експериментальним зниженням АТТПО [13].

Висновки

1. Результати нашого дослідження підтверджують, що показники обміну заліза (гепсидин, феритин та залізо) є важливими маркерами в пацієнтів із патологією щитоподібної залози. Їхня оцінка має значення для стратифікації ризику залізодефіциту, а також для розуміння патогенетичних механізмів тиреоїдної дисфункції.

2. Згідно з отриманими даними, рівень феритину мав вірогідну позитивну кореляцію з рівнем гепсидину ($r=+0,56$, $p<0,05$), що свідчить

про наявність прямого взаємозв'язку між запасами заліза в організмі та регуляторним гормоном обміну заліза. Це узгоджується з відомими даними про те, що підвищення концентрації заліза в крові індукує синтез гепсидину, який, своєю чергою, зменшує всмоктування заліза в кишківнику та його вивільнення з макрофагів.

3. Водночас виявлено обернений кореляційний зв'язок між рівнем феритину та рівнем антитіл до тиреоїдної пероксидази ($r=-0,31$, $p<0,05$). Це може свідчити про вплив автоімунного процесу, характерного для патології щитоподібної залози (зокрема автоімунного тиреоїдиту), на метаболізм заліза. Автоімунне ураження щитоподібної залози здатне опосередковано знижувати рівень феритину шляхом порушення обміну речовин або супутньої залізодефіцитної анемії.

4. Також виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнями гепсидину та заліза ($r=-0,28$, $p<0,05$), який демонструє, що підвищений рівень гепсидину знижує вихід заліза з клітин у кров, що веде до зниження рівня сироваткового заліза.

5. Гіпергепсидинемія була характерною для пацієнтів із дифузним токсичним зобом, тиреотоксикозом, де 40% осіб мали рівні гепсидину вище норми (медіана 149,7 нг/мл), що супроводжувалося зниженим рівнем сироваткового заліза.

6. Найнижчі рівні феритину (32,0 нг/мл) були зафіксовані в пацієнтів із гіпотиреозом на тлі автоімунного тиреоїдиту, що, разом зі зниженим рівнем заліза, свідчить про істинний дефіцит заліза в цій категорії хворих.

7. Таким чином, рівень гепсидину може бути використаний як додатковий біомаркер для диференціації між функціональним дефіцитом заліза (в умовах запалення) та абсолютним дефіцитом (при гіпотиреозі), що має важливе клінічне значення для вибору стратегії лікування анемії в пацієнтів із дисфункцією щитоподібної залози.

Список використаної літератури

1. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet*. 2017 Sep 23; 390(10101):1550-62. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30703-1.
2. Урбанович АМ, Юськів МВ. Особливості перебігу анемічного синдрому при дисфункції щитоподібної залози. Міжнародний ендокринологічний журнал (Україна). 2023;19(5): 391-7 (Urbanovych AM, Yuskiv MV. Peculiarities of the anemic

syndrome course with thyroid dysfunction. *International Journal of Endocrinology (Ukrainian)*. 2023;19(5):391-7. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.19.5.2023.1304.

3. Fischli S, von Wyl V, Trummel M, Konrad D, Wueest S, Ruefer A, et al. Iron metabolism in patients with Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017 Nov;87(5):609-16. doi: 10.1111/cen.13450.
4. Видиборець СВ, Андріяка АО. Фізіологічна роль гепсидину як центрального регулятора метаболізму заліза (огляд літератури). *Сімейна медицина*. 2017;(1):154-7 (Vydyborets SV, Andriyaka AA. Hepsidin: physiological role how central regulator of iron metabolism. *Family Medicine*. 2017;(1):154-7. Ukrainian). doi: 10.30841/2307-5112.1(69).2017.103346.
5. Krygier A, Szczepanek-Parulska E, Filipowicz D, Ruchala M. Changes in serum hepcidin according to thyrometabolic status in patients with Graves' disease. *Endocr Connect*. 2020 Mar;9(3):234-42. doi: 10.1530/EC-20-0017.
6. Al-Taie S, Alsamara A. The relationship of Hepsidin with iron metabolism in patients with hyperthyroidism. *SJPAS*. 2024;6(2):78-88. doi: 10.54153/sjpas.2024.v6i2.617.
7. Hussein YK, Mohamed JA, Salman HS. Key components of iron metabolism relationship in patients with hypothyroidism and iron deficiency (IDA). *Int J Endocrinol Sci*. 2025;7(1),1-9. doi: 10.33545/26649284.2025.v7.i1a.11.
8. Nemeth E, Ganz T. Hepsidin-Ferroportin interaction controls systemic iron homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2021 Jun 17;22(12):6493. doi: 10.3390/ijms22126493.
9. Gierach M, Rudewicz M, Junik R. Iron and ferritin deficiency in women with hypothyroidism and chronic lymphocytic thyroiditis – systematic review. *Endokrynol Pol*. 2024;75(3):253-61. doi: 10.5603/ep.97860.
10. Ganz T, Nemeth E. Hepsidin and iron homeostasis. *Biochim Biophys Acta*. 2012 Sep;1823(9):1434-43. doi: 10.1016/j.bbamer.2012.01.014.
11. Camaschella C, Nai A, Silvestri L. Iron metabolism and iron disorders revisited in the hepcidin era. *Haematologica*. 2020 Jan 31;105(2):260-72. doi: 10.3324/haematol.2019.232124.
12. Garofalo V, Condorelli RA, Cannarella R, Aversa A, Calogero AE, La Vignera S. Relationship between iron deficiency and thyroid function: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2023 Nov 15;15(22):4790. doi: 10.3390/nu15224790.
13. Zhang L, Li Y, Yang L, Luo Z, Wu Z, Wang J, et al. Inverse association between serum iron levels and Hashimoto's thyroiditis in United States females of reproductive age: analysis of the NHANES 2007-2012. *Front Nutr*. 2024 Oct 1;11:1410538. doi: 10.3389/fnut.2024.1410538.

Список скорочень

АТТПО – антитіла до тиреоїдної пероксидази

ДТЗ – дифузний токсичний зоб

ЩЗ – щитоподібна залоза

Features of iron metabolism indicators in patients with thyroid dysfunction

A.M. Urbanovych, M.V. Yuskiv

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract. Anemia often occurs in patients with thyroid dysfunction, and hepcidin plays an important role in this process. As is known, hepcidin is an acute phase protein and a key regulator of iron homeostasis. Hepsidin and ferritin are important biomarkers that reflect the state of iron metabolism in the body. Thyroid dysfunction can affect the levels of these biomarkers, which, in turn, may have clinical significance for the diagnosis and treatment of this category of patients. **The aim** was to analyze the characteristics of iron me-

Оригінальні дослідження

metabolism indicators, namely: hepcidin, ferritin and serum iron in patients with thyroid dysfunction. **Material and methods.** The study involved 56 people with thyroid dysfunction. Participants were divided into 3 groups depending on the thyroid pathology: group 1 – hypothyroidism on the background of autoimmune thyroiditis (n=33, 58.93%, median age 47 [38; 57] years), group 2 – postoperative hypothyroidism (n=18, 32.14%, median age 51.5 [42; 57] years), group 3 – diffuse toxic goiter, thyrotoxicosis (n=5, 8.93%, median age 56 [49; 57] years). All patients underwent determination of the levels of the peptide hormone hepcidin, ferritin, iron, thyroid-stimulating hormone, free T4 (fT4), thyroid peroxidase antibodies (TPOAb), as well as an ultrasound examination of the thyroid gland. **Results** of the analysis of average iron metabolism levels in adults with thyroid pathology showed that the median hepcidin level was 149.7 [99.4; 187.3] ng/ml, the minimum value was 1.76 ng/ml, the maximum – 342.59 ng/ml. Hepcidin was higher than the norm 40.0 (5.95-81.25) % of adults in group 3, while in groups 1 and 2 there were no patients with such a levels of hepcidin (p<0.05). The median ferritin value was equal to 40.7 [10.7; 79.9] ng/mL (from 3.09 ng/mL to 458.78 ng/mL). Ferritin levels in group 1 were the lowest (32.0 [8.6; 52.9] ng/mL, p=0.03 compared to group 2), which was also confirmed by the inverse correlation (r=-0.34, p<0.05). Median iron levels were 13.0 [6.8; 27.5] μmol/L and ranged from 2 μmol/L to 44 μmol/L. Median iron levels were the lowest in group 3 (6 [4; 7] μmol/L, r=-0.28, p<0.05), and the highest – in group 2 (20.5 [9; 30.8] μmol/L, p=0.02). In the male group, the levels of ferritin (49.1 [6.8; 75.7] ng/mL) and iron (20.0 [7.8; 31.0] μmol/L) were slightly increased. The value of ferritin indicators directly depended on the level of hepcidin (r=+0.56, p<0.05) and inversely on the level of TPOAb (r=-0.31, p<0.05). **Conclusions.** According to the obtained data, the level of ferritin had a significant positive correlation with the level of hepcidin (r=+0.56, p<0.05), indicating a direct relationship between iron stores in the body and the regulatory hormone of iron metabolism. At the same time, an inverse correlation was found between the level of ferritin and TPOAb (r=-0.31, p<0.05). This may indicate the influence of the autoimmune process characteristic of thyroid pathology (including autoimmune thyroiditis) on iron metabolism. An inverse correlation between hepcidin and iron levels was also found (r=-0.28, p<0.05), demonstrating that an elevated

hepcidin level reduces the release of iron from cells into the blood, which leads to a decrease in serum iron level.

Keywords: hepcidin, ferritin, iron, thyroid dysfunction.

Для цитування: Урбанович АМ, Юськів МВ. Особливості показників обміну заліза в пацієнтів із дисфункцією щитоподібної залози. *Ендокринологія.* 2025;30(3):223-228. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.223.

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

Відомості про авторів: Урбанович Аліна Мечиславівна, д-рка мед. наук, проф., завідувачка кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0003-3676-7345; Юськів Маріанна Віталіївна, аспірантка кафедри педіатрії та медичної генетики, ORCID: 0000-0001-6609-0940

Особистий внесок: Урбанович А.М. – аналіз проблеми, концепція й дизайн дослідження, написання та редагування тексту, оформлення статті; Юськів М.В. – підбір та клінічне обстеження пацієнтів, аналіз літератури, аналіз даних, дизайн статті, написання тексту.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти авторів.

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

Стаття: надійшла до редакції 04.07.2025; перероблена 25.07.2025; прийнята до друку 05.09.2025 р.; надрукована 30.09.2025 р.

For citation: Urbanovych AM, Yuskiv MV. Features of iron metabolism indicators in patients with thyroid dysfunction. *Endokrynologia.* 2025;30(3):223-228. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.223.

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

Information about the authors: Urbanovych Alina Mechyslaviivna, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-3676-7345; Yuskiv Marianna Vitaliivna, PhD-student at the Department of Pediatrics and Medical Genetics, ORCID: 0000-0001-6609-0940.

Personal contribution: Urbanovych A.M. – analysis of the problem, study concept and design, writing and editing of the text, article formatting; Yuskiv M.V. – patient selection and clinical examination, literature review, data analysis, article design, writing the text.

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

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

Article: received July 04, 2025; revised July 25, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.229

Клініко-лабораторне обґрунтування планування часткових знімних конструкцій протезів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

В.С. Скібіцький,
Г.Є. Захарова,
У.Р. Васишин

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

Резюме. Цукровий діабет (ЦД) є системним захворюванням, що негативно впливає на стан ротової порожнини (РП), веде до втрати зубів і збільшує потребу в знімних зубних протезах. Однак вони ускладнюють гігієну РП та мають побічний вплив на підлеглі тканини, що за умов зниженої імунної реактивності підвищує ризик запалення, зумовленого також властивостями матеріалів, їх хімічним складом і технологією виготовлення. **Мета** дослідження – підвищення ефективності ортопедичного лікування частковими знімними протезами (ЧЗП) пацієнтів із компенсованою формою ЦД 2-го типу (ЦД2) шляхом клінічно і лабораторно обґрунтованого підходу до вибору базисних матеріалів для виготовлення конструкцій. **Матеріал і методи.** Здійснено обстеження і комплексне стоматологічне лікування 83 осіб (вік: 35-65 років) з компенсованою формою ЦД2 та частковою втратою зубів. Ортопедичне лікування проводили за допомогою ЧЗП. Залежно від матеріалів, використаних для виготовлення конструкцій, пацієнтів розподілили на чотири групи. Для порівняльної оцінки впливу протезних матеріалів на гігієнічний і клінічний статус РП використали індексні методи обстеження та експериментальне мікробіологічне дослідження. Статистичний аналіз провели з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою програмного середовища R версії 4.3.2 з пакетом графічного інтерфейсу EZR версії 1.64. **Результати.** Встановлено, що найкращий рівень гігієнічних показників, найменшу поширеність запальних процесів слизової оболонки і пародонту та найнижчий рівень бактеріальної контамінації поверхні протеза виявлено в групі пацієнтів, які користувались ЧЗП з кобальт-хромового сплаву (КХС) і безмономерної акрилової пластмаси. **Висновки.** Використання матеріалів із кращими гігієнічними показниками зменшує частоту виникнення протезних стоматитів і може бути рекомендовано для ортопедичного лікування пацієнтів із ЦД2 з використанням знімних протезних конструкцій.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, часткові знімні протези, гігієна порожнини рота.

Оригінальні дослідження

ЦД є комплексною медико-соціальною проблемою й одним із найтяжчих системних захворювань. У хворих на ЦД майже завжди наявна стоматологічна патологія, до захворювань РП ведуть системна ангіопатія, гіперглікемія, гіпосалівація, імунна недостатність [1]. Серед пацієнтів із ЦД стоматологічного лікування і зубного протезування потребують від 54 до 100%, залежно від вікової групи [2].

У осіб із ЦД генералізований пародонтит виявляється у 2,8-3,4 рази частіше, ніж у соматично здорових і характеризується агресивним перебігом [3], зумовленим змінами мікросудин, зниженням місцевих імунних реакцій, що призводить до ранньої втрати зубів [4]. Резорбція альвеолярної кістки пов'язана з гіпоглікемією, метаболічним ацидозом і підвищеною активністю остеокластів, що спричиняє її атрофію та остеопороз [5].

При ЦД виникають патологічні зміни у слинних залозах і слизовій оболонці РП, поширеність яких сягає 45-88%, характерні ксеростомія і знижена швидкість слиновиділення [6], що сприяє збільшенню кількості зубного нальоту і каменю [7]. Серед хворих на ЦД є значною поширеність хронічного кандидозу слизової оболонки РП, який у користувачів зубними протезами зазвичай асоційований із поганою гігієною [8, 9]. Стоматологічні ураження в цих осіб значною мірою обумовлені імунними порушеннями, зокрема ослабленням гуморальної та клітинної ланок імунітету на тлі декомпенсації вуглеводного обміну [10, 11].

Ортопедична реабілітація пацієнтів із ЦД є складною через поєднаний вплив ендогенних факторів і стороннього тіла – зубного протеза [12]. Більшість матеріалів для ЧЗП не є біоіндиферентними, мають побічні впливи на тканини протезного ложа, спричиняючи патологічні зміни слизової оболонки РП [13, 14]. Протези, виготовлені без урахування особливостей протезного ложа створюють передумови для травматизації, дистрофічних і запальних уражень слизової оболонки РП, активізації патогенної та умовно-патогенної мікрофлори [15, 16]. При протезуванні хворих на ЦД слід застосовувати диференційований підхід до вибору матеріалів, враховуючи як клінічний статус РП, так і біологічний і фізико-хімічний вплив базисних пластмас [17, 18].

Матеріал і методи

Дослідження проведено в Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця у 2021-2024 рр. Протокол дослідження схвалений Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень установи (протокол № 196 від 23.06.2025 р.); всі учасники надали інформовану згоду для збору й обробки даних.

У дослідженні взяли участь особи віком 35-65 років (n=83), із частковою втратою зубів та компенсованою формою ЦД2. Критерієм включення в дослідження була наявність дефектів зубних рядів із показаннями до часткового знімного протезування. Діагноз ЦД встановлювали лікарі-ендокринологи за загальноприйнятими методиками згідно рекомендацій Асоціації ендокринологів України. Пацієнти отримали комплексне стоматологічне лікування та протезування ЧЗП пластинкового типу і були розподілені на чотири групи залежно від матеріалу, використаного для виготовлення протезів.

Групу 1 (n=25) склали пацієнти, протезовані ЧЗП із комбінованими базисами з КХС (Realloy EN, «Realloy», Німеччина) та безмономерної акрилової пластмаси поліметил-метакрилат (ПММА) (Polian IC, «Bredent», Німеччина). Група 2 (n=19) включала осіб, яким виготовили суцільнопластмасові протези з безмономерної ПММА (Polian IC, «Bredent», Німеччина). До групи 3 (n=20) увійшли особи, що мали протези з нейлону (поліаміду) (BreFlex, «Bredent», Німеччина). Групу 4 (n=19) становили пацієнти з ЧЗП із ПММА хімічної теплової полімеризації (Biocryl, «Sheu Dental», Німеччина). У групах 1, 2 і 3 пресування пластмаси здійснювалось ливарним способом, у групі 4 – компресійним. Після протезування пацієнти підлягали диспансерному спостереженню протягом року.

Гігієнічний стан конструкцій оцінювали за індексом гігієни знімних протезів (ГЗП). Поверхню протезів поділяли на зони (п'ять для верхньої та чотири для нижньої щелепи), на які наносили індикатор на основі метиленового синього для візуалізації нальоту. Інтенсивність забарвлення оцінювали за п'ятибальною шкалою.

Індекс ГЗП розраховували за формулою:

$$\text{ГЗП} = \sum K/n, \text{ де}$$

K – сума балів,

n – кількість зон.

Критерії оцінки: 1,1-1,5 – «добре»; 1,6-2,0 – «задовільно»; 2,1-2,5 – «незадовільно»; 2,6-3,4 – «погано»; 3,5-5,0 – «дуже погано».

Стан гігієни ЧЗП перевіряли через 1 тиждень, 1 і 3 місяці та 1 рік від початку користування протезом.

Гігієнічний стан зубів оцінювали за спрощеним індексом гігієни Гріна-Вермільйона (Green-Vermillion oral hygiene index–simplified, OHI-S) після санації РП і до початку протезування, потім через 1 тиждень, 1, 3 місяці і 1 рік від початку користування ЧЗП. Для оцінки запалення ясен використовували папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (індекс РМА, Parma) після 1 тижня, 1, 3 місяців і 1 року користування ЧЗП.

Для порівняння адгезивної здатності оральної мікрофлори до різних матеріалів проведено експериментальне мікробіологічне дослідження. Використано штами умовно-патогенних мікроорганізмів, які репрезентують мікрофлору РП, а також α -гемолітичні стрептококи *S. oralis*, *S. gordonii*, *S. Sanguis*. Із культур бактерій та *C. albicans* виготовляли суспензії у фізіологічному розчині з концентрацією 1×10^6 КУО/мл. Зразки протезних матеріалів і скла (контроль) у вигляді пластинок площею 1 cm^2 експонували в мікробній суспензії впродовж 1 год при температурі 37°C , потім промивали в стерильному фізрозчині для видалення нефіксаних клітин. Для відділення адгезованих бактерій зразки протягом 5 хв відмивали ультразвуком у стерильному поживному бульйоні, після чого методом серійних розведень визначали число життєздатних клітин. Після культивування підраховували колонії, що виростили з клітин, адгезованих до поверхні зразка.

Для кожної з культур визначали відсоток адгезованих мікроорганізмів, а також індекс адгезії за формулою:

$$IA = \lg A / \lg N, \text{ де}$$

IA – індекс адгезії,

A – число адгезованих мікробів,

N – число мікробів у початковій суспензії.

Статистичну обробку отриманих даних проведено з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою програмного середовища R версії 4.3.2 з пакетом графічного інтерфейсу EZR версії 1.64. Для визначення чи відповідають вибірки закону нормального розподілу був проведений тест нормальності за критерієм χ^2 . Ступінь значущості

(p) був встановлений нижче рівня 0,05. Для описової статистики використані показники: середнє арифметичне вибірки (\bar{A}_v), медіана вибірки (Me), стандартне відхилення (SD) і міжквартильний розмах (IQR). Для проведення порівняльного аналізу використовувався однофакторний аналіз ANOVA та критерій Крускала-Уолліса.

Результати та обговорення

Серед пацієнтів (n=83) з компенсованою формою ЦД2 і частковою втратою зубів генералізований пародонтит діагностовано у всіх учасників дослідження, із них у 6 (7,23%) осіб виявлено кісткову атрофію I ступеня тяжкості, у 15 (18,07%) – I-II, у 32 осіб (38,55%) – II, у 30 (36,15%) осіб – II-III. Дефекти зубних рядів на верхній щелепі мали 21 (25%), на нижній – 27 (33%), на обох щелепах – 35(42%) осіб; серед дефектів переважну кількість становили дистально-необмежені і комбіновані. У беззубих ділянках щелеп найчастіше виявляли середній та значний ступінь атрофії альвеолярних гребенів.

Оцінка запальних змін тканин пародонту (індекс РМА, Parma). У групах осіб, що користувались ЧЗП із різних матеріалів, на ранніх термінах спостереження отримано наступні результати (табл. 1):

Таблиця 1. Індексна оцінка запалення ясен (%) у осіб із ЦД2, які користувались ЧЗП із різних матеріалів (PMA, Parma)

Table 1. Index assessment of gum inflammation (%) in individuals with type 2 diabetes who used removable partial dentures (RPDs) made of different materials (PMA, Parma)

Ступінь запалення Inflammation degree	Термін користування ЧЗП Duration of RPD use			
	До початку Before starting	1 тиждень 1 week	1 місяць 1 month	3 місяці 3 months
Перша група (n=25) First group (n=25)				
Без запалення No inflammation	60,00	32,00	52,00	56,00
Легкий Mild	32,00	40,00	32,00	28,00
Середній Moderate	8,00	16,00	8,00	8,00
Тяжкий Severe	-	12,00	8,00	8,00

Оригінальні дослідження

Продовження таблиці 1

Ступінь запалення Inflammation degree	Термін користування ЧЗП Duration of RPD use			
	До початку Before starting	1 тиждень 1 week	1 місяць 1 month	3 місяці 3 months
	Друга група (n=19) Second group (n=19)			
Без запалення No inflammation	63,16	26,32	42,10	42,10
Легкий Mild	31,58	42,10	26,32	26,32
Середній Moderate	5,26	21,05	21,05	15,79
Тяжкий Severe	-	10,53	10,35	15,79
	Третя група (n=20) Third group (n=20)			
Без запалення No inflammation	65,00	30,00	40,00	35,00
Легкий Mild	15,00	40,00	40,00	35,00
Середній Moderate	10,00	20,00	15,00	20,00
Тяжкий Severe	-	10,00	5,00	10,00
	Четверта група (n=19) Fourth group (n=19)			
Без запалення No inflammation	57,89	21,05	26,32	15,79
Легкий Mild	31,58	42,10	31,58	26,32
Середній Moderate	10,53	26,32	26,32	31,58
Тяжкий Severe	-	10,53	15,79	26,32
P-значення P-value	0,99	0,928	0,237	0,0198

Примітка. * – $p < 0,05$.Note. * – $p < 0,05$.

На етапі початкового контролю (після санації та до накладання ЧЗП) в усіх групах виявляли гінгівіт переважно легкого ступеня. Через 1 тиждень відмічено збільшення загальної кількості випадків гінгівіту в усіх групах, а також появу тяжких форм запалення. У період від 1 до 3 місяців відбувалася нормалізація показників із відносним зменшенням кількості випадків

Таблиця 2. Порівняльна оцінка розповсюженості гінгівіту (%) у групах осіб із ЦД2 через 1 рік користування ЧЗП із різних матеріалів

Table 2. Comparative assessment of the prevalence of gingivitis (%) in groups of individuals with type 2 diabetes after 1 year of using RPDs made of different materials

Матеріал базису Base material	Гінгівіт відсутній No gingivitis	Ступінь запалення Inflammation degree		
		Легкий Mild	Середній Moderate	Тяжкий Severe
Комбінований базис Combined basis	48	32	12	8
ПММА безмономерний Non-monomer PMMA	31	31	21	17
Нейлон Nylon	20	35	25	20
ПММА хімічної полімеризації Chemically polymerized PMMA	0	36	25	27

середнього та важкого ступенів запалення, що збігалось з адаптацією та проведенням корекцій протезів. У віддалені терміни (через 1 рік користування ЧЗП) найкращий стан пародонту виявлено в пацієнтів групи 1 (табл. 2), у яких частота загострень гінгівіту та поширеність середніх і тяжких форм запалення були нижчими, на противагу пацієнтам групи 4.

Оцінка гігієнічного статусу зубів (індекс ОНІ-S) в осіб в усіх групах на етапі початкового контролю продемонструвала показники, які відповідають хорошему (до 0,6 бала) та середньому (0,7-1,6 бала) рівню гігієни, що зумовлено проведеною санацією (табл. 3).

Через тиждень після накладання ЧЗП у всіх групах відзначено погіршення гігієнічного стану, із превалюванням показників середнього (0,7-1,6) та поганого (1,7-2,5) рівнів, що ймовірно зумовлене адаптаційними труднощами. Упродовж 1–3 місяців показники нормалізувались у пацієнтів, що дотримувались гігієнічних рекомендацій. Проте через індивідуальні відмінності рівень гігієни залишався варіабельним.

Оцінка гігієнічного стану протезних конструкцій (індекс ГЗП). Середні значення індексу в групах 1-4 протягом усього терміну спостереження знаходилися в межах критерію «задовільно» (табл. 4). При цьому відмічене деяке покращення показників у період від 1 тижня до

Таблиця 3. Індексна оцінка гігієнічного стану зубів у осіб із ЦД2, які користувались ЧЗП із різних матеріалів (ОHI-S, Green Vermillion, середнє значення) (Me±IQR)

Table 3. Index assessment of dental hygiene in individuals with type 2 diabetes who used RPDs made of different materials (OHI-S, Green Vermillion, average value) (Me±IQR)

Термін користування ЧЗП Period of the RPD use	Групи Groups				р-значення p-value
	1 (n=25)	2 (n=19)	3 (n=20)	4 (n=19)	
До накладання ЧЗП Before application RPD	0,67±0,33	0,67±0,42	0,67±0,21	0,50±0,33	0,11
1 тиждень 1 week	1,83±0,67 ¹	2,33±1,17 ²	2,50±0,58 ^{1,3}	1,67±1,08 ^{2,3}	0,001 *
1 місяць 1 month	0,83±0,50	0,67±0,25 ²	0,67±0,17 ³	1,00±0,50 ^{2,3}	0,001 *
3 місяці 3 months	0,83±0,50	0,83±0,58	1,08±0,54	1,17±0,58	0,079
1 рік 1 year	1,50±0,33	1,50±0,67	1,83±0,58	1,50±0,92	0,049 *

Примітка. * – $p < 0,05$; спостерігаються відмінності між групами 1 і 3 (¹), 2 і 4 (²), 3 і 4 (³).

Note. * – $p < 0,05$; differences between group 1 and 3 (¹), group 2 and 4 (²), group 3 and 4 (³) are observed.

Таблиця 4. Індексна оцінка показників гігієнічного стану ЧЗП із різних матеріалів у осіб із ЦД2 (індекс ГЗП, усереднене значення) (Me±IQR)

Table 4. Index assessment of hygienic status indicators of the RPDs from different materials in individuals with type 2 diabetes (RPD Hygiene Index, average value) (Me±IQR)

Термін користування ЧЗП Period of the RPD use	Групи Groups				р-значення p-value
	1 (n=25)	2 (n=19)	3 (n=20)	4 (n=19)	
1 тиждень 1 week	1,6±0,40 **	1,6±0,50	1,6±0,45	1,8±0,10 **	0,005 *
1 місяць 1 month	1,4±0,20	1,6±0,40	1,6±0,45	1,6±0,20	0,140
3 місяці 3 months	1,8±0,40	2,±0,40	1,8±0,05	1,8±0,50	0,215
1 рік 1 year	1,8±0,60 **	2,±0,40	2,1±0,45	2,2±0,70 **	0,001 *

Примітка. * – $p < 0,05$, ** – спостерігаються відмінності між групами 1 і 4.

Note. * – $p < 0,05$, ** – differences between groups 1 and 4 are observed.

1 місяця, із наступною негативною динамікою, зокрема до критерію «незадовільно» в групі 4 після 1 року користування протезами.

Найкращі показники гігієни ЧЗП виявлено в групі 1, суцільнопластмасові протези з нейлону та безмономерного ПММА мали подібні показники (групи 2, 3). Найгірший стан гігієни виявлено в групі 4.

Експериментальні мікробіологічні дослідження показали суттєві відмінності базисних матеріалів за здатністю до сорбції та утримання мікрофлори (табл. 5). Найнижчу адгезивну здатність, порівняно з контрольним матеріалом

(склом), виявлено у зразка з КХС (Realloy EN). Серед полімерних матеріалів найменшу колонізацію спостерігали на безмономерному ПММА (Polian IC), проміжні значення – на поліаміді (BreFlex), а найвищу – на ПММА хімічної полімеризації (Biokryl).

Вивчення адгезивної здатності до базисних матеріалів за середнім індексом адгезії продемонструвало відмінність показників для різних груп представників оральної мікрофлори (табл. 6).

Найбільше значення середнього індексу адгезії до всіх зразків матеріалів визначено для мікроор-

Оригінальні дослідження

Таблиця 5. Індекс адгезії мікроорганізмів до різних видів базисних матеріалів**Table 5.** Adhesion index of microorganisms to different types of base materials

Мікроорганізми Microorganisms	Мікробне навантаження початкової суспензії, КУО/мл Microbial load of the initial suspension, CFU/mL	Базисні матеріали Base materials				
		Скло (контроль) Glass (control)	Realloy EH (КХС) (cobalt-chromium alloy)	Polian IC (ПММА безмономерний) (monomer-free acrylic resin)	BreFlex (Нейлон) (Nylon)	Biokryl (ПММА хімічної полімеризації) (chemical polymerization acrylic resin)
<i>C. albicans</i>	4,34	0,58	0,63*	0,80	0,77	0,86*
<i>C. tropicalis</i>	4,33	0,53	0,59	0,71*	0,85*	0,91
<i>E. coli</i>	4,63	0,58	0,68*	0,71	0,79*	0,86
<i>S. aureus</i> ATSS 25923	4,75	0,80	0,85	0,91*	0,92*	0,89*
<i>S. aureus</i> MRSA	4,61	0,63	0,78	0,74	0,79	0,84*
<i>S. epidermidis</i>	4,79	0,63	0,79*	0,80	0,87*	0,83*
<i>β-hemol. Str. group A</i>	4,77	0,54	0,77*	0,78	0,89*	0,91*
<i>β-hemol. Str. group B</i>	6,22	0,71	0,64	0,52*	0,82	0,70
<i>β-hemol. Str. group G</i>	5,51	0,78	0,90	0,98*	0,90*	0,89*
<i>α-hemol. Str. gordonii</i>	5,75	0,85	0,99	0,93	0,98*	0,95
<i>α-hemol. Str. oralis</i>	6,05	0,75	0,76*	0,78*	0,80	0,81
<i>α-hemol. Str. sanguis</i>	4,98	0,65	0,34*	0,36*	0,56*	0,38*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контролем (скло).

Note. * – $p < 0.05$ compared with control (glass).

Таблиця 6. Адгезивна здатність мікроорганізмів до різних базисних матеріалів, порівняння за середнім індексом адгезії**Table 6.** Adhesive ability of microorganisms to different base materials, comparison by average adhesion index

Мікроорганізми Microorganisms	Realloy EH (КХС) (cobalt-chromium alloy)	Polian IC (ПММА безмономерний) (monomer-free acrylic resin)	BreFlex (Нейлон) (Nylon)	Biokryl (ПММА хімічної полімеризації) (chemical polymerization acrylic resin)	Скло (контроль) Glass (control)
<i>Candida spp.</i>	0,69±0,22	0,73±0,03	0,81±0,06*	0,91±0,01	0,53±0,040
<i>Oral staphylococci</i>	0,84±0,08	0,87±0,06*	0,84±0,06	0,90±0,03*	0,72±0,12
<i>Oral α-hemolytic streptococci</i>	0,66±0,16	0,71±0,17	0,81±0,01*	0,83±0,09*	0,52±0,19
<i>Oral β-hemolytic streptococci</i>	0,70±0,17	0,94±0,04*	0,83±0,09*	0,90±0,01*	0,66±0,16

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контролем (скло).

Note. * – $p < 0.05$ compared with control (glass).

ганізмів групи оральних стафілококів. При порівнянні зразків відмічено, що адгезивні властивості ПММА хімічної полімеризації були найвищими в порівнянні з іншими зразками матеріалів.

Висновки

1. За результатами клініко-експериментального дослідження встановлено, що базисні ма-

теріали мають різний вплив на клінічний і гігієнічний статус. Кращі гігієнічні показники виявлено у пацієнтів, які користувалися протезами із кобальт-хромового сплаву та безмономерної акрилової пластмаси, а також із безмономерних пластмас ливарного пресування. Найгірші результати у віддалені терміни спостерігалися в пацієнтів із протезами з акрилової пластмаси хімічної полімеризації, виготовленими методом компресійного пресування.

2. Клінічна оцінка стану слизової оболонки протезного ложа і ясен також підтвердила перевагу комбінованих конструкцій, що може бути пов'язано з вищою біологічною толерантністю кобальт-хромового сплаву. Погіршення стану крайового пародонту найчастіше спостерігалось в користувачів протезами з акрилових пластмас хімічної полімеризації, що, ймовірно, зумовлено негативним впливом залишкового мономера.

3. Порівняльне дослідження адгезії оральної мікрофлори показало, що найбільшу адгезивність виявляла акрилова пластмаса хімічного тверднення, виготовлена компресійним пресуванням. Кобальт-хромовий сплав і безмономерні пластмаси ливарного пресування проявили нижчу здатність до мікробної колонізації, що може бути зумовлено їх більш щільною структурою.

4. При плануванні ортопедичного лікування хворих на цукровий діабет із частковою втратою зубів слід враховувати тяжкий перебіг пародонтиту, проблемний гігієнічний статус та схильність до запальних уражень слизової оболонки. Із метою мінімізації побічного впливу знімних конструкцій рекомендується використовувати базисні матеріали з низькою адгезією мікрофлори та мінімальним токсико-алергічним ефектом.

Список використаної літератури

- Mauri-Obradors E, Estrugo-Devesa A, Jané-Salas E, Viñas M, López-López J. Oral manifestations of diabetes mellitus. A systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017 Sep 1;22(5):e586-e594. doi: 10.4317/medoral.21655.
- Trentin MS, Verardi G, De C Ferreira M, de Carli JP, da Silva SO, Lima IF, et al. Most frequent oral lesions in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Contemp Dent Pract*. 2017 Feb 1;18(2):107-11. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1999.
- Perrino MA. Diabetes and periodontal disease: an example of an oral/systemic relationship. *N Y State Dent J*. 2007 Aug-Sep;73(5):38-41.
- Numabe Y. [The relationship between diabetes and periodontal disease]. *Nihon Rinsho*. 2016 Apr;74 Suppl 2:477-81. Japanese.
- Ghods M, Larijani B, Keshkar AA, Nasli-Esfahani E, Alatab S, Mohajeri-Tehrani MR. Mechanisms involved in altered bone metabolism in diabetes: a narrative review. *J Diabetes Metab Disord*. 2016 Nov 15;15:52. doi: 10.1186/s40200-016-0275-1.
- Aitken-Saavedra J, Rojas-Alcayaga G, Maturana-Ramírez A, Escobar-Álvarez A, Cortes-Coloma A, Reyes-Rojas M, et al. Salivary gland dysfunction markers in type 2 diabetes mellitus patients. *J Clin Exp Dent*. 2015 Oct 1;7(4):e501-5. doi: 10.4317/jced.52329.
- Hoseini A, Mirzapour A, Bijani A, Shirzad A. Salivary flow rate and xerostomia in patients with type I and II diabetes mellitus. *Electron Physician*. 2017 Sep 25;9(9):5244-9. doi: 10.19082/5244.
- Al-Janabi AAHS. A positive or negative connection of diabetes mellitus to the oral microbiota. *Eurasian J Med*. 2023 Feb;55(1):83-9. doi: 10.5152/eurasianjmed.2023.21164.
- Vasylyshyn U, Skibitskyi V. Justification of follow-up care and use of different types of individual oral hygiene means in patients with compensated form of type 2 diabetes mellitus during prosthetics with implant-supported fixed superstructures. *Endokrynologia*. 2024;29(4):317-23. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.317.
- Mesia R, Gholami F, Huang H, Clare-Salzler M, Aukhil I, Wallet SM, et al. Systemic inflammatory responses in patients with type 2 diabetes with chronic periodontitis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2016 Sep 8;4(1):e000260. doi: 10.1136/bmjdr-2016-000260.
- Duarte PM, Miranda TS, Lima JA, Dias Gonçalves TE, Santos VR, Bastos MF, et al. Expression of immune-inflammatory markers in sites of chronic periodontitis in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol*. 2012 Apr;83(4):426-34. doi: 10.1902/jop.2011.110324.
- Cubera K. Stomatopatie protetyczne – definicja, etiologia, klasyfikacja oraz leczenie [Denture stomatitis – definition, etiology, classification and treatment]. *Przegl Lek*. 2013;70(11):947-9. Polish.
- Le Bars P, Kouadio AA, Amouriq Y, Bodic F, Blery P, Bandiaky ON. Different polymers for the base of removable dentures? part ii: a narrative review of the dynamics of microbial plaque formation on dentures. *Polymers (Basel)*. 2023 Dec 21;16(1):40. doi: 10.3390/polym16010040.
- Le Bars P, Bandiaky ON, Le Guéhennec L, Clouet R, Kouadio AA. Different polymers for the base of removable dentures? Part I: a narrative review of mechanical and physical properties. *Polymers (Basel)*. 2023 Aug 22;15(17):3495. doi: 10.3390/polym15173495.
- Jainkittivong A, Aneksuk V, Langlais RP. Oral mucosal lesions in denture wearers. *Gerodontology*. 2010 Mar;27(1):26-32. doi: 10.1111/j.1741-2358.2009.00289.x.
- Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont*. 2011 Jun;20(4):251-60. doi: 10.1111/j.1532-849X.2011.00698.x.
- Gupte R, Shetty M, Hegde C. Influence of wearing complete denture on the glycemic control, serum lipid, and proteins in patients with diabetes. *J Indian Prosthodont Soc*. 2023 Jul-Sep;23(3):259-65. doi: 10.4103/jips.jips_284_23.
- Gulia S, Bhatt V, Shetty M, Prasad KD, Gupta P. Effect of type II diabetes mellitus, *Candida Albicans* and *Streptococcus Mutans* on the biofilm formation on prosthetic materials. *J Contemp Dent Pract*. 2018 Dec 1;19(12):1538-45.

Список скорочень

- ГЗП** – гігієна знімних протезів
КХС – кобальт-хромовий сплав
ПММА – поліметил-метакрилат
РП – ротова порожнина
ЧЗП – частковий знімний протез
ЦД – цукровий діабет
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
КЮ – колонієутворюючі одиниці
RPD – removable partial denture

Оригінальні дослідження

Clinical and laboratory justification of planning removable partial prosthesis structures in patients with type 2 diabetes**V.S. Skibitskyi, H.Ye. Zakharova, U.R. Vasylyshyn**

Bogomolets National Medical University, Kyiv

Abstract. Diabetes mellitus is a systemic disease that adversely affects the oral cavity, leads to tooth loss, and increases the need for removable dentures. However, they complicate oral hygiene and exert a side effect on the underlying tissues, which, under conditions of reduced immune reactivity, increases the risk of inflammation, also due to the properties of the materials, their chemical composition, and manufacturing technology. However, they complicate oral hygiene and have a side effect on the subordinate tissues, which, with reduced immune reactivity, increases the risk of inflammation, also due to the properties of materials, their chemical composition and manufacturing technology. **The aim** of the study was to improve the effectiveness of orthopedic treatment with removable partial denture (RPD) in patients with compensated type 2 diabetes (T2D) through a clinically and laboratory-validated approach to selection of basic materials for the manufacture of structures. **Material and methods.** The examination and comprehensive dental treatment of 83 patients aged 35-65 years with compensated form of T2D and partial tooth loss were carried out. Orthopedic treatment was performed using RPD. Depending on the materials used for the manufacture of structures, the patients were divided into four groups. For a comparative assessment of the effect of prosthetic materials on the oral hygienic and clinical status, index research methods and an experimental microbiological study were used. Statistical analysis was performed using generally accepted methods of variation statistics using the R software environment version 4.3.2 with the EZR graphical interface package version 1.64. **Results.** It was established that the best level of hygienic indicators, the lowest prevalence of inflammatory processes of the mucous membrane and periodontium, and the lowest level of bacterial contamination of the prosthesis surface were found in the group of patients who used RPDs made of cobalt-chromium alloy and monomer-free acrylic plastic. **Conclusions.** The use of materials with better hygienic properties reduces the incidence of denture stomatitis and can be recommended for orthopedic treatment of patients with type 2 diabetes using removable denture structures.

Keywords: type 2 diabetes, removable partial dentures, oral hygiene.

Для цитування: Скібіцький В.С., Захарова Г.Є., Васишлин У.Р. Клініко-лабораторне обґрунтування планування часткових знімних конструкцій протезів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Ендокринологія. 2025;30(3):229-236. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.229.

Адреса для листування: Захарова Ганна Євгенівна, zaharovanna78@gmail.com; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, бульв. Шевченка, 13, Київ 01601, Україна.

Відомості про авторів: Скібіцький Вадим Станіславович, канд. мед. наук, доцент кафедри ортопедичної стоматології, ORCID: 0009-0009-1425-2261; Захарова Ганна Євгенівна, канд. мед. наук, асистентка кафедри ортопедичної стоматології, ORCID: 0009-0007-2816-0216; Васишлин Уляна Ростиславівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри ортопедичної стоматології, ORCID: 0000-0002-7587-8120.

Особистий внесок: Скібіцький В.С. – підбір та клінічне обстеження пацієнтів, аналіз літератури, аналіз даних, консультації під час оформлення статті; Захарова Г.Є. – аналіз проблеми, концепція й дизайн дослідження, підбір та клінічне обстеження пацієнтів, написання статті; Васишлин У.Р. – аналіз та статистична обробка результатів дослідження, редагування тексту, переклад, консультації під час оформлення статті.

Фінансування: ініціативна стаття.

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

Стаття: надійшла до редакції 07.08.2025 р.; перероблена 27.08.2025 р.; прийнята до друку 05.09.2025 р.; надрукована 30.09.2025 р.

For citation: Skibitskyi VS, Zakharova HYe, Vasylyshyn UR. Clinical and laboratory justification of planning removable partial prosthesis structures in patients with type 2 diabetes. Endokrynologia. 2025;30(3):229-236. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.229.

Correspondence address: Hanna Zakharova Yevhenivna, zaharovanna78@gmail.com; Bogomolets National Medical University, Blvd Shevchenko, 13, Kyiv 01601, Ukraine.

Information about the authors: Skibitskyi Vadim Stanislavovich, Ph. D., Associated Professor of the Department of Prosthetic Dentistry, ORCID: 0009-0009-1425-2261; Zakharova Hanna Yevhenivna, Ph. D., Assistant of the Department of Prosthetic Dentistry, ORCID: 0009-0007-2816-0216; Vasylyshyn Uliana Rostyslavivna, Ph. D., Associated Professor of the Department of Prosthetic Dentistry, ORCID: 0000-0002-7587-8120;

Personal contribution: Skibitskyi V.S. – selection and clinical examination of patients, analysis of literature, data analysis, consultation during the design of the article; Zakharova H.Ye. – analysis of the problem, concept and study design, selection and clinical examination of patients and article writing; Vasylyshyn U.R. – analysis and statistical processing of the research results, translating and editing of the text, and article formatting.

Funding: initiative article.

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

Article: received August 7, 2025; revised August 27, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.237

Гормональна і генеративна функції сім'яників дорослих щурів, стресованих у пубертатному віці на тлі застосування агоніста гамма-аміномасляної кислоти та вітаміну Е

О.В. Сачинська,
І.Г. Перчик,
А.А. Лимарєва,
О.Г. Резніков

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

Резюме. Підлітковий вік є останнім критичним періодом становлення репродуктивної та адаптивної систем, який до того ж відрізняється підвищеною чутливістю до стресогенних чинників. У цей період порушення гормонального балансу, пов'язані зі стресом, можуть негативно вплинути на репродуктивні параметри дорослих. **Мета роботи:** дослідження віддалених репродуктивних наслідків застосування агоніста гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) фенібуту або вітаміну Е впродовж пубертатного стресу. **Матеріал і методи.** Тварин піддавали іммобілізаційному стресу щодня з 30-ї по 45-ту добу постнатального життя, поміщаючи їх у циліндри, обладнані дихальними отворами. Частина тварин за 30 хв до початку стресування отримували перорально фенібут в дозі 100 мг/кг мт (ПАТ «Монфарм», Україна) у вигляді суспензії в гелі Дорфмана або олійний розчин вітаміну Е в дозі 50 мг/кг мт (ТОВ «Мультиспрей», Україна). Дослідження проводили на статевозрілих щурах віком 6 міс. **Результати.** У дорослих щурів, які отримували фенібут впродовж пубертатного стресу на 21% знижувалась кількість сперматозоїдів в епідидимісах порівняно зі стресованими щурами. Порівняно з групою контролю у цих тварин спостерігалась тенденція до збільшення кількості нерухомих сперматозоїдів та вірогідно зменшувалась кількість їх нормальних форм. Такі зміни показників спермограми відбувались на тлі зниження рівня тестостерону в 1,8 та 2,1 раза та підвищення вмісту малонового діальдегіду (МДА) на 38% та 64% порівняно з контрольними та стресованими тваринами відповідно. Застосування вітаміну Е на тлі пубертатного стресу не впливало на досліджувані показники, за винятком вірогідного зменшення кількості патологічних форм сперматозоїдів порівняно як зі стресованими, так і з контрольними щурами. Отже, активація ГАМК-ергічної системи фенібутом під час стресу в пубертатному віці спричиняє віддалені негативні ефекти на функцію сім'яників. Це вказує на ризик побічних ефектів у підлітків при застосуванні фенібуту з метою профілактики стресових та тривожно-невротичних станів. Пероральне введення вітаміну Е

Оригінальні дослідження

перед сеансами стресування щурів пубертатного віку дещо покращувало якісні показники спермограми дорослих тварин. **Висновки.** Активація ГАМК-ергічної системи фенібуту перед сеансами стресування погіршує кількісні та якісні показники спермограми у дорослому віці, зменшує рівень тестостерону у сироватці крові та посилює оксидативний стрес в гонадах порівняно із стресованими тваринами. Це вказує на ризик побічних ефектів при застосуванні фенібуту в підлітків із метою профілактики стресових та тривожно-невротичних станів. Пероральне введення вітаміну Е перед сеансами стресування щурів пубертатного віку покращувало якісні показники спермограми дорослих тварин, зменшуючи відсоток патологічних форм сперматозоїдів порівняно як з контрольною групою, так і з групою стресу.

Ключові слова: стрес, пубертація, самці щурів, сперматозоїди, тестостерон, малоновий діальдегід.

Адаптивна та репродуктивна системи відповідають за збереження і відтворення організму і функціонують у тісному взаємозв'язку. Тривала активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи, спричинена хронічним стресом, призводить до пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи та погіршує функціональний стан сім'яників. Однак, якщо в дорослому віці за закінчення стресу морфофункціональний стан статевої системи відновлюється, то тривала активація цієї системи під час критичних періодів розвитку може мати віддалені незворотні наслідки на репродуктивну функцію дорослого організму [1].

Підлітковий вік є останнім критичним періодом становлення обох систем, який до того ж відрізняється підвищеною чутливістю до стресогенних чинників. Порушення гормонального балансу, пов'язані зі стресом, можуть негативно вплинути на статеве дозрівання і репродуктивні параметри дорослих [2].

Стрес спричиняє порушення про- та антиоксидантного балансу в організмі, що призводить до посиленого утворення вільних радикалів, які своєю чергою можуть зашкодити гаметогенезу внаслідок пошкодження білків, ліпідів та нуклеїнових кислот. Крім того, оксидативний стрес супроводжується зниженням та ослабленням ендогенної антиоксидантної системи [3]. Вважають, що це може бути причиною нез'ясованих проблем чоловічої фертильності [4]. Окиснювальний стрес у тканині яєчок може бути пов'язаний зі зниженням сексуальної статевої поведінки та пошкодженням клітин яєчок у щурів внаслідок хронічного стресу [5].

Мета роботи – дослідження віддалених репродуктивних наслідків застосування агоніста ГАМК (фенібуту) або вітаміну Е впродовж пубертатного стресу.

Матеріал і методи

Досліди проводили на щурах локального розпліднення з фіксованою датою народження, яких утримували на стандартному харчовому раціоні та вільному доступі до води у віварії Інституту. Усі маніпуляції з тваринами відповідали положенням Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують для експериментальних та інших наукових цілей (ETS № 123, Страсбург, 1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV від 21.06.2006 р. зі змінами від 04.08.2017 р. і рекомендаціям Першого національного конгресу з питань біоетики (Київ, Україна, 20 вересня 2001 р.). Процедури з експериментальними тваринами схвалені комісією з біоетики Інституту (протокол № 43-КЕ від 06.06.2022 р.).

На 22 добу щурів відокремлювали від матерів і самців відбирали в окремі клітки, щоб тварини з різних послідів були як у контрольній, так і в експериментальних групах. Тварин піддавали стресу щодня в ранкові години з 30 по 45 добу, поміщаючи на 1 год у пластмасові циліндри діаметром 4,5 см і довжиною 10 см, обладнані дихальними отворами. Частина тварин за 30 хв до початку стресування отримували перорально крізь шлунковий зонд вітамін Е або фенібут у дозі 100 мг/кг мт (ПАТ «Монфарм», Україна) у вигляді суспензії в гелі Дорфмана або олійний розчин вітаміну Е в дозі 50 мг/кг маси тіла (ТОВ «Мультиспрей», Україна). Під час стресового періоду та після його закінчення спостерігали за соматичним розвитком. Після закінчення стресування контрольних і дослідних тварин розсаджували в клітки по 5 особин. Дослідження проводили на статевозрілих щурах віком 6 місяців.

Евтаназію тварин здійснювали швидкою декапітацією. Кров збирали у пробірки і відо-

кремлювали сироватку, аліквоти якої зберігали при -18°C до проведення гормональних аналізів. У сироватці визначали імуноферментним методом вміст тестостерону за допомогою наборів ELISA Testosterone («LDN», Німеччина) та імуноферментного аналізатора Stat Fax («Awareness Technology Inc.», США). Для дослідження ефектів пубертатного стресу на функціональні резерви гіпоталамо-гіпофізарно-тестикулярної системи дорослим контрольним і стресованим під час пубертату самцям щурів упродовж 5 днів вводили перорально нестероїдний антиандроген флутамід («Флутафарм», Україна) в дозі 25 мг/кг маси тіла у вигляді суспензії в гелі Дорфмана. Через 24 год після останнього введення препарату тварин миттєво декапітували. Кров збирали для отримання сироватки, в якій визначали вміст тестостерону.

Для аналізу сперматогенної функції сім'яників щурів та функціонального стану сперматозоїдів використовували суспензію сперматозоїдів. Її отримували дозованим (протягом 2 хв) вимиванням сперматозоїдів 0,9% розчином натрію хлориду (2 мл), яке проводили активним перемішуванням рідини вздовж розрізаного придатка сім'яника. Концентрацію сперматозоїдів після 20-кратного розведення суспензії визначали в 5 великих квадратах камери Горяєва. Виготовляли мазки суспензії сперматозоїдів для підрахунку відносної кількості нормальних і патологічних форм за допомогою світлового мікроскопа Leica DME («Leica Microsystems», Німеччина).

У гомогенатах тканин гонад визначали вміст МДА [6].

Результати статистично опрацьовували за допомогою комп'ютерної програми Excel з використанням критерію t -Стьюдента. Різницю між досліджуваними показниками вважали статистично вірогідною при значенні $p \leq 0,05$.

Результати та обговорення

Маса тіла і гонад щурів контрольної і дослідних груп була однаковою (табл. 1). У дорослих тварин, які отримували фенібут під час стресування в підлітковому віці, загальна кількість сперматозоїдів зменшувалась, порівняно зі стресованими тваринами.

Як і в попередньому дослідженні, ми не виявили впливу пубертатного стресу на рухливість та відсоток нормальних сперматозоїдів (табл. 2 і 3) [7]. Однак, у тварин, яким вводили

Таблиця 1. Маса тіла (г), маса сім'яників (мг/100 г маси тіла) і концентрація сперматозоїдів (млн/мл) в суспензії з епідидимісів щурів

Table 1. Body weight (g), testis weight (mg/100 g of body weight) and sperm concentration (million/mL) in suspension from rat epididymis

Група тварин Group of animals	Маса тіла Body weight	Маса сім'яників Testis weight	Кількість сперматозоїдів Sperm count
Контроль Control	397,7±7,2 (n=14)	881,2±17,1 (n=14)	22,69±1,45 (n=8)
Пубертатний стрес Pubertal stress	398,5±8,6 (n=13)	932,6±20,0 (n=13)	26,64±1,45 * (n=7)
Стрес + фенібут Stress + phenibut	391,6±7,8 (n=13)	910,5±13,6 (n=13)	21,07±0,82 ** (n=7)
Стрес + вітамін Е Stress + vitamin E	384,3±10,0 (n=14)	901,7±19,4 (n=14)	25,20±1,20 (n=8)

Примітка. * – $0,05 < p < 0,1$ порівняно з контролем; ** – $p < 0,05$ порівняно зі стресом.

Note. * – $0.05 < p < 0.1$ compared to control; ** – $p < 0.05$ compared to stress.

фенібут впродовж пубертатного стресу, мала місце тенденція до збільшення кількості нерухомих сперматозоїдів, порівняно з контрольними тваринами (див. табл. 2). Також у тварин цієї групи збільшувався відсоток патологічних форм сперматозоїдів порівняно з контролем (див. табл. 3).

Відмічені порушення рухливості та морфологічної характеристики сперматозоїдів дорослих щурів, яким вводили фенібут впродовж пубертатного стресу, можуть призвести до зниження запліднювальної здатності цих тварин.

Водночас у дорослих щурів, які отримували вітамін Е на тлі підліткового стресу, вірогідно зменшувалась кількість патологічних форм сперматозоїдів, порівняно як зі стресованими впродовж пубертату, так і з контрольними тваринами (див. табл. 3).

Не виявлено статистично значущої різниці у вмісті тестостерону в сироватці контрольних та стресованих впродовж пубертату тварин, а також самців, які отримували вітамін Е на тлі пубертатного стресу (рис. 1). Натомість у стресованих самців, яким вводили фенібут, рівень гормону знижувався в 1,8 та 2,1 раза порівняно з контрольними та стресованими тваринами відповідно. Такі зміни концентрації андрогена корелюють із погіршеними показниками спермограми, і, ймовірно, спричинені, посиленням оксидативного стресу в сім'яниках, про що свідчить зростання в них вмісту МДА – продукту

Оригінальні дослідження

Таблиця 2. Рухливість сперматозоїдів (%) у суспензії з епідидимісів щурів**Table 2.** Sperm motility (%) in suspension from rat epididymis

Група тварин Group of animals	Поступальний рух Forward movement		Непоступальний рух Non-forward movement		Нерухомі Immobile
	активний active	неактивний inactive	коливальний oscillatory	манежний arena	
Контроль Control (n=14)	28,13±3,24	9,00±1,72	36,75±2,09	1,00±0,38	25,13±2,22
Пубертатний стрес Pubertal stress (n=13)	20,29±3,22	11,00±1,75	39,71±2,62	0,57±0,20	28,43±1,38
Стрес + фенібут Stress + phenibut (n=13)	21,29±3,16	8,86±1,64	35,43±1,39	0,71±0,29	33,71±3,70 *
Стрес + вітамін Е Stress + vitamin E (n=14)	20,88±2,85	9,13±1,99	39,75±1,82	1,38±0,46	28,88±2,68

Примітка. * – 0,05 < p < 0,1 порівняно з контролем.

Note. * – 0.05 < p < 0.1 compared to control.

Таблиця 3. Нормальні і патологічні форми сперматозоїдів щурів (%)**Table 3.** Normal and pathological forms of rat sperm (%)

Група тварин Group of animals	n	Нормальні форми Normal forms	Патологічні форми Pathological forms
Контроль Control	8	41,75±0,85	57,63±1,30
Пубертатний стрес Pubertal stress	7	38,14±3,10	61,86±3,10
Стрес + фенібут Stress + phenibut	7	33,93±1,97 *	66,57±1,89 *
Стрес + вітамін Е Stress + vitamin E	8	49,75±3,05 **	50,2±3,05 **

Примітка. * – 0,05 < p < 0,1 порівняно з контролем; ** – p < 0,05 порівняно зі стресом.

Note. * – 0.05 < p < 0.1 compared to control; ** – p < 0.05 compared to stress.

перекисного окиснення ліпідів – як порівняно з контрольною групою, так і з групою стресу.

Зниження вмісту тестостерону в крові при застосуванні інших агоністів ГАМК, таких як баклофен чи прегабалін, відмічено іншими авторами [8]. У цій роботі виявлено також підвищення вмісту МДА в сім'яниках при застосуванні прегабаліну. Антитестикулярна дія притаманна також іншим антидепресантам [9]. І хоча більшість цих ефектів виявлялась відразу по закінченні введення препарату, наше дослідження демонструє, що тривале застосування фенібуту в підлітковому віці може мати віддалені несприятливі репродуктивні наслідки.

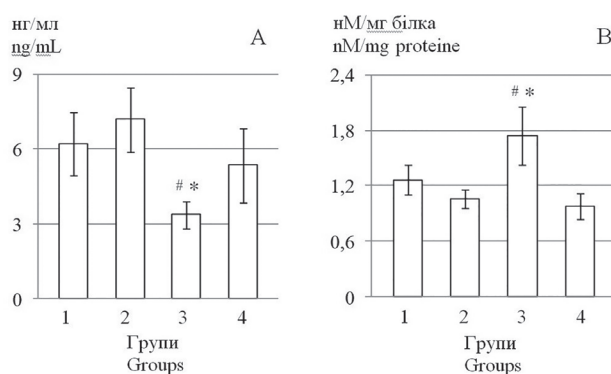


Рис. Вміст тестостерону в сироватці крові (А) та МДА в сім'яниках (В) щурів (M±m)

Примітка. 1 – контроль, 2 – стрес, 3 – стрес + фенібут, 4 – стрес + вітамін Е, # – 0,05 < p < 0,1 порівняно з групою 1, * – p < 0,05 порівняно з групою 2.

Fig. Serum testosterone levels (A) and MDA content in testes (B) of male rats (M±m)

Note. 1 – control, 2 – stress, 3 – stress + phenibut, 4 – stress + vitamin E, # – 0.05 < p < 0.1 compared to group 1, * – p < 0.05 compared to group 2.

Захисний вплив вітаміну Е на функціональні розлади репродуктивної системи, пов'язані з оксидативним стресом, підтверджується низкою досліджень [10-12]. Вживання вітаміну Е покращує рухливість та здатність сперматозоїдів до запліднення, а також морфологію сім'яників [13-17]. Наші дані свідчать, що вживання вітаміну Е може зменшити кількість патологічних форм сперматозоїдів навіть порівняно з інтактними тваринами.

Висновки

1. Активація ГАМК-ергічної системи фенібутом перед сеансами стресування погіршує

кількісні та якісні показники спермограми в дорослому віці, зменшує рівень тестостерону в сироватці крові та посилює оксидативний стрес у гонадах порівняно зі стресованими тваринами. Це вказує на ризик побічних ефектів при застосуванні фенібуту в підлітків із метою профілактики стресових та тривожно-невротичних станів.

2. Пероральне введення вітаміну Е перед сеансами стресування щурів пубертатного віку покращувало якісні показники спермограми дорослих тварин, зменшуючи відсоток патологічних форм сперматозоїдів порівняно як із контрольною групою, так і з групою стресу.

Список використаної літератури

1. Резніков ОГ. Перинатальне програмування розладів ендокринних функцій і поведінки. Київ: Наукова думка; 2019. 271 с. (Reznikov AG. Perinatal programming of disorders of endocrine functions and behavior. Kyiv: Naukova dumka, 2019; 271 p. Ukrainian).
2. Reznikov AG. Stress-induced disorders of reproductive functions. *Fiziol Zh.* 2023;69(6):97-107. doi: 10.15407/fz69.06.097.
3. Reznikov AG. Oxidative stress as a mandatory participant in the pathogenesis of stress-induced reproductive disorders. *Endokrynologia.* 2023 Dec; 28(4):341-8. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4/341.
4. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, et al. Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril.* 2002 May;77(5):873-82. doi: 10.1016/s0015-0282(02)03105-9.
5. Yang T, Liu X, Kang C, Hou G, Shen Y, Liu Z. Chronic psychological stress induces testicular oxidative stress affecting reproductive behavior in rats. *Reprod Biol.* 2025 Mar;25(1):100934. doi: 10.1016/j.repbio.2024.100934
6. Лемешко ВВ, Нікітченко ЮВ, Свіч ІВ, Овсянніков СЕ. Перекисне окислення ліпідів біомембран та його ферментативна регуляція під час старіння у щурів. *Укр Біохім Журнал.* 1987 Березень-Квітень; 59(2):50-7 (Lemeshko VV, Nikitchenko YuV, Peroxidation of biomembrane lipids and its enzymatic regulation during aging in the rat. *Ukr Biokhim Zh.* 1987 Mar-Apr; 59(2):50-7).
7. Сачинська ОВ, Фалюш ОА, Перчик ІГ, Лимарева АА, Резніков ОГ. Пубертатний стрес спричиняє довготривалі статевоспецифічні репродуктивні ефекти у дорослих щурів. *Фізіол. журн.* 2024; 70(4):3-10 (Sachynska OV, Faliush OA, Perchyk IG, Lymareva AA, Reznikov AG. Stress during puberty exerts longlasting sex-specific reproductive effects in adult rats *Fiziol Zh.* 2024;70(4):3-10. Ukrainian). doi: 10.15407/fz70.04.003.
8. Ajayi AF, Borisade MS, Oyedokun P, Akano OP, Ajayi LO, Oluwole DT, et al. Melatonin protects against pregabalin-induced gonadotoxicity via anti-oxidative, anti-inflammatory, anti-apoptotic, enzymatic and hormonal regulatory mechanisms in rats. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2025 Feb 12;26(1):30. doi: 10.1186/s40360-025-00863-w
9. Mo P, Zhao Z, Ke X, Fan Y, Li C. Effects of clinical medications on male fertility and prospects for stem cell therapy. *Front Cell Dev Biol.* 2023 Sep 18;11:1258574. doi: 10.3389/fcell.2023.1258574.
10. Fadl AM, Samir H, Shahat AM. Repeated injections of vitamin E and Se improves testicular morphology, testosterone and *in vitro* and *in vivo* sperm fertility in subfertile rabbits. *Vet Res Commun.* 2024 Oct;48(5):3157-3166. doi: 10.1007/s11259-024-10439-4.
11. Malmir M, Mehranjani MS, Faraji T, Noreini SN. Antioxidant effect of Vitamin E on the male rat reproductive system by a high oral dose of Bisphenol-A. *Toxicol Res Appl.* 2021;5:23978473211005562. doi: 10.1177/23978473211005562
12. Domosławska A, Zdunczyk S, Franczyk M, Kankofer M, Janowski T. Selenium and vitamin E supplementation enhances the antioxidant

status of spermatozoa and improves semen quality in male dogs with lowered fertility. *Andrologia.* 2018 Aug;50(6):e13023. doi: 10.1111/and.13023.

13. Zubair M. Effects of dietary Vitamin E on male reproductive system. *Asian Pacif J Reprod.* 2017;6(4):145-50. doi: 10.12980/apjr.6.20170401.
14. Wurlina W, Mustofa I, Meles DK, Safitri E, Susilowati S, Mulyati S, et al. α -Tocopherol restores semen quality in rats exposed to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Vet World.* 2022 Feb;15(2):316-23. doi: 10.14202/vetworld.2022.316-323.
15. Dcunha R, Hussein RS, Ananda H, Kumari S, Adiga SK, Kannan N, et al. Current insights and latest updates in sperm motility and associated applications in assisted reproduction. *Reprod Sci.* 2022 Jan;29(1):7-25. doi: 10.1007/s43032-020-00408-y.
16. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J.* 2016 Jul 25;15(1):71. doi: 10.1186/s12937-016-0186-5.
17. Saddein E, Haghpanah T, Nematollahi-Mahani SN, Seyedi F, Ezzatabadipour M. Preventative effects of Vitamin E on testicular damage and sperm parameters in the first-generation mice pups due to pre- and postnatal mancozeb exposure. *J Toxicol.* 2019 Aug 1;2019:4763684. doi: 10.1155/2019/4763684.

Список скорочень

ГАМК – гамма-аміномасляна кислота

МДА – малоновий діальдегід

Hormonal and generative functions of testes of adult rats stressed at puberty age on the background of the application of gamma-aminobutyric acid agonist and vitamin E.

O.V. Sachynska, I.G. Perchyk, A.A. Limareva, A.G. Reznikov

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

Abstract. Adolescence is the last critical period of the development of the reproductive and adaptive systems, characterized by increased sensitivity to stress factors. During this period, hormonal imbalances associated with stress can negatively affect adult reproductive parameters. **The aim:** to study the long-term reproductive consequences of using the gamma-aminobutyric acid (GABA) agonist phenibut or vitamin E during pubertal stress. **Material and methods.** The animals were subjected to immobilization stress daily from the 30th to the 45th day of postnatal life, placing them in cylinders equipped with breathing holes. Some animals received phenibut orally at a dose of 100 mg/kg b.w. (PJSC «Monpharm», Ukraine) in the form of a suspension in Dorfman gel or an oil solution of vitamin E at a dose of 50 mg/kg b.w. (LLC «Multisprey», Ukraine) 30 min before the onset of stress. The study was conducted on sexually mature rats aged 6 months. **Results.** In adult rats that received phenibut during pubertal stress, the number of sperm in the epididymis decreased by 21% compared to stressed rats. Compared to the control group, these animals had a tendency to increase the number of immobile sperm and a significant decrease in the number of their normal forms. Such changes in spermogram parameters occurred against the background of a decrease in testosterone levels by 1.8 and 2.1 times and an increase in the content of malondialdehyde by 38% and 64% compared to control and

Оригінальні дослідження

stressed animals, respectively. The use of vitamin E against the background of pubertal stress did not affect the studied parameters, with the exception of a significant decrease in the number of pathological forms of sperm compared to both stressed and control rats. Thus, activation of the GABA-ergic system by phenibut during stress in puberty causes long-term negative effects on testicular function. This indicates the risk of side effects in adolescents when using phenibut to prevent stress and anxiety-neurotic states. Oral administration of vitamin E before stress sessions in pubertal rats slightly improved the qualitative parameters of the spermogram of adult animals. **Conclusion.** Activation of the GABAergic system by phenibut before stress sessions worsens the quantitative and qualitative parameters of the spermogram in adulthood, reduces the level of testosterone in serum and increases oxidative stress in the gonads compared to stressed animals. This indicates the risk of side effects when using phenibut in adolescents to prevent stress and anxiety-neurotic states. Oral administration of vitamin E before stress sessions in pubertal rats improved the qualitative parameters of the spermogram of adult animals, reducing the percentage of pathological forms of spermatozoa compared to both the control and the stress groups.

Keywords: stress, puberty, male rats, sperm, testosterone, malonic dialdehyde.

Для цитування: Сачинська ОВ, Перчик ІГ, Лимарева АА, Резніков ОГ. Гормональна і генеративна функції сім'яників дорослих щурів, стресованих у пубертатному віці на тлі застосування агоніста гамма-аміномасляної кислоти та вітаміну Е. *Ендокринологія*. 2025;30(3):237-242. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.237.

Адреса для листування: Лимарева Анна Анатоліївна, toshinas29@gmail.com, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

Відомості про авторів: Сачинська Ольга Володимирівна, канд. біол. наук, провідна наукова співробітниця відділу ендокринології репродукції та адаптації, ORCID: 0000-0002-1767-4912; Перчик Інна Григоріївна, науковий співробітник відділу ендокринології репродукції та адаптації, ORCID: 0000-0002-4667-2879; Лимарева Анна Анатоліївна, старша наукова співробітниця відділу ендокринології репродукції та адаптації, ORCID: 0000-0002-6963-5157; Резніков Олександр Григорович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації, ORCID: 0000-0002-0018-399X.

Особистий внесок: Сачинська О.В. – проведення експерименту, гормональні дослідження, статистична обробка та аналіз результатів, написання статті; Перчик І.Г. – проведення експерименту, дослідження показників спермограми, статистична обробка результатів, написання статті; Лимарева А.А. – визначення вмісту МДА, оформлення статті; Резніков О.Г. – концепція та дизайн дослідження, аналіз результатів, написання статті.

Фінансування: дослідження проводилось у рамках бюджетного фінансування за планом науково-дослідної роботи «Дослідити віддалені ендокринні, репродуктивні та поведінкові патологічні наслідки стресу у щурів пубертатного віку з метою пошуку можливостей їх профілактики» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0123U100767).

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

Стаття: надійшла до редакції 12.08.2025 р.; перероблена 29.08.2025 р.; прийнята до друку 05.09.2025 р.; надрукована 30.09.2025.р.

For citation: Sachynska OV, Perchik IG, Lymareva AA, Reznikov AG. Hormonal and generative functions of testes of adult rats stressed at puberty age on the background of the application of gamma-aminobutyric acid agonist and vitamin E. *Endokrynologia*. 2025;30(3):237-242. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.237.

Correspondence address: Lymareva Anna Anatoliivna, toshinas29@gmail.com, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Sachynska Olha Volodymyrivna, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation, ORCID: 0000-0002-1767-4912; Perchik Inna Grigorievna, Research Fellow of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation, ORCID: 0000-0002-4667-2879; Lymareva Anna Anatoliivna, Senior Research Fellow of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation, ORCID: 0000-0002-6963-5157; Reznikov Aleksander Grigorovich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the National Academy of Sciences of Ukraine, Full Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation; ORCID: 0000-0002-0018-399X.

Personal contribution: Sachynska O.V. – conducting the experiment, hormonal studies, statistical processing and analysis of the results, writing the article; Perchik I.G. – conducting the experiment, research of spermogram indicators, statistical processing of the results, writing the article; Lymareva A.A. – determination of the MDA content, design of the article; Reznikov A.G. – concept and design of the study, analysis of the results, writing the article.

Funding: the study was carried out within the budget funding according to the plan of research work «To investigate the long-term endocrine, reproductive, and behavioral pathological consequences of stress in pubertal rats with the aim of finding ways to prevent them» of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», registration number of the study: 0123U100767.

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

Article: received August 12, 2025; revised August 29, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.243

Процеси метастазування при карциномах щитоподібної залози. Участь матриксних металопротеїназ (огляд літератури та власних даних)

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

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

Резюме. Більшість смертей, пов'язаних із раком, відбувається через утворення метастазів. У випадку папілярної карциноми щитоподібної залози (ПКЩЗ) метастази формуються не так часто, та все ж спостерігаються рецидиви хвороби з їх появою в лімфатичних вузлах, легенях, кістках. Особливу небезпеку становлять радіоїод-резистентні метастази, які є основною причиною летальних випадків. Тому дослідження метастатичних маркерів є важливим на перед- і післяопераційному етапах лікування хворих з метою оцінки ймовірності виникнення метастазів у найближчій та віддаленій перспективах. Метастазування відбувається через каскад подій, що включає сім різних етапів: від'єднання клітин від первинного осередку, інтравазація клітин у судинні або лімфатичні канали, виживання клітин у системі кровообігу, адгезія в кровоносних судинах, екстравазація клітин у нові локуси, створення колоній у новому місці та утворення пухлиноспецифічних кровоносних судин і ангиогенез. 1 і 7 етапи пов'язані з функціонуванням матриксних металопротеїназ (ММР), які здатні руйнувати компоненти позаклітинного матриксу (ЕСМ). Під час патологічних станів, які включають артрит, інвазію пухлини, утворення метастазів та автоімунні розлади, ММР відіграють вирішальну роль у надмірній деградації ЕСМ. Дисрегуляція ММР у різних типах раку відіграє подвійну роль у рості пухлини та процесах метастазування. Дослідження свідчать про терапевтичний потенціал таргетування на ММР при інвазивних процесах, пов'язаних із раком. Експресія ММР-2 корелює з клінічними характеристиками онкологічних хворих та її профіль експресії є новим діагностичним і прогностичним біомаркером для різноманітних захворювань людини. ММР-2, які відіграють важливу роль у метастазуванні, є однією з нових терапевтичних мішеней, а маніпулювання їх експресією або функцією може бути потенційною стратегією лікування різних захворювань, включаючи рак ЩЗ. ММР беруть активну участь у процесі епітеліально-мезенхімального переходу (ЕМТ), дисемінації пухлинних клітин та ангиогенезі, що сприяє розвитку ПКЩЗ та метастазуванню.

Ключові слова: карциноми щитоподібної залози, метастази, матриксні металопротеїнази.

Злоякісні пухлини з високою смертністю є серйозною проблемою для системи охорони здоров'я в усьому світі. Зміни в патерні експресії протоонкогенів і генів-супресорів пухлин, а також геномні модифікації, спричинені екзогенними та ендогенними причинами,

породжують злоякісні пухлини. Рак – це захворювання, що характеризується утворенням аберантних клітин, які ростуть і поширюються за межі нормальних органів. Цей процес, відомий як метастазування, відбувається швидко й безперервно, дозволяючи пухлині проникати

Огляди

і пошкоджувати сусідні ділянки організму, а раковим клітинам мігрувати в інші тканини. Щоб почався процес метастазування, пухлинним клітинам потрібне набуття ряду ознак для дисемінації та колонізації віддалених органів. Метастази охоплюють серію біологічних процесів, під час яких клітини первинної пухлини поступово набувають здатності поширюватися через кров, лімфатичні шляхи або через пряму інфільтрацію сусідніх структур і засіватися у віддалені органи [1-8].

Розвиток злоякісної пухлини - багатоетапний процес, що включає мутації, проліферацію, виживання, інвазію та метастазування. Успіх цих подій обумовлений клональним відбором, здатністю метастатичних клітин динамічно переходити в різні стани та пристосовувати імунне середовище. Більшість смертей, пов'язаних із раком, відбувається через метастатичне ураження, а не через первинні пухлини. Метастазування відбувається через каскад подій, що включає сім різних етапів: від'єднання клітин від первинного осередку, інтравазація клітин у судинні або лімфатичні канали, виживання клітин у системі кровообігу, адгезія в кровоносних судинах, екстравазація клітин у нові локуси, створення колоній у новому місці та утворення пухлинспецифічних кровоносних судин і ангиогенез [1, 3, 9].

Останні дослідження були зосереджені на визначенні діагностичних і прогностичних маркерів захворюваності на рак, його етіології та прогресії, а також на оцінці потенційних терапевтичних цілей для лікування. За нашими даними маркерами агресивності пухлин щитоподібної залози (ЩЗ) та метастазування є експресія PCNA, яка в карциномах ЩЗ суттєво посилювалась. Причому, якщо в інкапсульованих пухлинах це перевищення становило 185%, то в неінкапсульованих пухлинах із метастазами кількість PCNA вище від норми в середньому більш ніж у 3 рази, а в окремих пухлинах із метастазами в легені – навіть у 4 рази [10-12]. Також ми встановили підвищення рівня експресії ізоформи кінрази рибосомного білка S6 (S6K1) p60-S6K1 у пухлинах із проявами інвазії та метастазування. Ця ізоформа може бути маркером метастазування і потенційною мішенню для терапії РЩЗ та його метастазів [13]. Ще одним маркером метастазування при карциномах ЩЗ може

бути один із головних транскрипційних факторів епітеліально-мезенхімального переходу (EMT) – ZEB1, концентрація якого в пухлині, мононуклеарах та плазмі крові хворих на ПК із метастазами була значно вищою, ніж у хворих без метастазів. Особливу цінність останнім даним надає той факт, що ці показники можна отримати в доопераційному періоді, при дослідженні крові хворих [14]. MMP також потенційно є такими маркерами [15].

Характеристика матриксних металопротеїназ

Матриксні протеїнази належать до сімейства ендопептидаз і здатні руйнувати компоненти позаклітинного матриксу. Роль MMP у ремоделюванні ЕСМ включає морфогенез тканин, цикл матки, ріст, відновлення тканин і ангиогенез. Під час патологічних станів, які включають артрит, інвазію пухлини, утворення метастазів та аутоімунні розлади, MMP беруть важливу участь у надмірній деградації ЕСМ. Дисрегуляція MMP у різних підтипах раку відіграє подвійну роль у рості пухлини та процесах метастазування. Численні дослідження свідчать про терапевтичний потенціал таргетування на MMP при інвазивних процесах, пов'язаних із раком. Експресія MMP-2 корелює з клінічними характеристиками онкологічних хворих та її профіль експресії є новим діагностичним і прогностичним біомаркером для різноманітних захворювань людини. Отже, MMP-2, які відіграють важливу роль у метастазуванні, є однією з нових терапевтичних мішеней, а маніпулювання їх експресією або функцією може бути потенційною стратегією лікування різних захворювань, включаючи рак [7, 8].

MMP (матриксини) є кальційзалежними цинковмісними ендопептидазами, які належать до більшого сімейства протеаз, відомих як надродина мецинцинів (рис.).

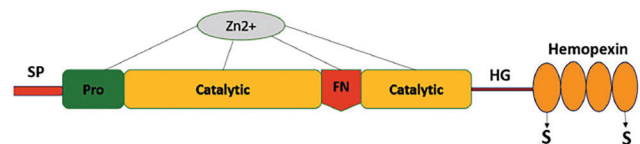


Рис. Структура MMP-2.

Fig. Structure of MMP-2.

MMP-2 містить три різні структурні компоненти: пропептид, каталітичний домен і гемопексин-подібний С-кінцевий домен, який з'єднаний з каталітичним доменом гнучкою шарнірною ділянкою. За Reddy, 2023 [7].

ММР сегментовані на різні форми, такі як колагенази (ММР-1, ММР-8, ММР-13); желатинази (ММР-2, ММР-9); стром-лізини (Strome lysins) (ММР-3, ММР-10, ММР-11); ММР мембранного типу (ММР-14, ММР-15, ММР-16, ММР-17, ММР-24, ММР-25); матрилізини (ММР-7, ММР-26); енамелізин (ММР-20); металоестаза (ММР-12); та інші (ММР-19, ММР-21, ММР-23А, ММР-23В, ММР-27, ММР-28) [16]. ММР відіграють значну роль у ремоделюванні тканин, пов'язаному з морфогенезом, ангіогенезом, відновленням тканин, цирозом, артритом і метастазами [17]. ММР блокуються специфічними ендogenous молекулами, відомими як тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМР). ТІМР – це сімейство з чотирьох інгібіторів протеази: ТІМР-1, ТІМР-2, ТІМР-3 і ТІМР-4 [7]. ТІМР – секретовані білки, які інгібують ММР шляхом утворення стехіометричних комплексів 1:1. С-кінець ТІМР взаємодіє з гемопексиноподібним доменом, який є майже у всіх ММР, тоді як N-кінець взаємодіє з іоном цинку в каталітичних доменах ММР. Дисбаланс між ММР і ТІМР часто призводить до запалення та імунної відповіді, як це спостерігається при багатьох запальних захворюваннях і раку. Таким чином, відновлення гомеостазу ММР-ТІМР має фармакологічну цінність і підтверджує необхідність розробки ефективних інгібіторів ММР [18].

Інвадоподії. Пухлинні клітини набувають інвазивних властивостей через утворення виступів на основі актину, відомих як інвадоподії, разом із секрецією ММР, які можуть руйнувати білки ЕСМ. Інвадоподії – це спеціалізовані випинання мембрани, що містять первинно розгалужене F-актинове ядро та білки-регулятори актину, індуковані фактором росту або сигналами ЕСМ. Інвадоподії утворюються в ракових клітинах із високим метастатичним потенціалом. Багато з сигнальних шляхів, що індукують інвадоподію, конвергують на ключових датчиках сигналу, таких як сімейства Rho GTP-аз, фосфоінозитид-3-кіназа (PI3K) і SRC-кіназа [9, 19]. Функціональними компонентами інвадоподій є ММР, що руйнують ЕСМ. Було показано, що для деградації ЕСМ в інвадоподіях використовуються мембранні ММР типу 1 (MT-ММР), ММР типу 2 (ММР-2) і ММР-9. ММР-2 і ММР-9 пов'язані з інвазією та метастазами, оскільки вони здатні

розкласти колаген IV типу, головний компонент базальної мембрани. Попередні роботи показали, що секреція ММР-9 опосередкована SRC та кіназою фокальної адгезії (ФАК). Крім того, було показано, що SRC, активована через фактор транскрипції TWIST1 і рецептор фактора росту тромбоцитів α (PDGFR α), опосередковує утворення інвадоподії для деградації ЕСМ і сприяння інвазії ракових клітин [5, 6, 9, 16, 19].

Матриксна металопротеїназа-2. ММР-2 (желатиназа А), є ферментом, що кодується в людини геном ММР-2, який знаходиться в локації 12.2 на хромосомі 16. ММР-2 (разом із ММР-9) і також може руйнувати колаген типу IV, найбільш поширений компонент базальної мембрани, який має важливе значення для структури тканини, структурної підтримки клітин, впливає на клітинний сигналінг і полярність [20, 21]. Деградація базальної мембрани є необхідною стадією метастатичного процесу в більшості злоякісних пухлин [38]. Наявність інвадоподій, липких структур, що виступають на ракових клітинах, тісно пов'язана з інвазією пухлинних клітин, розпадом ЕСМ і метастазами. Було продемонстровано, що ММР-2 концентрується в інвадоподіях для локального вивільнення та активації. Генетичний поліморфізм ММР-2 пов'язаний із підвищеним ризиком раку молочної залози, шлунка, стравоходу, шийки матки, колоректального раку, раку легень, голови та шиї і сечового міхура [7].

Велика кількість досліджень показує, що надмірна експресія ММР-2 важлива для ініціації та прогресування пухлини. Її рівень підвищується в різних ракових клітинах і тканинах людини, включаючи шлунок, підшлункову залозу, колоректальну кишку, стравохід, жовчний міхур, сечовий міхур, яєчники, молочну залозу, легені, меланому та інші. ММР-2, як онкоген, регулює клітинні процеси, такі як клітинна проліферація, міграція, інвазія та апоптоз за допомогою складних молекулярних механізмів. ММР-2 також пов'язана з клініко-патологічними особливостями, такими як стадія пухлини, виживання пухлини, метастази в лімфатичних вузлах і має значні клінічні наслідки. ММР-2 потенціально є молекулярним маркером для діагностики раку, прогнозування гістологічного ступеня та лімфатичних метастазів, а також вибору хірургічного лікування.

Огляди

Оскільки надмірна експресія MMP-2 часто пов'язана з поганими клінічними результатами, її можна використовувати як потенційний індикатор для прогнозування рівня виживаності хворих на рак. Інгібування MMP-2 гальмує проліферацію, міграцію та інвазію пухлини. Біохімічні властивості MMP-2 роблять її відповідним біомаркером, а також перспективною терапевтичною мішенню. Однак більшість досліджень не включали незалежні когорти для валідації, а клінічне застосування MMP-2 як біомаркера вимагає великих багатоцентрових досліджень. MMP-2, ймовірно, стане біомаркером пухлин із прогностичною та терапевтичною цінністю в найближчому майбутньому, що допоможе запобігти розвитку раку [7].

Епітеліально-мезенхімальний перехід. ЕМТ є складним процесом розвитку пухлини, за якого поляризовані епітеліальні клітини втрачають свої особливості, набуваючи якості мезенхімальних клітин: підвищену міграційну здатність, інвазивність та вищу стійкість до апоптозу [22]. Підвищена експресія MMP посилює метастазування шляхом інтенсифікації ЕМТ [23, 24]. ЕМТ також залежить від активності MMP через різні механізми. Клітини, які проходять ЕМТ, можуть виробляти більше протеїназ і сприяти клітинній інвазії та метастазам; підвищені рівні MMP, своєю чергою, посилюють процес переходу. Крім того, клітини подібні до стромальних, які утворюються під час ЕМТ, стимулюють прогресування раку через подальшу продукцію протеїназ. MMP -1, -2, -3, -7, -9, -14 і -28 є основними ферментами, які беруть участь у ЕМТ [9, 23].

Ангіогенез. MMP залучені до регуляції ангиогенезу в нормі, а також ангиогенезу, васкулогенезу та лімфангіогенезу при захворюванні на рак [24]. Ангіогенез – це утворення нових кровоносних судин або капілярів із наявної судинної мережі. У результаті ангиогенез забезпечує ракові клітини поживними речовинами, що призводить до росту пухлини [25]. Ангіогенез регулюється тонким балансом про- та антиангіогенних молекул. Порушення цього балансу та домінування проангіогенних факторів призводить до «ангіогенного перемикання», що спричиняє до проростання судин, а проліферація ендотеліальних клітин призводить до ангиогенезу. MMP діють як критичні молекули в «ангіогенному перемикачі» при

рості злоякісних клітин. Експресія MMP-9 необхідна для ангиогенного перемикання, тоді як MMP-2 активує виживання та проліферацію ендотеліальних клітин і ініціює передачу сигналів інтегрину для підтримки ангиогенезу, тим самим сприяючи росту пухлини. На додаток до посилення деградації ЕСМ, MMP опосередковують вивільнення потужних індукторів проростання кровоносних судин, включаючи фактор росту ендотелію судин, основний фактор росту фібробластів і фактор некрозу пухлини- α [9].

Запальні процеси. MMP є багатофункціональними ферментами, що беруть участь у запаленні. Як гостре, так і хронічне запалення регулюються активністю MMP. Запалення пов'язане з більшістю пухлинних тканин і зараз вважається ознакою раку, пов'язаною з генетичною нестабільністю. Численні фактори, включаючи цитокіни, фактори росту, хемокіни та ферменти, що модифікують позаклітинний матрикс, такі як MMP, сприяють здатності запалення збільшувати ризик раку. MMP контролюють запалення на поверхні клітин і навіть у ядрах. Майже в кожній тканині сімейство ферментів MMP відіграє велику роль у запальних процесах [9, 26].

Інгібітори MMP. Інгібування MMP останнім часом інтенсивно досліджувались. TIMP є природними білками, які специфічно пригнічують MMP. Селективне інгібування MMP використовувалося з антитілами та малими молекулярними компонентами на основі зв'язування зі вторинними сайтами зв'язування протеази, блокування її активного центру або запобігання активації proMMP. Деякі з цих інгібіторів пройшли клінічні випробування, тоді як інші перебувають на передовій доклінічній фазі. Гуманізовані моноклональні антитіла GS-5745 – потужний і високоселективний алостеричний інгібітор MMP-9, були розроблені для клінічних випробувань при виразковому коліті та колоректальному раку [27]. Багато поточних досліджень намагаються зрозуміти складність функції MMP при різних захворюваннях [18].

Роль MMP у розвитку пухлин. Підвищена експресія MMP2 корелює з розвинутим колоректальним раком (КРР) і характеристиками агресивної пухлини. Інгібування MMP2 пригнічує інвазивність, міграцію та проліферацію клітин КРР, одночасно сприяючи апоптозу, що

свідчить про потенціал як терапевтичної мішені [28].

Поліморфізм генів MMP-2 і MMP-9 змінює їхню функцію, впливаючи на розвиток раку. Проаналізовано зв'язок між поліморфізмами MMP-2 rs243865 (C-1306T), rs2285053 (C-735T) і MMP-9 rs3918242 (C-1562T) із сироватковими концентраціями цих ферментів у пацієнтів з уротеліальним раком верхніх шляхів. Ці результати показують, що генотипи MMP-2 rs2285053 і MMP-9 rs3918242 є вагомими маркерами ризику раку та метастазування [29].

Висока експресія MMP-2, особливо в раковій тканині, суттєво пов'язана як із низькою безрецидивною виживаністю, так і з поганою загальною виживаністю в пацієнтів із КРР. Висока експресія MMP-9, як правило, вказувала на поганий прогноз КРР, але кореляція була незначною [30].

Меланоцити шкіри поділяються лише двічі на рік і встигають накопичити генетичні мутації внаслідок агресивних факторів навколишнього середовища, таких як ультрафіолетове опромінення. У пошуках більш перспективних методів лікування значний інтерес викликають матричні металопротеїнази, такі як MMP-1, MMP-2, MMP-9 і MMP-13, які пов'язані з більш агресивними формами раку та більш ранніми метастазами. Таким чином, розробка специфічних синтетичних інгібіторів секреції або активності MMP може представляти більш перспективний і ефективний підхід до персоналізованого лікування пацієнтів із меланою [31].

Матричні металопротеїнази в карциномах щитоподібної залози

MMP-2. Експресія MMP-2 за даними імуногістохімії була значно вищою в зразках ПКЩЗ, ніж у доброякісних вузлах ЩЗ та прилеглий нормальній тканині. Результати показують, що підвищена інтенсивність фарбування MMP-2 у зразках ПКЩЗ корелювала з екстратиреоїдним розповсюдженням (extrathyroidal extension, ETE), LNM (lymph node metastasis) та віддаленими метастазами [22]. Результати дослідження експресії MMP-2 у тканині ЩЗ часто корелювали з оцінкою її рівня в периферичній крові. Концентрація MMP-2 була вищою в групі з ПКЩЗ, ніж у

групі з доброякісними вузлами ЩЗ та в здоровій контрольній групі. Експресія MMP-2 вище певного граничного значення може допомогти відрізнити ПК від доброякісної тканини ЩЗ. Передопераційне визначення MMP-2 у сироватці має помірну прогностичну цінність для LNM. Високі рівні MMP-2 у крові (>86,30 нг/мл) були пов'язані з більш значними ризиками розвитку більших пухлин (>1 см), CLNM (central lymph node metastasis), LLNM (lateral lymph node metastasis), екстратиреоїдної інвазії та стадії TNM, що прогресує. Рівні MMP-2 негативно корелювали з терміном рецидиву. Високий рівень MMP-2 у крові асоціювався з гіршим клінічним результатом [32].

Сироваткові концентрації MMP-2 і MMP-9 істотно відрізняються залежно від віку, наявності мікрокальцифікації, форми, діаметра, кількості ракових осередків та інших клініко-патологічних особливостей. Отримані дані свідчать, що рівні MMP-2 і MMP-9 у периферичній крові можуть використовуватися не лише як прогностичні маркери ПК [17], але також як критерій ефективності різних методів лікування, наприклад, хірургічного втручання або мінімально інвазивних процедур, таких як радіочастотна абляція під ультразвуковим контролем (RFA). Рівні MMP-2 і MMP-9 у сироватці крові можуть надати цінні референції для діагностики ПК перед абляцією та інформацію про ефективність процедури. У випадках ДПК рівні MMP-2 і 9 були значно нижчими після RFA, ніж до процедури. У поєднанні з відповідними факторами ризику ці серологічні індекси здатні допомогти передбачити прогноз ПК до і після абляції чи хірургічного втручання та можуть мати значні наслідки для планування лікування ПКЩЗ [17].

За нашими даними, рівень MMP-2 у ПК із метастазами значно, у понад 6 разів, перевищував концентрацію ферменту в тканинах зоба, фолікулярної аденоми та ПК без метастазів. Найважливіше, що в плазмі крові рівень MMP-2 у хворих ПК із метастазами був більш як у 5 разів вищим, ніж у здорових осіб і значно вищим порівняно з пацієнтами з ПК без метастазів – $4,95 \pm 1,83$ проти $1,78 \pm 0,44$ нг/мл. Отже, концентрацію MMP-2 у плазмі крові можна враховувати для прогнозу метастазування та вибору подальшої стратегії лікування.

Огляди

Дослідження підтвердили цінність ММР-2, як діагностичного маркера раку ЩЗ. Концентрація ММР-2 у сироватці крові хворих на ПК більша, ніж у здорових людей, а її рівень може знижуватись після операції. Крім того, це також має значний вплив на прогностичну оцінку та лікування. Припускають, що ММР-9, ТІМР-1 і ТІМР-2 здійснюють аналогічні ефекти, а дисбаланс між вмістом ММР і ТІМР спричиняє прогресування пухлини [33].

Експресія ММР-2 була значно вищою в зразках ПК, порівняно з доброякісними вузлами ЩЗ та нормальною тканиною [34]. Підвищена інтенсивність експресії ММР-2 у зразках ПК корелювала з екстратиреоїдним розповсюдженням (extrathyroidal extension, ETE), LNM та віддаленими метастазами. Кількість ММР-2 у тканині ЩЗ часто корелює з її рівнем у крові. Концентрація ММР-2 була вищою в пацієнтів із ПК, ніж у групі з доброякісними вузлами ЩЗ та в контрольній групі. Передопераційне визначення ММР-2 у сироватці має прогностичну цінність щодо МЛВ. Високі рівні ММР-2 у крові (>86,30 нг/мл) були пов'язані з ризиками розвитку більших пухлин (>1 см), центральних і латеральних МЛВ, ETE та стадії TNM, що прогресує. Рівні ММР-2 негативно корелювали з терміном рецидиву. Висока концентрація ММР-2 у крові асоціювалася з гіршими клінічними наслідками. Рівні ММР-2 і ММР-9 у крові можуть використовуватися не лише як прогностичні маркери ДРЩЗ [34], але й як критерій ефективності різних методів лікування. Ці серологічні індекси допомагають передбачити прогноз ПК до та після лікування і можуть мати значні наслідки для планування процедур [5, 6, 34].

Матриксна металопротеїназа-9. ММР-9, один із найбільш досліджених і вивчених біомаркерів сімейства ММР. Це цинкзалежний протеолітичний металофермент, основною функцією якого є деградація ЕСМ. Доведено, що експресія ММР-9 підвищується при багатьох патологічних станах, включаючи карциному ЩЗ. Є дані щодо надекспресії ММР-9 у зразках, отриманих від пацієнтів із ПК, порівняно з доброякісними вузлами ЩЗ або нормальною тканиною [35-37]. ММР беруть участь у стимуляції ангиогенезу. Це має важливе значення для росту та прогресування пухлини, тому експресія ММР-9 значно вища серед пацієнтів із ПК із більшим розміром пухлини,

особливо при пухлинах >2 см. ММР-9 вважається залежним предиктором статусу захворювання та DFS (disease-free survival) і корелює з прогнозом ПКЩЗ [35]. Вища інтенсивність експресії ММР-9 спостерігається в пацієнтів із LNM (центральними або латеральними) [35, 38]. Інші дослідження не виявили суттєвої кореляції між ММР-9 і LNM, хоча більшість робіт виявили позитивну кореляцію між експресією ММР-9 та стадією пухлини, що прогресує [22, 35].

ММР-9 можна було виявити не тільки у тканинах ЩЗ, а й у периферичній крові у пацієнтів із нормальною залозою, доброякісними патологіями та раком ЩЗ. Дані дослідження периферичної крові відповідають даним тканини ЩЗ. Рівні ММР-9 у периферичній крові пацієнтів із ПК значно вищі, ніж у пацієнтів із доброякісним захворюванням ЩЗ [39-41]. Не виявлено відмінностей між пацієнтами з доброякісним захворюванням ЩЗ та здоровими особами. Було помічено, що рівні ММР-9 у периферичній крові до та після операції суттєво не змінювалися при доброякісних ураженнях, тоді як у пацієнтів з ПК післяопераційні рівні ММР-9 були значно нижчими, ніж до операції. У диференційованих карциномах із вищою стадією TNM, діаметром пухлини ≥ 1 см, екстратиреоїдним розширенням або наявними LNM та віддаленими метастазами рівні ММР-9 у сироватці крові були значно вищими, ніж у пухлинах із ранньою стадією TNM та меншим діаметром [39-41].

ММР-9 має вищий рівень у тканинах злоякісних або метастатичних пухлин ЩЗ, ніж у нормальних або доброякісних тканинах, і діє як додатковий маркер для розрізнення стадій пухлини через її тісні кореляції з клінічними ознаками, такими як метастази в лімфатичних вузлах, стадія TNM, розмір пухлини тощо. Інгібітори ММР-9 пригнічують її експресію та блокують прогресування захворювань, а також допомагають у лікуванні пухлин ЩЗ шляхом пригнічення проліферації, інвазії, міграції, метастазування, життєздатності, адгезії, рухливості, ЕМТ та інших процесів при раку ЩЗ. Відкриття та розробка інгібіторів ММР-9 забезпечує великі терапевтичні ефекти та перспективну клінічну цінність при різних типах раку ЩЗ [42]. Експресія ММР-9 посилена в карциномах ЩЗ. Є дані щодо надекспресії ММР-9 у зразках,

отриманих від пацієнтів із ПК, порівняно з доброякісними утвореннями ЩЗ і нормальною тканиною. ММР беруть участь у стимуляції ангиогенезу, що важливо для росту та прогресування пухлини [43], тому експресія ММР-9 значно вища серед пацієнтів із ПК із більшим розміром пухлини, особливо при пухлинах >2 см. ММР-9 вважається залежним предиктором статусу захворювання і корелює з прогнозом ПК [5, 6, 22, 43].

У ДРЩЗ із вищою стадією TNM, діаметром пухлини ≥ 1 см, ЕТЕ або наявними лімфатичними метастазами та віддаленими метастазами, рівні ММР-9 у сироватці крові були значно вищими, ніж у пухлинах із ранньою стадією TNM та меншим діаметром [44].

Перебудова та деградація ЕСМ є ключовими подіями в процесі метастазування. Родина цинкзалежних протеаз контролює цей процес і сприяє перенесенню пухлин на віддалені органи. ММР відіграють важливу роль в ЕМТ, ангиогенезі та запальних процесах і впливають на прогресування багатьох видів раку. ММР є важливими біомаркерами метастазування.

Висновок

Отже, матриксні металопротеїнази беруть активну участь у процесі епітеліально-мезенхімального переходу, дисемінації пухлинних клітин та ангиогенезі, що сприяє розвитку пухлини та метастазуванню. Визначення цих протеаз у пухлинах і крові має важливе діагностичне та прогностичне значення щодо планування терапевтичних підходів та хірургічного втручання. Матриксна металопротеїназа-2 може бути одним із перспективних маркерів метастатичного процесу в карциномах щитоподібної залози.

Список використаної літератури

- 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.
- Welch DR, Hurst DR. Defining the hallmarks of metastasis. *Cancer Res*. 2019 Jun 15;79(12):3011-27. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-19-0458.
- 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.
- Varun BR, Ramani P, Arya I, Palani J, Joseph AP. Epithelial-mesenchymal transition in cancer stem cells: therapeutic implications. *J Oral Maxillofac Pathol* 2023 Apr-Jun;27(2):359-63. doi: 10.4103/jomfp.jomfp_308_22.
- 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.
- 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.
- 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.
- Gerstberger S, Jiang Q, Ganesh K. Metastasis. *Cell*. 2023 Apr 13;186(8):1564-79. doi: 10.1016/j.cell.2023.03.003.
- 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.
- Гуда ББ, Пушкар'єв ВВ, Журавель ОВ, Коваленко АЄ, Пушкар'єв ВМ, Зурнаджи 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.
- 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.
- Тронько МД, Гуда ББ, Пушкар'єв ВМ, Ковзун ОІ, Терехова ГН, Пушкар'єв ВВ. Рак щитоподібної залози. Етіопатогенез, діагностика та лікування. *Біла Церква: Час Змін Інформ*; 2023. 776 с. (Tronko MD, Guda BB, Pushkarev VM, Kovzun OI, Terekhova GN, Pushkarev VV. Thyroid cancer. Etiopathogenesis, diagnostics and treatment. *Bila Tserkva: Chas Zmin Inform*; 2023. 776 p. Ukrainian).
- Garifulin OM, Filonenko VV, Bdzholo AV, Pushkarev VV, Zinich PP, Pushkarev VM, et al. Expression of ribosomal protein S6 kinase (S6K1) isoforms in different types of papillary thyroid carcinoma. *Cytol Genet*. 2023;57(4):305-11. doi: 10.3103/S0095452723040059.
- Зінич ПП, Пушкар'єв ВМ, Левчук НІ, Тронько МД. ZEB1, як маркер метастазування у карциномах щитоподібної залози. Огляд літератури та власних даних. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2024;20(7):517-28. (Zinych PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, Tronko MD. ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: review of literature and own data. *International Journal of Endocrinology*. 2024;20(7):517-28. Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451.
- 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.
- Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2016;31(sup1):177-83. doi: 10.3109/14756366.2016.1161620.

Огляди

17. Cabral-Pacheco GA, Garza-Veloz I, Castruita-De la Rosa C, Ramirez-Acuña JM, Perez-Romero BA, Guerrero-Rodriguez JF, et al. The roles of matrix metalloproteinases and their inhibitors in human diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Dec 20;21(24):9739. doi: 10.3390/ijms21249739.
18. Das N, Benko C, Gill SE, Dufour A. The pharmacological TAILS of matrix metalloproteinases and their inhibitors. *Pharmaceuticals (Basel).* 2020 Dec 31;14(1):31. doi: 10.3390/ph14010031.
19. 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.
20. Wolosowicz M, Prokopiuk S, Kaminski TW. The complex role of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) in health and disease. *Int J Mol Sci.* 2024 Dec 21;25(24):13691. doi: 10.3390/ijms252413691.
21. MedlinePlus. MMP2 gene: matrix metalloproteinase 2 [Accessed 27th January 2023]. Available from: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/mmp2/>
22. 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.
23. Pang L, Li Q, Li S, He J, Cao W, Lan J, et al. Membrane type 1-matrix metalloproteinase induces epithelial-to-mesenchymal transition in esophageal squamous cell carcinoma: observations from clinical and *in vitro* analyses. *Sci Rep.* 2016 Feb 26;6: 22179. doi:10.1038/srep22179.
24. Quintero-Fabián S, Arreola R, Becerril-Villanueva E, Torres-Romero JC, Arana-Argáez V, Lara-Riegos J, et al. Role of matrix metalloproteinases in angiogenesis and cancer. *Front Oncol.* 2019 Dec 6;9:1370. doi: 10.3389/fonc.2019.01370.
25. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci.* 2020 May;77(9):1745-70. doi:10.1007/s00018-019-03351-7.
26. Fingleton B. Matrix metalloproteinases as regulators of inflammatory processes. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2017 Nov;1864(11 Pt A):2036-42. doi:10.1016/j.bbamer.2017.05.010.
27. Fields GB. The rebirth of matrix metalloproteinase inhibitors: moving beyond the dogma. *Cells.* 2019 Aug 27;8(9):984. doi:10.3390/cells8090984.
28. Ibraheem Q. The role of matrix metalloproteinase-2 (MMP2) in colorectal cancer progression: correlation with clinicopathological features and impact on cellular processes. *Cureus.* 2024 Jun 8;16(6):e61941. doi: 10.7759/cureus.61941.
29. Wang BR, Ma HH, Chang CH, Liao CH, Chang WS, Mong MC, et al. Contribution of matrix metalloproteinase-2 and matrix metalloproteinase-9 to upper tract urothelial cancer risk in Taiwan. *Life (Basel).* 2024 Jun 26;14(7):801. doi: 10.3390/life14070801.
30. Wang Y, Wei Y, Huang J, Li X, You D, Wang L, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase-2 protein and matrix metalloproteinase-9 protein in colorectal cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2024 Aug 29;24(1):1065. doi: 10.1186/s12885-024-12775-9.
31. Lazar AM, Costea DO, Popp CG, Mastalier B. Skin malignant melanoma and matrix metalloproteinases: promising links to efficient therapies. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 17;25(14):7804. doi: 10.3390/ijms25147804.
32. Shi Y, Su C, Hu H, Yan H, Li W, Chen G, et al. Serum MMP-2 as a potential predictive marker for papillary thyroid carcinoma. *PLoS One.* 2018 Jun 27;13(6):e0198896. doi: 10.1371/journal.pone.0198896.
33. 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.
34. 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.
35. Liu X, Su C, Xu J, Zhou D, Yan H, Li W, et al. Immunohistochemical analysis of matrix metalloproteinase-9 predicts papillary thyroid carcinoma prognosis. *Oncol Lett.* 2019 Feb;17(2):2308-16. doi: 10.3892/ol.2018.9850.
36. Li Y, He J, Wang F, Wang X, Yang F, Zhao C, et al. Role of MMP-9 in epithelial-mesenchymal transition of thyroid cancer. *World J Surg Oncol.* 2020 Jul 22;18(1):181. doi: 10.1186/s12957-020-01958-w.
37. Zarkesh M, Zadeh-Vakili A, Akbarzadeh M, Fanaei SA, Hedayati M, Azizi F. The role of matrix metalloproteinase-9 as a prognostic biomarker in papillary thyroid cancer. *BMC Cancer.* 2018 Dec 3;18(1):1199. doi: 10.1186/s12885-018-5112-0.
38. Bumber B, Marjanovic Kavanagh M, Jakovcevic A, Sincic N, Prstacic R, Prgomet D. Role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of cervical metastases in papillary thyroid cancer. *Clin Otolaryngol.* 2020 Jan;45(1):55-62. doi: 10.1111/coa.13466.
39. 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.
40. Xu D, Su C, Guo L, Yan H, Wang S, Yuan C, et al. Predictive significance of serum MMP-9 in papillary thyroid carcinoma. *Open Life Sci.* 2019 Jul 10;14:75-287. doi: 10.1515/biol-2019-0031.
41. Bayadsi H, Barghout G, Gustafsson M, Sund M, Hennings J. The expression of stromal biomarkers in small papillary thyroid carcinomas. *World J Surg Oncol.* 2022 Oct 14;20(1):340. doi: 10.1186/s12957-022-02805-w.
42. Li Z, Wei J, Chen B, Wang Y, Yang S, Wu K, et al. The role of MMP-9 and MMP-9 inhibition in different types of thyroid carcinoma. *Molecules.* 2023 Apr 25;28(9):3705. doi: 10.3390/molecules28093705.
43. Šelemetjev S, Doric I, Paunovic I, Tatic S, Cvejic D. Coexpressed high levels of VEGF-C and active MMP-9 are associated with lymphatic spreading and local invasiveness of papillary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2016 Nov 1;146(5):594-602. doi: 10.1093/ajcp/aqw184.
44. 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.

Список скорочень

- ДРЦЗ** – диференційований рак щитоподібної залози
КРР – колоректальний рак
ПКЦЗ – папілярна карцинома щитоподібної залози
ЩЗ – щитоподібна залоза
ЕСМ – extracellular matrix, позаклітинний матрикс
ЕМТ – epithelial-mesenchymal transition, епітеліально-мезенхімальний перехід
ФАК – focal adhesion kinase, кіназа фокальної адгезії
LNM – lymph node metastasis, метастази у лімфатичні вузли
MMPs – matrix metalloproteinases, матриксні металопро-теїнази
Mts – metastases, метастази
PDGFR α – platelet derived growth factor receptor α , ре-цептор фактора росту тромбоцитів α
РІЗК – phosphatidylinositol 3-kinase, фосфатдилінозитол-3-кіназа
TIMPs – tissue inhibitors of metalloproteases, тканинні ін-гібітори металопротеїнази

Metastasis processes in thyroid carcinomas. Participation of matrix metalloproteinases (review of literature and own data)

N.Ya. Kobrynska, V.M. Pushkarev, N.I. Levchuk, I.R. Yanchiy, I.I. Komisarenko, O.I. Kovzun, M.D. Tronko
 State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»

Abstract. Most cancer-related deaths occur due to the formation of metastases. In the case of papillary thyroid carcinoma (PTC), me-

tastases are not formed so often, but relapses of the disease are observed with their appearance in the lymph nodes, lungs, and bones. Of particular danger are radioiodine-resistant metastases, which are the main cause of deaths. Therefore, the study of metastatic markers is important at the pre- and postoperative stages of patient treatment in order to assess the probability of metastases in the near and distant future. Metastasis occurs through a cascade of events involving seven different steps: cell detachment from the primary site, cell intravasation into vascular or lymphatic channels; cell survival in the circulatory system, adhesion in blood vessels, cell extravasation into new loci, colony establishment at a new location, and formation of tumor-specific blood vessels and angiogenesis. Stages 1 and 7 are associated with the functioning of matrix metalloproteinases (MMPs), which are capable of destroying components of the extracellular matrix (ECM). During pathological conditions including arthritis, tumor invasion, metastasis, and autoimmune disorders, MMPs play a critical role in excessive ECM degradation. MMP dysregulation in different types of cancer plays a dual role in tumor growth and metastasis processes. Studies suggest the therapeutic potential for targeting MMPs in invasive cancer-related processes. MMP-2 expression correlates with clinical characteristics of cancer patients and its expression profile is a novel diagnostic and prognostic biomarker for various human diseases. MMP-2, which plays an important role in metastasis, is one of the emerging therapeutic targets, and manipulation of its expression or function may be a potential treatment strategy for various diseases, including thyroid cancer. MMPs are actively involved in the process of epithelial-mesenchymal transition (EMT), tumor cell dissemination, and angiogenesis, which contributes to the development of PTC and metastasis.

Keywords: thyroid carcinomas, metastasis, matrix metalloproteinases.

Для цитування: Кобринська НЯ, Пушкарьов ВМ, Левчук НІ, Янчій ІР, Комісаренко ІІ, Ковзун ОІ., Тронько МД. Процеси метастазування при карциномах щитоподібної залози. Участь матриксних металопротеїназ (огляд літератури та власних даних). *Ендокринологія*. 2025;30(3):243-251. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.243.

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, лікар хірург-ендокринолог, 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 проблем ендокринології, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Янчій Іван Романович, канд. мед. наук, старш. наук. співроб. відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0003-0600-5833; Комісаренко Ігор Ігорович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукових питань,

ORCID: 0000-0002-6906-6636; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, директор Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981.

Особистий внесок: Кобринська Н.Я., Комісаренко І.І., Янчій І.Р. – збір зразків пухлинної тканини; Кобринська Н.Я., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І. – проведення експериментів; аналіз даних та літературних джерел, написання тексту; Ковзун О.І., Тронько М.Д. – консультації та редагування статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України згідно з планом науково-дослідної роботи 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 15.05.2025 р.; перероблена 16.07.2025 р.; прийнята до друку 05.09.2025 р.; надрукована 30.09.2025 р.

For citation: Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Yanchiy IR, Komisarenko II, Kovzun OI, Tronko MD. Metastasis processes in thyroid carcinomas. Participation of matrix metalloproteinases (review of literature and own data). *Endokrynologia*. 2025;30(3):243-251. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.243.

Correspondence address: Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, pushkarev.vt@gmail.com. State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», 69, Vyshgorodska st., Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Kobrynska Nataliya Yaremivna, Cand. Sci. (Medicine), Head of the consulting polyclinic department, surgeon-endocrinologist, ORCID: 0000-0001-8698-9793; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. of 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; Yanchiy Ivan Romanovych, FD, Senior Resercher of the Department of Surgery Endocrin Glands, ORCID: 0000-0003-0600-5833; Komisarenko Ihor Ihorovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-1808-667X; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. of Sci. (Biology), Prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. of 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., Yanchiy I.R. – collection of tumor tissues; Kobrynska N.Ya., Pushkarev V.M., Levchuk N.I. – conducting experiments; data and of literary sources analysis, writing the text; Kovzun O.I., Tronko M.D. – consultation and editing of the article.

Funding: the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the 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 May 15, 2025; revised July 16, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.

Зонулін як можливий ранній індикатор метаболических розладів у дітей та підлітків

О.В. Большова,
Т.М. Маліновська,
Д.А. Кваченюк,
І.В. Лукашук

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

Резюме. У багатьох країнах спостерігається тенденція до зростання кількості пацієнтів, зокрема дітей і підлітків, із метаболічними розладами, такими як інсулінорезистентність (ІР), метаболічний синдром, ожиріння, порушення толерантності до глюкози, цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), які призводять до важких наслідків для здоров'я людини. Значна кількість досліджень свідчить про те, що кишкова мікробіота суттєво впливає на розвиток метаболічних порушень (МП), а перспективним біологічним неінвазивним біомаркером підвищеної кишкової проникності вважають зонулін людини – єдиного відомого фізіологічного модулятора, який збільшує проникність кишківника шляхом взаємодії з рецептором клітин ссавців із подальшою активацією внутрішньоклітинної сигналізації, що призводить до руйнування міжклітинних щільних контактів. Цей огляд зосереджений на дослідженнях, які вказують на те, що зонулін є головним регулятором кишкової проникності, пов'язаним із розвитком хронічних метаболічних захворювань у дитячому та підлітковому віці. Зонулін може відігравати роль не лише як маркер порушення кишкової проникності, але й як можливий показник ранніх МП у дітей та підлітків із надмірною масою тіла (МТ)/ожирінням, допомагає виявляти дітей та підлітків із ризиком МП навіть на ранній стадії та впроваджувати цілеспрямовані та своєчасні профілактичні засоби. **Мета.** Провести аналіз літературних даних щодо визначення ролі зонуліну як раннього маркера МП у дітей та підлітків. **Матеріал і методи.** Проведено комплексний огляд літератури, використовуючи відповідні ключові слова в пошукових системах PubMed, Scopus і Google Scholar. За ключовими словами «зонулін», «метаболічні розлади», «інсулінорезистентність»; «ожиріння», «цукровий діабет 2-го типу» «кишкова проникність», «діти та підлітки» для поглибленого аналізу було відібрано 61 літературне джерело. **Висновки.** Літературні дані свідчать, що кишкова мікробіота суттєво впливає на розвиток МП, а важливим фактором, що бере участь у регуляції проникності кишкового бар'єра, є зонулін – ендогенний білок, який модулює міжклітинні щільні контакти в епітелії тонкого кишківника. Підвищення рівня зонуліну може слугувати раннім діагностичним маркером МП у дитячому та підлітковому віці. Згідно з результатами досліджень, підвищені рівні зонуліну асоціюються з надмірною МТ/ожирінням, ІР, ЦД2 та іншими МП як у дорослих, так і в дітей. Подальші дослідження необхідні для поглибленого розуміння патофізіологічної ролі зонуліну, а також для розробки ефективних методів профілактики та лікування МП.

Ключові слова: кишкова проникність, зонулін, метаболічні розлади, інсулінорезистентність, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, діти та підлітки.

Метаболічні розлади становлять актуальну медико-соціальну проблему в багатьох країнах світу через різке зростання їхньої поширеності, зокрема і серед педіатричної популяції, а також через серйозні наслідки для здоров'я людини.

Значна кількість досліджень свідчить про те, що кишкова мікробіота впливає на розвиток ІР, ЦД2, ожиріння тощо. Певні класи метаболітів, що походять від мікробіоти, можуть бути потенційними біомаркерами для ранньої діагностики та прогнозу, а також перспективними мішенями для розробки нових терапевтичних засобів для метаболічних розладів [1, 2].

ІР визначається як знижена чутливість тканин до інсуліну. Попри нормальну або підвищену концентрацію інсуліну, відбувається зниження поглинання глюкози тканинами. В етіології ІР відіграють важливу роль як генетичні, так і зовнішні фактори. Механізми розвитку ІР досі вивчені недостатньо. Серед можливих причин розглядаються генетичні аномалії білків інсулінового сигнального шляху, порушення харчування плода, збільшення вісцерального жиру [3]. Підвищене споживання калорій та низька фізична активність поступово призводять до накопичення жирової тканини.

ІР чітко асоціюється з ожирінням [4]. За результатами епідеміологічних досліджень встановлено, що серед факторів, які впливають на виникнення ІР та прогресування ЦД2, головним вважається ожиріння [5].

Наслідками ІР у дітей є підвищений ризик розвитку ЦД2, МС, атерогенної дисліпідемії, артеріальної гіпертензії, що призводить до підвищеного серцево-судинного ризику. Також можуть розвинути ранній атеросклероз, неалкогольний стеатогепатит, синдром апное, синдром полікістозних яєчників – залежно від генетичного фону людини, у якої розвивається ІР. ІР може фізіологічно виникати в період статевого дозрівання, але за умов надлишкової МТ/ожиріння вона набуває патологічного характеру, сприяючи розвитку гіперглікемії, ЦД2, артеріальної гіпертензії та синдрому полікістозних яєчників у дівчаток. Підвищений ризик розвитку МС і ЦД2, спостерігається в дітей, народжених із малою вагою для гестаційного віку [6, 7].

У розвинених країнах спостерігається тенденція до зростання кількості пацієнтів з ІР, на сьогодні ІР вважається ключовим сполучним

фактором для таких станів як порушення толерантності до глюкози, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, ожиріння та серцево-судинні захворювання.

Як один з основних чинників МП на сьогодні розглядається підвищена кишкова проникність. Якісні та кількісні зміни в раціоні дітей та підлітків з ожирінням, а саме вживання їжі, багатої на жири та легкозасвоювані вуглеводи, зниження споживання клітковини тощо, суттєво впливають на біоценоз кишківника та призводять до змін у складі кишкової мікробіоти. Збільшення кількості *Firmicutes* та *Actinobacteria* та зменшення кількості *Bacteroidetes* порушує проникність кишківника, що збільшує абсорбцію ліпополісахаридів і продуктів їхнього метаболізму, таких як коротколанцюгові жирні кислоти, у системний кровообіг, зрештою визначаючи запальний статус (ендотоксемію), який призводить до порушення регуляції метаболізму. Ініціація активації Toll-подібних рецепторів (TLR 4 та 2) та рецептора ліпополісахаридів CD14 призводить до порушення інсулінової сигналізації зі зниженням фосфорилування інсулінового рецептора, субстрату інсулінового рецептора (IRS) та протеїнкінази B, а також посиленню інгібіторного фосфорилування серину IRS-1. Порушення пропорції бактеріальних типів впливають на біохімічні процеси в організмі людини, збільшуючи звільнення енергії та її депо в жировій тканині [8].

Регуляція поглинання енергії з кишківника шляхом перетравлення деяких поширених полісахаридів у раціоні, виробництво або активація сигнальних молекул, що беруть участь у метаболізмі хазяїна, модифікація проникності кишківника, вивільнення кишкових гормонів та запалення є одними з механізмів, за допомогою яких кишкова мікробіота може впливати на кардіометаболічний фенотип хазяїна.

Існують кількісні та якісні відмінності в кишковій мікробіоті між худими та огрядними людьми, а також між людьми з цукровим діабетом (ЦД) та людьми без ЦД [9]. Зв'язок між зміненою проникністю кишківника і порушеним метаболізмом глюкози був описаний Vangipurapu J. та співав. (2020), які виявили зв'язок між декількома мікробними метаболітами, пов'язаними з мікробіотою кишківника, що надходять у кровообіг через витоки в

Огляди

кишковому бар'єрі, із підвищеним ризиком виникнення ЦД2 [10].

Дослідження, проведені під час розробки вакцини проти холерного вібриона групою вчених, призвели до відкриття *Zonula occludens toxin* (ZOT) – ентеротоксину, здатного зворотно відкривати внутрішньоклітинні щільні контакти [11]. Враховуючи складність внутрішньоклітинної сигналізації, активованої ZOT, що призводить до модуляції щільних контактів, було висунуто гіпотезу, що токсин може імітувати ендogenousний білок, здатний регулювати епітеліальні щільні контакти. Поєднання експериментів із камерою Уссінга та антитіл проти ZOT призвело до ідентифікації людського аналога ZOT – білка масою ~47 кДа, який отримав назву зонулін [12, 13].

ZOT виробляється *V. cholerae*, локалізується в зовнішній мембрані бактерій *V. cholerae* з подальшим розщепленням та секрецією карбокси-кінцевого фрагмента в кишковому середовищі хазяїна [14]. Активність ZOT є термолабільною, чутливою до перетравлення протеазами. Зонулін людини, виявлений як аналог токсину ZOT, секретується переважно печінкою, ентероцитами та кількома іншими тканинами, циркулює в крові та зв'язується з рецепторами на ентероцитах *ileum* та *jejunum* [15, 16]. Зв'язування з цими рецепторами призводить до оборотної модуляції міжклітинних щільних контактів і, таким чином, до збільшення парацелюлярної проникності тонкого кишківника [17]. Секреція зонуліну індукується наявністю патогенних мікроорганізмів або глютену. Активація секреції зонуліну може бути захисним механізмом, який «вимиває» мікроорганізми, сприяючи вродженій імунній відповіді господаря проти змін в екосистемі мікробіома (зростання бактерій у тонкому кишківнику та/або дисбактеріоз) [18].

Вважають, що зонулін, ймовірно, відіграє ключову роль у регуляції щільних контактів під час процесів розвитку, фізіологічних та патологічних процесів, включаючи морфогенез тканин, переміщення рідини, макромолекул та лейкоцитів між просвітом кишківника та інтерстицієм, а також у запальних/автоімунних розладах. Цей токсин може імітувати ефект функціонально та імунологічно пов'язаного ендogenousного модулятора кишкових щільних контактів [19]. Підвищена концентрація зонуліну

призводить до дезінтеграції щільних контактів, збільшуючи проникність кишкової стінки та сприяючи транслокації бактеріальних антигенів у системний кровообіг. Це, своєю чергою, може ініціювати системне запалення, яке розглядається як один із ключових механізмів розвитку ІР, ожиріння та МС [17].

Сьогодні аналіз на рівень зонуліну в сироватці крові є надійним та простим у виконанні способом відображення дисфункції кишкового бар'єра, оскільки зонулін визнаний єдиним вимірюваним білком крові, який оборотно регулює проникність кишківника шляхом модуляції міжклітинних щільних контактів [12]. Оцінка рівня зонуліну в сироватці або калі розглядається як перспективний неінвазивний біомаркер порушення цілісності кишкового бар'єра. Згідно з результатами досліджень, підвищені рівні зонуліну асоціюються з надмірною МТ, ожирінням, ІР, ЦД2 та іншими МП як у дорослих, так і в дітей [20-22].

Роль зонуліну була продемонстрована в патофізіології та порушенні кишкового бар'єра при хворобі Крона та ЦД 1-го типу, тоді як при багатьох інших автоімунних (целиакія, розсіяний склероз, запальні захворювання кишківника), метаболічних (ожиріння, ІР, ЦД2, синдром полікістозних яєчників) та деяких інших захворюваннях, було показано лише підвищення концентрації зонуліну, а механізм цього не описано. Дані про зонулін у дитячому віці надзвичайно обмежені. Зв'язок між зонуліном та ІР залишається до кінця нез'ясованим, однак нещодавні дані вказують на потенційну роль зонуліну в розвитку ожиріння та ІР. Zak-Golab A. та співавт. (2013), Ohlsson B. та співавт. (2017) показали позитивну кореляцію підвищеної концентрації зонуліну в крові з індексом маси тіла (ІМТ), рівнем глюкози, дисліпідемією, систолічним артеріальним тиском [23, 24]. Однак, Zak-Golab A. et al. (2013) не спостерігали зв'язку між рівнем зонуліну та ІР, що автори пояснили значно нижчим відсотком осіб з ІР у досліджуваній групі.

Zak-Golab A. et al. (2013) встановили позитивний зв'язок між рівнями зонуліну в крові та рецептором-1 розчинного фактора некрозу пухлини (sTNFR1) – рівень зонуліну в плазмі був вищим у підгрупах із концентрацією sTNFR1 вище 1510 пг/мл (медіанне значення) [23]. Оскільки sTNFR1 є чутливим маркером

низького ступеня запалення в людей з ожирінням [25] це підтверджує, що сироватковий зонулін, кодований геном гаптоглобіну 2, є маркером запалення, як і його попередник, гаптоглобін (Hr) – білок гострофазової відповіді печінки [26]; експресія Hr у гепатоцитах підвищується низкою прозапальних цитокінів, включаючи IL-1, IL-6 та TNF- α [27,28]. Наявність пропорційного зв'язку між рівнями Hr та зонуліну в крові може свідчити про різну та, можливо, органоспецифічну секрецію цих білків. Chiellini S. et al. (2004) встановили, що експресія Hr підвищена в білій жировій тканині в гризунів з ожирінням залежно від шляху TNF- α [29]. Низка досліджень свідчать про те, що рівень Hr у крові пропорційний ІМТ та компонентам МС [29-31]. Встановлена позитивна кореляція між ІМТ та рівнем зонуліну свідчать про те, що зонулін – продукт різного сплайсингу екзонів гена Hr2 [25] та є новим потенційним маркером системного мікрозапалення, пов'язаного з ожирінням, і є більш чутливим, ніж Hr [29, 32, 33]. Вважають, що зонулін при ожирінні є причиною запалення слизової оболонки кишківника. Після IL-1, IL-6 та TNF- α вторинним фактором, що стимулює експресію мРНК Hr в жировій тканині до рівнів, порівняних із рівнями в печінці, є ліпополіпротеїни [28].

Експериментальні дослідження показали тісний зв'язок між проникністю кишківника та ожирінням [34]. Існує гіпотеза, що інтенсивний ріст кишкової мікробіоти (дисбактеріоз кишківника) є наслідком споживання їжі з високим вмістом жирів і низьким вмістом клітковини та є пусковим механізмом для посиленого синтезу зонуліну кишковим епітелієм.

Секреція зонуліну залежить від MyD88 (канонічний адаптер для шляхів запальної сигналізації, що пов'язує родину рецепторів IL-1 (IL-1R) або TLR з кіназами родини IL-1R-асоційованих кіназ через гомотипову білок-білкову взаємодію), призводить до збільшення проникності кишківника внаслідок розщеплення *zonula occludens-1* з комплексу щільного з'єднання [35]. Така підвищена проникність кишківника може сприяти транслокації бактерій, а також сприяти хронічному запаленню кишківника з подальшим системним запаленням. Хронічне системне запалення низького ступеня, яке характеризує ожиріння, є важливим фактором, що сприяє дисфункції

кишкового бар'єра, і, своєю чергою, може підвищувати експресію зонуліну [18, 36-37]. Системне мікрозапалення, пов'язане з кишковою мікробіотою, у людей з ожирінням відображається рівнем зонуліну в крові, потенційного маркера інтерстиціальної проникності. Підвищена проникність кишківника в людей з ожирінням може бути наслідком тривалих неправильних харчових звичок.

У дорослих осіб з ожирінням було зареєстровано вищі рівні зонуліну в сироватці крові порівняно зі здоровими людьми контрольної групи [23, 24]. Moreno-Navarrete J. та співав. (2012) вперше дослідили підвищений рівень зонуліну в крові в дорослих пацієнтів із порушеною толерантністю до глюкози та ІР, пов'язаною з ожирінням; вважають, що зв'язок між чутливістю до інсуліну та рівнем зонуліну в крові може бути опосередкований через пов'язане з ожирінням підвищення рівня IL-6 у крові [20]. D. Zhang et al. (2014) виявили значно вищі рівні зонуліну в сироватці крові в пацієнтів китайської популяції з ЦД2, ніж в осіб із порушеною або нормальною толерантністю до глюкози. Рівні зонуліну були пов'язані з дисліпідемією, запаленням та ІР, що вказує на потенційну роль зонуліну в патофізіології ЦД2 [38].

Лише кілька досліджень вивчали зв'язок між зонуліном та ожирінням у дитячому віці. Потенційна роль зонуліну в етіопатогенезі ожиріння та пов'язаних із ним порушень була досліджена Küme T. et al. (2017). Був виявлений зв'язок між рівнем зонуліну в крові (як маркера кишкової проникності) та ІР і лептином (як маркерами МП, пов'язаних з ожирінням) у 43 дітей (середній вік $11,1 \pm 3,1$ року). Встановлено, що в дітей з ожирінням спостерігався значно вищий рівень інсуліну, тригліцеридів, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності, зонуліну та лептину, ніж у здорових дітей, тоді як рівні глюкози не відрізнялися. Однак, не було встановлено статистично значущих відмінностей у рівнях зонуліну в дітей з ожирінням і ІР та без неї, рівні зонуліну негативно корелювали з холестерину ліпопротеїдів високої щільності та позитивно корелювали з рівнем лептину після корекції на вік та ІМТ [39]. Водночас, у педіатричній популяції Ji Hee Kim та співав. (2018) підтвердили позитивний зв'язок між

Огляди

концентрацією зонуліну та ІМТ, рівнем інсуліну натщесерце та НОМА-ІR [40].

Нещодавні дослідження Giorgia Pepe et al. (2024) підтверджують вплив ІР на рівень зонуліну в сироватці крові, встановивши тісний зв'язок між рівнем зонуліну в сироватці крові (як натщесерце, так і на тлі проведення орального глюкозо-толерантного тесту з SDS ІМТ та біохімічними маркерами ІР, чутливістю до інсуліну, функцією β -клітин та кардіометаболічним ризиком у 104 дітей без ЦД (від 5 до 16 років) з ожирінням (ІМТ $\geq 2,0$ SDS), а також між концентрацією зонуліну та ступенем ожиріння в дитячому віці. Крім того, вперше були встановлені особливості секреції зонуліну в педіатричній когорті - а саме - тенденція до значного збільшення рівня зонуліну під час та через 2 години після приймання глюкози, що підтверджує безпосередню участь зонуліну в розвитку ожиріння та ІР. Показано, що під час гострої гіперглікемії на тлі орального глюкозо-толерантного тесту, відбувається тривале підвищення секреції зонуліну, яке може впливати на функцію кишківника. Тобто, підвищений рівень зонуліну, ймовірно, відображає не лише кишкову проникність, але й реакцію на запалення та ІР [41].

Раніше Saitogullari N. et al. (2021) повідомили про позитивну кореляцію між зонуліном натщесерце та через 2 години в дорослих пацієнтів із переддіабетом порівняно з контрольною групою [42].

Результати досліджень Olivieri F. et al. (2022) підтвердили гіпотезу про підвищену кишкову проникність як можливий фактор ризику порушення регуляції метаболізму глюкози в дітей та підлітків з ожирінням [44]. Автори вперше продемонстрували, що серед дітей та підлітків із надлишковою МТ/ожирінням підвищений рівень зонуліну в сироватці крові пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку ЦД2, незалежно від статі дитини та ступеня ожиріння. Таким чином, зонулін може бути запропонований не тільки як маркер зміненої кишкової проникності в дітей та підлітків із надмірною МТ та ожирінням, але й як можливий індикатор порушення регуляції метаболізму, що допомагає виявляти пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку ЦД2, яким необхідні ранні та цілеспрямовані профілактичні та терапевтичні втручання. До того ж ці результати свідчать про

центральну роль дисбактеріозу та кишкової проникності в ранній дисрегуляції метаболізму глюкози при ожирінні.

Згідно з дослідженнями останніх років, підвищений рівень зонуліну в плазмі крові вагітних жінок пов'язаний із підвищеним ризиком гестаційного діабету та несприятливими перинатальними наслідками [45, 46]. Так, кореляційний аналіз показав, що рівень зонуліну в плазмі у вагітних жінок із гестаційним ЦД та без нього на 24-28 тижні гестації позитивно корелював з ІМТ, креатиніном, рівнем глюкози в плазмі натщесерце, рівнем глюкози на тлі орального глюкозо-толерантного тесту, рівнем глікованого гемоглобіну, НОМА-ІR та рівнем аланінамінотрансферази [47].

Порушення цілісності кишкової стінки може відігравати ключову роль у розвитку та прогресуванні не лише самого ожиріння, але й пов'язаних з ожирінням МП, таких як стеатоз печінки та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) [48, 49]. Останнім часом все більша кількість досліджень демонструє тісний зв'язок між кишковою мікробіотою та печінкою – «вісь кишківник-печінка» [50]. Підвищений рівень зонуліну в сироватці крові також пов'язують зі збільшенням рівня печінкових ферментів та НАЖХП. Показано позитивний зв'язок між сироватковим зонуліном та НАЖХП та негативний зв'язок між зонуліном та індексом чутливості до інсуліну в дітей із підтвердженою НАЖХП.

Рівень зонуліну був значно та позитивно пов'язаний з ІМТ, рівнями аланінамінотрансферази, тригліцеридів, інсуліном натщесерце та ІР у дітей із надмірною МТ/ожирінням віком $12,8 \pm 1,5$ року, що свідчить про потенційно значущий патофізіологічний механізм, що пов'язує зонулін із печінковим метаболізмом у таких пацієнтів [40].

При обстеженні 59 осіб з ожирінням віком 12-17 років у 71,2% підлітків було встановлено НАЖХП. Розрахунок індексу НАЖХП (pediatric NAFLD fibrosis index PNFI) показав, що у 25,4% осіб з ожирінням спостерігалися фіброзні процеси в печінці [51]. Підлітки з ожирінням мали значно вищий рівень зонуліну порівняно з однолітками з нормальною МТ – $91,8 \pm 3,1$ проти $15,9 \pm 5,1$ відповідно ($p < 0,01$). Значна позитивна кореляція спостерігалась між рівнем зонуліну та такими параметрами:

ІМТ, співвідношення окружності талії до зросту, тригліцериди, ХС-ЛПДНЩ, інсулін, оцінка ІР за моделлю гомеостазу, PNF1 ($p < 0,05$). Рівень зонуліну зростає зі збільшенням PNF1 у підлітків з ожирінням, що свідчить про вплив стану кишкового бар'єра на розвиток та прогресування патології печінки, пов'язаної з ожирінням, зокрема НАЖХП, у підлітків з ожирінням [52].

Суттєвих змін у складі кишкової мікробіоти можна досягнути шляхом якісних та кількісних змін у раціоні дітей та підлітків. Деякі дослідження показали, що правильне харчування та здорова дієта, такі як низьке загальне споживання калорій, високе споживання поліненасичених жирних кислот омега-3, клітковини, вітамінів, мінералів, пробіотиків мають значний вплив на покращення кишкової проникності, сприяють зниженню ризику ІР, що характеризується нижчою концентрацією зонуліну [53, 54]. Препробіотики, а також дієта, багата на поліфеноли, сприяють зниженню рівня зонуліну в сироватці крові, та позитивно впливають на кишкову мікробіоту і на біохімічні та клінічні маркери, пов'язані з ІР [55, 56]. Спостерігали зниження рівня зонуліну в пацієнтів із ЦД2 на тлі приймання метформіну [57, 58].

Як допоміжний терапевтичний засіб для посилення функції кишкового бар'єра наразі в клінічних випробуваннях вивчається Ларазотид (Larazotide). Ларазотид – антагоніст зонуліну, одноланцюговий пептид із восьми амінокислот, який діє як регулятор щільних контактів для відновлення функції кишкового бар'єра. Істотна роль зонуліну в багатьох хронічних та гострих запальних захворюваннях була продемонстрована як *in vivo*, так і *in vitro*, що вказує на можливу ефективність лікування ларазотидом [59-61].

Таким чином, кишкова проникність відіграє певну роль у патогенезі та загостренні багатьох хронічних захворювань, зокрема низки метаболічних патологічних станів та їх наслідків. Системне мікрозапалення, пов'язане з кишковою мікробіотою, у людей із метаболічними захворюваннями відображається рівнем зонуліну в крові, потенційного маркера інтерстиціальної проникності. Більшість досліджень проводилися в дорослих, кількість досліджень у цьому напрямку в дітей та підлітків – вкрай обмежена.

Основні механізми, що пов'язують кишкову проникність та ІР, ожиріння, ЦД2, НАЖХП ще

не повністю з'ясовані, однак, дані досліджень підтверджують тісний зв'язок між концентрацією зонуліну та патологічними метаболічними станами в дитячій популяції. Зонулін може відігравати роль не лише як маркер порушення кишкової проникності, але й як можливий показник ранніх МП у дітей та підлітків із надмірною МТ/ожирінням. Корекція дієтичних звичок сприяють значному зниженню кишкової проникності та, відповідно, рівню зонуліну. Зонулін, як можливий індикатор порушення регуляції метаболізму, допомагає виявляти дітей та підлітків із ризиком МП навіть на ранній стадії та впроваджувати цілеспрямовані та сучасні профілактичні засоби.

Висновки

1. Кишкова мікробіота суттєво впливає на розвиток метаболічних порушень, а важливим фактором, що бере участь у регуляції проникності кишкового бар'єра, є зонулін – ендогенний білок, який модулює міжклітинні щільні контакти в епітелії тонкого кишківника.

2. Підвищення рівня зонуліну може слугувати раннім діагностичним маркером метаболічних порушень у дитячому та підлітковому віці.

3. Згідно з результатами досліджень, підвищені рівні зонуліну асоціюються з надмірною масою тіла/ожирінням, інсулінорезистентністю, цукровим діабетом 2-го типу та іншими метаболічними порушеннями як у дорослих, так і в дітей.

4. Подальші дослідження необхідні для поглибленого розуміння патофізіологічної ролі зонуліну, а також для розробки ефективних методів профілактики та лікування метаболічних порушень.

Список використаної літератури

- Zhu T, Goodarzi MO. Metabolites linking the gut microbiome with risk for type 2 diabetes. *Curr Nutr Rep.* 2020 Jun;9(2):83-93. doi: 10.1007/s13668-020-00307-3.
- Agus A, Clément K, Sokol H. Gut microbiota-derived metabolites as central regulators in metabolic disorders. *Gut.* 2021 Jun;70(6):1174-82. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323071.
- Lebovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2001;109 Suppl 2:S135-48. doi: 10.1055/s-2001-18576. PMID: 11460565.
- Bjerregaard LG, Jensen BW, Ångquist L, Osler M, Sørensen TIA, Baker JL. Change in overweight from childhood to early adulthood and risk of type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Apr 5;378(14):1302-12. doi: 10.1056/NEJMoa1713231.
- World Health Organization. Regional Office for Europe.

Огляди

- WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. [cited 2025 May 08]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>
6. Arends NJ, Boonstra VH, Duivenvoorden HJ, Hofman PL, Cutfield WS, Hokken-Koelega AC. Reduced insulin sensitivity and the presence of cardiovascular risk factors in short prepubertal children born small for gestational age (SGA). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Jan;62(1):44-50. doi: 10.1111/j.1365-2265.2004.02171.x.
 7. Stapor N, Beń-Skowronek I. Insulin resistance in children *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2015;20(3):107-15. Polish. doi: 10.18544/PEDM-20.03.0010.
 8. Caricilli AM, Saad MJ. The role of gut microbiota on insulin resistance. *Nutrients*. 2013 Mar 12;5(3):829-51. doi: 10.3390/nu5030829.
 9. Diamant M, Blaak EE, de Vos WM. Do nutrient-gut-microbiota interactions play a role in human obesity, insulin resistance and type 2 diabetes? *Obes Rev*. 2011 Apr;12(4):272-81. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00797.x.
 10. Vangipurapu J, Fernandes Silva L, Kuulasmaa T, Smith U, Laakso M. Microbiota-related metabolites and the risk of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Jun;43(6):1319-25. doi: 10.2337/dc19-2533.
 11. Fasano A, Baudry B, Pumphlin DW, Wasserman SS, Tall BD, Ketley JM, et al. *Vibrio cholerae* produces a second enterotoxin, which affects intestinal tight junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Jun 15;88(12):5242-6. doi: 10.1073/pnas.88.12.5242.
 12. Fasano A. Regulation of intercellular tight junctions by zonula occludens toxin and its eukaryotic analogue zonulin. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;915:214-22. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05244.x.
 13. Sturgeon C, Fasano A. Zonulin, a regulator of epithelial and endothelial barrier functions, and its involvement in chronic inflammatory diseases. *Tissue Barriers*. 2016 Oct 21;4(4):e1251384. doi: 10.1080/21688370.2016.1251384.
 14. Di Pierro M, Lu R, Uzzau S, Wang W, Margaretten K, Pazzani C, et al. Zonula occludens toxin structure-function analysis. Identification of the fragment biologically active on tight junctions and of the zonulin receptor binding domain. *J Biol Chem*. 2001 Jun 1;276(22):19160-5. doi: 10.1074/jbc.M009674200.
 15. Vanuytsel T, Vermeire S, Cleynen I. The role of Haptoglobin and its related protein, Zonulin, in inflammatory bowel disease. *Tissue Barriers*. 2013 Dec 1;1(5):e27321. doi: 10.4161/tisb.27321.
 16. Soto EF, Alegría M, Sepúlveda F, García K, Higuera G, Castillo D, et al. Prophages carrying Zot toxins on different *Vibrio* genomes: A comprehensive assessment using multilayer networks. *Environ Microbiol*. 2024 May;26(5):e16654. doi: 10.1111/1462-2920.16654.
 17. Fasano A. Intestinal permeability and its regulation by zonulin: diagnostic and therapeutic implications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Oct;10(10):1096-100. doi: 10.1016/j.cgh.2012.08.012.
 18. Fasano A. All disease begins in the (leaky) gut: role of zonulin-mediated gut permeability in the pathogenesis of some chronic inflammatory diseases. *F1000Res*. 2020 Jan 31;9:F1000 Faculty Rev-69. doi: 10.12688/f1000research.20510.1.
 19. Wang W, Uzzau S, Goldblum SE, Fasano A. Human zonulin, a potential modulator of intestinal tight junctions. *J Cell Sci*. 2000 Dec;113 Pt 24:4435-40. doi: 10.1242/jcs.113.24.4435.
 20. Moreno-Navarrete JM, Sabater M, Ortega F, Ricart W, Fernández-Real JM. Circulating zonulin, a marker of intestinal permeability, is increased in association with obesity-associated insulin resistance. *PLoS One*. 2012;7(5):e37160. doi: 10.1371/journal.pone.0037160.
 21. Stenman LK, Lehtinen MJ, Meland N, Christensen JE, Yeung N, Saarinen MT, et al. Probiotic with or without fiber controls body fat mass, associated with serum zonulin, in overweight and obese adults-randomized controlled trial. *EBioMedicine*. 2016 Nov;13:190-200. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.10.036.
 22. Cortez APB, Fisberg M, de Moraes MB. Intestinal permeability and small intestine bacterial overgrowth in excess weight adolescents. *Pediatr Obes*. 2021 May;16(5):e12741. doi: 10.1111/ijpo.12741.
 23. Zak-Goląb A, Kocelak P, Aptekorz M, Zientara M, Juszczak L, Martirosian G, et al. Gut microbiota, microinflammation, metabolic profile, and zonulin concentration in obese and normal weight subjects. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:674106. doi: 10.1155/2013/674106.
 24. Ohlsson B, Orho-Melander M, Nilsson PM. Higher levels of serum zonulin may rather be associated with increased risk of obesity and hyperlipidemia, than with gastrointestinal symptoms or disease manifestations. *Int J Mol Sci*. 2017 Mar 8;18(3):582. doi: 10.3390/ijms18030582.
 25. Diez-Ruiz A, Tilz GP, Zangerle R, Baier-Bitterlich G, Wächter H, Fuchs D. Soluble receptors for tumour necrosis factor in clinical laboratory diagnosis. *Eur J Haematol*. 1995 Jan;54(1):1-8. doi: 10.1111/j.1600-0609.1995.tb01618.x.
 26. Tripathi A, Lammers KM, Goldblum S, Shea-Donohue T, Netzel-Arnett S, Buzza MS, et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as prehaptoglobin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009 Sep 29;106(39):16799-804. doi: 10.1073/pnas.0906773106.
 27. Baumann H, Morella KK, Wong GH. TNF-alpha, IL-1 beta, and hepatocyte growth factor cooperate in stimulating specific acute phase plasma protein genes in rat hepatoma cells. *J Immunol*. 1993 Oct 15;151(8):4248-57.
 28. Friedrichs WE, Navarizo-Ashbaugh AL, Bowman BH, Yang F. Expression and inflammatory regulation of haptoglobin gene in adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995 Apr 6;209(1):250-6. doi: 10.1006/bbrc.1995.1496.
 29. Chiellini C, Santini F, Marsili A, Berti P, Bertacca A, Pelosini C, et al. Serum haptoglobin: a novel marker of adiposity in humans. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Jun;89(6):2678-83. doi: 10.1210/jc.2003-031965.
 30. Vallianou NG, Evangelopoulos AA, Panagiotakos DB, Georgiou AT, Zacharias GA, Vogiatzakis ED, et al. Associations of acute-phase reactants with metabolic syndrome in middle-aged overweight or obese people. *Med Sci Monit*. 2010 Feb;16(2):CR56-60.
 31. Hämäläinen P, Saltevo J, Kautiainen H, Mäntyselkä P, Vanhala M. Erythropoietin, ferritin, haptoglobin, hemoglobin and transferrin receptor in metabolic syndrome: a case control study. *Cardiovasc Diabetol*. 2012 Sep 27;11:116. doi: 10.1186/1475-2840-11-116.
 32. Fain JN, Bahouth SW, Madan AK. Haptoglobin release by human adipose tissue in primary culture. *J Lipid Res*. 2004 Mar;45(3):536-42. doi: 10.1194/jlr.M300406-JLR200.
 33. Quaye IK. Haptoglobin, inflammation and disease. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2008 Aug;102(8):735-42. doi: 10.1016/j.trstmh.2008.04.010.
 34. Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, et al. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009 Aug;58(8):1091-103. doi: 10.1136/gut.2008.165886.
 35. El Asmar R, Panigrahi P, Bamford P, Berti I, Not T, Coppa GV, et al. Host-dependent zonulin secretion causes the impairment of the small intestine barrier function after bacterial exposure. *Gastroenterology*. 2002 Nov;123(5):1607-15. doi: 10.1053/gast.2002.36578.
 36. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, Waget A, Neyrinck AM, Delzenne NM, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008 Jun;57(6):1470-81. doi: 10.2337/db07-1403.
 37. Murphy EA, Velazquez KT, Herbert KM. Influence of high-fat diet on gut microbiota: a driving force for chronic disease risk. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015 Sep;18(5):515-20. doi: 10.1097/MCO.0000000000000209.
 38. Zhang D, Zhang L, Zheng Y, Yue F, Russell RD, Zeng Y. Circulating zonulin levels in newly diagnosed Chinese type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Nov;106(2):312-8. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.017.
 39. Küme T, Acar S, Tuhan H, Çatlı G, Anık A, Gürsoy Çalan Ö, et al. The relationship between serum zonulin level and clinical and laboratory parameters of childhood obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017 Mar 1;9(1):31-8. doi: 10.4274/jcrpe.3682.
 40. Kim JH, Heo JS, Baek KS, Kim SY, Kim JH, Baek KH, et al. Zonulin level, a marker of intestinal permeability, is increased in association with liver enzymes in young adolescents. *Clin Chim Acta*. 2018 Jun;481:218-24. doi: 10.1016/j.cca.2018.03.005.
 41. Pepe G, Corica D, Currò M, Aversa T, Alibrandi A, Ientile R, et al. Fasting and meal-related zonulin serum levels in a large cohort of obese children and adolescents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Feb 8;15:1329363. doi: 10.3389/fendo.2024.1329363.

42. Saitogullari N, Sayili U, Altunoglu E, Uzun H. Evaluation of serum zonulin level in prediabetic patients. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2021 Feb;82(1):1-7. doi: 10.1016/j.ando.2020.11.004.
43. Olivieri F, Maguolo A, Corradi M, Zusi C, Huber V, Fornari E, et al. Serum zonulin as an index of glucose dysregulation in children and adolescents with overweight and obesity. *Pediatr Obes*. 2022 Oct;17(10):e12946. doi: 10.1111/ijpo.12946.
44. Caprio S. The oral disposition index: a valuable estimate of β -cell function in obese youth. *J Pediatr*. 2012 Jul;161(1):3-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.02.013.
45. Tonyali NV, Arslan B, Sucu ST, Sarsmaz K, İbanoğlu MC, Örgül G, et al. Does second trimester maternal serum zonulin level predict gestational diabetes mellitus? *J Clin Med*. 2024 Jan 11;13(2):394. doi: 10.3390/jcm13020394.
46. Oral S, Celik S, Akpak YK, Golbasi H, Bayraktar B, Unver G, et al. Prediction of gestational diabetes mellitus and perinatal outcomes by plasma zonulin levels. *Arch Gynecol Obstet*. 2024 Jan;309(1):119-26. doi: 10.1007/s00404-022-06751-6.
47. Demir E, Ozkan H, Seckin KD, Sahtiyanci B, Demir B, Tabak O, et al. Plasma zonulin levels as a non-invasive biomarker of intestinal permeability in women with gestational diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2019 Jan 11;9(1):24. doi: 10.3390/biom9010024.
48. Miele L, Marrone G, Lauritano C, Cefalo C, Gasbarrini A, Day C, et al. Gut-liver axis and microbiota in NAFLD: insight pathophysiology for novel therapeutic target. *Curr Pharm Des*. 2013;19(29):5314-24.
49. Pacifico L, Bonci E, Marandola L, Romaggioli S, Bascetta S, Chiesa C. Increased circulating zonulin in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 7;20(45):17107-14. doi: 10.3748/wjg.v20.i45.17107.
50. Zhang X, Ji X, Wang Q, Li JZ. New insight into inter-organ crosstalk contributing to the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Protein Cell*. 2018 Feb;9(2):164-77. doi: 10.1007/s13238-017-0436-0.
51. Nobili V, Alisi A, Vania A, Tiribelli C, Pietrobattista A, Bedogni G. The pediatric NAFLD fibrosis index: a predictor of liver fibrosis in children with non-alcoholic fatty liver disease. *BMC Med*. 2009 May 1;7:21. doi: 10.1186/1741-7015-7-21.
52. Parkhomenko LK, Strashok LA, Khomenko MA. Role of zonulin in the development of liver fibrosis in obese children. *Wiad Lek*. 2021;74(1):77-82.
53. Sabatino A, Regolisti G, Cosola C, Gesualdo L, Fiaccadori E. Intestinal microbiota in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Curr Diab Rep*. 2017 Mar;17(3):16. doi: 10.1007/s11892-017-0841-z.
54. Ekawidyani KR, Abdullah M. Diet, nutrition and intestinal permeability: A mini review. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2023;32(1):8-12. doi: 10.6133/apjcn.202303_32(1).0002.
55. Russo F, Linsalata M, Clemente C, Chiloiri M, Orlando A, Marconi E, et al. Inulin-enriched pasta improves intestinal permeability and modifies the circulating levels of zonulin and glucagon-like peptide 2 in healthy young volunteers. *Nutr Res*. 2012 Dec;32(12):940-6. doi: 10.1016/j.nutres.2012.09.010.
56. Drabińska N, Krupa-Kozak U, Jarocka-Cyrta E. Intestinal permeability in children with celiac disease after the administration of oligofructose-enriched inulin into a gluten-free diet-results of a randomized, placebo-controlled, pilot trial. *Nutrients*. 2020 Jun 10;12(6):1736. doi: 10.3390/nu12061736.
57. Karim A, Waheed A, Ahmad F, Qaisar R. Metformin effects on plasma zonulin levels correlate with enhanced physical performance in osteoarthritis patients with diabetes. *Inflammopharmacology*. 2024 Oct;32(5):3195-203. doi: 10.1007/s10787-024-01558-0.
58. Li L, Chen Y, Tang Z, You Y, Guo Y, Liao Y. Effect of metformin on gut microbiota imbalance in patients with T2DM, and the value of probiotic supplementation. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2024 Jul 1;52(4):84-90. doi: 10.15586/aei.v52i4.1101.
59. Troisi J, Venutolo G, Terracciano C, Carri MD, Di Micco S, Landolfi A, et al. The therapeutic use of the zonulin inhibitor at-1001 (larazotide) for a variety of acute and chronic inflammatory diseases. *Curr Med Chem*. 2021;28(28):5788-5807. doi: 10.2174/0929867328666210104110053.
60. Slifer ZM, Krishnan BR, Madan J, Blikslager AT. Larazotide acetate: a pharmacological peptide approach to tight junction regulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2021 Jun 1;320(6):G983-G989. doi: 10.1152/ajpgi.00386.2020.
61. Yonker LM, Swank Z, Gilboa T, Senussi Y, Kenyon V, Papadakis L, et al. Zonulin antagonist, larazotide (at1001), as an adjuvant treatment for multisystem inflammatory syndrome in children: a case series. *Crit Care Explor*. 2022 Feb 18;10(2):e0641. doi: 10.1097/CCE.0000000000000641.

Список скорочень

- ІМТ** – індекс маси тіла
ІР – інсулінорезистентність
МП – метаболічні порушення
МТ – маса тіла
НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки
ЦД – цукровий діабет
ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу
НОМА-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance
Hp – гаптоглобін
ZOT – Zonula occludens toxin

Zonulin as a possible early indicator of metabolic disorders in children and adolescents

O.V. Bolshova, T.M. Malinovska, D.A. Kvachenyuk, I.V. Lukashuk

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

Abstract. In many countries, there is a tendency towards an increase in the number of patients, particularly children and adolescents, with metabolic disorders, such as insulin resistance, metabolic syndrome, obesity, impaired glucose tolerance, type 2 diabetes (T2D), which lead to serious consequences for human health. A significant number of studies indicate that the intestinal microbiota significantly affects the development of metabolic disorders (MD), and a promising biological non-invasive biomarker of increased intestinal permeability is considered to be human zonulin – the only known physiological modulator which increases intestinal permeability by interacting with a mammalian cell receptor and subsequent activation of intracellular signaling, leading to the destruction of intercellular tight junctions. This review focuses on studies indicating that zonulin is a key regulator of intestinal permeability associated with the development of chronic metabolic diseases in childhood and adolescence. Zonulin may play a role not only as a marker of intestinal permeability disorders, but also as a possible indicator of early MD in children and adolescents with overweight/obesity, helping to identify children and adolescents at risk of MD even at an early stage and implement targeted and timely preventive measures. **The aim.** To analyze the literature data to determine the role of zonulin as an early marker of MD in children and adolescents. **Material and methods.** A comprehensive literature review was conducted using relevant keywords in PubMed, Scopus, and Google Scholar search engines. According to the keywords «zonu-

Огляди

lin», «metabolic disorders», «insulin resistance»; «obesity», «type 2 diabetes», «intestinal permeability», «children and adolescents» 61 literature sources were selected for in-depth analysis. **Conclusions.** Literature data indicate that the intestinal microbiota significantly affects the development of MD, and an important factor involved in the regulation of intestinal barrier permeability is zonulin – an endogenous protein that modulates intercellular tight junctions in the epithelium of the small intestine. Increased zonulin levels can serve as an early diagnostic marker of metabolic disorders in childhood and adolescence. According to the results of studies, increased zonulin levels are associated with overweight/obesity, insulin resistance, T2D and other MD in both adults and children. Further research is needed for a deeper understanding of the pathophysiological role of zonulin, as well as for the development of effective methods for the prevention and treatment of MD.

Keywords: intestinal permeability, zonulin, metabolic disorders, insulin resistance, obesity, type 2 diabetes, children and adolescents.

Для цитування: Большова ОВ, Маліновська ТМ, Кваченюк ДА, Лукашук ІВ. Зонулін як можливий ранній індикатор метаболічних розладів у дітей та підлітків. Ендокринологія. 2025;30(3):252-260. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.252.

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, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Маліновська Тетяна Миколаївна, канд. мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Кваченюк Дмитро Андрійович, канд. мед. наук, лікар-ендокринолог відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Лукашук Ірина Вікторівна, канд. мед. наук, наукова співробітниця відділу дитячої ендокринної патології, ORCID: 0000-0001-5850-7988.

Особистий внесок: Большова О.В. – задум та розробка дослідження, написання статті та остаточне затвердження версії для

подання; Маліновська Т.М., Кваченюк Д.А., Лукашук І.В. – усі автори зробили свій внесок у збір літератури, написання статті та остаточне затвердження версії для подання.

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 20.07.2025 р.; перероблена 18.08.2025 р.; прийнята до друку 05.09.2025 р.; надрукована 30.09.2025 р.

For citation: Bolshova OV, Malinovska TM, Kvachenyuk DA, Lukashuk IV. Zonulin as a possible early indicator of metabolic disorders in children and adolescents. Endokrynologia. 2025;30(3):252-260. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.252.

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, ORCID: 0000-0003-1999-6031; Malinovska Tetyana Mykolayivna, Ph. D., Leading Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-6534-8433; Kvachenyuk Dmytro Andriyovych, Ph. D., Endocrinologist of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0002-4670-2716; Lukashuk Iryna Viktorivna, Ph. D., Researcher of the Department of Pediatric Endocrine Pathology, ORCID: 0000-0001-5850-7988.

Personal contribution: Bolshova O.V. – conceived and designed the study, drafting of the article and final approval of the version to be submitted; Malinovska T.M., Kvachenyuk D.A., Lukashuk I.V. – all authors contributed to the collection of references, drafting of the article and final approval of the version to be submitted.

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 July 20, 2025; revised August 18, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.261

Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами – інноваційний підхід до лікування цукрового діабету 2-го типу

Л.М. Михальчук,
М.В. Шамшур,
Д.А. Горбань

Медичний центр «ReoCell Clinic»

Резюме. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є поширеною патологією із високим рівнем захворюваності та ускладнень, пов'язаних із серцево-судинною системою. Традиційні медикаментозні методи лікування часто не забезпечують належного контролю глікемії, що спонукає до пошуку нових терапевтичних підходів. Одним із перспективних напрямків є застосування мезенхімальних стовбурових клітин (МСК), які мають здатність до проліферації, диференціації та потужні імунотулювальні властивості. **Мета:** аналіз сучасних даних про ефективність та безпеку застосування МСК як доповнення або альтернативи класичній терапії ЦД2. **Методи.** Проаналізовано 10 клінічних досліджень, опублікованих у період із 2005 до 2025 року, із використанням літературних джерел баз PubMed, Science Direct, Google Scholar та Clinical Trials. В оцінці враховувалися зміни основних лабораторних показників: рівня глюкози крові натщесерце, глікованого гемоглобіну (HbA1c), C-пептиду, а також ефекти на ускладнення ЦД2 та профіль безпеки МСК-терапії.

Результати. Встановлено, що введення МСК сприяє вірогідному зниженню HbA1c, рівнів глюкози натщесерце та покращенню функціонального стану β -клітин підшлункової залози. Найбільш виражений ефект спостерігався при дозах понад 1 млн клітин на кг маси тіла та при повторних введеннях. Показано, що терапія МСК має виражену протизапальну та імунотулювальну дію, що дозволяє знизити інсулінорезистентність. Побічні ефекти при застосуванні МСК були мінімальними та скороминучими, важких небажаних реакцій не зафіксовано. **Висновки.** МСК-терапія є перспективним, безпечним і ефективним підходом у лікуванні ЦД2, дозволяючи суттєво покращити контроль глікемії та зменшити ризики серцево-судинних ускладнень. Для подальшого впровадження в клінічну практику необхідні додаткові дослідження щодо оптимальних режимів введення.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, клітинна терапія, мезенхімальні стовбурові клітини, глікемічний контроль, глікований гемоглобін, безпека.

ЦД2 – це мультифакторіальне хронічне обмінне захворювання, що прогресує і характеризується стійкою гіперглікемією внаслідок інсулінорезистентності та відносної недостатності секреції інсуліну, поширеність якого набула масштабів «неінфекційної пандемії» [1].

За даними Всесвітньої організації здоров'я за останні 30 років частота захворюваності на ЦД2 зростає експоненціально у всьому світі [2]. У 2022 році в 489 934 людей в Україні діагностували цукровий діабет (ЦД), у 2023 році – у 531 200 [3].

Огляди

Щороку кількість хворих на ЦД прогресивно та невпинно зростає. Основна частина хворих із порушенням вуглеводного обміну – до 90% серед дорослого населення – становлять хворі на ЦД2 [2]. Частими причинами зростання кількості нових випадків захворюваності на ЦД2 є ожиріння, малорухомий спосіб життя, нераціональне харчування, стрес, генетична схильність та старіння населення [4].

Попри появу нових ефективних цукрознижувальних препаратів на світовому ринку, проблема залишається актуальною, збільшуються вимоги до реєстрації нових класів відповідних препаратів, які повинні продемонструвати не лише цукрознижувальний ефект, але й високий профіль безпеки серцево-судинних захворювань [5].

Одним із найбільш частих ускладнень ЦД2 є захворювання серцево-судинної системи, що патогенетично зумовлено хронічною гіперглікемією, яка призводить до підвищення осмотичного тиску і пошкодження стінок судин, внаслідок чого порушується їх проникність, розвивається схильність до тромбозів та прогресування атеросклерозу [6]. Попри широкий арсенал доступних медикаментів, неможливість достатньої імітації ендогенної секреції інсуліну, необхідність ефективної профілактики хронічних ускладнень ЦД2 диктує науковцям та лікарям потребу в пошуках нових, альтернативних підходів до лікування цієї патології [7, 8].

Одним із таких методів лікування, розглядають терапію стовбуровими клітинами (СК). СК характеризуються унікальною здатністю до самовідновлення, проліферації та диференціювання в різні типи спеціалізованих клітин. МСК є одним із найперспективніших типів СК для клінічного застосування завдяки їхньому високому регенеративному потенціалу, здатності до імуномодуляції, антиапоптичних та протизапальних властивостей [9]. МСК були вперше виділені та ідентифіковані з кісткового мозку в 60-х роках минулого століття, а вже потім з інших тканинних джерел, таких як, наприклад, жирова тканина, пульпа зуба, синовіальна мембрана [10].

Серед різних типів СК, саме МСК звертають на себе найбільшу увагу дослідників та є об'єктом численних клінічних випробувань. Станом на листопад 2024 року було зареєстровано 1512 випробувань (пошук на сайті www.clinicaltrials.gov

за ключовими словами «мезенхімальні стовбурові клітини»).

Застосування МСК у лікуванні ЦД2 ґрунтується на їх здатності впливати на основні патогенетичні механізми цього захворювання [11]. МСК здатні знижувати інсулінорезистентність шляхом покращення чутливості тканин-мішеней до інсуліну через регуляцію експресії транспортерів глюкози і сигнальних шляхів інсуліну [12].

Окрім прямого впливу на метаболізм глюкози, МСК зменшують системне запалення, яке відіграє важливу роль у розвитку і прогресуванні ЦД2. Вони пригнічують активацію прозапальних макрофагів, знижують рівень прозапальних цитокінів (інтерлейкіна-6, фактора некрозу пухлин- α), та модулюють імунну відповідь організму [13]. Це сприяє зменшенню апоптозу клітин підшлункової залози та покращує їхню функцію.

Важливим аспектом застосування МСК є їх висока безпека, яка підтверджена численними клінічними дослідженнями [14-16].

Побічні реакції при застосуванні клітинної терапії мінімальні, що робить її перспективною альтернативою або доповненням до традиційних методів лікування ЦД2 [17]. Однак, попри ці переваги, терапія МСК вимагає додаткових досліджень щодо визначення оптимальних доз, методів введення, тривалості курсу лікування та критеріїв вибору пацієнтів, для яких ця терапія буде найбільш ефективною.

Мета роботи: на основі огляду літератури провести аналіз доцільності застосування МСК у хворих на ЦД2, оцінити терапевтичну ефективність та безпеку застосування цього методу лікування як доповнення чи альтернативу класичній терапії.

Матеріал і методи

Проведено аналіз джерел літератури з 2005 по 2025 роки, що містять інформацію про лікування хворих на ЦД2 СК на базі PubMed, Science Direct, Google Scholar та Clinical Trials.

Для пошуку використовувалися ключові слова «мезенхімальні стовбурові клітини» та «цукровий діабет». Статті, включені в пошук, повинні мати відношення до ЦД2 і конкретно зосереджуватися на використанні МСК серед

інших типів СК, при цьому інші статті були виключені. Крім того, під час відбору клінічних досліджень, до уваги брались лише ті, де були опубліковані результати. Загалом за пошуком виявлено 165 статей у вказаних базах даних. Після ретельної оцінки було включено 10 основних досліджень.

Аналіз отриманих даних включав оцінювання ефективності терапії СК за змінами лабораторних показників С-пептиду, глюкози крові натщесерце та рівня HbA1c після терапії СК; наявності та перебігу судинних ускладнень ЦД, а також наявності побічних реакцій після лікування. Дослідження були опубліковані та проводилися в Китаї, Індії, США, В'єтнамі та Малайзії. Дослідження включали хворих на ЦД2 (10 досліджень, 214 пацієнтів, середній вік пацієнтів становив 50 років). Ці пацієнти мали стаж ЦД від 0 до 15,8 року. Період спостереження становив від 3 до 36 місяців.

Результати та обговорення

Вплив на рівень HbA1c та β-клітини

Проаналізовані дослідження підтверджують, що лікування МСК здатне значно покращувати стан пацієнтів із ЦД2 (табл.). Зокрема, у більшості клінічних випробувань спостерігали підвищення секреції ендогенного інсуліну (за рівнем С-пептиду) та зниження рівнів глікованого гемоглобіну.

У пілотному дослідженні Guan et al. (2015) з проведеною аlogenною трансплантацією МСК у 6 хворих було показано зростання рівня С-пептиду натщесерце, а також пікової секреції білка вже впродовж першого місяця після інфузії; цей ефект утримувався протягом усього 2-річного спостереження [18]. Троє з шести пацієнтів змогли повністю відмовитися від екзогенного інсуліну на період 25-43 місяців, інші три – суттєво зменшили дозу інсуліну. Показники рівнів глюкози натщесерце і після їди залишалися стабільними після лікування.

В іншому дослідженні Jiang et al. (2011) з використанням плацентарних МСК у 10 інсулінозалежних пацієнтів із тривалим перебігом ЦД2 також досягнуто значного (майже двократного) зниження добової потреби в інсуліні (із $63,7 \pm 18,7$ до $34,7 \pm 13,4$ ОД) і підвищення рівня С-пептиду (із $4,1 \pm 3,7$ до $5,6 \pm 3,8$ нг/мл) через 3 місяці після трьох

послідовних внутрішньовенних введень МСК [19]. У 40% хворих доза інсуліну скоротилася більш ніж наполовину. Отже, МСК-терапія здатна частково відновити ендогенну функцію β-клітин підшлункової залози та знизити інсулінову залежність у пацієнтів із ЦД2.

Skyler et al. (2015) провели плацебо-контрольоване дослідження та відстежували дозозалежний ефект використання аlogenних МСК у 45 хворих на ЦД2 [20]. Через 12 тижнів після одноразової внутрішньовенної інфузії спостерігалось дозозалежне зниження HbA1c: найвища доза ($2,0 \times 10^6$ клітин/кг) спричинила середнє зменшення на 0,3-0,4% в абсолютних значеннях порівняно з плацебо. У 33% пацієнтів групи з високою дозою вдалося досягти цільового рівня HbA1c <7% на 12-му тижні, тоді як у групі плацебо жоден хворий не досяг такого результату. Хоча різниця в HbA1c була відносно невеликою, ці показники підтвердили ефективність навіть одноразового введення МСК для покращення глікемічного контролю.

Значне зниження рівнів глюкози та HbA1c продемонстровано й у дослідженні Liu et al. (2014): після комбінованого внутрішньовенного та внутрішньоартеріального (у панкреатичну артерію) введення аlogenних МСК 22 пацієнтам спостерігалось поступове падіння HbA1c з 8,20% до ~6,9% протягом 3-6 місяців зі стабілізацією ~7,0% на 12-му місяці [21]. Рівень глюкози натщесерце і після їди також вірогідно знижувався протягом цього періоду. Одночасно зросли показники функції β-клітин: зокрема, індекс НОМА-β підвищився з ~66% до ~99% через 6 міс., а серед пацієнтів, які отримували інсулін, у 41% настала тимчасова ремісія (скасування інсуліну на 2-6 міс.).

Hu et al. (2016) у рандомізованому дослідженні показали, що дві внутрішньовенні інфузії МСК забезпечують стійку нормалізацію глікемії: у групі, яка отримувала терапію, середній HbA1c знизився значніше, ніж у контролі (різниця ~0,7% через 3 роки) [22].

Аналогічно, у дослідженні Zang et al. (2022) три послідовні інфузії МСК призвели до зниження HbA1c в середньому на 1,31% (із 9,02% до 7,52%) проти лише 0,63% у плацебо за 48 тижнів [23]. Окрім цього спостерігався комбінований вплив, а саме на рівень HbA1c <7% і зниження добової дози інсуліну $\geq 50\%$ протягом року у 20% хворих МСК-групи проти

Огляди

Таблиця. Характеристики досліджень, включених до огляду
Table. Characteristics of the studies included in the review

Дослідження, рік All studies, year	Метод Method	Тип дослідження Type of study	Тривалість спостереження, міс. Observation duration, months	Дозування МСК MSC dosage	Середня тривалість ЦД2, роки Mean duration of T2DM, years	Результати Results	Середній вік пацієнтів, роки Mean patient age, years	Країна Country
Guan et al., 2015	В/в інфузія IV infusion	Нерандомізоване, відкрите, одноцентрове клінічне дослідження Non-randomized, open-label, single-center clinical trial	33,2±2,82	2 ін'єкції МСК ПК з інтервалом 2 тижні 0,88±0,02×10 ⁶ клітин/кг 2 injections of UC-MSCs with 2 week interval 0,88±0,02×10 ⁶ cells/kg	3,6±1,1	Через місяць після інфузії знизилися рівні глюкози натще та HbA1c. Зросли рівні C-пептиду та НОМА-β. Усі пацієнти зменшили або повністю припинили інсулінотерапію. Побічних ефектів не зафіксовано. Fasting blood glucose and HbA1c levels decreased one month after the infusion. C-peptide and HOMA-β levels were increased. Insulin therapy was reduced or completely discontinued in all patients. No adverse effects were observed.	40,50±3,76	Китай China
Jiang et al., 2011	В/в інфузія IV infusion	Відкрите, неконтрольоване пілотне клінічне дослідження Open-label, uncontrolled pilot clinical trial	6	3 ін'єкції МСК ПЛ з інтервалом 1 місяць по 1,35×10 ⁶ клітин/кг 3 injections of PD-MSCs with 1 month interval 1,35×10 ⁶ cells/kg	≥3	Зменшення середньої дози інсуліну, підвищення рівня C-пептиду. Жодних серйозних побічних ефектів (лихоманки, ознобу, ураження печінки). Покращення функції нирок і серця Reduction in mean insulin dose. Increase of the C-peptide level. No serious side effects (fever, chills, liver damage) Improved renal and cardiac functions	30-85	Китай China
Skyler et al., 2015	В/в інфузія IV infusion	Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження Randomized placebo-controlled study	3	3 групи пацієнтів: I. 0,3×10 ⁶ клітин/кг, II. 1,0×10 ⁶ клітин/кг, III. 2,0×10 ⁶ клітин/кг 3 groups of patients: I. 0.3×10 ⁶ cells/kg, II. 1.0×10 ⁶ cells/kg III. 2.0×10 ⁶ cells/kg	10,1±6,0	Доза 2×10 ⁶ клітин/кг призвела до вірогідного зниження HbA1c. 33% пацієнтів у цій групі досягли рівня HbA1c <7% порівняно з 0% у групі плацебо. The dose of 2×10 ⁶ cells/kg showed statistically significant reduction in HbA1c. 33% of patients in this group achieved HbA1c <7% compared to 0% in the placebo group.	56,73±5,17	США USA

Продовження Таблиці

Дослідження, рік All studies, year	Метод Method	Тип дослідження Type of study	Тривалість спостереження, міс. Observation duration, months	Дозування МСК MSC dosage	Середня тривалість ЦДЗ, роки Mean duration of T2DM, years	Результати Results	Середній вік пацієнтів, роки Mean patient age, years	Країна Country
Liu et al., 2014	В/в інфузія і через 5 днів в/а (через селезінкову артерію в підшлункову залозу) IV infusion and in 5 days I/A (to pancreas via splenic artery)	Клінічне дослідження Clinical trial	12	2 ін'єкції МСК ПК з інтервалом 5 днів 1×10 ⁶ клітин/кг 2 ін'єкції UC-MSCs with 5 day interval 1×10 ⁶ cells/kg	8,7±4,3	Покращення загального стану пацієнтів, регенерація β-клітин підшлункової залози, зменшення рівня прозапальних цитокінів Improvement of patients' general condition, regeneration of pancreatic β-cells, reduction of pro-inflammatory cytokines	52,9±10,5	Китай China
Hu et al., 2016	В/в інфузія IV infusion	Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження Randomized placebo-controlled study	36	2 ін'єкції МСК ПК з інтервалом 4 тижні 1×10 ⁶ клітин/кг 2 ін'єкції UC-MSCs with 4 week interval 1×10 ⁶ cells/kg	8,93±5,67	Довготривале покращення функції β-клітин, зниження рівня HbA1c, зменшення потреби в інсуліні та пероральних цукрознижувальних засобах, зменшення частоти розвитку діабетичних ускладнень (нефропатії, нейропатії, ретинопатії) Long-term improvements in β-cell function, reductions in the HbA1c level, decreased need for insulin and oral hypoglycemic agents, and increased incidence of diabetic complications (nephropathy, neuropathy, retinopathy)	52,43±4,88	Китай China
Zang et al., 2022	В/в інфузія IV infusion	Одноцентрове, подвійне сліпе, рандомізоване, плацебо-контрольоване дослідження фази II Single-center, double-blinded, randomized, placebo-controlled phase II trial	12	3 ін'єкції МСК ПК з інтервалом 1 місяць по 1×10 ⁶ клітин/кг 3 ін'єкції UC-MSCs with 1 month interval 1×10 ⁶ cells/kg	11,44±4,78	Рівень HbA1c знизився на 1,31% у поєднанні зі зменшенням добової дози інсуліну не менше ніж на 50%. Значне підвищення швидкості інфузії глюкози. Однак, функція β-клітин істотно не змінилась. Серйозних побічних ефектів не було зареєстровано. HbA1c levels decreased by 1.31% combination with a reduction in the daily insulin dose by at least 50%. Significant increase in glucose infusion rate. However, there was no significant change in β-cell function. No serious side effects were reported.	50,00±9,38	Китай China

Огляди

Продовження Таблиці

Дослідження, рік All studies, year	Метод Method	Тип дослідження Type of study	Тривалість спостереження, міс. Observation duration, months	Дозування МСК MSC dosage	Середня тривалість ЦДЗ, роки Mean duration of T2DM, years	Результати Results	Середній вік пацієнтів, роки Mean patient age, years	Країна Country
Chin et al., 2025	В/в інфузія IV infusion	Рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження фази II A randomized, double- blinded, placebo- controlled phase II clinical trial	12	1 ін'єкція МСК ПК 50-100x10 ⁶ клітин 1 injection of UC- MSCs 50-100x10 ⁶ cells	Не вказано Not mentioned	Покращення рівня HbA1c та інсулінорезистентності впродовж 12 тижнів. Зниження рівнів глюкози натще, а також покращення НОМА- IR, без серйозних побічних ефектів. Однак значущих змін у показнику НОМА-β не виявлено. Improvement in HbA1c and insulin sensitivity over a 12-week period. Decreased fasting glucose levels and improved HOMA-IR, without serious side effects. However, no significant changes were found in HOMA-β.	60,8	Малайзія Malaysia
Nguyen et al., 2021	В/в інфузія – 1 група В/а інфузія – 2 група IV infusion – group 1 I/A infusion – group 2	Рандомізоване, відкрите контрольоване дослідження Randomized, open-label, controlled trial	12	Автологічні МСК КМ 1x10 ⁶ клітин/kg Autologous BM- MSCs 1x10 ⁶ cells/kg	≤10 років або >10 років ≤10 years or >10 years	Найбільший терапевтичний ефект спостерігався у хворих зі стажем захворювання < 10 років та BMI <23: знижувався рівень глюкози натще та HbA1c, підвищувався рівень С-пептиду. The greatest therapeutic effect was observed in patients with disease duration < 10 years and BMI < 23: fasting glucose and HbA1c levels decreased, and C-peptide levels increased.	59,5	В'єтнам Vietnam
Lian et al., 2022	В/в інфузія IV infusion	Одногрупове, відкрите клінічне дослідження Single-arm, open-label clinical study	3	3 ін'єкції МСК ПК з інтервалом 1 тиждень 1x10 ⁶ клітин/kg 3 injections of UC- MSCs with 1 week interval 1x10 ⁶ cells/kg	10,06±5,74	Зниження рівня глюкози натщесерце та НОМА-IR, а також підвищення рівня С-пептиду та покращення функції β-клітин. Частина учасників досягла нормалізації HbA1c. Reductions in fasting blood glucose and HOMA-IR, and also an increase in C-peptide level and β-cell function improvement. A part of the participants achieved normalization of HbA1c.	52,50±7,91	Китай China

Дослідження, рік All studies, year	Метод Method	Тип дослідження Type of study	Тривалість спостереження, міс. Observation duration, months	Дозування МСК MSC dosage	Середня тривалість ЦД2, роки Mean duration of T2DM, years	Результати Results	Середній вік пацієнтів, роки Mean patient age, years	Країна Country
Bhansali et al., 2017	В/а інфузія у верхню панкреатодуоденальну артерію. I/A infusion into superior pancreaticoduodenal artery	Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження Randomized placebo-controlled study	12	МСК 1×10^6 клітин/кг BM-MSCs 1×10^6 cells/kg	15,0	Значне покращення індексу чутливості до інсуліну та зниження потреби в екзогенному інсуліні на $\geq 50\%$, при збереженні HbA1c $< 7,0\%$ у майже двох третин пацієнтів. A significant improvement in insulin sensitivity index, and reduction in exogenous insulin requirement by $\geq 50\%$, while maintaining HbA1c $< 7,0\%$ in almost two-third of the patients.	50,5	Індія India

Примітка. В/в – внутрішньовенно; В/а – внутрішньоартеріально; КМ – кістковий мозок; ПК – пупковий канатик; ПЛ – плацента.

Note. MSC – mesenchymal stem cells; IV – intravenous; I/A – intraarterial; BM-MSCs – bone marrow mesenchymal stem cells; UC-MSCs – human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells; PD-MSCs – placenta-derived mesenchymal stem cells

4,5% у контролі. Також, терапія МСК мала довгостроковий вплив на функціональні маркери β -клітин (С-пептид, НОМА- β). Важливо зазначити, що ефективність може варіювати залежно від вихідного стану пацієнтів: наприклад, при коротшому стажі ЦД (< 10 років) і нормальній масі тіла реакція на терапію в пацієнтів краща, тоді як у хворих із тривалістю ЦД > 15 років або ожирінням ефекти були мінімальні.

Chin et al. (2025) також відмічали покращення рівня HbA1c у пацієнтів протягом 12 тижнів. [24] У дослідженні Nguyen et al. (2021) спостерігались незначні покращення HbA1c протягом перших 3 місяців у підгрупі з менш тривалим перебігом хвороби, але через 6–12 місяців ефект згасав [25]. Це підкреслює значення своєчасного проведення терапії МСК та можливої потреби в повторних курсах.

Профіль безпеки

Клінічні випробування свідчать про високий профіль безпеки МСК-терапії в пацієнтів із ЦД2. У жодному з досліджень не було зафіксовано серйозних негайних або відстрочених побічних реакцій, пов'язаних із введенням МСК. Одноразова внутрішньовенна інфузія до 246 млн алогенних МСК не спричиняла жодних гострих інфузійних реакцій; за 12 тижнів не виникло жодного випадку тяжких небажаних явищ чи гіпоглікемії, а також не виявлено утворення антитіл до донорських клітин [20]. За 3-річний період спостереження не відзначалось різниці в частоті гострих чи хронічних побічних ефектів між групою МСК та плацебо [22].

Найчастіше терапія МСК має мінімальні або помірні побічні ефекти, які є скороминучими. У дослідженні Lian et al. (2022) серед 16 пацієнтів чотири мали короткочасну субфебрильну температуру протягом доби після інфузії, що не потребувала лікування, а один пацієнт відзначив безсимптомний епізод нічної гіпоглікемії після третьої інфузії [26]. Жодних ознак токсичного впливу на печінку чи нирки, жодних інфекційних ускладнень або імунологічних реакцій не було зафіксовано.

Таким чином, терапію МСК можна вважати безпечною за умови дотримання належних клінічних протоколів.

Можливі механізми дії МСК

МСК впливають на патогенез ЦД комплексно, залучаючи декілька механізмів. По-перше, МСК мають здатність до потенційної

Огляди

диференціації в β -подібні клітини та/або стимуляції регенерації ендокринних острівців Лангерганса. В експериментальних моделях показано, що введені МСК можуть мігрувати в підшлункову залозу і давати початок інсулін-продукуючим клітинам (хоч і в невеликій кількості) [27]. Трансплантація МСК сприяє активації місцевих про-регенеративних шляхів: зокрема, у підшлунковій залозі підвищується експресія ключових транскрипційних факторів розвитку β -клітин (наприклад, PDX-1) і зростає кількість ендокринних клітин, що проліферують [28].

По-друге, МСК володіють потужними паракринними ефектами. Вони секретують ряд цитокінів, факторів росту та екзосом, які покращують виживання та функцію наявних β -клітин, а також підвищують чутливість периферичних тканин до інсуліну [29]. Наприклад, у пацієнтів після введення МСК спостерігалось зниження рівнів прозапальних інтерлейкінів (інтерлейкіна-1 β , інтерлейкіна-6, фактора некрозу пухлин- α) та одночасне підвищення протизапального інтерлейкіна-10 [21]. Це імуномодуляторне переналаштування може зменшувати системне запалення, яке сприяє інсулінорезистентності при ЦД2. Крім того, МСК індукують збільшення регуляторних Т-лімфоцитів і зменшення автоагресивних імунних реакцій [30].

Цікавим фактом є те, що в кількох хворих ЦД2 з позитивними автоантитілами (GAD65) після трансплантації МСК, ці антитіла зникли і залишалися негативними протягом 2 років [18], що вказує на відновлення імунної толерантності до β -клітин. Така імунотерапевтична дія МСК добре відома і в контексті ЦД 1-го типу [31], а при ЦД2 вона допомагає захистити залишкові острівці Лангерганса від глюколіпотоксичності та субклінічного автоімунного руйнування.

Ще одним механізмом дії МСК є покращення інсулінорезистентності. Деякі дослідження відзначили, що МСК-терапія підвищує чутливість до інсуліну в печінці, м'язах і жировій тканині. Зокрема, у дослідженні Bhansali et al. (2017) за даними гіперглікемічного еуглікемічного кламп-тесту значуще зріс індекс чутливості до інсуліну порівняно з контролем [32]. МСК секретують екзосомі, багаті мікроРНК, які можуть впливати на експресію

інсулін-рецепторного субстрату [33] та інших компонентів сигнального шляху інсуліну в клітинах-мішенях, тим самим підвищуючи всмоктуваність глюкози тканинами. Водночас МСК-екзосомі здатні стимулювати ангиогенез у скелетних м'язах [34], що також сприяє покращенню метаболізму глюкози. Нарешті, не можна виключати протекторний ефект МСК на судинну систему, що опосередковано впливає на перебіг ЦД [35]. Поліпшення мікроциркуляції та зниження гіпоксії тканин може покращувати чутливість до інсуліну і знижувати секрецію контрінсулінових факторів.

Таким чином, МСК-терапія діє мультифакторно: від прямої підтримки та оновлення пулу β -клітин до модуляції імунної системи та системного запалення, а також трофічного впливу на різні органи й тканини.

Дозозалежність ефектів та тривалість дії

Ефекти від терапії МСК певною мірою залежать від дозування і можуть бути тимчасовими, що важливо враховувати при розробці оптимальних схем лікування. Skyler et al. (2015) показали, що підвищення дози клітин від 0,3 до 2,0 млн/кг асоціюється з більшим зниженням HbA1c: тільки найвища досліджувана доза дала статистично значущий ефект через 8-12 тижнів [20]. Нижчі дози (0,3 та 1,0 млн/кг) теж спричиняли тенденцію до нормалізації глікемії, але вірогідно не відрізнялись від результатів плацебо групи. Це свідчить про наявність дозозалежного ефекту: більша кількість МСК може забезпечувати потужнішу і тривалішу дію на метаболізм. Водночас у клінічній практиці дози обмежуються можливістю культивування клітин і безпечністю введення великого об'єму суспензії; вищезгадане дослідження підтвердило безпеку дози до ~246 млн клітин одноментно.

Інший шлях посилення терапевтичної дії – повторні інфузії. У низці досліджень курс складався з 2-3 введень МСК з інтервалом у кілька тижнів, що продемонструвало стійкіший ефект. Наприклад, у Zang et al. (2022) три інфузії з інтервалом 4 тижні забезпечили суттєве зниження HbA1c та потреби в інсуліні, яке зберігалось під час усього 48-тижневого періоду спостереження [23].

Hu et al. (2016) використовували 2 введення з інтервалом 4 тижні й отримали стабільне покращення показників аж до 36 місяців [22].

Навпаки, при одноразовому введенні ефект від МСК може бути більш короткочасним. У дослідженні Nguyen et al. (2021) з аутологічними МСК (двократна трансплантація різними шляхами: внутрішньовенно або внутрішньо-артеріально) максимальне зниження HbA1c та глюкози спостерігалось на 3-му місяці, а надалі ефект сповільнювався; через 12 місяців рівні HbA1c майже повернулись до вихідних у більшості пацієнтів, особливо з тривалим стажем хвороби [25]. Автори відзначають, що тривалість ефекту в підгрупі з менш ніж 10-річною тривалістю ЦД та нормальною вагою становила близько пів року, після чого глікемічні показники погіршувалися, хоча й залишалися дещо кращими за початкові.

Це узгоджується з даними Liu et al. (2014), де після піку поліпшення на 3-му місяці, на 12-й місяць спостерігалось певне підвищення HbA1c (з 6,9% до ~7,0%, що все ж краще за вихідні 8,2%) [21]. Отже, вплив МСК на β -клітини та резистентність до інсуліну має тенденцію слабшати з часом без повторного введення. Можливими причинами є обмежена тривалість життя трансплантованих клітин *in vivo* та короткотривала дія їх секретому.

Таким чином, наразі оптимальною стратегією виглядає використання високої (>1 млн на 1 кг маси тіла) дози клітин та повторних курсів лікування для закріплення довготривалого ефекту. Проведення досліджень на більших вибірках пацієнтів та триваліше спостереження з використанням повторних доз допоможуть визначити, чи потрібні підтримувальні інфузії МСК (наприклад, щорічно) для збереження досягнутого прогресу.

Висновки

Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами є перспективним напрямком для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, забезпечуючи покращення метаболічних показників. Зокрема, у дослідженнях зафіксовано вірогідне зменшення глікемії натщесерце та підвищення рівня С-пептиду.

Терапія окрім прямої дії на цукровий діабет 2-го типу сприяла покращенню ниркової та серцевої функції: рівень креатиніну і показники серцево-судинного статусу мали тенденцію до нормалізації без жодних ознак прогресії нефропатії чи кардіопатії.

Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами є безпечною та добре сприймається пацієнтами. Зареєстровані побічні реакції були мінімальними та тимчасовими та минали без специфічного лікування.

Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами є перспективним і безпечним напрямком у лікуванні цукрового діабету 2-го типу, але потребує подальших клінічних досліджень для впровадження в широку клінічну практику.

Список використаної літератури

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004 May;27(5):1047-53. doi: 10.2337/diacare.27.5.1047.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 9th ed. Brussels: IDF; 2019. [cited 2020 May 08]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
3. Міністерство охорони здоров'я України. У пів мільйона українців діагностовано цукровий діабет у 2023 році [Internet] [цитовано 2024 травня 08]. Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/u-piv-miljona-ukrainciv-diagnostovano-cukrovij-diabet-u-2023-roci> (Ministry of Health of Ukraine. Half a million Ukrainians will be diagnosed with diabetes in 2023 [Internet] [cited 2024 May 08]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/u-piv-miljona-ukrainciv-diagnostovano-cukrovij-diabet-u-2023-roci>. Ukrainian).
4. RSSDI clinical practice recommendations for the management of type 2 diabetes mellitus 2022. *Int J Diabetes Dev Ctries*. 2022;42(Suppl 1):1-143. doi: 10.1007/s13410-022-01129-5.
5. Serbis A, Giapros V, Kotanidou EP, Galli-Tsinopoulou A, Siomou E. Diagnosis, treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes*. 2021 Apr 15;12(4):344-65. doi: 10.4239/wjd.v12.i4.344
6. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Feb;14(2):88-98. doi: 10.1038/nrendo.2017.151.
7. Peng BY, Dubey NK, Mishra VK, Tsai FC, Dubey R, Deng WP, et al. Addressing stem cell therapeutic approaches in pathobiology of diabetes and its complications. *J Diabetes Res*. 2018 Jun 25;2018:7806435. doi: 10.1155/2018/7806435.
8. Lilly MA, Davis MF, Fabie JE, Terhune EB, Gallicano GI. Current stem cell based therapies in diabetes. *Am J Stem Cells*. 2016 Oct 20;5(3):87-98.
9. Zhao Y, Song S, Ren X, Zhang J, Lin Q, Zhao Y. Supramolecular adhesive hydrogels for tissue engineering applications. *Chem Rev*. 2022 Mar 23;122(6):5604-40. doi: 10.1021/acs.chemrev.1c00815.
10. Bianco P, Robey PG, Simmons PJ. Mesenchymal stem cells: revisiting history, concepts, and assays. *Cell Stem Cell*. 2008 Apr 10;2(4):313-9. doi: 10.1016/j.stem.2008.03.002.
11. Yang N, Hickson LJ, Lerman LO. Stem cell therapy for type-2 diabetes: keeping the pedal to the metal to deliver translation to the clinic. *Expert Opin Biol Ther*. 2024 Nov;24(11):1183-7. doi: 10.1080/14712598.2024.2422358.
12. Shree N, Bhonde RR. Conditioned media from adipose tissue derived mesenchymal stem cells reverse insulin resistance in cellular models. *J Cell Biochem*. 2017 Aug;118(8):2037-43. doi: 10.1002/jcb.25777.
13. Planat-Benard V, Varin A, Casteilla L. MSCs and inflammatory cells crosstalk in regenerative medicine: concerted actions for optimized resolution driven by energy metabolism. *Front Immunol*. 2021 Apr 30;12:626755. doi: 10.3389/fimmu.2021.626755.
14. Mesa Bedoya LE, Camacho Barbosa JC, López Quiceno L, Barrios Arroyave F, Halpert K, España Peña JA, et al. The safety profile of mesenchymal stem cell therapy administered through intrathecal injections for treating neurological disorders: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Stem Cell Res Ther*. 2024 May 20;15(1):146. doi: 10.1186/s13287-024-03748-7.

Огляди

15. Wang Y, Yi H, Song Y. The safety of MSC therapy over the past 15 years: a meta-analysis. *Stem Cell Res Ther.* 2021 Oct 18;12(1):545. doi: 10.1186/s13287-021-02609-x.
16. Tang X, Huang H, Hao L. Decadal analysis of efficacy and safety profiles of mesenchymal stem cells from varied sources in knee osteoarthritis patients: A systematic review and network meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2024 Jul;192:112460. doi: 10.1016/j.exger.2024.112460.
17. Cho J, D'Antuono M, Glicksman M, Wang J, Jonklaas J. A review of clinical trials: mesenchymal stem cell transplant therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Am J Stem Cells.* 2018 Oct 1;7(4):82-93.
18. Guan LX, Guan H, Li HB, Ren CA, Liu L, Chu JJ, et al. Therapeutic efficacy of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in patients with type 2 diabetes. *Exp Ther Med.* 2015 May;9(5):1623-30. doi: 10.3892/etm.2015.2339.
19. Jiang R, Han Z, Zhuo G, Qu X, Li X, Wang X, et al. Transplantation of placenta-derived mesenchymal stem cells in type 2 diabetes: a pilot study. *Front Med.* 2011 Mar;5(1):94-100. doi: 10.1007/s11684-011-0116-z.
20. Sklyer JS, Fonseca VA, Segal KR, Rosenstock J; MSB-DM003 Investigators. Allogeneic mesenchymal precursor cells in type 2 diabetes: a randomized, placebo-controlled, dose-escalation safety and tolerability pilot study. *Diabetes Care.* 2015 Sep;38(9):1742-9. doi: 10.2337/dc14-2830.
21. Liu X, Zheng P, Wang X, Dai G, Cheng H, Zhang Z, et al. A preliminary evaluation of efficacy and safety of Wharton's jelly mesenchymal stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus. *Stem Cell Res Ther.* 2014 Apr 23;5(2):57. doi: 10.1186/sert446.
22. Hu J, Wang Y, Gong H, Yu C, Guo C, Wang F, Yan S, Xu H. Long term effect and safety of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on type 2 diabetes. *Exp Ther Med.* 2016 Sep;12(3):1857-66. doi: 10.3892/etm.2016.3544.
23. Zang L, Li Y, Hao H, Liu J, Cheng Y, Li B, et al. Efficacy and safety of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells in Chinese adults with type 2 diabetes: a single-center, double-blinded, randomized, placebo-controlled phase II trial. *Stem Cell Res Ther.* (2022) 13:1-10. doi: 10.1186/s13287-022-02848-6.
24. Chin SP, Kee LT, Mohd MA, Then KY. Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Infusion in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Retrospective Cytopeutics' Registry Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2025 May 19;18:1643-1659. doi: 10.2147/DMSO.S507801.
25. Nguyen LT, Hoang DM, Nguyen KT, Bui DM, Nguyen HT, Le HTA, et al. Type 2 diabetes mellitus duration and obesity alter the efficacy of autologously transplanted bone marrow-derived mesenchymal stem/stromal cells. *Stem Cells Transl Med.* 2021 Sep;10(9):1266-78. doi: 10.1002/sctm.20-0506.
26. Lian XF, Lu DH, Liu HL, Liu YJ, Han XQ, Yang Y, et al. Effectiveness and safety of human umbilical cord-mesenchymal stem cells for treating type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2022 Oct 15;13(10):877-87. doi: 10.4239/wjd.v13.i10.877.
27. Oh SH, Muzzonigro TM, Bae SH, LaPlante JM, Hatch HM, Petersen BE. Adult bone marrow-derived cells trans-differentiating into insulin-producing cells for the treatment of type I diabetes. *Lab Invest.* 2004 May;84(5):607-17. doi: 10.1038/labinvest.3700074.
28. Bell GI, Meschino MT, Hughes-Large JM, Broughton HC, Xenocostas A, Hess DA. Combinatorial human progenitor cell transplantation optimizes islet regeneration through secretion of paracrine factors. *Stem Cells Dev.* 2012 Jul 20;21(11):1863-76. doi: 10.1089/scd.2011.0634.
29. Oh SH, Muzzonigro TM, Bae SH, LaPlante JM, Hatch HM, Petersen BE. Adult bone marrow-derived cells trans-differentiating into insulin-producing cells for the treatment of type I diabetes. *Lab Invest.* 2004 May;84(5):607-17. doi: 10.1038/labinvest.3700074.
30. Sun X, Hao H, Han Q, Song X, Liu J, Dong L, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells ameliorate insulin resistance by suppressing NLRP3 inflammasome-mediated inflammation in type 2 diabetes rats. *Stem Cell Res Ther.* 2017 Nov 2;8(1):241. doi: 10.1186/s13287-017-0668-1.
31. Towns R, Pietropaolo M. GAD65 autoantibodies and its role as biomarker of Type 1 diabetes and Latent Autoimmune Diabetes in Adults (LADA). *Drugs Future.* 2011 Nov;36(11):847. doi: 10.1358/dof.2011.036.11.1710754.
32. Bhansali S, Dutta P, Kumar V, Yadav MK, Jain A, Mudaliar S, et al. Efficacy of Autologous Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cell and Mononuclear Cell Transplantation in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Placebo-Controlled Comparative Study. *Stem Cells Dev.* 2017 Apr 1;26(7):471-81. doi: 10.1089/scd.2016.0275.
33. Si Y, Zhao Y, Hao H, Liu J, Guo Y, Mu Y, Shen J, Cheng Y, Fu X, Han W. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats: identification of a novel role in improving insulin sensitivity. *Diabetes.* 2012 Jun;61(6):1616-25. doi: 10.2337/db11-1141.
34. Deng Z, Xu H, Zhang J, Yang C, Jin L, Liu J, et al. Infusion of adiposederived mesenchymal stem cells inhibits skeletal muscle mitsugumin 53 elevation and thereby alleviates insulin resistance in type 2 diabetic rats. *Mol Med Rep.* 2018 Jun;17(6):8466-74. doi: 10.3892/mmr.2018.8901.
35. Fan XL, Zhang Y, Li X, Fu QL. Mechanisms underlying the protective effects of mesenchymal stem cell-based therapy. *Cell Mol Life Sci.* 2020 Jul;77(14):2771-94. doi: 10.1007/s00018-020-03454-6.

Список скорочень

МСК – мезенхімальні стовбурові клітини

ЦД – цукровий діабет

СК – стовбурові клітини

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

HbA1c – глікований гемоглобін

Mesenchymal stem cells therapy – an innovative approach to the treatment of type 2 diabetes mellitus

L.M. Mykhalchuk, M.V. Shamshur, D.A. Horban

Medical Center «ReoCell Clinic»

Abstract. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common chronic disease characterized by high rates of morbidity, and cardiovascular complications. Traditional medical treatments often fail to provide adequate glycemic control, prompting the search for new therapeutic approaches. One of the promising areas is the use of mesenchymal stem cells (MSCs), which have the ability to proliferate, differentiate and have powerful immunomodulatory properties. **The aim.** To analyze current data on the efficacy and safety of using MSCs as a supplement or alternative to classical therapy for T2DM. **Methods.** We analyzed 10 clinical trials published between 2005 and 2025, using the literature sources from PubMed, Science Direct, Google Scholar, and Clinical Trials databases. The assessment took into account changes in key laboratory parameters: fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), C-peptide, as well as effects on complications of T2DM and the safety profile of MSC therapy. **Results.** It was found that the administration of MSCs contributes to a reliable decrease in HbA1c, fasting glucose levels and improvement of the functional state of pancreatic β -cells. The most pronounced therapeutic effect was observed at doses of more than 1 million cells per kg of body weight, and with repeated administrations. It was shown that MSC therapy has a pronounced anti-

inflammatory and immunomodulatory effects, which allows to reduce insulin resistance. Side effects when using MSCs were minimal and transient, no serious adverse reactions were recorded. **Conclusions.** MSC therapy is a promising, safe, and effective approach in the treatment of T2DM, allowing for significant improvement in glycemic control and reduction in the risk of cardiovascular complications. Additional studies on optimal administration regimens are needed for further implementation in clinical practice.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, cell therapy, mesenchymal stem cells, glycemic control, glycosylated hemoglobin, safety.

Для цитування: Михальчук ЛМ, Шамшур МВ, Горбань ДА. Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами – інноваційний підхід до лікування цукрового діабету 2-го типу. Ендокринологія. 2025;30(3):261-271. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.261.

Адреса для листування: Шамшур Марина Віталіївна, Maryna. Shamshur@reocell.com, медичний центр «ReoCell Clinic», вулиця Протасів Яр, 23, Київ 03038, Україна

Відомості про авторів: Михальчук Лідія Миколаївна, канд. мед. наук, лікарка-ендокринолог вищої категорії, ORCID: 0009-0001-4439-9100; Шамшур Марина Віталіївна, наукова співробітниця, ORCID: 0000-0002-3923-0765; Горбань Дмитро Андрійович, д-р філософії в галузі охорони здоров'я, медичний директор, ORCID: 0000-0003-1273-3095.

Особистий внесок: Горбань Д.А – концепція роботи, редагування статті; Шамшур М.В. – пошук та аналіз літератури, оформлення, написання статті та висновків, підготовка до друку; Михаль-

чук Л.М – участь у розробці концепції статті, аналіз літератури та написання статті.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти авторів.

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

Стаття: надійшла до редакції 24.06.2025; перероблена 01.08.2025; прийнята до друку 05.09.2025; надрукована 30.09.2025.

For citation: Mykhalchuk LM, Shamshur MV, Horban DA. Mesenchymal stem cells therapy – an innovative approach to the treatment of type 2 diabetes mellitus. Endokrynologia. 2025;30(3):261-271. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.261.

Correspondence address: Maryna Shamshur, Maryna.Shamshur@reocell.com, Medical Center «ReoCell Clinic», Protasiv Yar Street, 23, Kyiv 03038, Ukraine

Information about the authors: Mykhalchuk Lidiya Mykolaivna, Ph. D, Endocrinologist, ORCID: 0009-0001-4439-9100; Shamshur Maryna Vitaliivna, Research Associate, ORCID: 0000-0002-3923-0765; Gorban Dmytro Andriyovych, Ph. D, Medical Director, ORCID: 0000-0003-1273-3095.

Personal Contribution: Horban D.A. – conception of the work, manuscript editing; Shamshur M.V. – literature search and analysis, formatting, manuscript and conclusion writing, preparation for publication; Mykhalchuk L.M. – participation in the article concept development, literature analysis, and manuscript writing.

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

Declaration of ethics: The authors declare no conflict of interest and no financial obligations.

Article: received June 24, 2025; revised August 01, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.

Застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози для лікування хронічної серцевої недостатності (огляд літератури та клінічний випадок)

О.М. Радченко,
Н.С. Бек,
А.М. Урбанович,
М.О. Кондратюк,
Л.М. Стрільчук

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Резюме. Недостатньо є даних про різні аспекти впливу на перебіг хронічної серцевої недостатності (ХСН) інгібіторів натрійзалежних котранспортерів глюкози 2 (ІНЗКГ2), а також особливості ліпідознижувальної терапії за умов клінічно значущого зниження фільтраційної здатності нирок. **Мета** роботи: оцінити ефективність застосування лікування з використанням ІНЗКГ2 для пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику. **Матеріал і методи.** Огляд літератури проведений у базі Pubmed за останні 5 років та наведений опис клінічного випадку. **Результати.** Встановлено, що застосування ІНЗКГ2 у пацієнтів із ХСН незалежно від наявності чи відсутності цукрового діабету (ЦД) та функціональної здатності нирок зменшувало госпіталізацію та смертність із максимальною ефективністю в межах фракції викиду 41-65%, що доведено даними доказової медицини (EMPEROR-Reserved, EMPEROR-Reduced, DAPA-HF). Механізми, завдяки яким покращувалась функція серця за умов застосування ІНЗКГ2, дотепер повністю не зрозумілі. Продовжується вивчення ефективності застосування ІНЗКГ2 для пацієнтів із серцевою патологією без ЦД із ХСН та збереженою фракцією викиду, що зустрічається приблизно в половині випадків. Гліфлозини відіграють роль у модулюванні відповіді на запалення, окисний стрес, клітинний енергетичний метаболізм, системні регульовальні процеси, контролюють гіперглікемію, кетогенез, натрійурез, гіперурикемію. Клінічний випадок застосування дапагліфлозину впродовж року проілюстрував зростання фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), зменшення вираженості гіпертрофії стінок та дилатації камер серця, покращення функціональної здатності нирок та вуглеводного метаболізму. **Висновки.** Тривале застосування дапагліфлозину супроводжувалось покращенням структурно-функціонального стану серця, функціональної здатності нирок та вуглеводного метаболізму. **Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2, дапагліфлозин, фракція викиду лівого шлуночка, структура серця.

Останні роки клініцисти зосередили увагу на вивченні міжорганних взаємодій у рамках єдиного цілісного кардіо-ренально-метаболического синдрому (КРМС), за умов якого спостерігається конгруентне посилення та поглиблення змін кожної системи [1, 2]. КРМС включає як осіб з індивідуальним ризиком кардіоваскулярних хвороб через метаболічні фактори так і осіб із власне хворобами серцево-судинної системи [3], коли реєструється поєднання атеросклеротичного процесу з ХСН та прогресуванням ураження нирок [4]. Адже ХСН, попри досягнення фармакотерапії останніх років, залишається вагомою проблемою, що призводить до незадовільних наслідків лікування усіх кардіоваскулярних хвороб [5].

Розпочинається КРМС з надміру жирової тканини, дисфункція якої за умов абдомінального ожиріння призводить до надлишку продукції прозапальних та прооксидативних речовин, що порушують артеріальну, серцеву та ниркову тканини [6], активують атерогенез та ендотеліальну дисфункцію, викликають запалення ниркових клубочків, їх гломерулосклероз і фіброз, активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [2, 7]. Одночасно прогресують порушення ліпідного метаболізму з проявами ліпотоксичності та зменшення інсуліночутливості, що зумовлює збільшення кількості глікованих продуктів [8]. Гіперглікемія викликає гіперфільтрацію в клубочках та артеріальну гіпертензію, що ще більше пошкоджує нирки. Також спостерігається ендоплазматичний ретикулярний стрес, анормальний метаболізм кальцію, порушення функції мітохондрій зі зміною продукції енергії [8]. Тобто, механізмами патогенезу КРМС є дисметаболическі, запальні, фібротичні, ендотоксемічні, окисні, гемодинамічні процеси [7]. Такий складний патогенез зумовлює труднощі комплексної терапії з мінімальною кількістю дієвих засобів.

Дотепер точно не детерміновано лікування кожної стадії КРМС, не окреслені засади використання кардіопротективної антигіперглікемічної терапії в пацієнтів із ЦД 2-го типу та високим кардіоваскулярним ризиком чи вже наявними серцево-судинними хворобами. Недостатньо є даних про різні аспекти впливу на перебіг КРМС та ХСН ІНЗКГ2, а також особливості ліпідознижувальної терапії за умов клінічно значущого зниження фільтраційної

здатності нирок [9], що зумовило актуальність та доцільність нашого дослідження.

Мета роботи: оцінити ефективність лікування із застосуванням ІНЗКГ2 для пацієнтів високого кардіоваскулярного ризику за даними літератури та проілюструвати це клінічним випадком.

Матеріал і методи

Для огляду літератури бібліосемантичним методом із бази даних Pubmed за ключовими словами «sodium-glucose cotransporter-2»+ «cardiovascular, renal and metabolic disorders» обрані та проаналізовані літературні джерела за останні 5 років, які відповідали меті. Дані проілюстровані власним клінічним спостереженням за пацієнткою, яка за інформованою згодою впродовж року приймала ІНЗКГ2.

Результати та обговорення

Особлива увага науковців та практиків зараз прикута до формування засад застосування ІНЗКГ2 (дапагліфлозин, емплагліфлозин, канагліфлозин, ертугліфлозин) – унікального класу антигіперглікемічних засобів, що зменшують реабсорбцію глюкози в проксимальних ниркових канальцях та збільшують виведення глюкози [10] з врахуванням їх плейотропних кардіоваскулярних та цереброваскулярних ефектів [11]. Гліфлозини зменшували частоту кардіоваскулярної смерті, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту, ризик госпіталізації за умов ХСН у пацієнтів із ЦД та без нього, що асоціювалось із ренопротекцією [11, 12].

Механізми, завдяки яким покращувалась функція серця за умов застосування ІНЗКГ2, дотепер повністю не зрозумілі [10, 13]. Вважають, що ефекти здійснюються через вплив на метаболізм глюкози та токсичність, на гемодинаміку через об'єм крові, а також через судинні, ниркові та серцеві ефекти, включаючи міокардіальну енергетику [12, 13]. Гліфлозини відіграють роль у модулюванні відповіді на запалення, окисний стрес, клітинний енергетичний метаболізм, системні регульовальні процеси, контролюють гіперглікемію, кетогенез, натрійурез, гіперурикемію [12].

Клінічний випадок

Дія гліфлозинів на серце різноманітна [14]. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження пацієнтів із ЦД 2-го типу та високого кардіоваскулярного ризику показало, що ІНЗКГ2 зменшували госпіталізацію з приводу ХСН як за умов зниженої, так і нормальної фракції викиду (ФВ), а вираженість гіпертрофії лівого шлуночка та діастолічної дисфункції зменшувалась [5, 10, 11].

Першим гліфлозином для лікування ХСН зі зниженою ФВ у пацієнтів із ЦД та без нього був дапагліфлозин [5], вивчення ефективності якого в дослідженні DELIVER показало зменшення кардіоваскулярної смертності та госпіталізації з приводу ХСН у пацієнтів із помірно зниженою та збереженою ФВЛШ із ЦД та без нього [15]. Дослідження EMPEROR-Reduced та DAPA-HF у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду продемонстрували значне покращення перебігу ХСН та зменшення госпіталізації з її приводу під впливом ІНЗКГ2 незалежно від наявності ЦД, що вивело ці препарати в клас I в усіх рекомендаціях [9, 16].

Продовжується вивчення ефективності застосування ІНЗКГ2 для пацієнтів із серцевою патологією без ЦД із ХСН і збереженою ФВ, що зустрічається приблизно в половині випадків [9], для яких дотепер не запропоновано безумовного лікування з доведеним зменшенням смертності [10] крім гліфлозинів [15]. Дослідження EMPEROR-Reserved у пацієнтів зі збереженою ФВЛШ показало ефективність емпагліфлозину для лікування ХСН [5], резистентної артеріальної гіпертензії [17] та гіперурикемії [18]. Було доведено, що максимальний ефект гліфлозинів спостерігався за умов ФВЛШ у межах 41-65% [15].

У дослідженні за участю 97 пацієнтів застосування ІНЗКГ2 призводило до незначного зменшення маси ЛШ та зменшувало вміст ліпідів у печінці [13]. Також гліфлозини мали позитивну дію на аритмії серця [12]. Продовжується вивчення ефективності ІНЗКГ2 у пацієнтів із гострою серцевою недостатністю та після інфаркту міокарда [9]. Скеровані зусилля потрібні для інтеграції гліфлозинів у медичну практику для зменшення провалу між клінічними дослідженнями та реальним лікуванням [11], чому слугує ілюстрація з власної клінічної практики.

Клінічний випадок

Пацієнтка 74 р. на момент звернення (8.06.2023) скаржилась на задишку під час незначного навантаження або лежачи, що зменшувалася в стані спокою або за умов зміни положення тіла, періодичне відчуття шуму у вухах, схуднення на 5 кг впродовж декількох місяців, спрагу, безсоння. Анамнез хвороби: понад 20 р. страждає на артеріальну гіпертензію, 11 років тому перенесла гостре порушення мозкового кровообігу та було діагностовано гіпертрофічну кардіоміопатію та фібриляцію передсердь. Амбулаторно постійно отримувала бісопролол, дабігатран, дігосин, розувастатин. Анамнез життя без особливостей. Об'єктивно: шкіра бліда, чиста. Індекс маси тіла 31,6 кг/м² (ріст 160 см, маса 81 кг), пастозність гомілок, розширення вен на ногах. У легенях везикулярне дихання з жорстким відтінком, послаблене в нижніх відділах з обох боків. Тони серця послаблені, аритмічні, діастолічний шум на верхівці серця, систолічний шум на аорті, частота серцевих скорочень 80 уд/хв, пульс 76 уд/хв. Артеріальний тиск 130/80 мм рт.ст. Живіт м'який, не болючий, печінка виступає на 2 см з-під краю реберної дуги. Сечопуск вільний, не болючий.

Попередній діагноз: гіпертрофічна кардіоміопатія, обструктивний тип, постійна форма фібриляції передсердь нормосистолічний варіант ХСН стадія С, функціональний клас III (за NYHA). Гіпертонічна хвороба III ст., 1 ст., ризик дуже високий. ЦД 2-го типу, вперше виявлений? Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок.

Результати лабораторних та інструментальних досліджень. Загальний аналіз крові: гемоглобін – 93 г/л (референтні значення (РЗ): 120-160 г/л); лейкоцити – $9,0 \times 10^9$ /л (РЗ: $4-9 \times 10^9$ /л); еритроцити – $4,49 \times 10^{12}$ /л (РЗ: $3,7-4,7 \times 10^{12}$ /л); колірний показник – 0,69 (РЗ: 0,85-1,15); тромбоцити – 281×10^9 /л (норма (N)); гематокрит – 34% (N); середній корпускулярний гемоглобін – 20,7 пг (знижений (↓); РЗ: 22-30 пг); середній курпускулярний об'єм – 75,9 фл (N); середня концентрація гемоглобіну в еритроциті – 27 г/дл (↓; РЗ: 32-38 г/дл); ширина розподілу еритроцитів – 52,3% (підвищений (↑); РЗ: 11,6-14,8%); швидкість осідання еритроцитів – 20 мм/год (РЗ: 2-15 мм/год). Загальний аналіз сечі: змін не виявлено. Креатинін – 92,7 мкмоль/л (РЗ: 44-97 мкмоль/л); швидкість клубочкової

фільтрації – 56 мл/хв (РЗ: 90-130 мл/хв); співвідношення альбумін-креатинін – 24 мг/г (N). Тиреотропний гормон – 5,2 мМО/л (↑; РЗ: 0,2-4,5 мМО/л); аланінамінотрансфераза – 25,1 Од/л (N: <40 Од/л); аспартатамінотрансфераза – 47,1 Од/л (N: <40 Од/л); калій – 4,95 ммоль/л (РЗ: 3,5-5,1 ммоль/л); віт D – 34,1 нг/мл (РЗ: 30-100 нг/мл); віт. В₁₂ – 150 пг/мл (↓; РЗ: 191-663 пг/мл); залізо – 5,57 мкмоль/л (↓; РЗ: 8,8-27,0 мкмоль/л); загальний холестерин – 4,7 ммоль/л (N: до 5,2 ммоль/л); тригліцериди – 1,3 ммоль/л (N: <1,7 ммоль/л); ліпопротеїди високої щільності – 0,84 ммоль/л (N: >1,2 ммоль/л); ліпопротеїни низької щільності – 2,89 ммоль/л (N: <3 ммоль/л); коефіцієнт атерогенності – 4,5 (РЗ: 2-3). Глюкоза крові натще – 6,5 ммоль/л (РЗ: 4-5,5 ммоль/л); HbA1c – 6,52% (РЗ: 4-5,7%).

Електрокардіографія: фібриляція передсердь, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Ехокардіографія: правий шлуночок – 2,8 см (N: <2,6 см), міжшлуночкова перетинка – 2,7 см (N: <1,1 мм), лівий шлуночок – 4,2 см (N: 4,8-5,5 см), задня стінка лівого шлуночка – 2,5 см (N: <1,1 см), ФВ – 42% (N: >55%), аорта – 3,2 см (N: 3,0-3,7 см), ліве передсердя – 5,0 см (N: <4,0 см); стеноз мітрального клапана важкого ступеня, кальциноз задньої стулки 3+ (V 140 см/с, >50 мм рт. ст.); нерухома задня стулка. Кальциноз аортального клапана 3+, стулки малорухомі, площа отвору 1,3 см²; легенева гіпертензія середнього ступеня. Рентгенографія органів грудної клітини у 2-х проєкціях: пневмосклероз, кардіомегалія, дегенеративно-дистрофічні зміни грудного відділу хребта у вигляді полісегментарного остеохондрозу, спондилозу; сколіоз грудного відділу хребта; патологічний кіфоз хребта 1 ст. Ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок: варикозні зміни верхніх вен обох нижніх кінцівок без ознак тромбозу; артеріальний кровоплин до периферії збережений. Комп'ютерна томографія органів черевної порожнини: даних за патологічні утвори не виявлено. Ультразвукове дослідження органів малого таза: аденоміоз тіла матки, кісти лівих додатків. Ультразвукове дослідження щитоподібної залози: вузловий зоб. Пацієнтка була консульгована гастроентерологом, кардіологом, ендокринологом, гінекологом.

Діагноз клінічний: гіпертрофічна кардіоміопатія, обструктивний тип; постійна форма

фібриляції передсердь, нормосистолічний варіант; ХСН стадія С із помірно зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (ФВ 42%) ФКІ-ІІ. Гіпертонічна хвороба ІІІ ст 1 ст., ризик дуже високий. Дисліпідемія. Кальцинуюча хвороба: кальциноз аортального та мітрального клапанів. Хронічна хвороба нирок 3А (56 мл/хв). Гіпохромна залізодефіцитна анемія легкого ступеня. ЦД 2-го типу, вперше виявлений. Вузловий зоб; субклінічний гіпотиреоз. Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок.

Проведено корекцію лікування: додано ІНЗКТГ-2 (дапагліфлозин 10 мг/д), конкурентний антагоніст альдостерону (спіронолактон 50 мг/д) та препарат заліза на фоні раніше застосованих бісопрололу 2,5 мг/д, розувастатину 10 мг/д, прямого інгібітора тромбіну дабігатрану 150 мг 2 р.

Через рік (вересень 2024 року) пацієнтка звернулася на контрольний огляд зі скаргами на незначну задишку під час значного фізичного навантаження.

Повторні результати лабораторних та інструментальних досліджень. Гемоглобін – 97 г/л; лейкоцити – $8,5 \times 10^9$ /л; еритроцити – $4,7 \times 10^{12}$ /л; швидкість осідання еритроцитів – 7 мм/год. Креатинін – 86 мкмоль/л, швидкість клубочкової фільтрації – 61 мл/хв. Глікований гемоглобін – 6,1%. Електрокардіографія: фібриляція передсердь, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка. Ехокардіографія: правий шлуночок – 2,2 см, міжшлуночкова перетинка – 2,0 см, лівий шлуночок – 4,0 см, задня стінка лівого шлуночка – 1,9 см, аорта – 2,9 см, ліве передсердя – 4,6 см; ФВ – 55%, недостатність мітрального клапана (+), кальциноз задньої стулки 3+, нерухома задня стулка; кальциноз аортального клапана 3+, стулки малорухомі, площа отвору 1,3 см²; легенева гіпертензія легкого ступеня, порушень сегментарної скоротливості не виявлено.

Представлений випадок демонструє зменшення вираженості гіпертрофії міокарда (товщина міжшлуночкової перетинки зменшилась на 25,9%, а товщина задньої стінки лівого шлуночка – на 24,0%) та дилатації камер (розмір правого шлуночка зменшився на 14,3%, лівого передсердя – на 8,0%). Зменшення діастолічного розміру лівого шлуночка на 4,8% супроводжувалось зменшенням діаметра гирла аорти на 9,4%, однак із тими самими органічними змінами клапанів. Важливе значення

Клінічний випадок

має зменшення ступеня легеневої гіпертензії та збільшення ФВЛШ на 13% до нижньої межі норми (55%). Тобто, ми підтвердили, що ефект гліфлосинів був значним за умов початкової ФВЛШ у межах 41-65% [15] (у нашої пацієнтки – 42%).

Крім того, були виявлені позитивні зміни лабораторних показників, що стосувалось передусім зменшення рівня креатиніну на 7,2% та, відповідно збільшення швидкості клубочкової фільтрації на 6,1%, а також зменшення глікованого гемоглобіну на 0,42%. Крім того, активність системного запалення зменшилась, оскільки швидкість осідання еритроцитів нормалізувалась (зменшилась на 65%) та знизився вміст лейкоцитів на 5,5%. Однак курсове застосування препаратів заліза не призвело до нормалізації параметрів еритроцитарного паростка, гемоглобін та еритроцити зросли лише на 4,3-4,4%. Враховуючи виявлене зменшення як заліза, так і вітаміну В₁₂, можна вважати, що в пацієнтки є анемія хронічного захворювання. За даними літератури, залізодефіцитна анемія залишається несприятливим прогностичним фактором у пацієнтів із ХСН зі збереженою та помірно зниженою ФВ, що зумовлює госпіталізацію та кардіоваскулярну смерть [19]. Тому, в подальшому веденні пацієнтки слід більше уваги приділити ліквідації анемічного синдрому із застосуванням препаратів заліза та еритропоетину [19]. За даними ретроспективного когортного дослідження, лікування ІНЗКГ2 асоціювалось зі зменшенням частоти анемії в пацієнтів із ЦД [20], а за даними дослідження *PARAGON-HF*, частоту анемічного синдрому серед пацієнтів з помірним зменшенням ФВЛШ зменшував сакубітрин/валсартан [21].

Висновки

1. Застосування інгібіторів натрійзалежних котранспортерів глюкози 2 у пацієнтів із серцевою недостатністю незалежно від наявності цукрового діабету та функціональної здатності нирок зменшувало госпіталізацію та смертність із максимальною ефективністю в межах фракції викиду 41-65%, що доведено даними доказової медицини (EMPEROR-reserved, EMPEROR-reduced, DAPA-HF).

2. Клінічний випадок застосування дапагліфлосину впродовж року проілюстрував

зростання фракції викиду, зменшення гіпертрофії стінок та дилатації камер, покращення функціональної здатності нирок та вуглеводного метаболізму.

Список використаної літератури

- Roth S, M'Pembale R, Matute P, Kotfis K, Larmann J, Lurati Buse G. Cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: association with adverse events after major noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2024 Sep 1;139(3):679-81. doi: 10.1213/ANE.0000000000006975.
- Upadhyay A. SGLT2 inhibitors and kidney protection: mechanisms beyond tubuloglomerular feedback. *Kidney360*. 2024 May 1;5(5):771-82. doi: 10.34067/KID.0000000000000425.
- Larkin H. Here's what to know about cardiovascular-kidney-metabolic syndrome, newly defined by the AHA. *JAMA*. 2023 Dec 5;330(21):2042-3. doi: 10.1001/jama.2023.22276.
- KhanSS, CoreshJ, PencinaMJ, NdumeleCE, RangaswamiJ, ChowSL, et al. Novel prediction equations for absolute risk assessment of total cardiovascular disease incorporating cardiovascular-kidney-metabolic health: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2023 Dec 12;148(24):1982-2004. doi: 10.1161/CIR.0000000000001191.
- Rao S. Use of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in clinical practice for heart failure prevention and treatment: beyond type 2 diabetes. A narrative review. *Adv Ther*. 2022 Feb;39(2):845-61. doi: 10.1007/s12325-021-01989-z.
- Kadowaki T, Maegawa H, Watada H, Yabe D, Node K, Murohara T, et al. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: A narrative review with a focus on Japan. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Dec;24(12):2283-96. doi: 10.1111/dom.14829.
- Tain YL, Hsu CN. The renin-angiotensin system and cardiovascular-kidney-metabolic syndrome: focus on early-life programming. *Int J Mol Sci*. 2024 Mar 14;25(6):3298. doi: 10.3390/ijms25063298.
- Sebastian SA, Padda I, Johal G. Cardiovascular-kidney-metabolic (CKM) syndrome: a state-of-the-art review. *Curr Probl Cardiol*. 2024 Feb;49(2):102344. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2023.102344.
- Bhandari M, Pradhan A, Vishwakarma P, Singh A, Sethi R. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the management of heart failure: Veni, Vidi, and Vici. *World J Cardiol*. 2024 Oct 26;16(10):550-63. doi: 10.4330/wjcv.16.10.550.
- Lan NSR, Fegan PG, Yeap BB, Dwivedi G. The effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on left ventricular function: current evidence and future directions. *ESC Heart Fail*. 2019 Oct;6(5):927-35. doi: 10.1002/ehf2.12505.
- O'Hara DV, Lam CSP, McMurray JJV, Yi TW, Hocking S, Dawson J, et al. Applications of SGLT2 inhibitors beyond glycaemic control. *Nat Rev Nephrol*. 2024 Aug;20(8):513-29. doi: 10.1038/s41581-024-00836-y.
- Preda A, Montecucco F, Carbone F, Camici GG, Lüscher TF, Kraler S, et al. SGLT2 inhibitors: from glucose-lowering to cardiovascular benefits. *Cardiovasc Res*. 2024 Apr 30;120(5):443-60. doi: 10.1093/cvr/cvae047.
- Lee MMY, Petrie MC, McMurray JJV, Sattar N. How do SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) inhibitors and GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptor agonists reduce cardiovascular outcomes?: completed and ongoing mechanistic trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2020 Mar;40(3):506-22. doi: 10.1161/ATVBAHA.119.311904.
- Ghosal S, Sinha B. Exploring the comparative cardiovascular death benefits of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in type 2 diabetes: a frequentist and Bayesian network meta-analysis-based scoring. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jul 3;14:1168755. doi: 10.3389/fendo.2023.1168755.
- Cheng JWM, Colucci V, Kalus JS, Spinler SA. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors among heart failure with mildly reduced and preserved ejection fraction. *Ann Pharmacother*. 2023 Nov;57(11):1291-1301. doi: 10.1177/10600280231154021.
- Butler J, Handelsman Y, Bakris G, Verma S. Use of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in patients with and without type 2

- diabetes: implications for incident and prevalent heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020 Apr;22(4):604-17. doi: 10.1002/ehf.1708.
17. Böhm M, Butler J, Coats A, Lauder L, Mahfoud F, Filippatos G, et al. Empagliflozin in resistant hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-Preserved trial. *Eur Heart J.* 2025 Apr 7;46(14):1304-17. doi: 10.1093/eurheartj/ehae938.
 18. Doehner W, Anker SD, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Coats AJS, et al. Uric acid and SGLT2 inhibition with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: the EMPEROR-preserved trial. *JACC Heart Fail.* 2024 Dec;12(12):2057-70. doi: 10.1016/j.jchf.2024.08.020.
 19. Graham FJ, Guha K, Cleland JG, Kalra PR. Treating iron deficiency in patients with heart failure: what, why, when, how, where and who. *Heart.* 2024 Sep 25;110(20):1201-7. doi: 10.1136/heartjnl-2022-322030.
 20. Steinmetz T, Goldman S, Kagan KBT, Bielopolski D, Buchrits S, Schechter A, et al. The beneficial effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on anemia in type 2 diabetes—a real world study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 Mar 22;dgaf184. doi: 10.1210/clinem/dgaf184.
 21. Lu H, Claggett BL, Packer M, Pfeffer MA, Lam CSP, Zile MR, et al. Sacubitril/valsartan reduces incident anaemia and iron therapy utilization in heart failure: The PARAGON-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2025 Jan;27(1):85-95. doi: 10.1002/ehf.3414.

Список скорочень

ІНЗКГ2 – інгібітори натрійзалежних котранспортерів глюкози 2

КРМС – кардіоренально-метаболический синдром

РЗ – референтні значення

ХСН – хронічна серцева недостатність

ФВ – фракція викиду

ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ЦД – цукровий діабет

N – норма

Use of sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors for the treatment of chronic heart failure (literature review and clinical case)

O.M. Radchenko, N.S. Beck, A.M. Urbanovych,

M.O. Kondratyuk, L.M. Strilchuk

Lviv Danylo Halytsky National Medical University

Abstract. There is insufficient data on various aspects of the effect of sodium-dependent glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on the course of chronic heart failure, as well as the features of lipid-lowering therapy in the case of a clinically significant decrease in renal filtration capacity. **The aim** was to assess effectiveness of treatment with SGLT2 inhibitors at high-risk cardiovascular patients. **Material and methods.** A literature review was conducted in the Pubmed database for the last 5 years and a clinical case was provided. **Results.** It was found that the use of SGLT2 inhibitors in patients with chronic heart failure, regardless of the presence or absence of diabetes mellitus and functional capacity of the kidneys, reduced hospitalization and mortality with maximum efficiency within the ejection fraction of 41-65%, which is proven by evidence-based medicine data (*EMPEROR-reserved, EMPEROR-Reduced, DAPA-HF*). The mechanisms by which heart function improved with the use

of SGLT2 are still unclear. The effectiveness of SGLT2 in patients with cardiac pathology without diabetes mellitus with chronic heart failure and preserved ejection fraction, which occurs in about half of cases, is ongoing. Gliflozins play a role in modulating the response to inflammation, oxidative stress, cellular energy metabolism, systemic regulatory processes, control hyperglycemia, ketogenesis, natriuresis, and hyperuricemia. A clinical case of dapagliflozin use for one year showed an increase in left ventricular ejection fraction, a decrease of wall hypertrophy and dilation of cardiac chambers, an improvement in renal function and carbohydrate metabolism. **Conclusions.** Long-term use of dapagliflozin was associated with an improvement in the structural and functional state of the heart, renal function, and carbohydrate metabolism.

Keywords: chronic heart failure, sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors, dapagliflozin, left ventricle ejection fraction, cardiac structure.

Для цитування: Радченко ОМ, Бек НС, Урбанович АМ, Кондратюк МО, Стрільчук ЛМ. Застосування інгібіторів натрійзалежного котранспортера глюкози для лікування хронічної серцевої недостатності (огляд літератури та клінічний випадок). *Ендокринологія.* 2025;30(3):272-278. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.272.

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

Відомості про авторів: Радченко Олена Мирославівна, д-рка мед. наук, проф., професорка кафедри внутрішньої медицини, ORCID: 0000-0003-1108-963X; Бек Наталія Сергіївна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини, ORCID: 0000-0002-5822-1928; Урбанович Аліна Мечиславівна, д-рка мед. наук, проф., завідувачка кафедри ендокринології, ORCID: 0000-0003-3676-7345; Кондратюк Марта Олексіївна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини, ORCID ID: 0000-0001-6707-4029; Стрільчук Лариса Миколаївна, д-рка мед. наук, в.о. професора кафедри терапії №1 та медичної діагностики, гематології та трансфузіології; ORCID ID: 0000-0001-7077-2610.

Особистий внесок: Радченко О.М. – концепція і дизайн дослідження, редагування тексту, обговорення результатів; Бек Н.С. – клінічне спостереження та опис випадку; Урбанович А.М. – аналіз проблеми, написання та редагування тексту, висновки; Кондратюк М.О. – написання основного тексту, підготовка до друку; Стрільчук Л.М. – аналіз літератури, написання тексту.

Фінансування: стаття підготовлена за власні кошти авторів.

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

Стаття: надійшла до редакції 15.06.2025; перероблена 16.07.2025; прийнята до друку 05.09.2025; надрукована 30.09.2025.

For citation: Radchenko OM, Beck NS, Urbanovych AM, Kondratyuk MO, Strilchuk LM. Use of sodium-dependent glucose cotransporter inhibitors for the treatment of chronic heart failure (literature review and clinical case). *Endokrynologia.* 2025;30(3):272-278. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.272.

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

Клінічний випадок

Information about the authors: Radchenko Olena Myroslavivna, MD, Dr. of Sci. (Medicine), Prof., Professor of Department of Internal Diseases N2, ORCID: 0000-0003-1108-963X; Beck Natalia Serhiivna, VD, PhD, Associated Professor of Department of Internal Diseases N2; ORCID: 0000-0002-5822-1928; Urbanovych Alina Mechyslavivna Dr. of Sci. (Medicine), Prof., Chief of Department of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-3676-7345; Kondratyuk Marta Oleksiivna, VD, PhD, Associated Professor of Department of Internal Diseases N2; ORCID: 0000-0001-6707-4029; Strilchuk Larysa Mykolaivna, Dr. of Sci. (Medicine), Prof., Professor of Department Therapy N1, Medical Diagnosis, Haematology and Transfusiology; ORCID: 0000-0001-7077-2610.

Personal contribution: Radchenko O.M. – study concept and design, editing of the text, result's discussion; Beck N.S. – clinical investigation and case report; Urbanovych A.M. – analysis of the problem, writing and editing of the text, conclusions; Kondratyuk M.O. – writing of the basal text, article formatting; Strilchuk L.M. – literature review, writing of the text.

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

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

Article: received June 15, 2025; revised July 16, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.

DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.279

Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2024 рік

М.Д. Тронько,
О.І. Ковзун,
Н.В. Сологуб,
І.В. Гончар,
І.П. Пастер

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

Резюме. Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (далі – Інститут) є консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям з ендокринною патологією. Також Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформації. **Мета** – аналіз результатів роботи Інституту за 2024 р. **Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження став звіт Інституту за 2024 р., а предметом дослідження – наукові звіти за темами та проектами, статистичні дані по науці й клініці. Методи дослідження – відбір, групування та аналіз наукових звітів і статистичних даних. **Результати.** У 2024 р. в Інституті продовжено виконання 3 фундаментальних досліджень у сфері теоретичної та клінічної медицини, 6 прикладних і науково-технічних розробок і 1 міжнародної наукової програми. Створено 3 нові технології, впроваджено в практику 4 власних нововведення, з яких 2 – із методів діагностики та 2 – із методів лікування. Опубліковано 112 праць, у т. ч. 24 – за кордоном. 56 статей опубліковано у виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus. Видано 1 монографію, 1 розділ у монографії та 2 розділи в книзі, 1 атлас, 1 консенсусну заяву і 1 державний формуляр лікарських засобів, а також 4 планових номери науково-практичного медичного журналу «Ендокринологія/Endokrynologia». У стаціонарі проліковано 5517 хворих і проведено 2017 операції, у поліклініці прийнято 29 233 хворих. За результатами державної атестації Інститут віднесено до I кваліфікаційної групи та внесено до Державного реєстру наукових установ, яким надається підтримка держави. У складі Інституту працюють 2 академіка Національної академії медичних наук (НАМН) України та член-кореспонденти Національної академії наук (НАН) України, 1 член-кореспондент НАМН України, 8 професорів, 17 докторів наук і 30 кандидатів наук, 6 заслужених діячів науки й техніки України та 4 заслужених лікарі України. **Висновок.** Інститут займає провідні позиції серед наукових установ НАМН України.

Ключові слова: ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», наука, клініка, кадри.

Актуальна інформація

Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка створено згідно з постановою КМ України № 1244 від 19.12.64 р. (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 40 від 18.01.65 р.). Відповідно до постанови КМ України № 211 від 22.03.93 р. Інститут передано в підпорядкування Академії медичних наук України. Відповідно до постанови КМ України № 732 від 13.07.2011 р. «Про внесення змін до постанови Кабінету Міністрів України від 18 жовтня 1999 року № 1913 «Про затвердження Статуту Академії медичних наук України» внесено такі зміни до найменування установи: Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (постанова Президії НАМН України № 19/8 від 6.10.2011 р.).

Загальне, організаційне, наукове та методичне керівництво діяльністю Інституту здійснює Президія НАМН України.

На сьогодні Інститут є науковим, консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям з ендокринною патологією. Також Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій за фахом «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформації. Більш детальну інформацію про досягнення Інституту за останній період можна прочитати в попередніх публікаціях [1-6].

Інститут має Сертифікат на систему управління якістю стосовно надання послуг із діяльності лікарняних закладів, послуг у сфері загальної та спеціалізованої лікарської практики, послуг у сфері охорони здоров'я, із досліджень й експериментальних розробок у сфері біотехнологій, інших природничих і технічних наук, послуг у сфері вищої освіти, що відповідає вимогам ДСТУ ISO 9001:2015 «Система управління якістю. Вимоги» (ISO 9001:2015, IDT), який чинний до 21.11.2027 р.

Відповідно до Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність», Порядку проведення державної атестації наукових установ, затвердженого постановою КМ України від 19 липня 2017 р. № 540 і Наказу Міністерства освіти і науки (МОН) України від 17.09.2018 р. № 1008 «Деякі питання державної атестації наукових установ», зареєстрованого в Міністерстві юсти-

ції України 28 грудня 2018 р. за № 1504/32956, № 1505/32957 і 1506/32958, у 2020 р. проведена державна атестація Інституту. Експертною комісією з проведення державної атестації наукових установ була визначена атестаційна оцінка Інституту (3,18/3,96) і установа була віднесена до I кваліфікаційної групи (згідно з Протоколом № 04-ЕК/2020 від 29.05.2020 р. і Наказу МОН України від 17.06.2020 р. № 817).

На підставі рішення Головної акредитаційної комісії при МОЗ України від 14 липня 2023 року № 1271 клініці Інституту присвоєно I категорію (акредитаційний сертифікат серії МЗ № 015575 від 10 серпня 2023 р., строк дії: з 14 липня 2023 р. до 13 липня 2026 р.).

Інститут внесено до Державного реєстру наукових установ, яким надається підтримка держави (підстава: Наказ МОН України від 19.12.2023 р. № 1536, дата завершення 17.06.2025 р.).

Інститут виконує широке коло фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт (НДР), результати яких високо цінуються науковими співробітниками та лікарями, що практикують.

Протягом 2024 р. в Інституті виконувалися 3 НДР, що фінансуються з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Фундаментальні наукові дослідження у сфері теоретичної та клінічної медицини»:

- «Порівняльне дослідження проліферативної активності BRAF^{V600E} позитивних і RAF^{V600E} негативних радіогенних і спорадичних папілярних тиреоїдних карцином у хворих різного віку з огляду на інвазійні властивості пухлин і післяопераційний перебіг захворювання» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д., д-рка мед. наук, проф. Богданова Т.І.; термін виконання: 2022-2024 рр.);
- «Дослідити віддалені ендокринні, репродуктивні та поведінкові патологічні наслідки стресу у щурів пубертатного віку з метою пошуку можливостей їх профілактики» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Резніков О.Г.; термін виконання: 2023-2025 рр.);
- «Вивчити стан системи гормон росту/ростові фактори у дітей та підлітків з ендокринною патологією в залежності від забезпеченості вітаміном D і варіантів поліморфізму гена

його рецептора» (науковий керівник: д-рка мед. наук, проф. Большова О.В.; термін виконання: 2022-2024 рр.).

Також в Інституті виконувалися 6 НДР, що фінансуються з бюджету НАМН України за КПКВ 6561040 «Прикладні наукові дослідження»:

- «Оптимізувати та впровадити діагностичні, терапевтичні та профілактичні алгоритми надання медичної допомоги хворим з цукровим діабетом на тлі системних стрес-індукованих порушень ендокринної та імунної системи, зумовлених воєнними діями» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.; термін виконання: 2023-2025 рр.);
- «Дослідження зв'язку між перебігом і наслідками COVID-19 та цукровим діабетом» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф. Кравченко В.І., д-р мед. наук, проф. Халангот М.Д.; термін виконання: 2022-2024 рр.);
- «Удосконалення діагностики, лікування, до та післяопераційної тактики ведення поєднаної тиреоїдної патології у жителів України в умовах військового часу» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф. Болгов М.Ю., канд. мед. наук, старш. наук. співроб. Терехова Г.М.; термін виконання: 2023-2025 рр.);
- «Дослідження стану репродуктивної та статеві функції у чоловіків після COVID-19 та розроблення методів корекції виявлених порушень» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф. Лучицький Є.В.; термін виконання: 2022-2024 рр.);
- «Дослідити фенотипові гормональні і метаболічні особливості застосування інкретиноміметиків та інгібіторів натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2-го типу у хворих на цукровий діабет 2-го типу у постковідному періоді» (науковий керівник: д-рка мед. наук, старш. наук. співроб. Зінич О.В.; термін виконання: 2022-2024 рр.);
- «Вивчити клініко-патогенетичні особливості кардіо-ренального синдрому та предиктори його формування у пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу та 2-го типу в постковідному періоді» (науковий керівник: д-рка мед. наук, старш. наук. співроб. Соколова Л.К.; термін виконання: 2022-2024 рр.).

У рамках міжнародних наукових програм продовжується виконання спільного Україн-

сько-Американського дослідження «Науковий проєкт дослідження раку та інших захворювань щитоподібної залози в Україні в результаті аварії на Чорнобильській АЕС» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.), складовою якого стали міжнародний проєкт «Чорнобильський банк тканин» (наукові керівники: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д., д-рка біол. наук, проф. Богданова Т.І.) і субпроєкт «Дослідження можливості оцінки ризику раку молочної залози у жінок, які зазнали опромінення радіоїодом під час лактації» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.).

У звітному році завершено виконання другого етапу НДР «Дослідження перебігу та наслідків COVID-19 у хворих на цукровий діабет та впливу інфекції SARS-CoV-2 на темп біологічного старіння» (науковий керівник: д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, чл.-кор. НАН України Тронько М.Д.), яка отримала грант Національного фонду досліджень України «Наука для безпеки і сталого розвитку України».

Також у 2024 р. виконували проєкти «Профілактична освіта та дії щодо серцево-судинних захворювань і діабету» (науковий керівник: д-рка мед. наук Орленко В.Л.) за фінансової підтримки Європейської комісії та «Home-based digital screening for atrial fibrillation in high-risk patients» (науковий керівник: д-рка мед. наук Черська М.С.) за фінансової підтримки Нідерландської дослідницької ради та Національного фонду досліджень України.

Співробітництво з науковими установами

Впродовж 2024 р. здійснювалося наукове співробітництво з Інститутом фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Інститутом молекулярної біології і генетики НАН України, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини ім. М.Д. Стражеска НАМН України», ДУ «Інститут медицини праці ім. Ю.І. Кундієва НАМН України», ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», ДУ «Інститут гастроентерології НАМН України», ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України», Національним університетом охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика ТОВ «Медичний центр «МТК».

Актуальна інформація

Участь у міжнародних наукових організаціях

Наукові співробітники Інституту є членами й беруть участь у роботі міжнародних наукових організацій і комітетів: Експертної групи проекту «Моніторинг щитоподібної залози після ядерних аварій (ТМ-NUC)» – 1, Європейської асоціації ендокринологів – 10, Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету – 6, Європейської тиреоїдної асоціації – 2, Нью-Йоркської академії наук – 2, Міжнародної федерації нейроендокринологів – 1, Болгарської асоціації андрологів – 1, Болгарської асоціації андрологів – 1, Американської діабетичної асоціації – 1, Інтернаціональної академії патології – 1, Європейської групи з надання первинної допомоги хворим на цукровий діабет – 1, Європейського кардіологічного товариства – 1 та Європейського товариства ендокринних хірургів – 5.

Нововведення

За 2024 рік створено 3 нові технології:

- спосіб діагностики депресивного синдрому у хворих на цукровий діабет (№ держреєстрації 0624U000116);
- спосіб визначення ризику розвитку ідіопатичної низькорослості в дітей із відставанням у рості (№ держреєстрації 0624U000117);
- спосіб використання агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у хворих на цукровий діабет 2-го типу як можливий чинник позитивного впливу на метаболічну активність кишкової мікробіоти та зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень (№ держреєстрації 0624U000129).

За результатами НДР впроваджено в практику 4 власних нововведення, із яких 2 нововведення з методів діагностики та 2 – із методів лікування:

- спосіб використання агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у хворих на цукровий діабет 2-го типу як можливий чинник позитивного впливу на метаболічну активність кишкової мікробіоти та зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень;
- консенсусна заява Української асоціації клінічних ендокринологів у управлінні дисліпідеміями при ендокринних захворюваннях та алгоритми профілактики серцево-судинного ризику – підсумки 2024 року;
- спосіб визначення ризику розвитку ідіопатичної низькорослості в дітей із відставанням у рості;

- спосіб визначення ризику розвитку соматотропної недостатності в дітей із низькорослістю.
- Впровадження всіх нововведень підтверджено 16 актами.

Видання

Протягом 2004 р. опубліковано 56 статей у виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus. Видано 1 монографію, 1 розділ у монографії та 2 розділи в книзі, 1 атлас, 1 консенсусну заяву і 1 державний формуляр лікарських засобів.

У 2024 р. видано монографії «Фармакотерапія ендокринних захворювань. Книга 2: Хвороби ендокринних залоз» (Тронько М.Д., Большова О.В., Ховака В.В. Київ: Видавничий дім «Медкнига»; 2024. 306 с.), а також розділи «Соматотропна недостатність» (Большова О.В.) і «Цукровий діабет у дітей» (Большова О.В.) в книзі «Ендокринологія» (Вінниця: Нова книга; 2024. 71-94 і 342-359 відповідно), атлас «Атлас безлігатурних операцій на щитоподібній залозі» (Болгов М.Ю., Омельчук О.В., Янчій І.Р., Зінич П.П., Комісаренко І.І., Ткаченко В.А., Тронько М.Д.; Київ: ТОВ «Видавництво «КІМ»; 2024. 168 с.) і державний формуляр лікарських засобів «Ендокринологія. Лікарські засоби» (Тронько М.Д., Резніков О.Г., Ховака В.В. Київ: ДП «Державний експертний центр МОЗ України»; 2024. 19,1 МВ).

Також видано 4 планових номери науково-практичного медичного журналу «Ендокринологія/Endokrynologia», який внесений до міжнародної наукометричної реферативної бази даних наукових цитувань Scopus. Наказом МОН України від 20.12.2023 р. № 1543 журналу присвоєно категорію «А» Переліку наукових фахових видань України за медичними (222) і біологічними (091) спеціальностями.

Наукові співробітники Інституту опублікували 112 праць, у т. ч. 24 – за кордоном. До них входять: 83 статті в періодичних наукових журналах (із них 11 – за кордоном), 20 тез у наукових збірниках (із них 13 – за кордоном); 56 статей опубліковано у виданнях, що індексуються наукометричними базами Web of Science та/або Scopus.

Членами редакційної колегії журналу «Ендокринологія» є Тронько М.Д. (головний редак-

тор), Ковзун О.І., Орленко В.Л., Соколова Л.К. (заступники головного редактора), Пастер І.П. (відповідальний редактор), Богданова Т.І., Болгов М.Ю., Большова О.В., Гуда Б.Б., Зінич О.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Попова В.В., Пушкарьов В.М., Резніков О.Г., Спринчук Н.А. і Халангот М.Д., журналу «Міжнародний ендокринологічний журнал» – Большова О.В., Булдігіна Ю.В., Кравченко В.І., Лучицький Є.В., Резніков О.Г., Соколова Л.К. і Тронько М.Д., журналу «Проблеми ендокринної патології» – Ковзун О.І., Резніков О.Г. і Тронько М.Д., журналу «Репродуктивна ендокринологія» – Резніков О.Г. і Тронько М.Д., журналів «Neurophysiology», «Pharmacological Research» та «Фізіологічний журнал» – Резніков О.Г., журналу «Цитологія і генетика» – Пушкарьов В.М.

Вчена рада

Вчена рада Інституту працювала згідно із Законом України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26.11.2015 року №848-VIII, Законом України «Про внесення змін до Закону «Про наукову та науково-технічну діяльність» від 03.09.2020 року №870-IX, Типовим положенням про Вчену раду науково-дослідної установи НАМН України, затвердженим Постановою Бюро Президії НАМН від 22.12.2017 року №25/3, Положенням про Вчену раду Інституту та іншими нормативно-правовими актами, що регламентують діяльність науково-дослідних установ.

Відповідно до п. 6 Типового Положення про Вчену раду наукової установи було обрано новий склад Вченої ради в кількості 18 осіб, який затверджено постановою Бюро Президії НАМН України від 02.05.2024 року №14/9. Серед членів вченої ради 2 академіки НАМН України та члена-кореспондента НАН України, 1 член-кореспондент НАМН України, 10 докторів і 4 кандидата наук. Очолює вчену раду в.о. директора Інституту, д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України та членкор. НАН України Тронько М.Д.

Протягом 2024 р. відбулося 12 засідань Вченої ради, на яких розглянуто 48 питань. Серед них 81% стосувалися наукової, 8% – організаційно-методичної, 9% – лікувальної та 2% – господарчої діяльності установи.

Спеціалізована вчена рада

Наказом МОН України № 894 від 10.10.2022 р. утворено спеціалізовану вчену раду Д 26.558.01

із правом прийняття до розгляду та проведення захисту дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора (кандидата) терміном на 3 роки за фахом 14.01.14 – «ендокринологія» (медичні науки).

Дисертаційна робота Шишкань-Шишової К.О. «Клініко-лабораторне обґрунтування застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 залежно від метаболічної активності мікробіому кишківника та морфо-фенотипових особливостей пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу» була захищена 24.05.2024 р. на засіданні спеціалізованої разової вченої ради ДФ5360 при Інституті за спеціальністю 14.01.14 «ендокринологія».

Дисертаційна робота Остафійчука М.В. «Прогностичні чинники та хірургічне лікування радіоїодрезистентних метастазів папілярної карциноми щитоподібної залози» була захищена 23.07.2024 р. на засіданні спеціалізованої разової вченої ради ДФ6101 при Інституті за спеціальністю 14.01.14 «ендокринологія».

Підготовка кадрів

Рішенням Атестаційної колегії МОН України від 2.11.1999 р., протокол № 4/9-2/4, затверджено постійну докторантуру зі спеціальності 14.01.14 – «ендокринологія» в Інституті, яку перереєстровано рішенням Атестаційної колегії МОН України від 27.12.2002 р., протокол № 759.

В Інституті постійно здійснюється робота, спрямована на підготовку кадрів вищої кваліфікації – кандидатів і докторів наук, через аспірантуру зі спеціальності 14.01.14 – «ендокринологія» та підготовку дисертацій здобувачами. На кінець 2024 р. на базі Інституту здобувачами виконувалися 7 докторських і 8 дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії.

Відповідно до пункту 1 частини другої статті 6 Закону України «Про ліцензування видів господарської діяльності» та на підставі рішень Ліцензійної комісії МОН України (протокол № 56/2 від 15.06.2017 р.) Інституту видано ліцензію на впровадження освітньої діяльності у сфері вищої освіти: підготовка докторів філософії на третьому (освітньо-науковому) рівні вищої освіти в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація «Ендокринологія») з ліцензійним обсягом освітньої послуги – 10 осіб (підстава: Наказ МОН України № 123-л від 16.06.2017 р.). 25.06.2024 року МОН України ухвалив рішення

Актуальна інформація

про надання умовної (відкладеної) акредитації освітньо-наукової програми «Ендокринологія» зі строком дії сертифікату про акредитацію № 8833 до 25.06.2025 року.

Станом на 01.01.2025 р. в аспірантурі зі спеціалізації 14.01.14 – «ендокринологія» навчаються 8 аспірантів: в аспірантурі з відривом від виробництва коштом державного бюджету – 4 особи та в аспірантурі без відриву від виробництва на умовах контракту – 4 особи. 3 особи перебувають у академічній відпустці по догляду за дитиною.

Поза аспірантурою виконують дисертаційні роботи на здобуття ступеня доктора філософії 4 особи.

Здобувачі вищої освіти ступеня доктора філософії позааспірантурою Шишкань-Шишова К.О. і Остафійчук М.В. захистили дисертаційні роботи відповідно 24.05.2024 р. і 23.06.2024 р. на засіданнях спеціалізованої вченої ради із захисту дисертацій на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» (спеціалізація «ендокринологія»).

У звітному році присвоєно вчене звання старшого дослідника зі спеціальності 222 «Медицина» д-рці мед. наук Черській М.С. (підстава: рішення Вченої ради Інституту від 8 березня 2024 року, протокол № 3).

Із метою підвищення фахової кваліфікації лікарів-ендокринологів України проведено 5 науково-практичних конференцій «Школа ендокринолога» з питань сучасної теоретичної та клінічної ендокринології.

Лікувально-профілактична робота

Клініка Інституту є науково-практичним структурним підрозділом, на базі якого надається високоспеціалізована медична допомога профільним хворим, проводиться апробація нових методів діагностики та лікування, фармпрепаратів і медичної техніки. Клініка є базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів і підвищення кваліфікації лікарів. Структура спеціалізованих відділень клініки відповідає науковій тематиці Інституту.

Ліжковий фонд складається зі 182 ліжок і розподіляється по відділеннях наступним чином: відділення дитячої ендокринної патології – 30 ліжок, відділення діабетології – 40 ліжок, відділення загальної ендокринної патології –

40 ліжок, хірургічне відділення і відділення анестезіології та інтенсивної терапії – 40 ліжок, відділення радіонуклідної діагностики та терапії радіо-фармацевтичними препаратами – 10 ліжок, відділення клінічної фармакології – 14 ліжок і відділення офтальмо-ендокринної патології – 8 ліжок, а також окремо відділення денного стаціонару – 14 ліжок.

Аналіз ефективності роботи клініки Інституту свідчить, що планові показники її роботи істотно не відрізняються від показників інших клінік: проліковано хворих у стаціонарі – 5371, проведено ліжко-днів – 50 269, середнє число зайнятості ліжок – 276,20, середній обіг ліжка – 29,5, середня тривалість перебування хворого на ліжку – 9,36 дня, що є оптимальним на даному етапі з врахуванням ситуації в країні.

У стаціонарі проліковано 0,1 % хворих I категорії складності, 11,6% – II, 42,4% – III, 30,7% – IV і 15,2% – V категорії складності, тобто в клініку Інституту госпіталізують хворих зі складною ендокринною патологією (летальність – 0,0%). Проведено 2017 операції (післяопераційна летальність – 0,0%). За звітний період госпіталізовано 4875 тематичних хворих (90,8%).

У консультативній поліклініці Інституту прийнято 29 233 хворих, у т.ч. 26 612 дорослих і 2621 дітей, 21 922 киян і 7311 осіб з інших населених пунктів (зокрема, 14 609 мешканців сільської місцевості).

У 2023 р. головною акредитаційною комісією при МОЗ України клініці Інституту присвоєно першу категорію.

Штат співробітників

Станом на 31.12.2024 р. в Інституті працює 413 співробітників, у т.ч. за розділом «клініка» – 317 (44 лікарі, 3 доктори наук і 7 кандидатів наук) і за розділом «наука» – 96 (96 наукових співробітників, 18 докторів наук і 31 кандидат наук).

У складі вчених Інституту працюють: акад. НАМН України й чл.-кор. НАН України, проф. Тронько М.Д., акад. НАМН України й чл.-кор. НАН України, проф. Резніков О.Г., чл.-кор. НАМН України, проф. Ковзун О.І., а також 8 професорів, 6 заслужених діячів науки й техніки України та 4 заслужених лікарів України. Провідні вчені Інституту є членами та експертами міжнародних організацій – Організації Об'єднаних Націй, Всесвітньої організації охо-

рони здоров'я, членами іноземних академій наук і наукових товариств.

Розпорядженням Кабінету Міністрів України від 13.06.2024 р. № 539-р. премією Кабінету Міністрів України за розроблення і впровадження інноваційних технологій за роботу «Інноваційні технології діагностики та лікування найпоширеніших ендокринних і гормонозалежних захворювань» нагороджені заступник директора з наукової роботи, д-рка біол. наук, проф., членкор. НАМН України Ковзун О.І., завідувач відділу ендокринології репродукції і адаптації, д-р мед. наук, проф., акад. НАМН України, членкор. НАН України Резніков О.Г., головний науковий співробітник відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, д-р біол. наук Пушкарьов В.М. і провідна наукова співробітниця відділу ендокринології репродукції і адаптації, канд. біол. наук Сачинська О.В.

Постановою президії Комітету з Національної премії України імені Бориса Патона від 08.05.2024 р. № 2 призначена стипендія Кабінету Міністрів України для молодих вчених доктору філософії, науковому співробітнику відділу дитячої ендокринної патології Інституту Кваченюку Д.А.

Висновки

1. Таким чином, Інститут й надалі займає провідні позиції серед наукових установ НАМН України.

2. Зусиллями науковців Інституту створена доказова наукова база для майбутніх наукових досліджень різних ланок тиреоїдного радіаційного канцерогенезу з метою забезпечення здоров'я та якості життя хворих.

3. Найважливішим впливом наукових досліджень є підвищення обізнаності органів влади щодо напрямів для збереження здоров'я та якості життя громадян України; щодо розвитку передової науки у сфері інновацій надання медичної допомоги відповідно до стандартів Європейського Союзу.

Список використаної літератури

1. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Гончар ІВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2018 році. *Ендокринологія*. 2019;24(1):81-92 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Gonchar IV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and

- Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2018. *Endokrynologia*. 2019;24(1):81-92. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2019.24-1.81.
2. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2019 рік. *Ендокринологія*. 2020;25(2):184-94 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2019. *Endokrynologia*. 2020;25(2):184-94. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-2.184.
3. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2020 рік. *Ендокринологія*. 2021;26(2):205-20 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2020. *Endokrynologia*. 2021;26(2):205-20. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2021.26-2.205.
4. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2021 рік. *Ендокринологія*. 2022;27(2):158-86 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2021. *Endokrynologia*. 2022;27(2):158-86. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2022.27-2.158.
5. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Гончар ІВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2022 рік. *Ендокринологія*. 2023;28(2):194-202 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Honchar IV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2022. *Endokrynologia*. 2023;28(2):194-202. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-2.194.
6. Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Гончар ІВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2023 рік. *Ендокринологія*. 2024;29(1):78-85 (Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Honchar IV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2023. *Endokrynologia*. 2024;29(1):78-85. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-1.78.

Список скорочень

Інститут – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»

МОН – Міністерство освіти і науки (України)

НАМН – Національна академія медичних наук (України)

НАН – Національна академія наук (України)

НДР – науково-дослідна робота

The results of the work at the state institution «V.P. Komisarenko institute of endocrinology and metabolism of the nams of Ukraine» for 2024

M.D. Tronko, O.I. Kovzun, N.V. Sologub, I.V. Honchar, I.P. Pasteur

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

Abstract. State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (hereinafter – the Institute) is an advisory and

Актуальна інформація

hospital institution which provides care to adults and children with endocrine pathology. The Institute is also the leading scientific research base in Ukraine to prepare graduate students, clinical residents, defense of doctoral and candidate dissertations in the field of «endocrinology», to train specialists in internship and information courses. **The goal** is to analyze the results of the Institute's work for 2024. **Material and methods.** The object was the report of the Institute for 2024, and the subject – scientific reports on topics and projects, statistics on science and clinic ones. Research methods include the selection, grouping and analysis of scientific reports and statistics. **Results.** Realization of 3 fundamental researches in the field of theoretical and clinical medicine, 6 applied and scientific, and technical developments and 1 international research program was continued at the Institute in 2024. Three technology was created, 4 own innovations (2 in diagnostic methods and 2 in treatment methods) were implemented into practice. There were 112 works, including 24 ones published abroad. 56 articles have been published in publications indexed by Web of Science, and/or Scopus scientometric bibliographic databases. 1 monographs, 1 chapter in the monograph and 2 directory, as well as 4 scheduled issues of a scientific and practical medical journal «Endokrynologia» were published. 5517 patients were treated in the Institute hospital and 2017 patients were operated in the Surgical Department, 29233 patients were received in the polyclinic. According to the results of the state attestation the Institute is referred to the 1st qualification category and it is entered into the State Register of Scientific Institutions, which are provided with state support. 2 academicians of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine and corresponding members of the National Academy of Sciences of Ukraine, one corresponding members of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 8 professors, 17 doctors of sciences and 30 candidates of sciences, 6 honored workers of science and technology of Ukraine and 4 honored doctors of Ukraine work at the Institute. **Conclusion.** The Institute occupies a leading position among the institutions of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Keywords: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», science, clinic, staff.

Для цитування: Тронько МД, Ковзун ОІ, Сологуб НВ, Гончар ІВ, Пастер ІП. Результати роботи ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» за 2024 рік. Ендокринологія. 2025;30(3):279-286. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.279.

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, в.о. директора Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступник директора Інституту з наукової роботи, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Сологуб Неля Віталіївна, канд. мед. наук, старш. наук. співроб., вчена секретарка Інституту, ORCID: 0000-0001-6872-0854; Гончар Ірина Володимирівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, ORCID: 0000-0002-2016-4796; 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. – ідея статті; Ковзун О.І. – редагування статті; Сологуб Н.В. – підготовка звіту; Гончар І.В. – підготовка звіту; Пастер І.П. – написання статті.

Фінансування: стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України.

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

Стаття: надійшла до редакції 15.08.2025 р.; перероблена 26.08.2025 р.; прийнята до друку 05.09.2025 р.; надрукована 30.09.2025 р.

For citation: Tronko MD, Kovzun OI, Sologub NV, Honchar IV, Pasteur IP. The results of the work at the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» for 2024. Endokrynologia. 2025;30(3):279-286. DOI: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.279.

Correspondence address: Pasteur Ihor Petrovych, pasteur@ukr.net, State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

Information about the authors: Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Cor. Member of the NAS of Ukraine, Acad. of the NAMS of Ukraine, Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-0981; Kovzun Olena Ihorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Cor. Member of the NAMS of Ukraine, Deputy Director of the Institute for Scientific Affairs, ORCID: 0000-0002-6906-6636; Sologub Nelia Vitaliivna, Cand. Sci. (Medicine), Scientific Secretary of the Institute, ORCID: 0000-0001-6872-0854; Honchar Iryna Volodymyrivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0002-2016-4796; 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. – the idea of article; Kovzun O.I. – editing the article; Sologub N.V. – reporting; Honchar I.V. – reporting; Pasteur I.P. – writing an article.

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

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

Article: received August 15, 2025; revised August 26, 2025; accepted September 05, 2025; published September 30, 2025.



Українська
Асоціація
клінічних
ендокринологів

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

Науково-освітній Проєкт

Школа ендокринолога

Щорічний цикл регіональних заходів

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЄКТУ:

Українська Асоціація клінічних ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ)
НУОЗ імені П.Л. Шупика, кафедра ендокринології

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка
НАМН України» (м. Київ),
Президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
д-р мед. наук, Віце-президент НАМН України, академік **М.Д. Тронько**

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР: ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ»

ФОРМАТ:

інтерактивні лекції, майстер-класи,
розбір клінічних випадків, дискусії

ФАХ УЧАСНИКІВ:

ендокринологи, терапевти, хірурги,
лікарі загальної практики

Календар*

ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА-2025:

- | | |
|----------------------------|------------------------|
| – 18-22 лютого | м. Київ |
| – 08-12 квітня | м. Ужгород |
| – 03-07 червня | локація уточнюється |
| – 09-13 вересня | м. Львів |
| – 29 жовтня – 02 листопада | локація
уточнюється |

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

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів

ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

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



НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЇ РОДИНИ

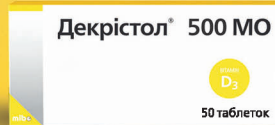
Декрістол®

ДОСЯГНИ **ОПТИМАЛЬНОГО РІВНЯ** ВІТАМІНУ D



№1
У 2024 РОЦІ

NEW



NEW

ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

20 000 MO

Certificate of Free Sale Декрістол® D3 – 1000 MO, 18 грудня 2017 р.; 2000 MO – 14 серпня 2017 р.; 4000 MO – 4 грудня 2017 р.; 5600 MO – 14 серпня 2017 р.
Інструкції для медичного застосування Декрістол® Краплі, будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 крапля містить приблизно 500 МО вітаміну D3. Показання: Профілактика аліментарного рахіту у немовлят, ново народжених та недоношених дітей. Профілактика дефіциту вітаміну D у дорослих та дітей з високими факторами ризику. Лікування дефіциту вітаміну D у дорослих та дітей. Як доповнення до специфічної терапії остеопору у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з ризиком недостатності вітаміну D. Протипоказання: Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Категорія вітмусу: За рецептом. Реєстраційне посвідчення № ЦА/20117/01/01, назва МОЗ України № 1286, 17.07.2023.
Інструкції для медичного застосування Декрістол® 500 MO. Краплі, зліпка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить, зокрема, вітаміну D3 (у вигляді концентрату (порошкова форма)) 12,5 мг; що відповідає 500 МО вітаміну D3. Показання: Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей, сірпінців та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із високим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопору у дорослих. Протипоказання: Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій низька, основні масштабні клінічні дослідження, які дали в змозгу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія вітмусу: Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № ЦА/1895/01/01, назва МОЗ України № 2034.

Інструкції для медичного застосування Декрістол® 1000 MO. Білого кольору, двігаті таблетки з різницею з обох боків: будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить, зокрема, вітаміну D3 (у вигляді концентрату (порошкова форма)) 25 мг; що відповідає 1000 МО вітаміну D3. Показання: Профілактика рахіту та остеомаляції у дітей та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей та дорослих із високим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопору у дорослих. Протипоказання: Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій низька, основні масштабні клінічні дослідження, які дали в змозгу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Категорія вітмусу: Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № ЦА/20129/01/01, назва МОЗ України № 1399. Залив весною 22.12.2023 № 2182.
Декрістол® 20 000 MO. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить, зокрема, вітаміну D3 (у вигляді концентрату (порошкова форма)) 20,0 мг; що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D3. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком не досягнення до специфічної терапії остеопору у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Падіння чутливості до активної речовини, арахіс, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіпернатріємія. Гіперкаліємія. Д. Гіперкальціємія. Інформація. Ниркова недостатність. Серцево-легеневий. Інформація. Дефіцитний прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота біля 1/1000 до < 1/100; переважно на тлі комбінації. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № ЦА/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія вітмусу: За рецептом.



Виробник: mibo GmbH Arzneimittel, Німеччина
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ Україна»
01021, м. Київ, Кловський увіз, 13. Тел./Факс: (044) 254-39-36
www.dekristol.com.ua

*Згідно даних системи «Pharmaloger Plus Sale Out» – бренд Декрістол® займає перше місце в торговельно вираженій сумарно серед ринка лікарських засобів АТС з рівнем А1С С05 колекальцеферол та дієтичних добавок (джерело моніторингу та аналітико-обчислювальних речовин) за I півріччям 2024 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі знімаються від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.

Перед застосуванням ознайомтеся з повним текстом інструкції. Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення.
Для розширення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на сайтах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.