

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



9 786177 228539

TOM 31

№2

2026

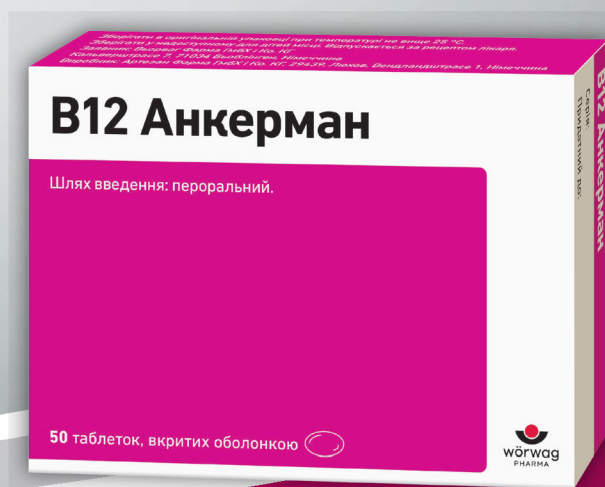
# В12 АНКЕРМАН

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ В<sub>12</sub>

## ПРОСТО ТА ЕФЕКТИВНО



1000 мкг



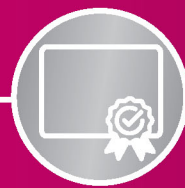
В12 Анкерман – високодозовий препарат  
для перорального лікування дефіциту вітаміну В<sub>12</sub>



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 В12 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. Еритремії, еритроцитоз. Гострі тромбоемболічні захворювання. Стенокардія, напруження високого функціонального класу. Підвищена чутливість до тютюнової амбліопії або ретробульбарного невриту 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, анафілактоїдні реакції, лихоманка. **З боку шкіри та підшкірної тканини:** гіперемія, кропив'янка, екзантема, екзантематозний висип, свербіж, дерматит. **З боку крові:** гіперкоагуляція. **Загальні порушення:** нудота, пітливість, порушення пуринового обміну. **Категорія відпуску:** за рецептом. РП № UA/18177/01/01. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

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

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

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

# Ендокринологія

ENDOKRYNOLOGIA

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

**2026**

ТОМ 31, № 2

VOLUME 31, No. 2

Науково-практичний медичний журнал  
Scientific medical journal

Заснований у квітні 1996 р.  
Founded in April 1996

Виходить 4 рази на рік  
Frequency — 4 times a year

Crossref Scopus

Загальнодержавна реферативна база даних «Україніка наукова»

УРЖ «Джерело»

Київ  
Kyiv

# Ендокринологія

2026 Том 31, №2

DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2

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

Свідоцтво про державну реєстрацію KB № 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 12.06.2026 (протокол № 4)

*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](http://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 12.06.2026 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», 2026  
 © ТОВ «Видавничий дім Медкнига», 2026

# ENDOKRYNOLOGIA

2026 Volume 31, No.2

DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2

Founder: State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»  
 Registration Certificate KB № 14099-3070 ПР from 17.06.2008

According to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 02.07.2020 N 886, the journal is entered into the List of specific scientific 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., Skrypyuk 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» (12 June, 2026, Protocol N 4)

*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](http://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 12.06.2026. 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», 2026  
 © «Publishing house MEDKNYHA» LLC, 2026

# 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.** **Фармакокінетика.** Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після вживання їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не виявляє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом.

**Показання.** – Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів з надмірною масою тіла та з порушеною толерантністю до глюкози та/або з порушеною глікемією натще та/або з підвищеним рівнем HbA1C; – Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, особливо у хворих з надмірною масою тіла.

**Спосіб застосування та дози:** Дорослі пацієнти з нормальною функцією нирок (ШКФ  $\geq 90$  мл/хв). Зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу. **Монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами.** Лікарський засіб Метафора®-SR 1000 мг застосовувати 1 раз на добу під час вживання їжі ввечері. Максимальна рекомендована доза становить 2 таблетки на добу. **Побічні реакції.** Найчастішими небажаними реакціями на початку лікування є нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту. Ці симптоми у більшості випадків минають самостійно. **Термін придатності.** 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД», м. Київ, вул. Копилівська, 38.

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



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД  
Якість без компромісів!



# АЛЬФА-ЛІПОН

## при діабетичній полінейропатії



**КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД**

*Якість без компромісів!*

АЛЬФА-ЛІПОН

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

Виробник: АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

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

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

129 Сторінка головного редактора

**ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

131 Сучасний погляд на тривалі ендокринні та поведінкові наслідки пубертатного стресу та превентивний потенціал лікарських засобів

*Резніков О.Г.***ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ**

140 Експресія мРНК Е-кадгерину та віментину в зразках папілярної карциноми щитоподібної залози як можливих біомаркерів метастатичного процесу

*Зінич П.П., Пушкар'єв В.М., Левчук Н.І., Шелковой Є.А., Болгов М.Ю.*

148 Рівень альфа-гладком'язового актину в пухлинах щитоподібної залози, метастазах, клітинах крові та плазмі

*Кобринська Н.Я., Пушкар'єв В.М., Левчук Н.І., Ковзун О.І., Комісаренко І.І., Гуда Б.Б., Вацеба Т.С., Тронько М.Д.*

155 Поширеність цукрового діабету 2-го типу в Україні: регіональні особливості та тенденції зростання на основі даних за 2013-2022 роки

*Тимочкін С.С., Байляк М.М.*

164 Антиоваріальні та антитиреоїдні антитіла в жінок з аутоімунним тиреоїдитом: клінічні асоціації та гормональні кореляції

*Булдигіна Ю.В., Белякова Ю.І., Вацук М.М., Терехова Г.М.*

172 Порівняльна характеристика маркерів запалення при вперше діагностованому цукровому діабеті 2-го типу, діабеті в анамнезі та предіабеті в пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19

*Юрченко Є.І.*

129 Editor-in-Chief's page

**FUNDAMENTAL PAPERS**

131 Contemporary insight into long-lasting endocrine and behavioral consequences of stress in adolescents and preventive potential of the drugs

*Reznikov A.G.***ORIGINAL PAPERS**

140 E-cadherin and vimentin mRNA expression in papillary thyroid carcinoma samples as possible biomarkers of metastatic process

*Zynych P.P., Pushkarev V.M., Levchuk N.I., Shelkovoy Ye.A., Bolgov M.Yu.*

148 Level of Alpha-smooth muscle actin in thyroid tumors, metastasis, blood cells, and plasma

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

155 Prevalence of type 2 diabetes in Ukraine: regional characteristics and growth trends based on 2013-2022 data

*Tymochkin S.S., Bailiak M.M.*

164 Anti-ovarian and antithyroid antibodies in women with autoimmune thyroiditis: clinical associations and hormonal correlations

*Buldygina Yu.V., Beliakova Yu.I., Vatsyk M.M., Terekhova H.M.*

172 Comparative characteristics of inflammatory markers in newly diagnosed type 2 diabetes, previously diagnosed diabetes, and prediabetes in patients hospitalized with COVID-19

*Yurchenko Ye.I.*

Зміст / Table of contents

183 Злоякісні пухлини щитоподібної залози різного рівня диференціювання: ризик смерті, летальність і прогноз

*Гуда Б.Б., Тимків А.В.*

183 Malignant thyroid tumors of various levels of differentiation: risk of death, mortality and prognosis

*Guda B.B., Tymkiv A.V.*

**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ**

194 Візуалізація даних при спостереженні за пацієнтами з високодиференційованими тиреоїдними карциномами

*Гулеватий С.В., Болгов М.Ю., Волинець І.П., Сovenko Т.К., Тронько М.Д.*

**DIAGNOSIS AND TREATMENT**

194 Data visualization in monitoring patients with well differentiated thyroid carcinomas

*Hulevatyy S.V., Bolgov M.Yu., Volynets I.P., Sovenko T.K., Tronko M.D.*

**АКТУАЛЬНА ІНФОРМАЦІЯ**

202 Бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія» за 30 років

*Пастер І.П.*

**ACTUAL INFORMATION**

202 Bibliometric analysis of scientific publications in journal «Endokrynologia» for 30 years

*Pasteur I.P.*

218 Рецензія на монографію Alexander Reznikov «Developmental Programming of Neuroendocrine and Behavioral Pathologies» (2026)

*Зябліцев С.В.*

218 A review is on a monograph Alexander Reznikov «Developmental Programming of Neuroendocrine and Behavioral Pathologies» (2026)

*Ziablitsev S.V.*

220 Лучицький Євген Васильович: до 80-річчя від дня народження

220 Luchytskyy Yevhen Vasylovych: to the 80year from a birthday

# Оземпік® офіційно в Україні



Відскануйте тут,  
щоб дізнатись  
більше про Оземпік®

Фото мають ілюстративний характер і не відображають реальних пацієнтів.



**Дуже висока ефективність в контролі глікемії та ваги, допомога в захисті серця, нирок та життя<sup>1-5</sup>**



1. Committee, American Diabetes Association Professional Practice. «9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes - 2026.» Diabetes Care 49, Suppl 1 (2025): S183.
2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Оземпік® (Ozempic®) для 1 мг. РП № UA19176/01/01. Наказ МОЗ України №1516 від 03.10.2025.
3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Оземпік® (Ozempic®) для 0,25 мг/0,5 мг. РП № UA19176/01/01. Наказ МОЗ України №1516 від 03.10.2025.
4. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1834-1844. doi: 10.1056/NEJMoa1607141. Epub 2016 Sep 15. PMID: 27633186.
5. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, Baeres FMM, Idorn T, Bosch-Traberger H, Lausvig NL, Pratley R; FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):109-121. doi: 10.1056/NEJMoa2403347. Epub 2024 May 24. PMID: 38785209.

**СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ОЗЕМПІК® (OZEMPIC®) 0,25 мг/0,5 мг, 1,0 мг (розчин для ін'єкцій у попередньо заповненій шприц-ручці), РП №UA19176/01/01, Наказ МОЗ України №166 від 26.01.2022<sup>2</sup>**

**Склад:** діюча речовина: семаглутид; 1 мл розчину містить 1,34 мг семаглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виготовленого в *Saccharomyces cerevisiae* за технологією рекомбінантної ДНК. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10B J06. **Показання.** Лікарський засіб Оземпік® застосовувати при недостатньо контрольованому цукровому діабеті 2 типу як доповнення до дієти та фізичних вправ: як монотерапію, коли метформін вважається недостатнім препаратом через непереносимість або протипоказання; як доповнення до інших лікарських засобів для лікування цукрового діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. **Особливості застосування.** Вагітність, Дані щодо застосування семаглутиду вагітним жінкам обмежені. Тому не слід застосовувати семаглутид у період вагітності. Якщо пацієнтка планує завагітніти або вагітна, застосовувати семаглутид слід припинити. **Годування груддю.** Оскільки не можна виключити ризик для дитини, яка отримує грудне молоко, не слід застосовувати семаглутид протягом періоду годування груддю. **Спосіб застосування та дози. Дозування.** Початкова доза становить 0,25 мг семаглутиду 1 раз на тиждень. Через 4 тижні дозу слід збільшити до 0,5 мг 1 раз на тиждень. Для подальшого покращення глікемічного контролю після застосування дози 0,5 мг 1 раз на тиждень протягом принаймні 4 тижнів дозу можна збільшити до 1 мг 1 раз на тиждень. Доза 0,25 мг семаглутиду не є підтримувальною дозою. Щотижневі дози понад 1 мг не рекомендовані. **Спосіб введення.** Застосовувати підшкірно. Оземпік® вводиться підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна або плеча. Місце ін'єкції можна змінювати без корекції дози. Оземпік® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. **Побічні реакції. Резюме профілю безпеки.** У ході клінічних випробувань найчастіше повідомлялося про побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи нудоту (дуже часто), діарею (дуже часто) та блювання (часто). Загалом ці реакції були легкого або помірного ступеня тяжкості та короткотривалими. **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** До початку використання: зберігати в холодильнику (2-8 °C) не надто близько до морозильної камери. Не заморозувати. Зберігати шприц-ручку з надійним ковпачком для захисту від дії світла. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Дата останнього перегляду 03.10.2025**

\* Інформацію подано скорочено. Будь-ласка, обов'язково ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу, перш ніж застосовувати або призначати лікарський засіб.



Українська  
Асоціація  
клінічних  
ендокринологів

[www.iem.net.ua](http://www.iem.net.ua)  
[www.lavconsult.com.ua](http://www.lavconsult.com.ua)  
[www.facebook.com/EndoSchool](https://www.facebook.com/EndoSchool)  
[www.youtube.com/c/EndoTime](https://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-2026:

– 17-21 лютого	м. Київ
– 14-18 квітня	м. Ужгород
– 16-20 червня	м. Івано-Франківськ
– 8-12 вересня	м. Львів
– 27-31 жовтня	локація уточнюється

### ДЕТАЛІ ЩОДО УЧАСТІ:

044 33 77 951  
[www.lavconsult.com.ua](http://www.lavconsult.com.ua)  
[www.fb.com/EndoSchool](https://www.fb.com/EndoSchool)  
[www.endotime.com.ua](http://www.endotime.com.ua)  
[endschool@ukr.net](mailto:endschool@ukr.net)



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

Заплановано також Школи ендокринології для сімейних лікарів



# Сторінка головного редактора



Науково-практичному медичному журналу «Ендокринологія/Endokrynologia» виповнилось 30 років від часу виходу першого номера, засновником якого є Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»! Ця дата, звичайно ж, несе радість від усвідомлення того, що в житті робиться добра справа.

Починаючи з 1996 року, в Україні представлено видання, яке публікує не лише оригінальні статті українських та закордонних вчених, огляди, дискусії для лікарів-практиків і дослідників, діяльність яких пов'язана з ендокринологією; статті про особливості надання допомоги хворим з ендокринною патологією, а й покликане підвищити ефективність освіти лікарів з питань ендокринології. У журналі висвітлюються результати наукових досліджень, що стосуються захворювань ендокринної системи та їх лікування. Також випускаються тематичні номери журналу, присвячені окремим напрямкам ендокринології.

Три десятиліття від народження до становлення науково-практичного видання – шлях складний, нелегкий, але сповнений пошуків,

здобуття популярності й авторитету. Журнал нині широко відомий не лише в Україні, а й за її межами.

Наказом Міністерства освіти і науки України від 20.12.2023 року № 1543 журнал внесено до категорії «А» Переліку наукових фахових видань України за медичними (222) і біологічними (091) спеціальностями, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук, до багатьох міжнародних наукометричних баз.

Журнал прийнято до престижної наукометричної бази даних Scopus – найбільшої у світі універсальної реферативної бази з можливостями відстежування наукової цитованості публікацій.

За цей час сформувався колектив однодумців у складі редакційної колегії журналу з незмінним головним редактором Троньком Миколою Дмитровичем, постійних авторів і наукових рецензентів. За період з 1996 по 2025 рік підготовлено та надруковано майже 90 випусків журналу, в яких розміщено понад 1100 наукових статей – результат наполегливої праці злагодженого колективу редакції. Детальна інформація з цього питання представлена в статті відповідального редактора журналу Пастера І.П. «Бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія» за 30 років», яка опублікована в цьому ж номері.

За роки свого існування журнал змінився, але одне залишається незмінним: журнал «Ендокринологія/Endokrynologia» завжди орієнтувався й орієнтується на лікаря-практика, висвітлюючи на своїх сторінках новітні наукові досягнення в галузі ендокринології та їх застосування в повсякденній практиці. Своїми рубриками журнал намагається охопити якнайширше коло питань – від результатів оригінальних досліджень, лекцій для лікарів до методичних рекомендацій, реферативної інформації та оглядів літератури. У журналі постійно висвітлюються наукові та медичні проблеми аварії на Чорнобильській атомній електростанції. Варто відзначити, що перший номер цього річного журналу присвячений 40-й роковині Чорнобильської катастрофи та її медичним наслідкам.

Разом з авторським колективом журнал розвивався і ріс, багато наших авторів за цей час захистили дисертації, стали доцентами та професорами, під їх керівництвом організовані й успішно проходять конференції та конгреси, їх доповіді з цікавістю слухають лікарі всього світу на міжнародних форумах. Усі члени редакційної колегії журналу працюють у провідних галузях науки, активно публікуються та мають високі рейтинги й індекси цитування.

Редакція журналу, яка досягла за тридцять років дивовижних результатів, не має наміру знижувати темп, і на читачів чекає ще чимало приємних сюрпризів. Та кожна важлива віха водночас породжує й думки: а які проблеми ще не розв'язані, не висвітлені, чого від нас чекає ендокринологічна спільнота, як допомогти молодим науковцям розкрити свій талант, поділитися новаторськими ідеями та здобутками.

Попри суворі критерії відбору статей, журнал завжди відкритий для читачів. Вдивляючись у майбутнє з урахуванням сучасних вимог, редакційна колегія ставить перед собою завдання для подальшого розвитку журналу за такими напрямками: аналіз актуальних проблем і розповсюдження нових наукових даних, підвищення кваліфікації фахівців та сприяння прогресу наукової думки в царині ендокринологічної галузі шляхом публікації статей із результатами оригінальних досліджень, оглядів літератури та клінічних випадків, щодо сприяння ефективності ендокринної допомоги населенню.

Завдяки злагодженій роботі членів редакційної колегії журнал відповідає міжнародним стандартам публікацій і сприяє інтеграції вітчизняного наукового потенціалу у світовий науковий простір та створенню якісної публічної комунікації вчених. Успіх там, де є впевненість і оптимізм, там, де працюють, не покладаючи рук.

Журнал має своє коло активних авторів і читачів – це науковці, лікарі, фахівці з ендокринології та біології, лікарі суміжних спеціальностей, викладачі та студенти вищих медичних навчальних закладів. Для багатьох лікарів журнал став настільною книгою.

Слід відзначити й вагомий внесок у розвиток і становлення видання, а також у його фахову повсякденну діяльність партнерів із «Видавничого дому Медкнига». Упродовж останніх 15 років вони спільно з Редакційною колегією на високому професійному та технічному рівні здійснювали редакторсько-коректорське опрацювання матері-

алів, верстку та повний комплекс поліграфічних робіт. Саме завдяки роботі колективу «Видавничого дому Медкнига» журнал «Ендокринологія/Endokrynologia» має впізнаваний стиль і дизайн, які стабільно вирізняють його серед інших науково-практичних видань України.

Сучасна ендокринологія потребує постійного професійного вдосконалення лікарів, розвитку наукового потенціалу й упровадження сучасних інноваційних технологій. Фахове висвітлення проблемних питань у галузі ендокринології на сторінках нашого журналу допомагає об'єднати зусилля фахівців і науковців та сприяє підвищенню професійного рівня лікарів-читачів. Журнал не лише демонструє особливості надання допомоги хворим з ендокринною патологією, а й покликаний підвищити ефективність освіти лікарів із питань ендокринології.

Шановні наші автори й читачі, ми висловлюємо Вам щире вдячність за те, що залишаєтеся з нами, даєте мудрі поради й високо цінуєте нашу спільну працю. Завдяки вашій підтримці журнал має авторитет і є корисним у такій нелегкій лікарській праці.

Ми запрошуємо вас до подальшої активної участі в роботі журналу й будемо вдячні за підтримку на новому етапі його розвитку. Нам будуть цікаві ваші побажання й пропозиції щодо формування розділів і тематики майбутніх номерів. Ми також запрошуємо до співпраці фахівців суміжних професій: акушерів-гінекологів, неврологів, хірургів, ангіологів, кардіологів, офтальмологів – усіх, хто за родом діяльності та професійних інтересів має відношення до ендокринології.

Редакційна колегія журналу сподівається на подальший розвиток, успішну реалізацію задумів та продуктивну співпрацю з усіх напрямків діяльності з авторським колективом, рецензентами та читачами та залишатиметься другом і помічником у вашій складній, але такій важливій роботі. Колектив журналу не збирається зупинитися на досягнутому й надалі буде дивувати вас цікавими матеріалами. Залишайтеся з журналом «Ендокринологія/Endokrynologia»! Разом ми зможемо зробити наше життя й нашу працю цікавішими та яскравішими!

*Головний редактор  
Тронько Микола Дмитрович,  
доктор медичних наук, професор,  
член-кореспондент НАН України,  
академік НАМН України*

DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.131

A.G. Reznikov

# Contemporary insight into long-lasting endocrine and behavioral consequences of stress in adolescents and preventive potential of the drugs

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

**Abstract.** The review presents literature data and the results of three-year experimental studies of the Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation of the State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» on the impact of chronic stress during puberty (pubertal stress) on the reproductive and hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) axis, as well as the preventive potential of pharmacological agents for its consequences. The relationship between the HPA and the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axes and the long-term consequences of pubertal stress are considered. Under the selected experimental conditions (immobilization of rats for 1 hour per day for 30-45 days after birth), chronic pubertal stress can lead to adverse long-term sex-specific effects on the reproductive and HPA axis of adult rats. In adult males who have undergone pubertal stress, while maintaining normal levels of testosterone in the blood plasma, the quantitative and qualitative indicators of the spermogram deteriorate, spermatogenesis is disrupted, and oxidative stress in the gonads increases. Chronic pubertal stress can cause a decrease in the basal level of corticosterone. In adult females, no negative long-term effects of chronic pubertal stress on the studied indicators of the HPA axis and the reproductive system were found, with the exception of an increase in the concentration of lipid peroxidation products in the ovaries, which indicates their lower vulnerability compared to males. Activation of the gamma-aminobutyric acid-ergic receptor with phenibut (amino-phenylbutyric acid hydrochloride) before stress sessions worsens the quantitative and qualitative indicators of the spermogram in adulthood, reduces the level of testosterone in the blood serum, and increases oxidative stress in the gonads of male rats compared to stressed animals. This indicates the risk of side effects when using phenibut in adolescents for the prevention of 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, reducing the percentage of pathological forms of spermatozoa. In addition, the level of corticosterone in the blood plasma after acute 1-hour stress was significantly higher than in those stressed only, although it did not reach the control level. In animals that were administered melatonin before stress sessions, the studied parameters did not differ from those that were exposed to pubertal stress only.

**Keywords:** stress, puberty, rats, gonad, testosterone, sexual behavior, oxidative stress, phenibut, vitamin E, melatonin.

## Introduction

The link between endocrine system disorders and stress has remained relevant for decades. This is fueled by ongoing wars, the accelerated pace of life, social tension, environmental pollution, everyday problems, unemployment, and other etiological factors. Moreover, the relevance of studying the effects of stress in Ukraine has increased during the COVID-19 pandemic and especially since the onset of Russian aggression in 2022. Numerous chemical toxicants – environmental pollution from combustion products, explosives, lubricants and fuels, heavy metals, etc. – are added to these stress-inducing factors.

One of the severe consequences of stress is post-traumatic stress disorder. Stress disorder researchers primarily focus on mental deviations such as obsessive-compulsive disorder, nightmares, depression, irritability, insomnia, and emotional detachment. However, stress also has psychosomatic complications in the form of hormonal, reproductive, and metabolic disorders, which have been studied to a much lesser extent [1]. The reproductive system is particularly vulnerable to stress [2-5].

Research into the effects of stress on adolescents is a key area of medical research. Puberty is associated with hormonal changes, internal experiences, and increased vulnerability to psychoemotional and other stressful factors. According to sociological studies, 25% of Ukrainian schoolchildren experience panic attacks during bombings and shelling, accompanied by feelings of fear and helplessness. About half of them experience nightmares and feelings of anger [6-8].

Even in times of peace, children are often subjected to psychological or physical abuse, which causes distress. Clinical and experimental data demonstrate mainly psychological and neurological consequences of stress during puberty: social maladjustment, aggressiveness, cognitive impairment, nervousness, anxiety, depression [9-14]. However, the long-term consequences of pubertal stress on the reproductive system and sexual behavior have been studied to a much lesser extent.

## Response of the HPA and HPG axes to stressful stimuli

The classical paradigm of stress, proposed by G. Selye [15] as a universal stereotypical reaction of the body to any endogenous or exogenous psychoemotional or physical factors that disrupt home-

ostasis (general adaptation syndrome), has continuously evolved over the decades [16-17]. H. Selye identified the activation of corticosteroid secretion by the adrenal glands during stress as a central link in the formation of nonspecific resistance of the body. The trigger factor in this process is the activation of the sympathoadrenal system, the role of which in the body's response to life-threatening circumstances was substantiated by W. Cannon.

In the modern understanding of stress, the neuroendocrine system, or more specifically, the HPA axis, is given primary importance [18]. Over time, the term «stress» has come to denote not only the body's systemic response but also stereotypical changes at the cellular, subcellular (mitochondrial, endoplasmic reticulum stress), and molecular levels. At the molecular level, stress is manifested by the expression of *c-fos* and other immediate-action genes, heat shock proteins (chaperones), and interleukins. The concept of oxidative/nitrosative stress has emerged. It is impossible to imagine a stress response without changes in the activity of the nervous, immune, cardiovascular, endocrine, and other physiological systems.

Moderate chronic stress, known as eustress, trains the body's defenses, while extremely strong physical, psychoemotional, infectious, and other pathogenic stimuli induce distress. Distress progresses through stages, and the outcome is recovery or, in the case of irreversible pathological changes, death.

In mammals, chronic distress is accompanied by a limitation of reproductive potential, which is significant for survival of the species [19]. The HPG and HPA axes, and reactive oxygen species (oxidative stress) play a key role in disrupting reproductive functions during stress [20-22]. Decreased fertility in women is caused by disruptions in cyclic processes in the ovary, including anovulation, and is manifested by hypo- or amenorrhea. In men, libido weakens, sperm quality deteriorates, and testosterone secretion decreases. Experiments on rats showed that the cause of changes in testosterone secretion after acute immobilization stress is a change in the expression of genes for steroidogenesis in Leydig cells [23]. In female rats, chronic stress modulates estrous cycles, disrupts the maturation of oocytes and impairs their morphology [24].

The role of hypothalamic corticotropin-releasing hormone (CRH) and opioid peptides in stress-induced changes in reproductive functions

has been known for decades [25-27]. Over time, the flow of inducers and mediators to stress significantly expands, as well as the brain structures like limbic system – the amygdala and hippocampus.

The interaction of the HPA and HPG axes is ensured by a number of physiologically active substances – CRH of the paraventricular nuclei of the hypothalamus, norepinephrine, neuropeptide Y and serotonin, which are created in the brain stem, as well as glutamate in medial preoptic area, neuropeptide Y and opioids – in the arcuate and medial preoptic nuclei of the hypothalamus, vasopressin – in the supraoptic nuclei. Opioids, cannabinoids and gamma-aminobutyric acid stimulate in males and females the neurosecretory cells of the medial preoptic part of the hypothalamus, which synthesize luteinizing hormone-releasing hormone. In males, the secretion of luteinizing hormone (LH) changes, and in females, the pulsation of LH secretion becomes slower and its amplitude decreases. These reactions are subject to sex differences. For example, in males, the injection of neuropeptide Y into the third ventricle of the brain suppresses the secretion of pituitary LH [28], while in females stimulates it. The role of the kisspeptin family of arcuate nuclei in the interactions between the HPA and HPG axes axis is being actively studied [29, 30].

Induced by stressful stimuli, the release of norepinephrine from the synapses of neurons, which contacts the paraventricular nuclei of the hypothalamus, initiates the activation of CRH and vasopressin-synthesizing neurons, and thus activates the HPA axis. Therefore, due to the fact that their axons interact with LH releasing hormone-producing neurosecretory cells of the medial preoptic nuclei, the secretion of LH releasing hormone and pituitary LH is stimulated. This is joined by arginine vasopressin and opioids, in particular, beta-endorphin, which is separated from the proopiomelanocorticotropin molecule during the processing adrenocorticotropin hormone. After introducing arginine vasopressin into the third ventricle of the brain, a significant decrease in the secretion of testosterone at the background of an increase in the adrenocorticotropin hormone level and corticosterone in the blood plasma of males is observed [31].

The relationship between the HPA and HPG axes is two-sided. According to our data, androgenization of female rats by subcutaneous implantation of silastic capsules with testosterone resulted in a

weakening of the HPA axis response to one-hour immobilization stress or the introduction of norepinephrine bitartrate into the third ventricle of the brain [32]. Androgen antagonism in relation to the stress reactivity of the HPA axis is also confirmed by other researchers [33]. Estrogens affect the neurosecretory cells of the hypothalamus that secrete CRH. In the promoter zone of the CRH gene, estrogen response elements are present, which directly stimulate the synthesis of CRH. The direct stimulating effect of estradiol on the adrenal cortex, in particular, its sensitivity to adrenocorticotropin hormone, has been shown [34]. Apparently, the higher level of estrogen in the blood of females in comparison to that of males the main reason for the greater intensity of the HPA axis in response to stress [35].

Another pathway of interaction between the HPA and HPG axes is realized by the influence of estrogens and androgens on the synthesis of arginine vasopressin in the supraoptic nuclei of the hypothalamus with subsequent stimulation of adrenocorticotropin hormone secretion by this neuropeptide.

#### **HPA and HPG axes responses to stressful stimuli in adolescence**

One of the manifestations of hormonal changes during puberty in humans and animals is increased emotional lability, sensitivity of the endocrine and nervous systems to a large number of stressful stimuli, especially to psychoemotional stimuli. An increased response of the HPA axis to stress, compared to adults, was first shown by L. Goldman et al. [36] and then confirmed by other researchers [37-40]. An indicator of HPA axis hyperreactivity is an increase in the level of glucocorticoids in the blood (cortisol in humans, guinea pigs, dogs, corticosterone in rats, rabbits and other rodents). For example, after restraint stress in 30-day-old rats, the amplitude of the increase in blood corticosterone levels is higher, and the period of return to basal levels is longer than in adults [41].

The aforementioned changes in HPG axis function in response to stress in adult males and females are even more pronounced during puberty. This includes inhibition of gonadotropic hormone and sex steroid secretion, a reduction in LH pulsation, and prolactin hypersecretion. The trigger for these changes is a stress-induced increase in CRH secretion.

### Consequences of stress in adolescence

Disturbances in the hormonal balance during stress and after the end of stress can negatively impact the reproductive system [20]. Particularly dangerous are the critical periods of formation of reproductive functions, first of all, neuroendocrine regulation of reproduction and sexual behavior. Activation of the HPA axis during critical periods of development may have long-term or irreversible effects on the reproductive function of an adult organism [42].

Adolescence is the second and final critical period for the development of the HPA and HPG axes, following the prenatal period. It is known that stress during puberty affects sexual maturation differently in boys and girls: accelerates in girls and delays in boys. However, in girls, severe chronic distress not only does not lead to early menarche, but, on the contrary, can cause anovulation and primary amenorrhea of hypothalamic origin [43,44], which causes infertility and is accompanied by polycystic ovary syndrome in almost 60% of cases [45].

The pathogenesis of reproductive disorders has been studied primarily in laboratory animals. Various stress methods and hormonal administration have been used. Administration of corticosterone, an effector of the HPA axis, via drinking water to rats from postnatal days 30 to 58, which corresponds to puberty, induced neuroendocrine and somatic changes, including changes in sex hormone levels, expression of neuropeptide Y receptor genes in the ventromedial nuclei of the hypothalamus, associated with appetite and hunger, and decreased reproductive organs weights [46]. These changes were significantly more pronounced in males. In females, two-week intravenous administration of CRH, starting on postnatal day 28, delayed puberty [47].

Immobilization of male rats for 6 hours per day for 15 days, starting from late puberty (40 days), during sexual behavior testing in 45-day-old rats, prolonged the latency period of the first mounting, but increased copulatory activity. This was associated with a delay in testicular maturation, an increase in basal levels of corticosterone, prolactin, and testosterone, and a decrease in plasma LH levels. Stress for 60 days led to impaired spermatogenesis [48-50]. Solitary housing in a cage (emotional stress) for 25-50 days of postnatal life was associated with increased copulatory activity in 90-day-old males [51]. Social isolation of female mice from day 25 to day 60 weakened receptive behavior, which

was not restored upon return to the social group [52]. Changes in dopamine levels in the brain likely play a role in the pathogenesis of reproductive disorders induced by pubertal stress [53].

The Department of Endocrinology of Reproduction and Adaptation of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» studied the long-term impact of pubertal stress on the reproductive system of rats and the possibilities of pharmacological prevention of disorders in case of their detection [42, 54-60]. The main results of this study are presented below.

The experiments were conducted on rats of local breeding with a fixed date of birth. As a stress model, restriction in plastic containers for 1 hour per day from 30 to 45 days after birth was used. The onset of puberty was recorded by the descent of the testicles into the scrotum or the vaginal opening.

Pubertal stress did not affect the timing of puberty in males. Instead, it delayed female sexual maturation by more than 3 days, which is consistent with studies in another stress model [61] and experiments with the administration of CRH [47]. Male golden hamsters have responded to pubertal stress by delaying puberty [62]. Thus, in rodents, the effect of stress on the timing of puberty is the opposite of that in humans.

The weight of the body, testes, ovaries and accessory sexual glands did not differ in 6-month-old animals of both sexes of the control and experimental groups, as did the level of testosterone in the serum of males. With the exception of slight vacuolization of spermatogenic epithelial cells, no significant morphological changes were detected in the testes. However, a decrease in the relative number of late spermatids was observed in stressed animals. Similar, but more pronounced changes in the number of mature spermatids occurred in a study on another model of pubertal stress [49]. According to C.T. Ribeiro et al. [63], pubertal stress causes a redistribution of the density of the tubular and intertubular compartments in the testes.

Adult stressed males differed from controls in 30% decrease in the number of spermatozoa in the epididymis and a 2.4-fold slowdown in gamete respiration (redox processes). But sperm motility remained at the level of control animals. The number of sperm with increased body tortuosity (the so-called «soft» forms) increased by a third. The detected signs of pathospermia may be the cause of reduced fertility of stressed males.

One of the possible causes of pathospermia may be a shift in the pro-antioxidant balance in the testicles. Therefore, in the gonads of adult males who underwent pubertal stress, the content of lipid peroxidation products was determined. The content of malondialdehyde in the testicles exceeded the control values by an average of one and a half times, and diene conjugates by almost twice, which indicates oxidative stress. But in another experiment, these data were not confirmed, which is the basis for further research.

Female rats in our experiments turned out to be less vulnerable to the pathogenic effect of pubertal stress. They preserved the phase structure and periodicity of the estrous cycle. No morphological changes and the number of follicles in the ovaries were detected. But the content of malondialdehyde in the ovaries of experimental animals increased almost twice. Signs of oxidative stress were detected in the serum of two-month-old female rats as a result of pubertal stress [64].

Testing of sexual behavior in male rats stressed during adolescence revealed a significant increase in motivational and copulatory behavior compared to non-stressed animals. The median latency period to first mount on a receptive female was reduced by an average of eight and a half times, and the latency period for intromission was also reduced. These changes occurred against the background of unchanged serum testosterone levels and the preservation of a normal response of the HPG axis to androgen receptor blockade with flutamide. This does not indicate hormonal nature of changed behavior, but rather is a consequence of a violation of the formation of sexual behavior at the level of neuroendocrine structures of the brain.

Longer-term stressing of males during puberty, moreover, in a different stress model, revealed a weakening of the motivational component of male sexual behavior in male rats, but an increase in copulatory activity [51], which is consistent with our data.

Female-type sexual behavior was studied in castrated males, which were previously injected with estradiol diacetate and progesterone, in the presence of a normal male. Lordosis reactions were absent in stressed males, which indicates the refractoriness of the brain to the stimulating effect of female sex hormones, i.e., the preservation of the masculine type of sexual differentiation of the brain.

Pubertal stress reduced the level of corticoster-

one in the blood plasma of adult males by 45%, but not in females. The response of HPA axis to one-hour immobilization remained normal. E.P. Harris et al. [11] also did not find the effect of pubertal stress on HPA axis reactivity in rats of both sexes in the swimming test.

A decrease in basal corticosterone levels in males stressed during puberty was also found by Mancini GF et al. [65]. This phenomenon was not observed in other studies [66-68]. However, these studies used different stress models.

### **Trying to cope with adolescent stress**

A logical continuation of the study of the delayed negative effects of pubertal stress was the attempt to prevent them with pharmacological agents with different mechanisms of action. Initially, the gamma-aminobutyric acid receptor agonist phenibut (amino-phenylbutyric acid hydrochloride) was chosen for this purpose, because of its anxiolytic activity and the ability to mitigate the body's response to stressful events. In adult rats that at puberty received phenibut intragastrically at a dose of 100 mg/kg bw before stress sessions, 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. At the same time, the level of testosterone in the blood serum decreased by 46% compared to control males and more than twice compared to stressed ones. This was accompanied by the development of oxidative stress, as evidenced by the activation of lipid peroxidation in the testes. Thus, the use of phenibut resulted in an effect opposite to that expected. The data obtained on the side effects of phenibut indicate the risk of their long-term manifestations when using phenibut in adolescents for the prevention of stress and anxiety-neurotic states. On the other hand, phenibut caused a moderate mitigating effect on changes in some indicators of sexual behavior.

It is appropriate to note here that a single intense combined stress on the 40<sup>th</sup> day after birth with rest stress a week later causes morphological disorders in the testicles in two-month-old male rats, and the use of a serotonin reuptake inhibitor - fluoxetine for three weeks after rest stress only worsens these disorders [69].

It is known that changes in sexual behavior and testicular morphology induced by chronic stress are

## Фундаментальні дослідження

associated with the pathogenic effect of oxidative stress [21, 70]. Therefore, it was considered appropriate to use antioxidant agents, namely, vitamin E and melatonin, to prevent these effects in pubertal male rats. An oil solution of vitamin E was administered intragastrically at a dose of 50 mg/kg bw before stress sessions. The use of vitamin E caused a significant decrease in the percentage of pathological forms of sperm in adult males compared with both stressed during puberty and control animals. Therefore, vitamin E exerted a moderate protective effect on sperm quality. The level of testosterone in the blood serum remained normal. The level of corticosterone after 1-hour immobilization was significantly elevated in comparison with stressed animals.

In animals that were administered melatonin before stress sessions, the studied indicators did not differ from those that were exposed to puberty stress alone.

### Conclusions

Under the selected experimental conditions, chronic pubertal stress can lead to adverse long-term sex-specific effects on the reproductive system and hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of adult rats. In adult males who have undergone pubertal stress, while maintaining normal testosterone levels in the blood plasma, quantitative and qualitative (reduction in the respiratory index and an increase in the number of «soft» forms of sperm) spermogram parameters may deteriorate, spermatogenesis may be disrupted, and oxidative stress in the gonads may increase. Chronic pubertal stress may cause a decrease in basal corticosterone levels. In adult females, no negative long-term effects of chronic pubertal stress on the studied indicators of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis and reproductive system were detected, with the exception of an increase in the concentration of products of lipid peroxidation in the ovaries, which indicates their lower vulnerability compared to males. Activation of the gamma-aminobutyric acid-ergic system with phenibut before stress sessions worsens the quantitative and qualitative indicators of spermatogram in adulthood, reduces the level of testosterone in serum and increases oxidative stress in the gonads of male rats compared to stressed animals. Administration of vitamin E before stress sessions slightly improved the qualitative indicators

of spermatogram in adult animals. In adult animals that received vitamin E combined with adolescent stress, the blood plasma level of corticosterone after acute 1-hour stress was significantly higher than in those stressed alone. In animals that were administered melatonin before stress sessions, the studied indicators did not differ from those that were exposed to puberty stress alone.

### References

1. Kovalenko VM. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the mechanisms of causal relationship of post-traumatic stress disorder with metabolic syndrome as a potential target of pharmacotherapy. *Pharmacol Drug Toxicol.* 2024 May 9;18(1):29-42. doi: 10.33250/18.01.029. Ukrainian.
2. Nordkap L, Priskorn L, Bräuner EV, Hansen ÅM, Bang AK, Holmboe SA, et al. Impact of psychological stress measured in three different scales on testis function: A cross-sectional study of 1362 young men. *Andrology.* 2020 Nov;8(6):1674-86. doi: 10.1111/andr.12835.
3. Tilbrook AJ, Turner AI, Clarke IJ. Stress and reproduction: Central mechanisms and sex differences in non-rodent species. *Stress.* 2002 Jun;5(2):83-100. doi: 10.1080/10253890290027912.
4. Tatarchuk TF. Stress and reproductive function of women. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2006;3(5):66-73. Russian.
5. Reznikov AG. Endocrinological aspects of stress. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2007;4(10):103-11. Russian.
6. Danylenko GM, Strashok LA, Zavelya EM, Isakova MYu, Bieliaieva OE. Medical and social aspects of the health status of the adolescents-internally displaced persons. *Children and adolescents health care (Ukraine).* 2022 Jul 17;(2):8-12. doi: 10.53457/2022.2.1 Ukrainian.
7. Strashok LA, Rak LI, Danylenko HM, Yeshchenko AV, Kashina-Yarmak VL, Zavelya EM, et al. Impact of stress on adolescents during puberty (part 1). *Child's Health (Ukraine).* 2023 Sep 17;18(5):376-83. doi: 10.22141/2224-0551.18.5.2023.1616. Ukrainian.
8. Strashok LA, Rak LI, Yeshchenko AV, Kashina-Yarmak VL, Zavelya EM, Isakova MYu. Clinical consequences of psychoemotional stress in adolescence. *Child's Health (Ukraine).* 2024 Dec 29;19(8):526-32. Ukrainian.
9. Tzanoulinou S, Sandi C. The Programming of the social brain by stress during childhood and adolescence: From rodents to humans. *Curr Top Behav Neurosci.* 2017;30:411-29. doi: 10.1007/7854\_2015\_430.
10. Walker SE, Sandi C. Long-term programming of psychopathology-like behaviors in male rats by peripubertal stress depends on individual's glucocorticoid responsiveness to stress. *Stress.* 2018 Sep;21(5):433-42. doi: 10.1080/10253890.2018.1435639.
11. Harris EP, Villalobos-Manriquez F, Melo TG, Clarke G, O'Leary OF. Stress during puberty exerts sex-specific effects on depressive-like behavior and monoamine neurotransmitters in adolescence and adulthood. *Neurobiol Stress.* 2022 Oct 3;21:100494. doi: 10.1016/j.ynstr.2022.100494.
12. Stam JV, Kallen VL, Westenberg PM. Associations between autonomic and endocrine reactivity to stress in adolescence: Related to the development of anxiety? *Healthcare.* 2023 Mar 16;11(6):869. doi: 10.3390/healthcare11060869.
13. Mousikou M, Kyriakou A, Skordis N. Stress and growth in children and adolescents. *Horm Res Paediatr.* 2023 Nov 23;96(1):25-33. doi: 10.1159/000521074.
14. Parise LF, Joseph Burnett C, Russo SJ. Early life stress and altered social behaviors: A perspective across species. *Neurosci Res.* 2023 Nov;211:65-74. doi: 10.1016/j.neures.2023.11.005.
15. Selye H. The general adaptation syndrome and the diseases of adaptation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1946 Feb;6(2):117-230. doi: 10.1210/jcem-6-2-117.

16. Baraboy VA. Stress: nature, biological role, mechanisms, outcomes. Kyiv: Phytosociocenter, 2006. 424 p. Russian.
17. Baraboy VA, Reznikov AG. Physiology, biochemistry and psychology of stress. Kyiv: Interservice, 2013. 314 p. Ukrainian.
18. Agorastos A, Chrousos GP. The neuroendocrinology of stress: the stress-related continuum of chronic disease development. *Mol Psychiatry*. 2022 Jan;27(1):502-13. doi: 10.1038/s41380-021-01224-9.
19. Boni R. Heat stress, a serious threat to reproductive function in animals and humans. *Mol Reprod Dev*. 2019 Oct;86(10):1307-23. doi: 10.1002/mrd.23123.
20. Reznikov AG. Stress-induced disorders of reproductive functions. *Fiziol Zh*. 2023;69(6):97-107. doi: 10.15407/fz69.06.097. Ukrainian.
21. Reznikov AG. Oxidative stress as a mandatory participant in the pathogenesis of stress-induced reproductive disorders. *Endokrynologia*. 2023 Sep 30;27(4):341-8. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-4.341.
22. Medina H, Flores A, Juárez-Rojas L, Casillas F, Ommati MM, Heidari R, et al. Chronic stress disturbs neuroendocrine control of reproduction and fertility in male rats. *Reprod Biol*. 2025 Sep;25(3):101027. doi: 10.1016/j.repbio.2025.101027.
23. Lin H, Yuan KM, Zhou HY, Bu T, Su H, Liu S, et al. Time-course changes of steroidogenic gene expression and steroidogenesis of rat Leydig cells after acute immobilization stress. *Int J Mol Sci*. 2014 Nov 14;15(11):21028-44. doi: 10.3390/ijms151121028.
24. Casillas F, Flores-González A, Juárez-Rojas L, López A, Betancourt M, Casas E, et al. Chronic stress decreases fertility parameters in female rats. *Syst Biol Reprod Med*. 2023 Jun;69(3):234-44. doi: 10.1080/19396368.2023.2171822.
25. Laatikainen TJ. Corticotropin-releasing hormone and opioid peptides in reproduction and stress. *Ann Med*. 1991;23(5):489-96. doi: 10.3109/07853899109150508.
26. Cameron JL. Stress and behaviorally induced reproductive dysfunction in primates. *Semin Reprod Endocrinol*. 1997 Feb;15(1):37-45. doi: 10.1055/s-2008-1067966.
27. Tsigos C, Kyrou I, Kassi E, Chrousos GP. Stress: Endocrine Physiology and Pathophysiology. 2020 Oct 17. In: Feingold KR, Adler RA, Ahmed SF, Anawalt B, Blackman MR, Chrousos G, et al, editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000.
28. Reznikov AG, McCann SM. Effects of neuropeptide Y on gonadotropin and prolactin release in normal, castrated or flutamide-treated male rats. *Neuroendocrinology*. 1993 Jun;57(6):1148-54. doi: 10.1159/000126481.
29. Grachev P, Li XF, O'Byrne K. Stress regulation of kisspeptin in the modulation of reproductive function. *Adv Exp Med Biol*. 2013;784:431-54. doi: 10.1007/978-1-4614-6199-9\_20.
30. Bethea CL, Kim A, Reddy AP, Chin A, Bethea SC, Cameron JL. Hypothalamic KISS1 expression, gonadotrophin-releasing hormone and neurotransmitter innervation vary with stress and sensitivity in macaques. *J Neuroendocrinol*. 2014 May;26(5):267-81. doi: 10.1111/jne.12146.
31. Sinitsyn PV, Tarasenko LV, Reznikov AG. Neuroendocrine reactions to intraventricular administration of arginine-vasopressin in prenatally stressed rats. *Neurophysiology*. 2007 Jun 17;39(6):391-95. doi: 10.1007/s11062-008-9006-7.
32. Reznikov AG, Nosenko ND, Sinitsyn PV, Tarasenko LV, Limareva AA, Polyakova LI. Disorders of neuroendocrine regulation of reproduction and adaptation in female rats under conditions of experimental hyperandrogenism. *Clinical and Experimental Pathology (Ukraine)*. 2013;12(2):3-8. Ukrainian.
33. Green MR, McCormick CM. Sex and stress steroids in adolescence: Gonadal regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the rat. *Gen Comp Endocrinol*. 2016 Aug 1;234:110-6. doi: 10.1016/j.ygcen.2016.02.004.
34. Tronko MD, Mykosha OS, Kovzun OI, Pushkarev VM. Regulators of adrenal cortex function. Kyiv: Doctor-Media LLC; 2009. 244 p. Ukrainian.
35. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017 Sep;20(5):476-94. doi: 10.1080/10253890.2017.1369523.
36. Goldman L, Winget C, Hollingshead GW, Levine S. Postweaning development of negative feedback in the pituitary-adrenal system of the rat. *Neuroendocrinology*. 1973;12(3):199-211. doi: 10.1159/000122169.
37. Klein ZA, Romeo RD. Changes in hypothalamic-pituitary-adrenal stress responsiveness before and after puberty in rats. *Horm Behav*. 2013 Jul;64(2):357-63. doi: 10.1016/j.yhbeh.2013.01.012.
38. Romeo RD, Patel R, Pham L, So VM. Adolescence and the ontogeny of the hormonal stress response in male and female rats and mice. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Nov; 70:206-16. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.020.
39. Romeo RD, Sciortino RK. Age-dependent changes in hormonal stress reactivity following repeated restraint stress throughout adolescence in male rats. *Stress*. 2021 Sep;24(5):496-503. doi: 10.1080/10253890.2021.1873945.
40. Kann RB, Romeo RD. Pubertal changes in the pituitary and adrenal glands of male and female rats: Relevance to stress reactivity. *Neurobiol Stress*. 2022 May 6;18:100457. doi: 10.1016/j.ynstr.2022.100457.
41. Foilb AR, Lui P, Romeo RD. The transformation of hormonal stress responses throughout puberty and adolescence. *J Endocrinol*. 2011 Sep;210(3):391-8. doi: 10.1530/JOE-11-0206.
42. Reznikov A. Developmental programming of neuroendocrine and behavioral pathologies. Deep Science Publishing; 2026. 213 p. doi: 10.70593/978-93-7185-586-0.
43. Gibson MES, Fleming N, Zuijdewijk C, Dumont T. Where have the periods gone? The evaluation and management of functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Feb 6;12(Suppl 1):18-27. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178.
44. Gleason JL, Shenassa ED, Thoma ME. Stressful life events, the incidence of infertility, and the moderating effect of maternal responsiveness: a longitudinal study. *J Dev Orig Health Dis*. 2021 Jun;12(3):465-73. doi: 10.1017/S2040174420000690
45. Hager M, Dewailly D, Marculescu R, Ghobrial S, Parry JP, Ott J. Stress and polycystic ovarian morphology in functional hypothalamic amenorrhea: a retrospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*. 2023 May 11;21(1):42. doi: 10.1186/s12958-023-01095-5.
46. Kaplowitz ET, Savenkova M, Karatsoreos IN, Romeo RD. Somatic and neuroendocrine changes in response to chronic corticosterone exposure during adolescence in male and female rats. *J Neuroendocrinol*. 2016 Feb;28(2):12336. doi: 10.1111/jne.12336.
47. Kinsey-Jones JS, Li XF, Knox AM, Lin YS, Milligan SR, Lightman SL, et al. Corticotrophin-releasing factor alters the timing of puberty in the female rat. *J Neuroendocrinol*. 2010 Feb;22(2):102-9. doi: 10.1111/j.1365-2826.2009.01940.x.
48. Almeida AS, Petenusci SO, Anselmo-Franci JA, Rosa e Silva AA, Carvalho TL. Decreased spermatogenic and androgenic testicular functions in adult rats submitted to immobilization-induced stress from prepuberty. *Braz J Med Biol Res*. 1998 Nov;31(11):1443-8. doi: 10.1590/s0100-879x1998001100013.
49. Almeida SA, Kempinas WG, Carvalho TL. Sexual behavior and fertility of male rats submitted to prolonged immobilization-induced stress. *Braz J Med Biol Res*. 2000 Sept;33(9):1105-9. doi: 10.1590/s0100-879x2000000900019.
50. Almeida SA, Petenusci SO, Anselmo-Franci JA, Rosa e Silva AA, Carvalho TL. Chronic immobilization-induced stress increases plasma testosterone and delays testicular maturation in pubertal rats. *Andrologia*. 2000 Jan;32(1):7-11.
51. Hernández-Arteaga E, Hernández-González M, Bonilla-Jaime H, Guevara MA, Ágmo A. Pubertal stress decreases sexual motivation and suppresses the relation between cerebral thetarhythms and testosterone levels in adult male rats. *Brain Res*. 2020 Oct;1745:146937. doi: 10.1016/j.brainres.2020.146937.
52. Kerckmar J, Tobet SA, Majdic G. Social isolation during puberty affects female sexual behavior in mice. *Front Behav Neurosci*. 2014 Sep 29;8:337. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00337.
53. Sinclair D, Purves-Tyson TD, Allen KM, Weickert CS. Impacts of stress and sex hormones on dopamine neurotransmission in the adolescent brain. *Psychopharmacol (Berl)*. 2014 Jan; 231(8):1581-99. doi: 10.1007/s00213-013-3415-z.
54. Reznikov AG, Lymareva AA, Sachynska OV. Modulation of sexual behavior and indicators of oxidative stress in the testes of adult rats

## Фундаментальні дослідження

- as a consequence of chronic stress during puberty. *Endokrynologia*. 2024 Jun 30;29(2):119-25. doi: 10.31793/1680-1466.2024.30-2.119.
55. Reznikov AG, Sachynska OV, Falyush OA, Lymareva AA, Perchyk I. G. Chronic pubertal stress causes reproductive and behavioral disorders in adult male rats. *Proceedings of IX National Congress of Pathophysiology*. Ivano-Frankivsk, 19-21.09.2024; p. 177-78. Ukrainian.
  56. Reznikov AG, Lymareva AA, Sachynska OV, Perchyk IG. Sexual behavior, lipid peroxidation and androgenic function in adult male rats exposed to stress during puberty against the background of a GABA agonist or vitamin E. *Fiziol. Zh.* 2025;71(4):3-10. doi: 10.15407/fz71.04.003.
  57. Sachynska O, Falyush O, Lymareva A, Perchyk I, Reznikov A. Endocrine and reproductive consequences of pubertal stress in rats. 26<sup>th</sup> European Congress of Endocrinology 2024. May 11-14, 2024; Stockholm, Sweden. Abstr. P49. doi: 10.1530/endoabs.99.EP49.
  58. Sachynska O, Falyush O, Perchyk I, Lymareva A, Reznikov A. Stress during puberty exerts long-lasting sex-specific reproductive effects in adult rats. *Fiziol. Zh.* 2024; 70(4):3-10. doi: 10.15407/fz70.04.003. Ukrainian.
  59. Sachynska OV, Falyush OA, Perchyk IG, Reznikov AG. Long-lasting endocrine and reproductive effects of chronic pubertal stress in rats. *Proceedings of XXIII Scientific Readings Named after V.V. Pidvysotsky*. Odesa, 2024 May 16-17; p. 123-5. Ukrainian.
  60. Sachynska OV, Perchyk IG, Reznikov AG. Androgens and reproductive indices in adult male rats received phenibut or vitamin E combined with pubertal stress. *Proceedings of XXIII Scientific Readings Named after V.V. Pidvysotsky*. Odesa, 2025 May 15-16; p. 156-8. Ukrainian.
  61. Li XF, Adekunbi DA, Alobaid HM, Li S, Pilot M, Lightman SL, et al. Role of the posterodorsal medial amygdala in predator odour stress-induced puberty delay in female rats. *J Neuroendocrinol*. 2019 Jun; 31(6):e12719. doi: 10.1111/jne.12719.
  62. Wommack JC, Salinas A, Melloni RH Jr, Delville Y. Behavioural and neuroendocrine adaptations to repeated stress during puberty in male golden hamsters. *J Neuroendocrinol*. 2004 Sep;16(9):767-75. doi: 10.1111/j.1365-2826.2004.01233.x.
  63. Ribeiro CT, De Souza DB, Costa WS, Sampaio FJB, Pereira-Sampaio MA. Immediate and late effects of chronic stress in the testes of prepubertal and adult rats. *Asian J Androl*. 2018 Jul-Aug;20(4):385-90. doi: 10.4103/aja.aja\_68\_17.
  64. Mousavi MS, Riazzi G, Imani A, Meknatkhah S, Fakhraei N, Pooyan S, et al. Comparative evaluation of adolescent repeated psychological or physical stress effects on adult cognitive performance, oxidative stress, and heart rate in female rats. *Stress*. 2019 Jan;22(1):123-32. doi: 10.1080/10253890.2018.1507021.
  65. Mancini GF, Marchetta E, Pignani I, Trezza V, Campolongo P. Social defeat stress during early adolescence confers resilience against a single episode of prolonged stress in adult rats. *Cells*. 2021 Feb 9;10(2):360. doi: 10.3390/cells10020360.
  66. Fan Z, Chen J, Li L, Wang H, Gong X, Xu H, et al. Environmental enrichment modulates HPA axis reprogramming in adult male rats exposed to early adolescent stress. *Neurosci Res*. 2021 Nov;172:63-72. doi: 10.1016/j.neures.2021.04.007.
  67. Sánchez-Marín L, Flores-López M, Gavito AL, Suárez J, Pavón-Morón FJ, de Fonseca FR, et al. Repeated restraint stress and binge alcohol during adolescence induce long-term effects on anxiety-like behavior and the expression of the endocannabinoid system in male rats. *Biomedicines*. 2022 Mar 3;10(3):593. doi: 10.3390/biomedicines10030593.
  68. Tzanoulina S, Gantelet E, Sandi C, Márquez C. Programming effects of peripubertal stress on spatial learning. *Neurobiol Stress*. 2020 Dec 1;13:100282. doi: 10.1016/j.ynstr.2020.100282.
  69. Shayakhmetova G, Luhovskiy S, Voronina A, Ziółkowska B, Karatsuba T, Bondarenko L, et al. The impact of fluoxetine treatment on reproductive organs in male rats following peripubertal PTSD-like stress exposure. *Reprod Toxicol*. 2025 Sep;136:108977. doi: 10.1016/j.reprotox.2025.108977.
  70. 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.

## Abbreviations

**CRH** – corticotropin-releasing hormone  
**HPA** – hypothalamic-pituitary-adrenocortical  
**HPG** – hypothalamic-pituitary-gonadal  
**LH** – luteinizing hormone

## СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ТРИВАЛІ ЕНДОКРИННІ ТА ПОВЕДІНКОВІ НАСЛІДКИ ПУБЕРТАТНОГО СТРЕСУ ТА ПРЕВЕНТИВНИЙ ПОТЕНЦІАЛ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**О.Г. Резніков**

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

**Резюме.** В огляді наведено дані літератури та результати трьохрічних експериментальних досліджень відділу ендокринології репродукції та адаптації стосовно впливу хронічного стресу під час статевого дозрівання (пубертатний стрес) на репродуктивну та гіпоталамо-гіпофізарно-адренокортикальну системи (ГГАС), а також превентивного потенціалу фармакологічних засобів щодо його наслідків. Розглянуто взаємовідносини між ГГАС і гіпоталамо-гіпофізарно-гонадною системою (ГГТС) та довготривалі наслідки пубертатного стресу. За обраних експериментальних умов (імобілізація щурів по 1 год на день протягом 30-45 днів після народження), хронічний пубертатний стрес може призводити до несприятливих довгострокових статево-специфічних впливів на репродуктивну та ГГАС системи дорослих щурів. У дорослих самців, що зазнали пубертатного стресу, на тлі збереження нормального вмісту тестостерону в плазмі крові, погіршуються кількісні та якісні показники спермограми, порушується сперматогенез і посилюється оксидативний стрес у статевих залозах. Хронічний пубертатний стрес може спричинити зниження базального вмісту кортикостерону. У дорослих самиць не виявлено негативних віддалених ефектів хронічного пубертатного стресу на досліджувані показники стану ГГАС та репродуктивної системи, за винятком збільшення концентрації продуктів перекисного окислювання ліпідів у яєчниках, що вказує на їхню меншу вразливість порівняно з самцями. Активація ГАМК-ергічної системи фенібуту (гідрохлорид амінофенілмасляної кислоти) перед сеансами стресування погіршує кількісні та якісні показники спермограми в дорослому віці, зменшує рівень тестостерону в сироватці крові та посилює оксидативний стрес у гонадах самців щурів порівняно зі стресованими тваринами. Це вказує на ризик побічних ефектів при застосуванні фенібуту в підлітків із метою профілактики стресових і тривожно-невротичних станів. Введення вітаміну Е в шлунок перед сеансами стресування щурів пубертатного віку дещо покращувало якісні показники спермограми дорослих тварин, зменшуючи відсоток патологічних форм сперматозоїдів. Крім того, рівень кортикостерону в плазмі крові після гострого 1-годинного стресу був у них вірогідно вищим, ніж у лише стресованих, хоча і не досягав рівня контролю. У тварин, яким перед сеансами стресу

сування вводили мелатонін, досліджувані показники не відрізнялись від тих, які зазнали лише пубертатного стресу.

**Ключові слова:** стрес, пубертація, щури, гонади, тестостерон, ста-тева поведінка, оксидативний стрес, фенібут, вітамін Е, мелатонін.

**Для цитування:** Резніков О.Г. Сучасний погляд на тривалі ендокринні та поведінкові наслідки пубертатного стресу та превентивний потенціал лікарських засобів. *Ендокринологія*. 2026;31(2):131-139. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.131.

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

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

**Особистий внесок:** Резніков О.Г. – написання статті.

**Фінансування:** робота виконана в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України 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:** автор задекларував відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Стаття:** надійшла до редакції 25.04.2026 р.; перероблена 19.05.2026 р.; прийнята до друку 12.06.2026 р.; надрукована 30.06.2026 р.

**For citation:** Reznikov AG. Contemporary insight into long-lasting endocrine and behavioral consequences of stress in adolescents and preventive potential of the drugs. *Endokrynologia*. 2026;31(2):131-139. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.131.

**Correspondence address:** Reznikov Alexander Grigorovich, reznikov39@gmail.com, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the author:** Reznikov Alexander 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:** Reznikov A.G. – writing the article.

**Funding:** the work was carried out within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine 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 SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0123U100767).

**Declaration of Ethics:** The author has declared no conflicts of interest or financial obligations.

**Article:** received April 25, 2026; revised May 19, 2026; accepted June 12, 2026; published June 30, 2026.

# E-cadherin and vimentin mRNA expression in papillary thyroid carcinoma samples as possible biomarkers of metastatic process

P.P. Zynych,  
V.M. Pushkarev,  
N.I. Levchuk,  
Ye.A. Shelkovoy,  
M.Yu. Bolgov

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

**Abstract.** Epithelial-mesenchymal transition (EMT) has a decisive influence on the process of metastasis (Mts) formation. A key event of EMT is the reorganization of intercellular junctions. E-cadherin plays an important role in tumorigenesis, cancer progression, Mts formation, affecting cancer cells motility and is considered as tumor suppressor. It has been repeatedly proven that E-cadherin is lost during tumor progression and Mts formation. Vimentin is a mesenchymal marker of invasive cancer cells. It is consistently observed to be overexpressed during cancer Mts and is therefore generally acknowledged as a canonical biomarker of type-3 EMT. **The aim** of the study was to compare the mRNA expression of E-cadherin and vimentin in the tissues of patients with nodular goiter, multinodular goiter (MNG), papillary thyroid carcinoma (PTC) with and without Mts to the lymph nodes. **Material and methods.** Postoperative samples of tumor tissue, Mts, nodular goiter, MNG and conditionally normal tissue were used for the studies. The expression of E-cadherin and vimentin mRNA was determined using quantitative real-time polymerase chain reaction (qPCR). **Results.** The obtained data indicate that the expression of the mesenchymal marker vimentin in PTC tissue and Mts significantly exceeds the level of its expression in goiter tissues. Moreover in MNG the vimentin mRNA expression is significantly reduced compared to normal tissue. In Mts the level of mRNA expression of the marker is higher than in the primary tumor. It was shown a moderate suppression of E-cadherin mRNA expression in goiter tissues and a profound suppression of the epithelial marker expression in the PTC and especially in Mts. The decrease in the E-cadherin expression was also observed in goiter tissue. **Conclusions.** Thus, an increase of vimentin and especially decrease in E-cadherin mRNA expression in PTC may be markers of Mts formation. They can also be used for differentiation between benign and malignant thyroid lesions.

**Keywords:** E-cadherin, vimentin, cell junctions, papillary thyroid carcinoma, metastasis, goiter, multinodular goiter.

The exploration of the regulatory mechanism related to thyroid cancer Mts is of great significance. In the related studies of tumors, it has been shown that the malignant expression, Mts and invasiveness of tumors are all related to EMT [1-3]. EMT is a reversible biological process in which ep-

ithelial cells lose their unique features of apicobasal polarity, epithelial markers, intercellular junctions, reorganization of the cytoskeletal architecture, immobility and differentiation and redirect to mesenchymal phenotype with the ability to migrate and invade [2, 4, 5].

EMT is a key process in the dissemination of tumor cells [4]. In most experimental models, epithelial (E-cadherin) and mesenchymal (N-cadherin and vimentin) markers and morphological changes are considered as indicators confirming the process of EMT. In malignant tumors, EMT is initiated by different signaling pathways through the regulation of transcription factors and microRNAs. Zeb, Snail, Twist and Slug are transcription factors that regulate EMT, the process during which epithelial cells become migratory and invasive. All of these proteins inhibit E-cadherin expression, a cell adhesion molecule crucial for epithelial function [4, 6-8].

As a cytoskeletal protein, vimentin filaments support mechanical integrity of the migratory machinery, generation of directional force, focal adhesion modulation and extracellular attachment. However, during EMT it modulates genes for EMT inducers such as Snail, Slug, Twist and ZEB1/2, as well as the key epigenetic factors. In addition, it suppresses cellular differentiation and upregulates their pluripotent potential by inducing genes associated with self-renewability, thus increasing the stemness of cancer stem cells, facilitating the tumour spread and making them more resistant to treatments [5].

**The aim** of the study was to compare the cadherin and vimentin mRNA expression in conditionally normal tissue and the tissues of patients with goiters, PTC with and without Mts to the lymph nodes.

## Material and methods

Postoperative specimens of tumor tissue, Mts, and conditionally normal (non-tumor, histologically unchanged) tissue obtained from the surgical department of the Institute were used for the study. Samples were stored at -80 °C until use. The research protocol was approved by the Ethics Committee of the Institute. Informed consent for further diagnostic and scientific researches of patient biomaterials was signed by all patients.

The mRNA expression of EMT factors was determined using quantitative PCR.

Reactions were carried out using the following instruments: Thermocycler 2720 (Applied Biosystems, USA) and qTower 3 84 G (Analytik Jena, Germany). Data were analysed using instrument software, Microsoft Excel and GraphPad PRISM 10.

All assays were carried out using RNA extracted from anonymised patient samples. RNA was isolated with TRIzol reagent [9]. Briefly, 1 mL of TRIzol reagent was added per 50-100 mg of tissue to the sample and homogenized using a TissueLyser II (Retsch GmbH). Samples were centrifuged for 5 minutes at 12,000×g at 4-10 °C, with following transferring the clear supernatant to a new tube. Lysates were incubated for 5 min to allow complete dissociation of the nucleoprotein complex. Then 0.2 mL of chloroform was added per 1 mL of lysate, and tubes were mixed by shaking. Samples were incubated for 5 min and centrifuged for 15 min at 12,000×g at 4 °C. The aqueous phase was transferred to a new tube and 0.5 mL of isopropanol was added. Samples were incubated for 20 min at -20 °C and centrifuged for 10 min at 12,000×g at 4 °C. Total RNA samples were washed with 75% ethanol, dried and resuspended in 20-50 µL of RNase-free water.

Primers used are listed in the Table.

**Table.** Primers used

Proteins	Primers
β-actin	Forward: 5'-GAA-ATCGTG-CGTGACATTAA-3' Revers: 5'-CCA-GAC-AGC-ACT-GTG-TTG-G-3'
Vimentin	Forward: 5'- GAG-AAC-TTT-GCC-GTT-GAA-GC-3' Revers: 5'- GCT-TCC-TGT-AGG-TGG-CAA-TC-3'
E-Cadherin	Forward: 5'-ACA-CTG-CCA-ACT-GGC-TGG-AGA-TTA-3' Revers: 5'-TGA-TTA-GGG-CTG-TGT-ACG-TGC-TGT-3'

All oligonucleotides were resuspended in sterile RNase-free water at 100 µM and stored in aliquots at -20 °C.

Conventional RT reactions were set up on ice using pre-cooled reagents. RNA was reverse transcribed in 20 µL volumes in 0.2 µL thin-walled microfuge tubes using component RevertAid RT Kit (ThermoScientific, #K1691). A mixture of 2 µg RNA and 1 µL 100 µM Oligo (dT)18 primer were adjusted to 12 µL with nuclease free water, mixed gently, centrifuged briefly and incubated at 65 °C for 5 min, then chilled on ice. The following components in the indicated order were added, 4 µL 5x Reaction buffer, 1 µL RiboLock RNase Inhibitor (20U/µl), 2 µL 10mM dNTP Mix, 1 µL RevertAid RT (200U/µL). Following a 5 s spin at 3K RPM in a microfuge, the tubes were transferred to a conventional Thermocycler (Applied Biosystem 2720, USA) with the heated lid set to 112 °C and incubat-

## Оригінальні дослідження

ed using the following protocol: 42 °C for 1 h, 70 °C for 5 min. 1 μL cDNA aliquots were used for further qPCR analysis.

Quantitative PCR was done using SYBR Green mix (ThermoScientific, #K0251). Reactions were performed in triplicate in a 384-multiwell plate (Axygen, #PCR-384-LC480-W-NF). Gene expressions were normalized to β-actin, and fold differences were calculated using the comparative CT method:  $2^{-\Delta\Delta CT}$ , where  $\Delta\Delta CT$  refers to (normalized tumor/Mts sample) – (normalized control (norma) sample). The cDNA (1 μL) was added to reaction mix, containing 12.5 μL Maxima SYBR Green qPCR Master Mix (2X), primers – 0.3 μM of each and nuclease-free water to 25 μL. Each of reaction mixtures were pipetted into 3 wells of qPCR plate. Plate was sealed and spun for 5 min at 2000 rpm. qPCR reactions were carried out for 40 cycles with 15 s denaturation at 95 °C and 1 min polymerisation at 60 °C. When SYBR Green was used to detect PCR amplicons instead of probes, an additional melt curve was programmed into the run.

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

were considered significant.

## Results

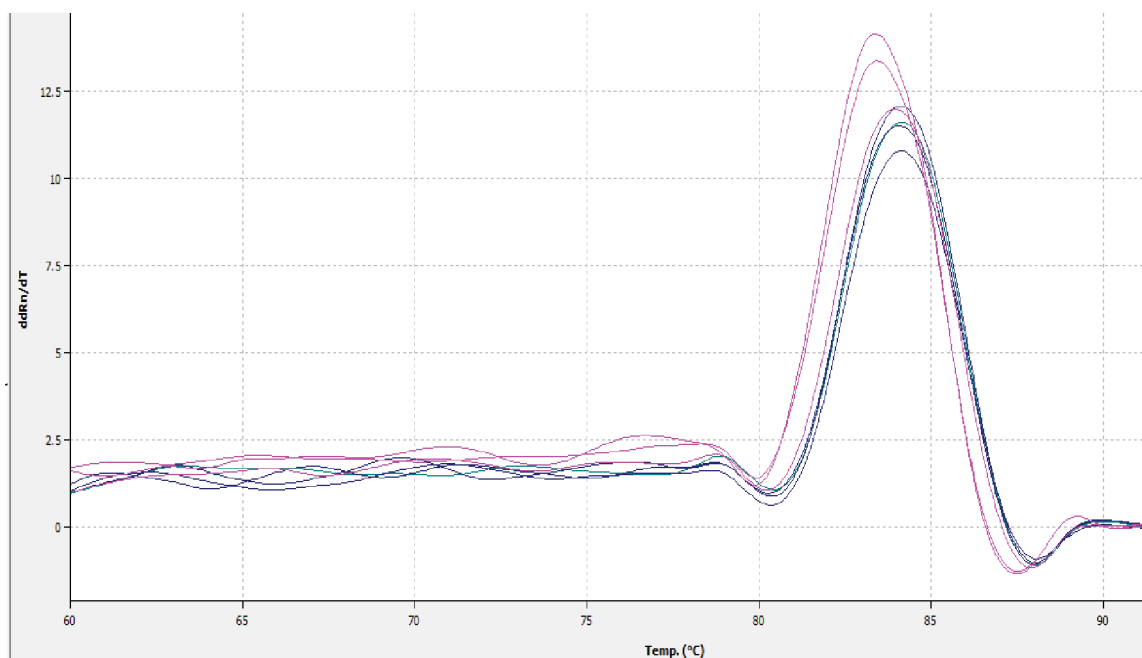
Patients with PTCs with and without Mts and with goiters were included in the study. Group 1 included patients with goiter, group 2 – with MNG, group 3 – PTC without Mts, group 4 – PTC with Mts, group 5 – Mts tissue.

Housekeeping proteins are essential proteins involved in basic, fundamental cellular functions, like metabolism and cell structure, and are used as internal controls for analysis. We used β-actin as housekeeping protein.

β-actin melting curves show a single peak, indicating that the primers are specific and only one PCR product is being amplified. The melting temperature of amplification product lies between 83 and 84 °C (**Fig. 1**). Melt curve analysis is a crucial quality control step in qPCR to ensure the amplification of a single, specific product, which is essential for accurate gene expression quantification.

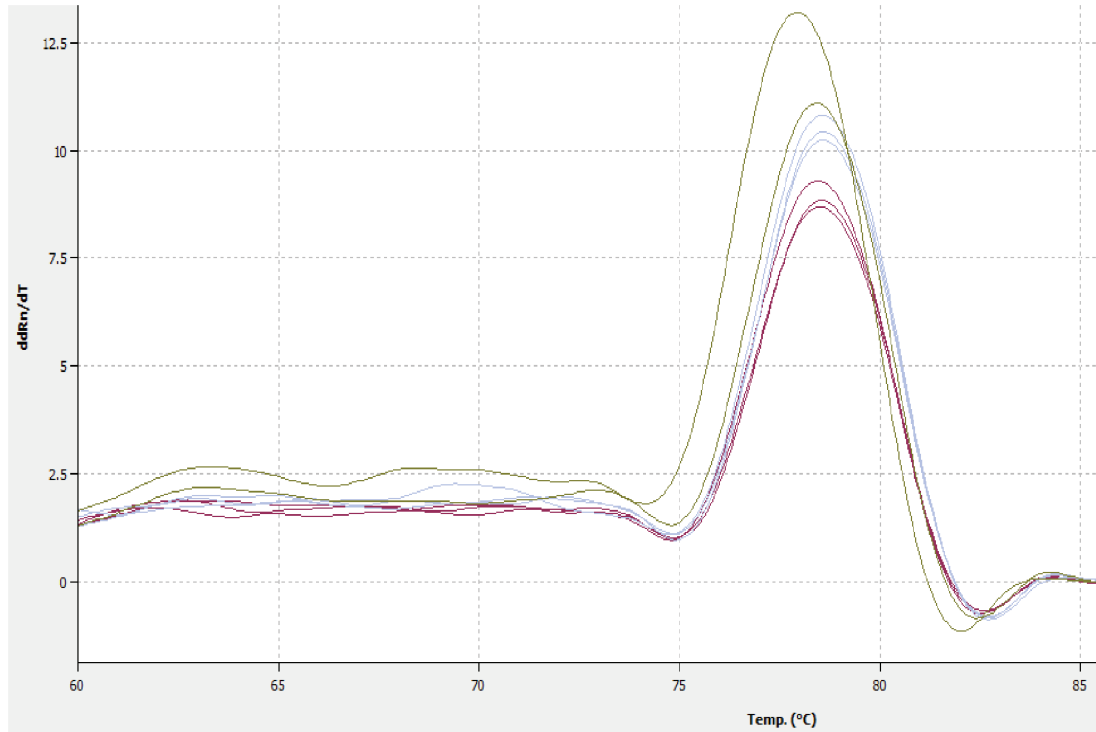
The melting temperature of vimentin lies between 78 and 79 °C. Melting curves also show a single peak (**Fig. 2**).

Vimentin was determined in tissue samples of goiter, MNG, PTCs with and without Mts, and Mts



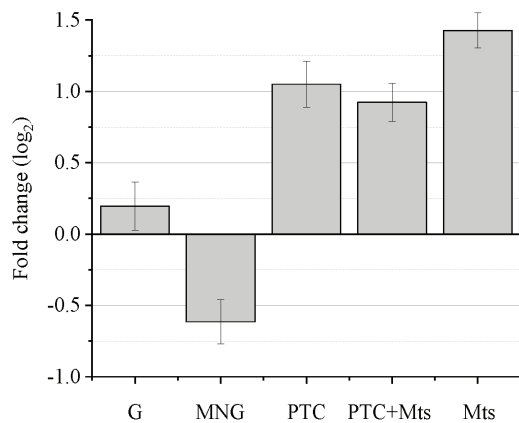
**Fig. 1.** Melting curves of β-actin.

Note. X-axis shows the melting temperature (60-95 °C). Y axis:  $ddRn/dT$  represents the first derivative of the normalized, baseline-corrected fluorescence with respect to temperature. It highlights the temperature at which the maximum rate of fluorescence change occurs, indicating the peak melting point of the PCR product.



**Fig. 2.** Vimentin melting curves.

Note. The designations are the same as in fig. 1. Melting temperature is around 78 °C.



**Fig. 3.** Determination of vimentin mRNA expression in thyroid samples.

Note. G – goiter.

tissue (**Fig. 3**).

Figure 3 shows that the expression of the mesenchymal marker vimentin mRNA in PTC tissue and Mts significantly exceeds the level of its expression in goiter tissues ( $p \leq 0.05$ ). Moreover, in MNG tissue the vimentin mRNA expression is significant-

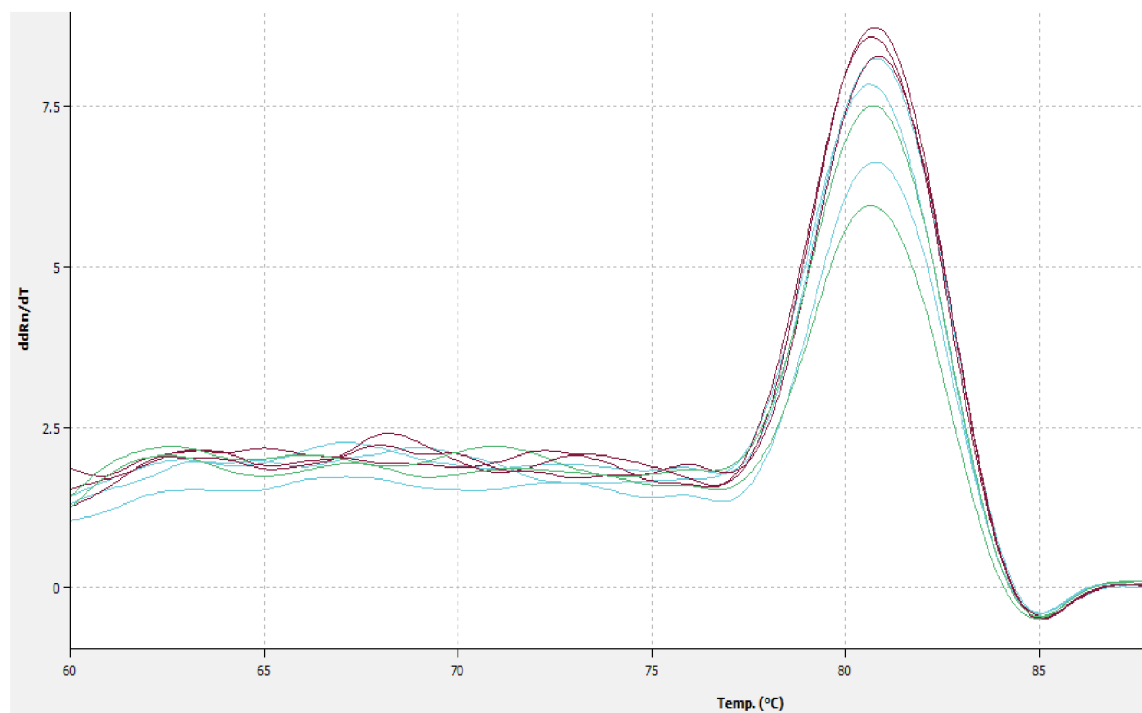
ly reduced compared to normal tissue ( $p \leq 0.05$ ). Interestingly, in Mts tissue the mRNA expression level of the marker is higher than in the primary tumor ( $p \leq 0.05$ ).

Melting curves ( $n=7$ ) of E-cadherin also show a single peak, indicating that the primers are specific and only one PCR product is being amplified (**Fig. 4**).

The most important and characteristic event for EMT is a decrease of the E-cadherin expression as an epithelial marker, which indicates the weakening of intercellular connections and the acquisition of an invasive phenotype by the tumor cell. **Fig. 5** show a moderate suppression of E-cadherin expression in goiter tissues and a profound suppression of the expression of the epithelial marker in the PTC. The expression level is lower in PTC with Mts compared to PTC without Mts, and is especially low in the Mts themselves. Attention is drawn also to small but significant decrease in the E-cadherin expression in goiter tissue ( $p \leq 0.05$ ). It is possible that there are also processes associated with the weakening of intercellular interaction and a disruption of the tissue structure.

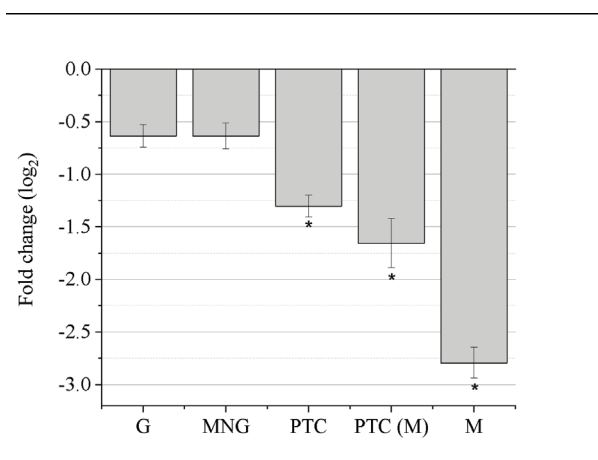
Thus, our data indicate significant differences in the expression of EMT factors between conditionally

## Оригінальні дослідження



**Fig. 4.** The melting curves of E-cadherin.

Note. The designations are the same as in fig. 1. Melting temperature is around 81 °C.



**Fig. 5.** Determination of E-cadherin mRNA expression in thyroid samples.

Note. The designations are the same as in Fig. 3. \* – significant differences from the previous group,  $p \leq 0.05$ .

normal thyroid tissue, goiter, tumor tissues and Mts.

## Discussion

Cells previously activated by the EMT programme often revert to the epithelial state. This mechanism is called mesenchymal-epithelial transition [10]. In addition to the classical concept of EMT/ mesenchymal-epithelial transition in cancer

cells, a recent concept of partial EMT (EM) was introduced, in which cells simultaneously express both epithelial and mesenchymal hybrid markers [4]. This hybrid state makes them metastable, which is a dynamic state enabling cancer cells to induce or revert to EMT. This multishaded EMT concept is known as epithelial–mesenchymal plasticity [11]. The cells in early hybrid EM express both epithelial (E-cadherin) and mesenchymal (vimentin) markers but are less adhesive and rounded in shape. In the late hybrid stage, the mesenchymal markers become more pronounced and the epithelial phenotype is suppressed. Their shape becomes elongated, and adhesion is completely lost. Late hybrid EM stage can lead into a stable mesenchymal state [2].

Vimentin is an important filamentous protein providing structural and functional support to the cell. During initial stages of cancer development, vimentin concentration is very low, however, it increases when cancer starts to invade the surrounding areas [5]. Vimentin is a type III intermediate filament protein alongside other cytoskeletal components, such as microfilaments and microtubules. Its dynamic role in different fundamental cellular processes such as structural support, attachment,

migration and signalling is widely accepted [12]. Vimentin is consistently observed to be overexpressed during cancer Mts and is therefore generally acknowledged as a canonical biomarker of type-3 EMT [13]. Several studies have highlighted its central role in the regulation of this complex process [5]. Vimentin filaments protect the cancer cells from mechanical stresses during the migration by providing a viscoelastic framework and support the positioning and integrity of organelles, especially the nucleus, during EMT and cancer progression [14]. In addition, it was reported that vimentin protects the cancer cells from the internal stress of misfolded proteins by directly binding to stress granules and aggresomes, supporting their subsequent destruction [5, 15].

We demonstrate that the expression of the mesenchymal marker vimentin mRNA in PTC tissue and especially Mts significantly exceeds the level of its expression in goiters and conditionally normal tissues.

E-cadherin belongs to calcium-dependent cell adhesion proteins, which are involved in homophilic interactions, forming intercellular contacts. E-cadherin is involved in the mechanisms of intercellular adhesion regulation, cell motility and epithelial cell proliferation. It plays a suppressive role in relation to cell invasiveness. E-cadherin is a protein that promotes cell-cell adhesion in epithelial cells, and its loss is often associated with tumor progression, particularly Mts, through an EMT process [16, 17].

In thyroid carcinoma, the E-cadherin expression is affected by regulating signal pathways, upstream genes and immune microenvironment, thus affecting the occurrence of EMT. These results suggest that it is a new idea to regulate E-cadherin to affect the occurrence of thyroid EMT and improve the malignant expression of tumors. Overall, the malignant phenotype of thyroid cancer is negatively correlated with E-cadherin, and its complex regulatory mechanisms and widely involved cytokines may provide new ideas for the early diagnosis, prognosis and treatment of thyroid cancer [1, 18].

An important task facing endocrine surgery is the identification of reliable markers of Mts in treated PTC. Markers that can be identified at the stage of preoperative investigation are of particular value. Such markers may include factors that take part in EMT, such as Zeb, Snail, Slug, Twist, vimentin and E-cadherin [6, 8, 19-22].

## Conclusions

1. There is a moderate suppression of E-cadherin expression in the tissues of nodular and multinodular goiter, and a profound decrease of the expression of this epithelial marker in the thyroid papillary carcinoma tissues, especially in papillary thyroid carcinoma with metastases and in the metastases themselves, which indicates the weakening of intercellular connections and the acquisition of an invasive phenotype by the tumor cells.

2. The expression of the mesenchymal marker vimentin mRNA in the papillary thyroid carcinoma tissues and in metastases significantly exceeds the level of its expression in the normal tissues and the goiter. In multinodular goiter, the vimentin mRNA expression is significantly reduced compared to normal. In metastases, mRNA expression level of the marker is higher than in the primary tumor.

3. The obtained data confirm the initiation of the epithelial-mesenchymal transition process in thyroid papillary carcinoma, especially in papillary thyroid carcinoma with metastases.

4. The extremely small amount of biomaterial (fine-needle biopsy) required to detect vimentin and E-cadherin using real-time polymerase chain reaction makes this approach promising for differentiating benign changes from papillary carcinoma in the clinics.

## References

- Zhu X, Wang X, Gong Y, Deng J. E-cadherin on epithelial-mesenchymal transition in thyroid cancer. *Cancer Cell Int*. 2021 Dec 20;21(1):695. doi: 10.1186/s12935-021-02344-6.
- Pastushenko I, Blanpain C. EMT transition states during tumor progression and metastasis. *Trends Cell Biol*. 2019 Mar;29(3):212-6. doi: 10.1016/j.tcb.2018.12.001.
- Srinivasan D, Balakrishnan R, Chauhan A, Kumar J, Girija DM, Shrestha R, et al. Epithelial-mesenchymal transition in cancer: insights into therapeutic targets and clinical implications. *MedComm* (2020). 2025 Aug 29;6(9):e70333. doi: 10.1002/mco2.70333.
- 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.
- Usman S, Waseem NH, Nguyen TKN, Mohsin S, Jamal A, Teh MT, et al. Vimentin is at the heart of epithelial mesenchymal transition (EMT) mediated metastasis. *Cancers* (Basel). 2021 Oct 5;13(19):4985. doi: 10.3390/cancers13194985.
- Zinich PP, Pushkarev VM, Bolgov MYu, Guda BB, Pushkarev VV. Molecular mechanisms of the formation of metastasis. Markers of metastasis in thyroid carcinoma (literary review). *Endokrynologia*. 2020 Oct 6;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;27:359-63. doi:

## Оригінальні дослідження

- 10.4103/jomfp.jomfp\_308\_22.
8. Zinich PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, MD. Tronko. ZEB1 as a marker of metastasis in thyroid carcinomas: review of literature and own data. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2024 Nov 28;20(7):517-28. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451.
  9. Pushkarev VM, Kovzun OI, Voskoboynyk LG, Kostyuchenko NM, Zurnadzy LYu, Bogdanova TI, et al. Extraction and storage of nucleic acids from conditionally normal and tumoral thyroid tissue. Comparison of modern methods. *Endokrynologia*. 2008 Jun 16;13(1):58-68. Ukrainian.
  10. Bakir B, Chiarella AM, Pitarresi JR, Rustgi AK. EMT, MET, Plasticity, and tumor resistance across carcinomas. *Trends Cell Biol*. 2020 Oct; 30(10):764-76. doi: 10.1016/j.tcb.2020.07.003.
  11. Jolly MK, Somarelli JA, Sheth M, Biddle A, Tripathi SC, Armstrong AJ, et al. Hybrid epithelial/mesenchymal phenotypes promote metastasis and therapy resistance across carcinomas. *Pharmacol Ther*. 2019 Feb;194:161-84. doi: 10.1016/j.pharmthera.2018.09.007.
  12. Danielsson F, Peterson MK, Caldeira Araújo H, Lautenschläger F, Gad AKB. Vimentin diversity in health and disease. *Cells*. 2018 Sep 21;7(10):147. doi: 10.3390/cells7100147.
  13. Wu S, Du Y, Beckford J, Alachkar H. Upregulation of the EMT marker vimentin is associated with poor clinical outcome in acute myeloid leukemia. *J Transl Med*. 2018 Jun 20;16(1):170. doi: 10.1186/s12967-018-1539-y.
  14. Patteson AE, Vahabikashi A, Pogoda K, Adam SA, Mandal K, Kittisopikul M, et al. Vimentin protects cells against nuclear rupture and DNA damage during migration. *J Cell Biol*. 2019 Dec 2;218(12):4079-92. doi: 10.1083/jcb.201902046.
  15. Pattabiraman S, Azad GK, Amen T, Brielle S, Park JE, Sze SK, et al. Vimentin protects differentiating stem cells from stress. *Sci Rep*. 2020 Nov 11;10(1):19525. doi: 10.1038/s41598-020-76076-4.
  16. Na TY, Schecterson L, Mendonsa AM, Gumbiner BM. The functional activity of E-cadherin controls tumor cell metastasis at multiple steps. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020 Mar 17;117(11):5931-7. doi: 10.1073/pnas.1918167117.
  17. Hashemi M, Arani HZ, Oroui S, Fallah S, Ghorbani A, Khaledabadi M, et al. EMT mechanism in breast cancer metastasis and drug resistance: Revisiting molecular interactions and biological functions. *Biomed Pharmacother*. 2022 Nov;155:113774. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113774.
  18. Mato E, González C, Moral A, Pérez JI, Bell O, Lerma E, et al. ABCG2/BCRP gene expression is related to epithelial-mesenchymal transition inducer genes in a papillary thyroid carcinoma cell line (TPC-1). *J Mol Endocrinol*. 2014 Apr 28;52(3):289-300. doi: 10.1530/JME-14-0051.
  19. Morillo-Bernal J, Fernández LP, Santisteban P. FOXE1 regulates migration and invasion in thyroid cancer cells and targets ZEB1. *Endocr Relat Cancer*. 2020 Mar;27(3):137-51. doi: 10.1530/ERC-19-0156.
  20. Vedovatto S, Oliveira FD, Pereira LC, Scheffel TB, Beckenkamp LR, Bertoni APS, et al. CD73 mitigates ZEB1 expression in papillary thyroid carcinoma. *Cell Commun Signal*. 2024 Feb 22;22(1):145. doi: 10.1186/s12964-024-01522-z.
  21. Wang Q, Shang J, Zhang Y, Zhou Y, Tang L. MiR-451a restrains the growth and metastatic phenotypes of papillary thyroid carcinoma cells via inhibiting ZEB1. *Biomed Pharmacother*. 2020 Jul;127:109901. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109901.
  22. Xiang Y, Wang W, Gu J, Shang J. Circular RNA VANG1 facilitates migration and invasion of papillary thyroid cancer by modulating the miR-194/ZEB1/EMT Axis. *J Oncol*. 2022 Mar 8;2022:4818651. doi: 10.1155/2022/4818651.

## Abbreviations

**EMT** – epithelial-mesenchymal transition

**MNG** – multinodular goiter

**Mts** – metastasis

**PTC** – papillary thyroid carcinoma

**qPCR** – quantitative real-time polymerase chain reaction

## ЕКСПРЕСІЯ мРНК Е-КАДГЕРИНУ ТА ВІМЕНТИНУ В ЗРАЗКАХ ПАПІЛЯРНОЇ КАРЦИНОМИ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ЯК МОЖЛИВИХ БІОМАРКЕРІВ МЕТАСТАТИЧНОГО ПРОЦЕСУ

П.П. Зінич, В.М. Пушкар'єв, Н.І. Левчук,  
Є.А. Шелковой, М.Ю. Болгов

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

**Резюме.** Епітеліально-мезенхімальний перехід (EMT) має вирішальний вплив на процес утворення метастазів (Mts). Ключовою подією EMT є реорганізація міжклітинних з'єднань. Е-кадгерин відіграє важливу роль у онкогенезі, прогресуванні раку, утворенні Mts, впливаючи на рухливість ракових клітин і який розглядається як супресор пухлини. Неодноразово було доведено, що Е-кадгерин втрачається під час прогресування пухлини та утворення Mts. Віментин є мезенхімальним маркером інвазивних ракових клітин. Його надмірна експресія постійно спостерігається під час метастазування раку, тому він є загально визнаним канонічним біомаркером EMT 3 типу.

**Метою** дослідження було порівняння експресії мРНК Е-кадгерину та віментину в тканинах пацієнтів із зобом, багатовузловим зобом (БВЗ), папілярною карциномою щитоподібної залози (ПКЩЗ) без та з метастазами в лімфатичні вузли. **Матеріал і методи.** Для досліджень використовували післяопераційні зразки пухлинної тканини, Mts, зоба та умовно нормальної тканини. Експресію мРНК Е-кадгерину та віментину визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі (кПЛР). **Результати.** Отримані дані свідчать про те, що експресія мезенхімального маркера віментину в тканині папілярного раку щитоподібної залози (ПКЩЗ) та метастазах значно перевищує рівень його експресії в тканинах зоба. Більше того, при БВЗ експресія мРНК віментину значно знижена порівняно з нормальною тканиною. У метастазах рівень експресії мРНК маркера вищий, ніж у первинній пухлині. Показано помірне пригнічення експресії мРНК Е-кадгерину в тканинах зоба та значне пригнічення експресії епітеліального маркера в ПКЩЗ та, особливо, в Mts. Ми також спостерігали зниження експресії Е-кадгерину в тканині зоба. **Висновки.** Таким чином, збільшення віментину та, особливо, зниження експресії мРНК Е-кадгерину в ПКЩЗ можуть бути маркерами утворення Mts. Їх також можна використовувати для диференціації доброякісних та злоякісних уражень щитоподібної залози.

**Ключові слова:** Е-кадгерин, віментин, клітинні з'єднання, карциноми щитоподібної залози, метастази, зоб, багатовузловий зоб.

**Для цитування:** Зінич ПП, Пушкар'єв ВМ, Левчук НІ, Шелковой ЄА, Болгов МЮ. Експресія мРНК Е-кадгерину та віментину в зразках папілярної карциноми щитоподібної залози як можливих біомаркерів метастатичного процесу. *Ендокринологія*. 2026;31(2):140-147. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.140.

**Адреса для листування:** Зінич Петро Петрович; zinychpiter@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна. Ендокринологія. 2026;31(2):16-23. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.16.

**Відомості про авторів:** Зінич Петро Петрович, канд. мед. наук, провідний співробітник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0001-8890-4343; 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; Шелковой Євген Анатолійович, молодший науковий співробітник відділу репродуктивної ендокринології, лікар ультразвукової діагностики, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, проф., завідувач відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-9011-9982.

**Особистий внесок:** Зінич П.П. – збір зразків пухлинної тканини щитоподібної залози, участь у проведенні експериментальних досліджень, Пушкарьов В.М., Левчук Н.І. – проведення експериментів, аналіз отриманих даних, написання та оформлення статті, Шелковой Є.А. – проведення УЗД та пункції вузлів щитоподібної залози, Болгов Ю.М. – написання та редагування статті.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідних робіт «545» і «554» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0126U000831 та 0123U100762).

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

**Стаття:** надійшла до редакції 24.10.2025 р.; перероблена 14.05.2026 р.; прийнята до друку 12.06.2026 р.; надрукована 30.06.2026 р.

**For citation:** Zinych PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, Shelkovoy YeA, Bolgov MYu. E-cadherin and vimentin mRNA expression in papillary thyroid carcinoma samples as possible biomarkers of metastatic process. Endokrynologia. 2026;31(2):140-147. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.140.

**Correspondence address:** Zinych Petro Petrovych, zinychpiter@gmail.com; SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 69 Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Zinych Petro Petrovych, Cand. Sci. (Medicine), Leading Researcher of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-8890-4343; Pushkarev Volodymyr Mykhaylovych, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, ORCID: 0000-0003-0347-7771; Levchuk Nataliia Ivanivna, Cand. Sci. (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, ORCID: 0000-0003-0482-5176; Shelkovoy Yevheniy Anatoliyovych, Junior Researcher of the Department of Reproductive Endocrinology, Ultrasound Diagnostic Doctor, ORCID: 0009-0005-2255-5773; Bolgov Mykhaylo Yuriyovych, MD, Ph.D., Prof., Head of the Department of Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9011-9982.

**Personal contribution:** Zinych P.P. – collection of thyroid tumor tissues samples, participation in experimental research, Pushkarev V.M., Levchuk N.I. – conducting experiments, analyzing the data obtained, writing and design of article, Shelkovoy Ye.A. – performing ultrasound and punctures of thyroid nodes, Bolgov M.Yu. – writing and editing an article.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding according to the plan of research works «545» and «554» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0126U000831 and 0123U100762).

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

**Article:** received October 24, 2025; revised May 14, 2026; accepted June 12, 2026; published June 30, 2026.

# Level of alpha-smooth muscle actin in thyroid tumors, metastasis, blood cells, and plasma

N.Ya. Kobrynska<sup>1</sup>,  
V.M. Pushkarev<sup>1</sup>,  
N.I. Levchuk<sup>1</sup>,  
O.I. Kovzun<sup>1</sup>,  
I.I. Komisarenko<sup>1</sup>,  
B.B. Guda<sup>1</sup>,  
T.S. Vatsaba<sup>2</sup>,  
M.D. Tronko<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University

**Abstract.** Alpha-smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) is an isoform of the actin protein essential for cell motility, maintenance of cytoskeletal structure, and muscle contraction. Numerous studies indicate that  $\alpha$ -SMA is involved in carcinogenesis, epithelial-mesenchymal transition (EMT), metastasis (Mts) formation, and tumor drug resistance. Its expression serves as a marker of cancer-associated fibroblasts (CAFs), which promote tumor growth, invasion, and Mts through interactions with cancer cells. The **aim** of this study was to compare  $\alpha$ -SMA levels in tissue samples of follicular adenoma (FA), goiter, papillary thyroid carcinoma (PTC), metastases (Mts), conditionally normal thyroid tissue, as well as in blood plasma and peripheral blood mononuclear cells (PBMC). **Material and methods.** Postoperative samples of tissue, blood plasma, and cells were obtained from the surgical department of the clinic. The amount of  $\alpha$ -SMA was determined using enzyme immunoassay kits. **Results.**  $\alpha$ -SMA levels in FA and goiter tissues did not differ from those in conditionally normal tissue. A significant difference was observed between normal and PTC tissues with and without metastases.  $\alpha$ -SMA levels in PTC tissue without Mts were nearly four times lower than in PTC tissue with Mts.  $\alpha$ -SMA expression in metastatic tissue was higher than in normal tissue. Additionally, significant differences in  $\alpha$ -SMA levels were detected between normal tissue samples from patients with and without Mts. In blood plasma and PBMC of PTC patients,  $\alpha$ -SMA concentration significantly exceeded control levels. **Conclusions.**  $\alpha$ -SMA levels in benign thyroid neoplasms did not differ from those in conditionally normal tissue. In the blood plasma and PBMC of PTC patients,  $\alpha$ -SMA concentrations were elevated compared to controls; however, no differences were observed between PTC cases with and without Mts. Our findings reveal significant differences in  $\alpha$ -SMA concentrations between PTC tumor tissues with and without Mts, which may be useful for predicting metastatic potential.

**Keywords:** papillary thyroid carcinoma, metastasis, benign neoplasms, alpha-smooth muscle actin.

$\alpha$ -SMA, encoded by the *ACTA2* gene, is an isoform of actin protein. It is crucial for cell movement, maintaining the cell's internal structure (cytoskeleton), and muscle cell contraction. It is normally found in smooth muscle cells of blood vessel walls, the intestines, and other organs. In non-muscle cells, particularly fibroblasts, its expression is

a marker for their activation into myofibroblasts. These activated cells are involved in normal wound healing but also play a central role in pathological conditions like fibrosis and cancer progression.  $\alpha$ -SMA is a marker of epithelial to mesenchymal transition (EMT). EMT is a process by which tumor cells develop to be more motile and able to me-

tastatize. Progression of tumor cells is always followed by cell composition and extracellular matrix (ECM) component alteration. Increased  $\alpha$ -SMA expression and collagen alteration may predict the progressivity of neoplasms.  $\alpha$ -SMA is an actin isoform that plays an important role in fibrogenesis.  $\alpha$ -SMA can be found in smooth muscle cells, myofibroblasts, and blood vessels [1, 2].  $\alpha$ -SMA correlates with activation of fibroblast to myofibroblast CAFs [3, 4]. Myofibroblasts differ from fibroblasts because of its contractile ability. The phenotype of myofibroblasts in expressing  $\alpha$ -SMA and producing extracellular matrix compound is regulated by transforming growth factor-beta [5]. Contractile properties of myofibroblasts are associated with  $\alpha$ -SMA expression and are involved in inflammation, wound healing, fibrosis, and carcinogenesis [6]. Carcinoma cells that transform to mesenchymal cells also express  $\alpha$ -SMA [7].  $\alpha$ -SMA expression was noted to be higher in serous borderline ovarian tumors that invade the omentum compared to non-invasive.  $\alpha$ -SMA, together with vimentin, E-cadherin, and fibronectin are the markers for the EMT process. The EMT is considered one of the steps involved in normal cells to become cancerous [2].

CAFs are key players in cancer development and therapy, and they exhibit multifaceted roles in the tumor microenvironment (TME). From their diverse cellular origins, CAFs undergo phenotypic and functional transformation upon interacting with tumor cells and their presence can adversely influence treatment outcomes and the severity of the cancer. Emerging evidence has highlighted the heterogeneity and plasticity of CAFs, with subtypes identifiable through distinct gene expression profiles and functional properties. CAFs influence cancer development through multiple mechanisms, including regulation of ECM remodeling, direct promotion of tumor growth through metabolic support, promoting EMT to enhance cancer invasiveness and growth, they also aid in angiogenesis, further supporting a metastatic environment as well as stimulating cancer stem cell properties within the tumor. Moreover, CAFs can induce an immunosuppressive TME and contribute to drug resistance and have potential as therapeutic targets [3, 4].

The **aim** of the study was to compare the levels of  $\alpha$ -SMA in tissue samples of FA, goiter, PTC, Mts, and conditionally normal tissue, in blood plasma and PBMC.

## Material and methods

The research protocol was approved by the Bioethics Commission of SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», protocol no. 26-KE dated April 10, 2019. All patients signed informed consent for the use of biomaterials for further diagnostic and scientific research.

Postoperative samples of FA, 2 types of goiters, PTC, Mts, and conditionally normal (non-tumor or morphologically unchanged tissue) tissue, obtained from the surgical department of the Institute's clinic, were used for research. Blood plasma of patients were also analysed. Blood was obtained by standard venipuncture and stored in EDTA tubes. Plasma was separated by centrifugation within 10 minutes after blood sampling. The PBMC were collected using Histopaque 1077 (Sigma, USA) [8]. The concentration of protein in cell lysates was determined according to Bradford [9]. Blood controls were taken from healthy individuals without thyroid and comorbid diseases.

Samples were stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  until use. The amount of  $\alpha$ -SMA was determined using enzyme immunoassay kits EH1506 (FineTest<sup>®</sup>, China) (Fig. 1). Measurements were performed at an optical wavelength of 450/630 nm on an immunoenzymatic plate analyzer Stat Fax 3200 (Awareness Technology, USA).

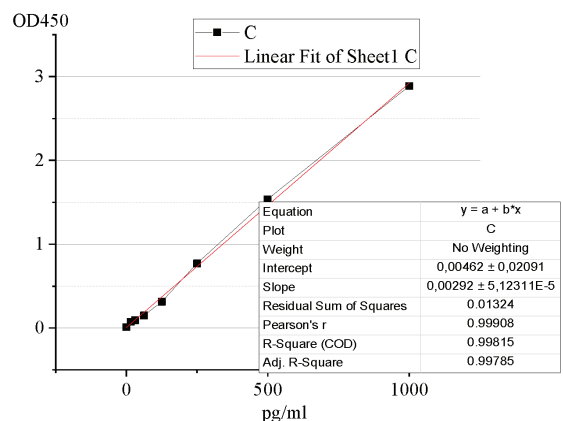


Fig. 1. Calibration curve for calculating the concentration of  $\alpha$ -SMA using EH1506 enzyme immunoassay kits.

Patients with PTC, PTC + Mts, FA and goiters participated in the study. Group 1 included 8 sam-

## Оригінальні дослідження

ples with FA, group 2 – 8 samples with nodular goiter, group 3 – 8 samples with multinodular goiter, groups 4 – 16 samples with PTC without Mts, group 5 – 24 samples with PTC and Mts. The concentration of  $\alpha$ -SMA in plasma of 9 patients with PTC without Mts and 10 patients with PTC and Mts was also determined. Blood from 5 individuals without thyroid disease and other chronic diseases, representative for age, was used as a control.

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

### Results and discussion

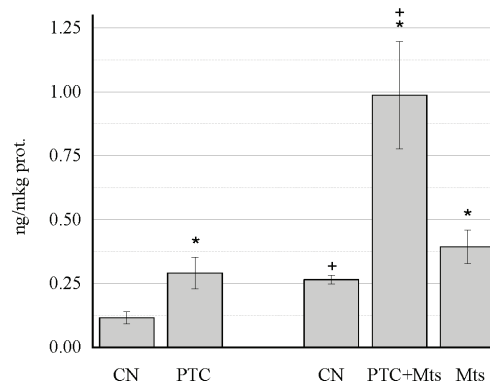
The level of  $\alpha$ -SMA did not differ significantly between conditionally normal tissue and benign neoplasms: FA, nodular and multinodular goiter (**Table**). The  $\alpha$ -SMA concentrations in benign neoplasms are  $\sim 0.2$  ng/mkg of total protein.

**Table.**  $\alpha$ -SMA quantity in the thyroid tissue of patients with FA and goiters

Indicators	ng/mkg	SE	%	SE
CN	0.58262	0.30826	100.00	52.91
FA	0.23936	0.12834	41.08	22.03
CN	0.10957	0.05097	100.00	46.52
NG	0.13156	0.04281	120.07	39.07
CN	0.23844	0.08686	100.00	36.43
MNG	0.17835	0.04248	74.80	17.81

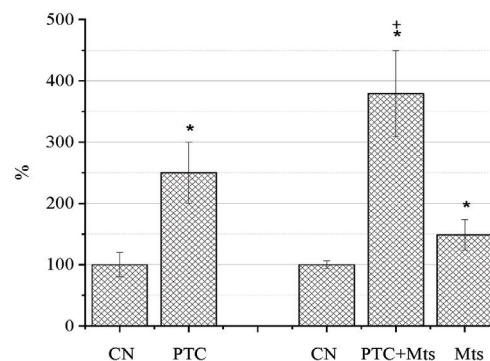
Note. CN – conditionally normal (histologically unchanged) tissue (100% in each group); NG – nodular goiter, MNG – multinodular goiter.

Unlike benign neoplasms,  $\alpha$ -SMA amount were significantly higher in PTC tumor tissue compared to normal tissue (**Fig. 2a,b**). Actin levels in PTC tumor tissue with metastases were almost four times higher than in corresponding normal tissue and PTC tumor tissue without metastases. The difference in  $\alpha$ -SMA levels between normal tissue of PTC without metastases and normal tissue of PTC with metastases is noteworthy. This latter finding indicates the tumor's influence on adjacent tissues and is confirmed by other authors [10-12].



**Fig. 2a.**  $\alpha$ -SMA quantity in the thyroid tissue of patients with PTC.

Note. CN – conditionally normal tissue. \* – significantly different from conditionally normal tissue,  $p \leq 0.05$ ; + – significantly different from normal and tumor PTC tissue without Mts,  $p \leq 0.05$ .

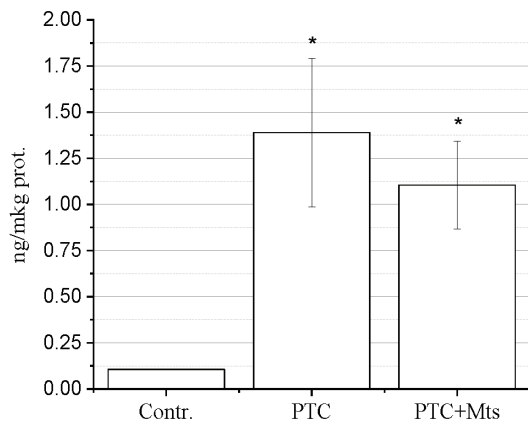


**Fig. 2b.** Percentage of  $\alpha$ -SMA quantity in the thyroid tissue of patients with PTC compared with corresponding conditionally normal tissue.

Note. CN – conditionally normal tissue. \* – significantly different from conditionally normal tissue,  $p \leq 0.05$ ; + – significantly different from normal and tumor PTC tissue without Mts,  $p \leq 0.05$ .

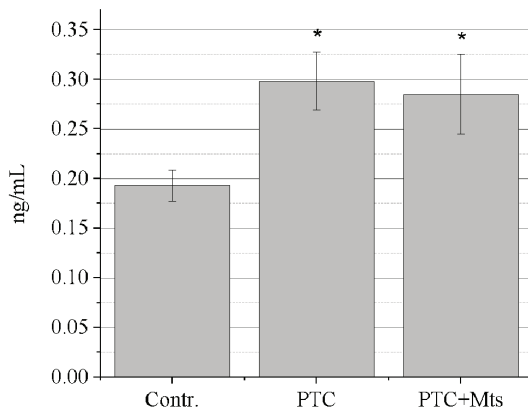
$\alpha$ -SMA concentration in the PBMC of patients with PTC both with, and without Mts was significantly (more than 10 times) higher than in control cells (**Fig. 3**), which can serve as a diagnostic marker. There was not a difference between two types of tumor tissue.

$\alpha$ -SMA concentration in the blood plasma of patients with PTC both with, and without Mts, also significantly higher than in control plasma (**Fig. 4**), although the amplitude of changes is significantly lower than in PBMC. There was also not a difference between two types of tumor tissue.



**Fig 3.** α-SMA concentration in the PBMC of patients with PTC.

Note. Contr. – cells of healthy volunteers. \* – significantly different from control,  $p \leq 0.05$ .



**Fig 4.** α-SMA concentration in the blood plasma of patients with PTC.

Note. Control – plasma of healthy people. \* – significantly different from control samples,  $p \leq 0.05$ .

The malignant transformation of tumors is not solely governed by tumor cells, it is also modulated by stromal cells within the TME and by a signaling network. The TME is the surrounding environment in which cancer cells reside and proliferate. It is a highly dynamic and complex network composed of the ECM, diverse signaling molecules, and non-tumor cells, such as immune cells, fibroblasts, and adipocytes. Among these, CAFs – activated fibroblasts, embedded in the TME, which play a critical role in remodeling the ECM during cancer development, have recently attracted attention in tumor research. They not only mediate tumor progression by remodeling the ECM, thereby influencing tumor cell invasion, Mts, angiogenesis, and therapeutic resistance, but also interact with oth-

er TME components (such as tumor and immune cells) through multiple complex molecular mechanisms, further exacerbating malignant progression [13, 14].

α-SMA expression in cancer is associated with Mts because it indicates the presence of activated CAFs, which promote tumor invasion and spread. CAFs assist in processes like EMT, which helps cancer cells detach from the primary tumor, and they also contribute to angiogenesis, further supporting a metastatic environment. α-SMA is a marker for CAFs, which are stromal cells that create a more permissive environment for tumor growth and spread. In some cancers, high α-SMA expression is correlated with increased tumor fibrosis, which can be part of the supportive microenvironment for metastatic cells. α-SMA-positive CAFs can promote the formation of new blood vessels, which is essential for tumors to grow and metastasize to new locations. The α-SMA expression is often associated with a higher number of lymph node metastases and a poorer prognosis for patients with certain types of cancer [1, 3, 4].

α-SMA is expressed in myofibroblasts within the TME of thyroid cancer, rather than the cancer cells themselves. Its presence is a marker of CAFs, which are linked to increased tumor growth, invasion, and Mts through their interaction with cancer cells. Elevated levels of α-SMA can indicate more aggressive tumors, particularly when found in the stroma [15-17].

It was shown that expression of α-SMA and matrix metalloproteinases-9 (MMP-9) was higher in PTC tissue compared to normal thyroid tissue. The expression of α-SMA and MMP-9 was slightly, but not significantly, higher in the metastasized tumors and their respective lymph nodes [18]. Our data show the significant difference in α-SMA levels between conditionally normal tissue adjacent to PTC without metastases and PTC with metastases (see Fig. 2a,b).

The results showed that the expression levels of Notch1, TGF-β1, and p-Smad3 in PTC cells and α-SMA in the stroma of PTC were all significantly higher than in nodular goiter and normal thyroid tissues. Further analysis showed that in PTC, higher expression levels of Notch1 and TGF-β1 were closely related with lymph node Mts, whereas the expression α-SMA and p-Smad3, increased significantly with advanced tumor stages. A significant correlation was found between higher TGF-β1

## Оригінальні дослідження

expression in PTC cells and increased  $\alpha$ -SMA levels in the fibroblasts surrounding the cancer cells. TGF- $\beta$ 1 was identified as an important factor from PTC cells that act in a paracrine manner to influence the activation of stromal fibroblasts. These data suggest that the activation of Notch and TGF- $\beta$ /Smad3 pathways in cancer cells influence tumor growth. Moreover, cancer cell-derived-TGF- $\beta$  ligands also affect stromal cells in a paracrine fashion and enhance tumor growth [19]. There are also significant differences in the TGF- $\beta$ 1 level between tumor tissues of PTC with and without Mts [20, 21].

Immunohistochemical studies demonstrated that the three fibroblast activation markers ( $\alpha$ -SMA, FAPalpha, Tn-C) are consistently expressed in the peritumoral and intratumoral stromal compartment of medullary thyroid carcinoma. Moreover, the extent of desmoplasia as well as the expression of fibroblast markers correlated with the presence of lymph node (LN) metastases. Authors found in a series of 48 thyroid cancers a significant correlation between FAPalpha RNA expression and incidence of LN metastases also in papillary cancers. These findings suggest that the link between specific molecular markers of tumor stromal reaction and locoregional Mts extends from medullary to other thyroid cancer types [22].

In recent years, a large number of markers of tumor aggressiveness, Mts, and radioiodine resistance have been identified in differentiated thyroid carcinomas. These include proliferating cell nuclear antigen [23, 24], the expression of a rare isoform of ribosomal kinase S6K – p60S6K [12], overexpression of MMP [25], transcription factor ZEB1 [26], decrease in level of tight junction protein ZO-1 [27], overexpression of hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  [28], TGF- $\beta$ 1 [20, 21] and many others [29]. It is possible that  $\alpha$ -SMA quantity in the thyroid tissue of patients with PTC can be another predicting factor of Mts formation.

## Conclusions

1. Our data indicate significant differences in the concentration of alpha-smooth muscle actin between tumor tissues of papillary thyroid carcinoma with metastasis, carcinoma tissue without metastasis, conditionally normal tissue and benign neoplasms.

2. The level of actin in the benign neoplasms did not differ from its levels in conditionally normal tissue.

3. In blood plasma and peripheral blood mononuclear cells of patients with papillary thyroid carcinoma the concentration of the alpha-smooth muscle actin exceeded its level in control plasma, but there is no difference between papillary thyroid carcinoma with and without metastasis.

4. Our data indicate significant differences in the concentration of alpha-smooth muscle actin between tumor tissues of papillary thyroid carcinoma with metastasis and tissues of papillary thyroid carcinoma without metastasis. The latter facts may be useful for predicting the formation of metastasis.

## Limitations

This study has several limitations. It was conducted at a single centre; therefore, the findings require validation in large-scale, multicenter studies. In addition, the relatively small number of patients in the overall cohort and in individual subgroups may have influenced the measured levels of the studied parameters. There are also certain difficulties with collecting postoperative experimental material.

## References

- Shinde AV, Humeres C, Frangogiannis NG. The role of  $\alpha$ -smooth muscle actin in fibroblast-mediated matrix contraction and remodeling. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2017 Jan;1863(1):298-309. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.11.006.
- Anggorowati N, Ratna Kurniasari Ch, Damayanti K, Cahyanti T, Widodo I, Ghozali A, et al. Histochemical and immunohistochemical study of  $\alpha$ -SMA, Collagen, and PCNA in epithelial ovarian neoplasm. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 Mar 1;18(3):667-71. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.3.667.
- Ping Q, Yan R, Cheng X, Wang W, Zhong Y, Hou Z, et al. Cancer-associated fibroblasts: overview, progress, challenges, and directions. *Cancer Gene Ther.* 2021 Sep;28(9):984-99. doi: 10.1038/s41417-021-00318-4. Erratum in: *Cancer Gene Ther.* 2021 Sep;28(9):1074. doi: 10.1038/s41417-021-00343-3.
- Jia H, Chen X, Zhang L, Chen M. Cancer associated fibroblasts in cancer development and therapy. *J Hematol Oncol.* 2025 Mar 28;18(1):36. doi: 10.1186/s13045-025-01688-0.
- Sun KH, Chang Y, Reed NI, Sheppard D.  $\alpha$ -Smooth muscle actin is an inconsistent marker of fibroblasts responsible for force-dependent TGF $\beta$  activation or collagen production across multiple models of organ fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2016 May 1;310(9):L824-36. doi: 10.1152/ajplung.00350.2015.
- Rao KB, Malathi N, Narashiman S, Rajan ST. Evaluation of myofibroblasts by expression of alpha smooth muscle actin: a marker in fibrosis, dysplasia and carcinoma. *J Clin Diagn Res.* 2014 Apr;8(4):ZC14-7. doi: 10.7860/JCDR/2014/7820.4231.
- Enescu A, Enescu AŞ, Florou C, Petrescu F. E-cadherin and  $\alpha$ -SMA expression in the epithelial-mesenchymal transition of salivary glands pleomorphic adenomas. *Rom J Morphol Embryol.* 2014;55(4):1383-7.
- Vatseba TS, Sokolova LK, Pushkarev VV, Kovzun OI, Guda BB, Pushkarev VM, et al. Activation of the PI3K/Akt/mTOR/p70S6K1 signaling cascade in the mononuclear cells of peripheral blood: association with insulin and insulin-like growth factor levels in the blood of patients with cancer and diabetes. *Cytol Genet.* 2019;53(6):489-93. doi: 10.3103/S0095452719060112.

9. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem.* 1976;72(1):248-54.
10. Ungefroren H, Sebens S, Seidl D, Lehnert H, Hass R. Interaction of tumor cells with the microenvironment. *Cell Commun Signal.* 2011 Sep 13;9:18. doi: 10.1186/1478-811X-9-18.
11. Pernot S, Evrard S, Khatib AM. The give-and-take interaction between the tumor microenvironment and immune cells regulating tumor progression and repression. *Front Immunol.* 2022 Apr 13;13:850856. doi: 10.3389/fimmu.2022.850856.
12. Garifulin OM, Filonenko VV, Bdzholia AV, Pushkarev VV, Zinich PP, Pushkarev VM, et al. Expression of ribosomal protein kinase S6 (S6K1) isoforms in different types of papillary thyroid carcinoma. *Cytol Genet.* 2023;57(4):305-11. doi: 10.3103/S0095452723040059.
13. Li X, Han H, Li S, Yang K, Yang Z, Ma L, et al. Cancer-associated fibroblasts: The «Achilles' Heel» in thyroid tumor progression and therapy. *Cell Signal.* 2025 Nov 5;138:112213. doi: 10.1016/j.cellsig.2025.112213.
14. Li B, Shi M, Wang Y, Li P, Yin X, Zhang G, et al. A practical distribution pattern of  $\alpha$ -SMA-positive carcinoma associated fibroblasts indicates poor prognosis of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. *Transl Oncol.* 2025 Feb;52:102282. doi: 10.1016/j.tranon.2025.102282.
15. Louault K, Li RR, DeClerck YA. Cancer-associated fibroblasts: understanding their heterogeneity. *Cancers (Basel).* 2020 Oct 24;12(11):3108. doi: 10.3390/cancers12113108.
16. Fozzatti L, Cheng SY. Tumor cells and cancer-associated fibroblasts: a synergistic crosstalk to promote thyroid cancer. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020 Dec;35(4):673-80. doi: 10.3803/EnM.2020.401.
17. Minna E, Brich S, Todoerti K, Pilotti S, Collini P, Bonaldi E, et al. Cancer associated fibroblasts and senescent thyroid cells in the invasive front of thyroid carcinoma. *Cancers (Basel).* 2020 Jan 1;12(1):112. doi: 10.3390/cancers12010112.
18. 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.
19. Zhang J, Wang Y, Li D, Jing S. Notch and TGF- $\beta$ /Smad3 pathways are involved in the interaction between cancer cells and cancer-associated fibroblasts in papillary thyroid carcinoma. *Tumour Biol.* 2014 Jan;35(1):379-85. doi: 10.1007/s13277-013-1053-z.
20. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Guda BB, et al. TGF- $\beta$ 1 level in differentiated thyroid tumors, metastases and blood plasma. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* 2025 Jul 4;21(4):364-7. doi: 10.22141/2224-0721.21.4.2025.1560.
21. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Shelkovoy EA, Guda BB, Komisarenko II, et al. The role of transforming growth factor  $\beta$  in carcinogenesis and metastasis processes in thyroid carcinomas. A review of the literature and our own data. *Endokrynologia.* 2025 Dec 30;30(4):305-16. Ukrainian. doi: 10.31793/1680-1466.2025.30-3.305.
22. Koperek O, Scheuba C, Puri C, Birner P, Haslinger C, Rettig W, et al. Molecular characterization of the desmoplastic tumor stroma in medullary thyroid carcinoma. *Int J Oncol.* 2007 Jul;31(1):59-67.
23. Guda BB, Pushkarev VM, Pushkarev VV, Kovalenko AY, 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 Sep 4;1(1):1002.
24. Guda BB, Pushkarev VV, Kovzun OI, Pushkarev VM, Tronko MD. PCNA expression as a marker of proliferation in benign and highly differentiated malignant tumors of the human thyroid gland (literature review and clinical case). 2019 Jun 29;15(4):339-43. *International Journal of Endocrinology (Ukraine).* Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.15.4.2019.174822.
25. Kobrynska N, Pushkarev V, Levchuk N, Kovzun O, Komisarenko I, Tronko M. Matrix Metalloproteinase 2 level in blood plasma, thyroid tumors and metastases. *Endokrynologia.* 2025 Jun 30;30(2):119-23. doi: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.119.
26. Zynych 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 (Ukraine).* 2024 Nov 28;20(7):517-28. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.20.7.2024.1451.
27. Zynych PP, Pushkarev VM, Levchuk NI, Shelkovoy EA, Bolgov MYu. Expression of tight junction protein ZO-1 in thyroid carcinomas. *Endokrynologia.* 2025 Dec 30;30(4):291-5. doi: 10.31793/1680-1466.2025.30-4.291.
28. Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Guda BB, Tronko MD. Hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$  level in blood plasma, thyroid tumors and metastases. *Problems of Endocrine Pathology.* 2025 Dec 15;4:14-8. doi: 10.21856/j-PEP.2025.4.02.
29. 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.

## Abbreviations

- CAFs** – cancer-associated fibroblasts  
**ECM** – extracellular matrix  
**EMT** – epithelial-mesenchymal transition  
**FA** – follicular adenoma  
**Mts** – metastasis  
**PBMC** – peripheral blood mononuclear cells  
**PTC** – papillary thyroid carcinoma  
 $\alpha$ -SMA – alpha-smooth muscle actin  
**TME** – tumor microenvironment

## РІВЕНЬ АЛЬФА-ГЛАДКОМ'ЯЗОВОГО АКТИНУ В ПУХЛИНАХ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, МЕТАСТАЗАХ, КЛІТИНАХ КРОВІ ТА ПЛАЗМИ

Н.Я. Кобринська<sup>1</sup>, В.М. Пушкарєв<sup>1</sup>, Н.І. Левчук<sup>1</sup>,  
 О.І. Ковзун<sup>1</sup>, І.І. Комісаренко<sup>1</sup>, Б.Б. Гуда<sup>1</sup>, Т.С. Вацеба<sup>2</sup>,  
 М.Д. Тронько<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Івано-Франківський національний медичний університет

**Резюме.** Альфа-гладком'язовий актин ( $\alpha$ -SMA) – це ізоформа актинового білка. Він має вирішальне значення для руху клітин, підтримки їхньої внутрішньої структури та скорочення м'язових клітин. Численні дані вказують на те, що  $\alpha$ -SMA бере участь у канцерогенезі, епітеліально-мезенхімальному переході (ЕМП), утворенні метастазів (Мтс) та стійкості пухлини до терапії. Його присутність є маркером фібробластів, асоційованих із раком, які пов'язані з ростом, інвазією та метастазуванням пухлини через їхню взаємодію з раковими клітинами. **Метою** дослідження було порівняння рівнів  $\alpha$ -SMA в зразках тканин фолікулярної аденоми (ФА), зобу, папілярної карциноми щитоподібної залози (ПКЦЗ), Мтс, умовно нормальної тканини, плазми та периферичних мононуклеарів крові (PBMC). **Матеріал і методи.** Післяопераційні зразки тканини, плазма та клітини крові були отримані з хірургічного відділення клініки. Кількість  $\alpha$ -SMA визначали за допомогою наборів для імуноферментного аналізу. **Результати.** Рівні  $\alpha$ -SMA в тканині ФА та зобу не відрізнялися від його кількості в умовно нормальної тканині. Спостерігалася значна різниця між нормальною тканиною та тканиною ПКЦЗ із Мтс та без них. Кількість

## Оригінальні дослідження

$\alpha$ -SMA в тканині ПКЦЗ без Мтс була майже в 4 рази нижчою, ніж у тканині ПКЦЗ із Мтс. Рівень  $\alpha$ -SMA в метастазах був вищим, ніж у нормальній тканині. Також спостерігалася значна різниця між нормальною тканиною пацієнтів із Мтс та без них. У плазмі та клітинах крові пацієнтів із ПКЦЗ концентрація  $\alpha$ -SMA значно перевищувала контрольний рівень. **Висновки.** Кількість  $\alpha$ -SMA в доброякісних новоутвореннях не відрізнялася від рівня актину в умовно нормальній тканині. У плазмі крові та РВМС пацієнтів із ПКЦЗ концентрація  $\alpha$ -SMA перевищувала рівень у контрольній плазмі, але різниці між ПКЦЗ із Мтс та без Мтс немає. Наші дані вказують на значні відмінності в концентрації  $\alpha$ -SMA між пухлинними тканинами ПКЦЗ із Мтс та тканинами ПКЦЗ без Мтс. Останні факти можуть бути корисними для прогнозування утворення Мтс.

**Ключові слова:** папілярна карцинома щитоподібної залози, метастазування, доброякісні новоутворення, альфа-гладком'язовий актин.

**Для цитування:** Кобринська НЯ, Пушкар'єв ВМ, Левчук НІ, Ковзун ОІ, Комісаренко ІІ, Гуда ББ, Вацеба ТС, Тронько МД. Рівень альфа-гладком'язового актину в пухлинах щитоподібної залози, метастазах, клітинах крові та плазмі. *Ендокринологія.* 2026;31(2):148-154. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.148.

**Адреса для листування:** Кобринська Наталія Яремівна, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМНУ», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Кобринська Наталія Яремівна, канд. мед. наук, завідувачка консультативно-поліклінічного відділення ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID 0000-0001-8698-9793; Пушкар'єв Володимир Михайлович, д-р біол. наук, старш. наук. співроб., головний науковий співробітник відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0347-7771; Левчук Наталія Іванівна, канд. біол. наук, старш. наук. співроб., провідна наукова співробітниця відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-0482-5176; Ковзун Олена Ігорівна, д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України, заступниця директора Інституту з наукових питань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-6906-6636; Комісаренко Ігор Ігорович, доктор філософії, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-1808-667X; Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, керівник науково-практичного відділу орфанних ендокринних захворювань та ендокринної хірургії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-9181-0679; Вацеба Тамара Сергіївна, д-рка медичних наук, доцентка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету, ORCID: 0000-0001-7849-2242; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, в.о. директора ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0001-7421-0981.

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

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування НАМН України за планом науково-дослідної роботи «554» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0123U100762).

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

**Стаття:** надійшла до редакції 04.12.2025 р.; перероблена 27.05.2026 р.; прийнята до друку 12.06.2026 р.; надрукована 30.06.2026 р.

**For citation:** Kobrynska NYa, Pushkarev VM, Levchuk NI, Kovzun OI, Komisarenko II, Guda BB, Vatsaba TS, Tronko MD. Level of Alpha-smooth muscle actin in thyroid tumors, metastasis, blood cells, and plasma. *Endokrynologia.* 2026;31(2):148-154. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.148.

**Correspondence address:** Kobrynska Nataliia Yaremivna, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 69 Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** Kobrynska Nataliia Yaremivna, PhD (Medicine), Head of the Consulting Polyclinic Department, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-8698-9793; Pushkarev Volodymyr Mikhailovich, Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Chief Researcher of the Fundamental and Applied Problems of Endocrinology Department, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0347-7771; Levchuk Nataliia Ivanivna, PhD (Biology), Senior Scientist, Leading Research Fellow, Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-0482-5176; Kovzun Olena Igorivna, Dr. Sci. (Biology), Prof., Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Deputy Director for Science, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-6906-6636; Komisarenko Ihor Igorevich, PhD (Medicine), Researcher Fellow, Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-1808-667X; Guda Bohdan Bohdanovich, Dr. Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-9181-0679; Vatsaba Tamara Serhiivna, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor of the Department of Endocrinology, Ivano-Frankivsk National Medical University, ORCID: 0000-0001-7849-2242; Tronko Mykola Dmytrovich, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Academician of NAMS of Ukraine, Corresponding Member of NAS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Acting Director of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0001-7421-0981.

**Personal contribution:** Kobrynska N.Ya. – collection of tumor tissues, conducting experiments, data analysis, writing the text; Pushkarev V.M., Levchuk N.I. – conducting experiments, data analysis, writing the text; Kovzun O.I., Vatsaba T.S. – analysis of literary sources, editing the text; Komisarenko I.I., Guda B.B. – collection of tumor tissues; Tronko M.D. – consultation during the editing of the article.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding according to the plan of research work «554» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0123U100762).

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

**Article:** received December 04, 2025; revised May 27, 2026; accepted June 12, 2026; published June 30, 2026.

DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.155

# Prevalence of type 2 diabetes in Ukraine: regional characteristics and growth trends based on 2013–2022 data

S.S. Tymochkin,  
M.M. Bailiak

Vasyl Stefanyk Carpathian National University

**Abstract.** Type 2 diabetes (T2D) is one of the leading non-communicable pandemics. In Ukraine, officially registered prevalence remains lower than in most Central and Eastern European countries; however, substantial underdiagnosis may mask the true epidemiological situation. **Aim:** to assess the dynamics of T2D prevalence in Ukraine and neighboring countries during 2013–2022 and identify regional differences within Ukraine (2013–2017). **Material and methods.** Open data from World Health Organization (WHO), Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), Global Burden of Disease, the Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine, and the State Statistics Service of Ukraine were used. Age-standardized prevalence and incidence per 100,000 population were calculated, and correlation and regression analyses were performed. **Results.** In 2022, the age-standardized prevalence of T2D in Ukraine was 4,449 per 100,000 (an increase of 24.2% since 2013), the lowest value among six Central and Eastern European countries: Ukraine, Slovakia, Slovenia, Czech Republic, Croatia, and Poland (with regional average of 34%). When adjusted for underdiagnosis, the true prevalence may reach ~7,400 per 100,000. During 2013–2017, the highest baseline prevalence was recorded in the Chernivtsi, Khmelnytskyi, and Cherkasy regions, whereas the most rapid growth occurred in predominantly rural western regions (an inverse correlation with urbanization level,  $r=0.49$ ). **Conclusions.** The officially low prevalence of T2D in Ukraine is largely an artefact of underdiagnosis. The fastest registered growth is observed in rural western regions, which is associated with improved case detection and population aging. The high dispensary coverage in the Ivano-Frankivsk region indicates effective organization of care; however, stable incidence and accumulation of chronic cases necessitate intensified primary prevention of obesity and early screening. **Keywords:** type 2 diabetes, prevalence, regional differences, Ukraine, Ivano-Frankivsk region, aging.

## Introduction

Diabetes mellitus is one of the most common non-communicable diseases worldwide, posing a significant socio-economic problem for the health-care system in both developed and developing countries. According to Global Burden of Disease data, in 2017, diabetes ranked 7<sup>th</sup> in the world in

terms of years of life lost adjusted for quality of life (QALY – quality adjusted life years) [1]. As reported by the WHO, the prevalence of diabetes worldwide in the 21<sup>st</sup> century is steadily increasing, becoming a global non-communicable epidemic [2]. According to estimates by the International Diabetes Federation, approximately 589 million adults worldwide live with diabetes, and by 2050, this

## Оригінальні дослідження

number is expected to rise to over 852 million [3].

In 2024, diabetes caused more than 3.4 million deaths, and the economic cost of treating and preventing the disease reached hundreds of billions of dollars [3]. There are several types of diabetes, among which T2D is the most common type, accounting for over 90% of all diabetes cases worldwide [3]. T2D is characterized by the development of insulin resistance, a pathological condition in which insulin-sensitive cells (such as muscles, liver, and adipose tissue) lose their ability to respond to normal insulin levels and take up glucose from the blood, leading to elevated blood glucose levels [4].

The prevalence of T2D is increasing worldwide, including Ukraine. According to the International Diabetes Federation report, Ukraine is among countries with a moderate level of estimated diabetes cases, with over 2 million adult cases in 2024 [3]. However, these data are not based solely on official Ukrainian data but on extrapolations from neighboring countries (Belarus, Georgia, etc.). According to the National Health Service of Ukraine, as of November 2025, there are 1,320,723 patients with diabetes registered in the electronic health care system [5], but the actual number of patients may be significantly higher, up to 2.5 million of undiagnosed cases, in particular due to the absence of visible health problems in the early stages of the disease and low rate of preventive checkups [6].

Our previous research showed that socioeconomic disparities, such as income inequality, limited access to healthcare, and low levels of health literacy, exacerbate the burden of T2D in Ukraine [7]. In western regions of Ukraine, such as Ivano-Frankivsk, Chernivtsi, and Ternopil, the prevalence of diabetes is generally lower than in the eastern and southern regions of the country. However, during 2016-2023, a sharp increase in diabetes incidence has been observed in the western regions of Ukraine [6], partly due to changes in the population's lifestyle and eating habits [6-8]. It should be noted that in Ukraine, T2D is often diagnosed at late stages due to the absence of early symptoms [9]. About 13.3% undiagnosed pre-diabetes cases among adults over 18 years of age were found in the Ivano-Frankivsk region by Community-based screening [8].

Analysis of diabetes prevalence in the region is important for assessing epidemiological characteristics and developing regional strategies to prevent and treat this disease.

**The aim** of this study is to assess the dynamics of T2D prevalence in Ukraine and neighboring countries during 2013-2022 and identify regional differences within Ukraine (2013-2017), in particular to analyze the prevalence and dynamics of T2D among the adult population of the Ivano-Frankivsk region (Ukraine) based on official medical statistics from 2013 to 2022.

### Material and methods

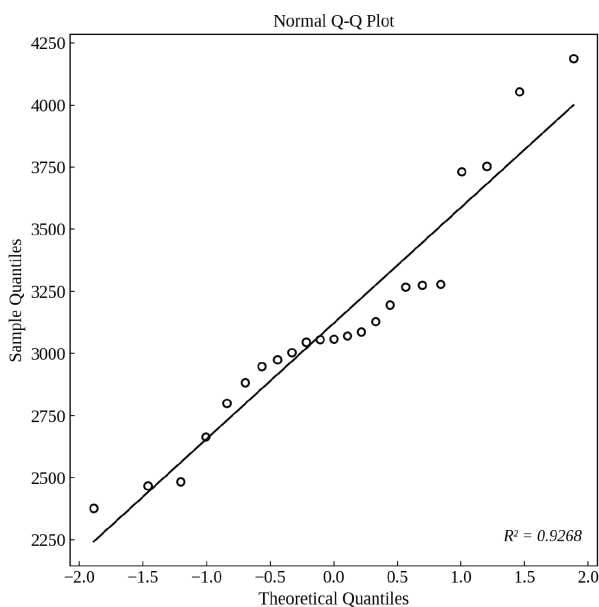
**Data sources.** For this study, we collected data from open statistical sources on population counts (WHO [9], IHME [10], Ukrainian government statistics [11]). Data on the prevalence of T2D in regional populations of Ukraine were collected from the Public Health Center of Ukraine (<https://phc.org.ua/monitoring-i-statistika/meddata>) and international prevalence data from global health databases [3, 10]. According to the standard classification of data sources, administrative medical reporting forms are categorized as secondary data sources because they contain aggregated, and therefore anonymized, information. In terms of accessibility classification, such medical reporting is categorized as public data. The observation period, from 2013 to 2022, is sufficient to demonstrate a clear trend. The data selection criteria included: T2D, reported separately by age groups.

Official regional data on the prevalence of T2D in Ukraine after 2018 are incomplete or restricted due to the Russian invasion: Luhansk, Donetsk regions, and the Autonomous Republic of Crimea were not taken into account due to the lack of accurate data. For these territories, data provided by the WHO were used.

**Data analysis.** Statistical analysis methods included descriptive statistics, prevalence estimation (per 100,000 population), normality testing, and correlation analysis. We used <https://www.mapchart.net/>, Google Colab, and Excel to create maps, tables, and charts. Absolute data in the reports were normalized to a population of 100,000. Population data until 2017 were obtained from official statistics on the website of State Statistic Service of Ukraine [11]. Since 2018, data broken down by region in Ukraine have been unavailable or incomplete due to the 2018 medical reform and the ongoing state of war with Russia since 2022. The distribution by age categories was carried out according to the morbidity data. Standardization was carried

out in accordance with statistical data on the population from official sources; data for comparison with other countries were obtained from IHME [10]. In Ukraine, according to official government statistics, T2D was not detected in the 0-14 and 15-17 age groups during the specified years (2013-2017) [12, 13].

To assess the conformity of data on the number of patients with T2D in Ukraine with normal distribution, an analysis was performed using a Q-Q plot (**Fig. 1**). The figure shows a Q-Q plot with a sample mean of  $\mu = 28.19$  and a standard deviation of  $\sigma = 4.42$ . The number of points lying close to the reference line indicates that there are no significant deviations from the normal distribution, since most empirical values fall within the confidence percentiles. Thus, it can be assumed that the distribution of the number of patients with T2D in the sample does not deviate significantly from the normal distribution.



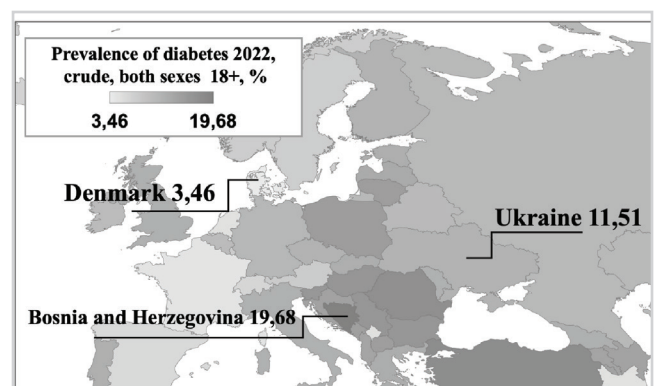
**Fig. 1.** Normal Q-Q plot illustrating that the distribution of diabetes cases in 2017 in Ukraine closely follows a normal distribution ( $\mu=28.19$ ,  $\sigma=4.42$ ).

## Results and Discussion

### *The prevalence of diabetes in European countries*

As of 2022, the prevalence of diabetes among adults aged 18 years and older shows considerable variation across European countries (**Fig. 2**). According to WHO data, prevalence rates ranged from 3.46% in Denmark to 19.68% in Bosnia and Herzegovina [14]. Most Western and Northern

European countries, including France, Spain, Switzerland, and Sweden, reported the lowest prevalence (below 8%), while Eastern and Southeastern European countries, such as Romania, Turkey, and Uzbekistan, exhibited substantially higher rates (over 15%). The prevalence of diabetes in Ukraine was 11.51%, which is consistent with the regional average. The regional differences may reflect variations in socioeconomic status, lifestyle, access to healthcare, and genetic predisposition among populations. The map in Fig. 2 visually depicts these regional disparities, highlighting areas with both the lowest and highest diabetes burden [9].



**Fig. 2.** Map of prevalence of T2D (in %) in Europe 2022. Indicators: crude data for all populations, both sexes, 18+ years. The map is based on data from WHO [9]. Highlighted are countries with the highest and lowest prevalence in Europe, as well as Ukraine.

To analyze trends in diabetes incidence over time, data from the past ten years were examined for several European countries, with an emphasis on Slavic-nationality countries (**Table 1**) that share similar phenotypic characteristics, mentality, and dietary habits [15,16].

Analysis of age-standardized diabetes prevalence rates per 100,000 population across six Central and Eastern European countries reveals a consistent upward trajectory from 2013 to 2022, reflecting broader epidemiological shifts in non-communicable diseases. Average diabetes rates in selected regions rose from 6,034 cases per 100,000 in 2013 to 8,078 in 2022, representing an increase of approximately 34% (**Table 1, Fig. 3**).

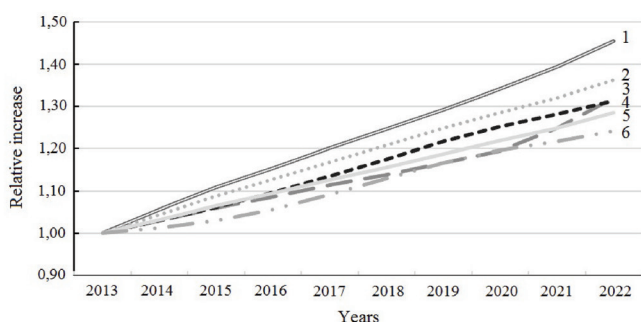
All seven countries showed a steady increase in diabetes incidence over the last decade, with Croatia showing the steepest rise (+45.5%), the Czech Republic following closely behind (36.3%), and Ukraine the slowest (+24.2%) (Fig. 3).

## Оригінальні дослідження

**Table 1.** Diabetes prevalence in Slavic-nationality countries (per 100,000) from 2013 to 2022

Location	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Ukraine	3583	3629	3691	3788	3911	4046	4178	4285	4360	4449
Slovakia	4382	4512	4650	4803	4976	5154	5331	5490	5620	5753
Slovenia	5796	5975	6144	6299	6454	6604	6758	6921	7236	7656
Czechia	6074	6345	6604	6849	7100	7342	7580	7807	8016	8279
Croatia	7579	8003	8401	8750	9101	9448	9796	10165	10556	11028
Poland	8788	9077	9357	9616	9892	10164	10440	10714	10974	11303
Regional average	6034	6257	6475	6684	6906	7126	7347	7564	7794	8078

Note. Data from IHME. Global Burden of Disease Study, 2023 [17].



**Fig. 3.** Relative increase in diabetes incidence from 2013 to 2022. Data on the number of cases of diabetes were standardized per 100,000 population. Age-standardized prevalence of diabetes in selected Central and Eastern European countries, 2013-2022, indexed to 2013 levels (= 1.00). Data source: IHME, Global Burden of Disease Study 2023 [17].

Note. 1 – Croatia, 2 – Czechia, 3 – Slovenia, 4 – Slovakia, 5 – Poland, 6 – Ukraine.

Among the analyzed countries, a high incidence rate, which rose from 8,788 to 11,303 cases per 100,000 population (an increase of 28.6%), while its neighbor, Ukraine, maintained the lowest rates, which rose from 3,583 to 4,449 (an increase of 24.2%).

The increase in age-standardized prevalence of diabetes in Central and Eastern European countries can be explained by a combination of demographic, behavioral, and socioeconomic factors, such as lifestyle changes (physical inactivity, «westernization» of diet, *etc.*) [7, 18-20]. Regarding demographic factors, population aging is a key driver, as T2D is significantly more prevalent in older age groups. In Central and Eastern Europe, the actual age structure of the population is older than the standard age structure, resulting in a higher total prevalence compared to the age-standardized prevalence [9]. Although the population in Ukraine is declining, the aging effect prevails over the incidence of T2D [14].

As in European countries, in Ukraine, the main contributors to the increase in T2D are a high body mass index (population attributable fraction (PAF) is ~60%) and dietary risks (PAF is ~35%), including low fruit/vegetable consumption, excessive calorie intake, and a sedentary lifestyle. The region is experiencing «westernization» of diets and urbanization, which exacerbates obesity [20]. Additionally, the fastest growth in Croatia (+45.5%) and Poland may be linked to lower socio-demographic indices and healthcare quality compared to Western Europe, where growth rates are slowing down. Improvements in diagnosis and patient survival also may contribute to the apparent increase in T2D prevalence. Targeted interventions to prevent obesity and promote healthy eating are needed to curb the trend [1, 10, 17, 21].

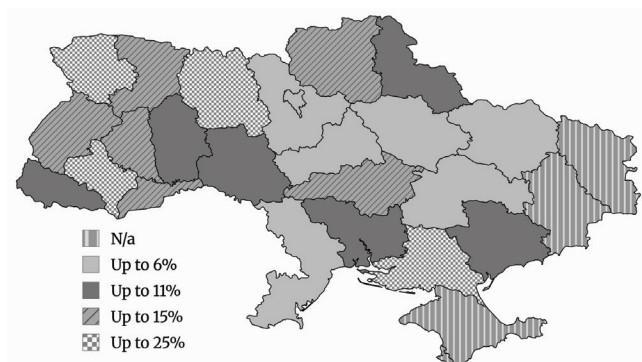
In Ukraine, the lowest growth rate (+24.2%) can be partly explained by lower diagnostic rates and demographic losses [18]. Official IHME data [1], showing the lowest prevalence of T2D in Ukraine among countries in the region (4,449 per 100,000 in 2022), may be significantly underestimated due to high levels of underdiagnosis (65% cases of underdiagnosis according to Kyiv School of Economics estimates, 2020) [22]. Taking this factor into account, the actual prevalence increases to ~7,400 per 100,000, which even out differences between countries and indicates a hidden epidemic of T2D in Ukraine. This can explain why Ukraine appears to be the «calmest» country on the chart (Fig. 3), but in reality, this could be an artifact of low T2D detection rates rather than a true indication of epidemiological well-being.

#### *The distribution of type 2 diabetes in different regions of Ukraine*

We analyzed data on the prevalence of T2D in various regions of Ukraine from 2013 to 2017.

Between 2013 and 2017, the incidence of T2D in Ukraine increased overall, accompanied by marked regional variation (**Fig. 4**). At the national level, T2D incidence rose from 2,833 in 2013 to 3,071 in 2017, corresponding to an 8% increase over the study period (**Table 2**). Most regions showed a gradual, consistent increase in T2D incidence over the five-year period.

The largest relative increases were observed in Zhytomyr (+25%), Kherson (+19%), Ivano-Frankivsk and Volyn (each +18%), Rivne (+17%), Kirovohrad



**Fig. 4.** Graphical representation of the increase in the prevalence of T2D by region in Ukraine. Data are presented as % changes from 2013 to 2017

(+16%), and Lviv (+15%). These regions are predominantly characterized by a higher proportion of rural population (**Table 2**). A moderate rise in incidence (10-14%) was recorded in Vinnytsia and Mykolaiv (each +13%), Ternopil, Chernivtsi, and Chernihiv (each +14%), as well as Sumy, Zakarpattia, and Zaporizhzhia (each +11%), and Khmelnytskyi (+9%). In contrast, lower growth rates ( $\leq 6\%$ ) were observed in more urbanized and industrial regions, including Kyiv and Kyiv region (+5%), Odesa (+3%), Poltava, Cherkasy, and Kharkiv (each +6%). Dnipropetrovsk region was the only region showing a net decrease in T2D incidence, with a 12% reduction between 2013 and 2017. A sharp decline was observed in 2014, followed by a gradual but incomplete recovery in subsequent years.

Administrative changes to registration or migration outflows after 2014 could be a possible reason for these changes. It is also worth noting that regions with high rates of diabetes in 2013 (Cherkasy, Chernivtsi, Khmelnytskyi, and Ternopil) showed moderate growth in these cases in 2017, while regions with low rates of diabetes in 2013 (Rivne, Lviv, Ivano-Frankivsk, Zhytomyr) showed

**Table 2.** Trends in the incidence of type 2 diabetes in Ukraine, 2013-2017, number of cases standardized per 100,000 population

Region	Year					% changes in 2017, compared with 2013	% rural population, 2017
	2013	2014	2015	2016	2017		
Dnipropetrovsk	3285	2655	2747	2803	2882	-12%	16,3
Odesa	2957	2999	3050	3067	3057	3%	33
Kyiv	2908	2941	2957	2971	3046	5%	13,68
Poltava	2940	2945	3019	3084	3128	6%	38
Cherkasy	3525	3603	3628	3726	3753	6%	43,4
Kharkiv	2903	2921	2964	2985	3087	6%	19
Khmelnytskyi	3720	3837	3952	3958	4053	9%	42,5
Sumy	2936	3038	3065	3173	3267	11%	31,4
Zakarpattia	2666	2766	2840	2891	2948	11%	62,9
Zaporizhzhia	2681	2712	2824	2881	2975	11%	23,2
Vinnytsia	2696	2815	2947	3024	3058	13%	49,5
Mykolaiv	2652	2715	2811	2898	3004	13%	31,6
Ternopil	3267	3426	3535	3661	3731	14%	55,7
Chernivtsi	3666	3788	3941	4017	4188	14%	57
Chernihiv	2183	2274	2351	2414	2484	14%	34,6
Lviv	2064	2085	2196	2277	2377	15%	39,1
Kirovohrad	2290	2384	2522	2586	2665	16%	36,8
Rivne	2731	2926	3047	3080	3195	17%	51,3
Ivano-Frankivsk	2769	2931	3077	3228	3279	18%	56,1
Volyn	2094	2210	2302	2372	2467	18%	34,9
Kherson	2351	2555	2638	2702	2800	19%	39,1
Zhytomyr	2621	2820	2989	3147	3275	25%	40,6
Ukraine total	2833	2852	2933	2994	3071	8%	30,7

Note. % changes – comparison of 2017 data with 2013 data. Cells reflect the relative incidence of type 2 diabetes (cases per 100,000 population) within each year.

## Оригінальні дослідження

higher growth rates over 2013-2017. Thus, there is no clear geographical pattern in the prevalence of T2D across Ukraine's regions; it is scattered across the map (Fig. 4), but some western regions show a greater increase.

The observed increase in T2D incidence in Ukraine between 2013 and 2017, together with pronounced regional heterogeneity, may be partially explained by differences in demographic structure, particularly the proportion of rural population, as well as by a combination of socioeconomic, healthcare-related, and epidemiological factors. Regions with a higher share of rural population, such as Zakarpattia, Chernivtsi, Ternopil, Ivano-Frankivsk, Rivne, Vinnytsia, and Zhytomyr, demonstrated higher relative growth in T2D incidence during the study period (Table 2).

To identify the relationship between the rural-urban population and T2D prevalence, we conducted a correlation analysis using 2017 data. Rural-urban disparities frequently obscure distinctive metabolic profiles; consequently, analyses along this dimension may uncover patterns that remain undetectable at the aggregate national scale [23]. Through a correlation analysis, we detected that regions with a higher proportion of rural population have a significantly greater increase in the registered prevalence of diabetes (Fig. 5). In general, we found a moderate direct correlation between the rural population levels in regions and the percentage of incidence of T2D in these regions, with Pearson's correlation coefficient  $r=0.485$ . If we exclude the Dnipropetrovsk region, the only region that demonstrated a decrease in T2D prevalence, Pearson's correlation coefficient increased to  $\sim 0.65$ .

In general, we can conclude that the predominance of the rural population in the overall regional structure is associated with a higher incidence of T2D. At the same time, a higher level of urbanization is associated with fewer registered cases of T2D in Ukrainian regions. Several mechanisms may underlie this association. First, the increase in T2D prevalence in regions with a high proportion of rural population may indicate improved case detection rather than a real increase in incidence.

Rural populations often experience limited access to preventive healthcare services, including regular screening for metabolic disorders. Improvements in primary healthcare coverage or diagnostic activity during the study period may therefore lead to a delayed but accelerated detection of previous-

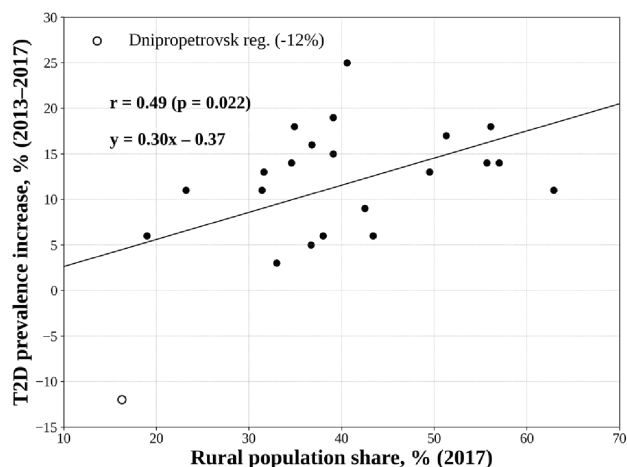


Fig. 5. Relationship between the fraction of rural population and the relative increase in age-standardized prevalence of T2D in Ukrainian regions during 2013–2017 ( $n = 22$ ). Each point represents one administrative region. Linear regression line:  $y = 0.36x - 2.14$  Pearson's correlation coefficient  $r = 0.485$ .

ly undiagnosed T2D cases, resulting in a steeper apparent increase in incidence [6]. Second, rural residents in Ukraine have a higher average age due to out-migration of younger individuals to urban centers or abroad, and aging is a well-established risk factor for T2D [24]. Third, although rural lifestyles are traditionally associated with higher physical activity, ongoing lifestyle transitions, including reduced occupational physical activity, increased consumption of calorie-dense processed foods, and persistent socioeconomic stress, may contribute to rising metabolic risk in these populations [7, 25]. Recent results of the national study on the health index confirm that the increased prevalence of T2D correlates with higher obesity rates and an aging population in different regions of Ukraine [6].

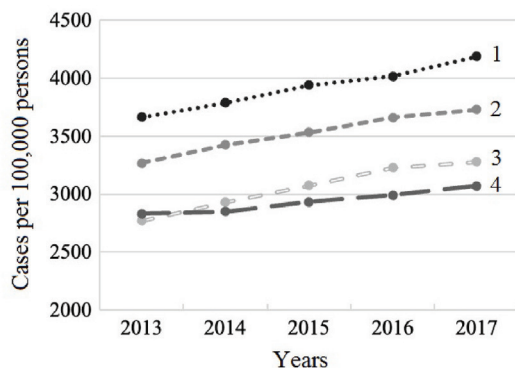
In Ukraine, higher T2D incidence in rural-dominant regions like Ivano-Frankivsk is due to risk factors such as obesity, poor diet quality, aging populations, stress, and limited access to preventive care, whereas urban areas show lower registered cases due to better healthcare infrastructure, screening, and detection biases. Lower levels of urbanization may lead to fewer registered cases, as rural residents often miss examinations, have limited access to medical facilities, and have insufficient access to antidiabetic drugs, leading to underestimation of statistics despite potentially higher actual prevalence of the disease [26].

Rural areas exhibit elevated T2D rates not so much because of a sedentary lifestyle, but because

of nutritional imbalance, reduced health literacy, and a passive attitude towards health monitoring, which exacerbate the obesity- and metabolic-related problems. Studies note that rural passivity in preventive exams and weak doctor-patient-pharmacist linkages contribute to a higher incidence amid funding shortages in rural health systems [27]. Higher urbanization is associated with fewer registered T2D cases, driven by better access to endocrinologists, glucose monitoring, and lifestyle interventions such as diet adherence and physical activity, which better control disease progression in cities. World Bank analyses of Ukrainian regions (e.g., Lviv vs. Poltava) highlight urban-rural disparities in care cascades, with urban settings enabling earlier detection and management [28].

#### *Situation with T2D prevalence in western Ukrainian regions*

Several western Ukrainian regions (Ivano-Frankivsk, Ternopil, and Chernivtsi regions) with closely similar proportions of rural population were examined in detail. All regions demonstrate a consistent increase in T2D prevalence ( $R^2 > 0.98$  in linear regression, indicating a stable trend) (Fig. 6), exceeding the average increase in Ukraine.



**Fig. 6.** Increase in T2D incidence from 2013 to 2017 in selected western regions of Ukraine. Cases per 100,000 population for 18+ year-olds. Note. 1 – Chernivtsi, 2 – Ternopil, 3 – Ivano-Frankivsk, 4 – Ukraine total.

The fastest growth from 2013 to 2017 was observed in the Ivano-Frankivsk region (+4.3% per year). In 2013, the Ivano-Frankivsk region had fewer people with T2D than the national average, but eventually caught up (+6.8% in 2017) due to its rapid growth. The Chernivtsi region demonstrates the highest relative prevalence: 36.4% above the national level in 2017 and the highest among all regions. The Ternopil region remains consistently 15-21% above the national average level.

In the analyzed regions, 55-57% of the population are rural residents, while nationwide their proportion is only 30.7%. This represents a 1.8 times higher proportion of the rural population in western regions, corresponding to a 1.2-1.4 times higher prevalence of T2D than the national average. Overall, among these three regions, the Chernivtsi region has the highest prevalence of T2D (4,188 per 100,000), with 57% of patients residing in rural areas, and is entering a critical risk zone. A recent rapid increase in the prevalence of T2D in western regions of Ukraine may be due to several factors. These regions are characterized by a high proportion of rural populations (over 55%), and this rural demographic correlates strongly with steeper growth in registered diabetes cases. The observed increase may partly be attributed to improved case detection driven by better healthcare access and enhanced registration practices in rural communities. In addition, the acceleration of T2D prevalence in western Ukrainian regions can be also linked to population aging, rising obesity rates, and transitions to more sedentary lifestyles and energy-dense diets [7].

Although the absolute prevalence started below the national average, such regions have since caught up, with Ivano-Frankivsk showing one of the fastest growth rates among all Ukrainian regions. According to state statistical data [11], an increase in T2D prevalence in the Ivano-Frankivsk region: +659 cases per 100,000 over 5 years (+17.3% among adults) is faster than the national rate (+8%), possibly due to population ageing (the share of people aged  $\geq 65$  increased by 1.5%). A stable incidence rate from 2013 to 2017 (prevalence growth rate) of around 400 per 100,000 is good, but new cases among those aged 40–59 should be closely monitored. The prevalence of T2D among older adults (men 60+, women 55+) decreased from 60% to 57% of cases, while the number of new cases decreased by 6%, suggesting a gradual «rejuvenation» of the disease. The total prevalence of T2D is 35% in men and 65% in women; among new cases, the pattern is similar. A 94% dispensary (registered and regularly monitored) coverage rate for patients with T2D in the Ivano-Frankivsk region indicates a very high level of inclusion of diagnosed patients in systematic medical supervision and follow-up care. This means that nearly all individuals identified with T2D are registered in the healthcare system and receive regular clinical assessment, laboratory testing, prescription management, and monitoring for complications.

## Conclusions

1. Age-standardized type 2 diabetes prevalence has risen steadily across Central and Eastern Europe, increasing by about one-third since 2013.

2. Ukraine appears to have the lowest burden, according to official data, but this is largely due to substantial underdiagnosis. Adjusted estimates place Ukraine's true prevalence close to regional levels, revealing a largely hidden epidemic shaped by modifiable risk factors.

3. Within Ukraine, regional patterns from 2013-2017 show that less urbanized western regions experienced the fastest recorded increases, likely reflecting improved detection rather than rapidly rising incidence, which remained stable nationwide. High baseline rates in central and eastern regions indicate longstanding cardiometabolic risk. Ivano-Frankivsk illustrates these trends, with rising prevalence but stable incidence and strong follow-up coverage, signaling effective secondary care but growing future risk.

4. Overall, Ukraine's seemingly favorable type 2 diabetes profile is misleading. These data highlight the need for targeted public health interventions, focusing on obesity prevention, early screening, and continued improvement of rural healthcare infrastructure. Addressing risk factors and regional disparities is essential for managing the diabetes epidemic in western Ukraine. Strengthening screening, preventive public health measures, and surveillance systems is essential to curb further escalation.

## References

1. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jun 22;393(10190):e44. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31047-5.
2. The Lancet. Diabetes: a defining disease of the 21st century. *Lancet*. 2023 Jun 24;401(10394):2087. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01296-5.
3. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11<sup>th</sup> ed. Brussels: International Diabetes Federation [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 15]. Available from: <https://diabetesatlas.org/resources/idf-diabetes-atlas-2025>.
4. Accili D, Deng Z, Liu Q. Insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2025 Jul;21(7):413-26. doi: 10.1038/s41574-025-01114-y.
5. Ministry of Health of Ukraine. World Diabetes Day: over 1.3 million Ukrainians live with this diagnosis – what you need to know about the disease [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 13]. Available from: <https://moz.gov.ua/uk/vsesvitnij-den-borotbi-iz-cukrovim-diabetom-ponad-1-3-mln-ukrayinciv-ta-ukrayinok-zhivut-iz-cim-diagnozom-sho-treba-znati-pro-hvorobu>.
6. Health Index Ukraine 2023. Results of the national study [Internet]. 2024 [cited 2025 Dec 10]. Available from: [https://healthindex.com.ua/HI\\_Report\\_UA\\_2023\\_EN.pdf](https://healthindex.com.ua/HI_Report_UA_2023_EN.pdf).
7. Tymochkin SS, Bayliak MM. Global trends in obesity: socio-economic and regional influences. *J Vasil Stefanyk Precarpath Natl Univ Biol*. 2024 Dec 29;11:66-77. doi:10.15330/jpnbio.11.66-77.
8. Lushchak VI, Covasa M, Abrat OB, Mykytyn TV, Tverdokhlib IZ, Storey KB, et al. Risks of obesity and diabetes development in the population of the Ivano-Frankivsk region in Ukraine. *EXCLI J*. 2023 Sep 25;22:1047-54. doi: 10.17179/excli2023-6296.
9. World Health Organization. Diabetes, prevalence (%) [Internet]. 2023 [cited 2025 Dec 13]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/prevalence-of-diabetes-age-standardized>.
10. Institute for Health Metrics and Evaluation. Interactive data visuals, Institute for Health Metrics and Evaluation [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 13]. Available from: <https://www.healthdata.org/data-tools-practices/interactive-data-visuals>.
11. State Statistic Service of Ukraine [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 13]. Available from: [https://stat.gov.ua/uk/topics/naseleण्या-ta-sotsialna-statystyka?f%5B0%5D=content\\_type\\_taxonomy\\_term\\_page%3Apress\\_release%3Acollection](https://stat.gov.ua/uk/topics/naseleण्या-ta-sotsialna-statystyka?f%5B0%5D=content_type_taxonomy_term_page%3Apress_release%3Acollection).
12. State Statistic Service of Ukraine [Internet]. 2025 [cited 2025 Dec 13]. Available from: [http://db.ukrcensus.gov.ua/Mult/Dialog/statfile1\\_c\\_files/pasport.files/pasport/26\\_uk.htm#0101](http://db.ukrcensus.gov.ua/Mult/Dialog/statfile1_c_files/pasport.files/pasport/26_uk.htm#0101).
13. Stuart RM, Khan O, Abyeysuriya R, Kryvchun T, Lysak V, Bredikhina A et al. Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv Res*. 2020 May 11;20(1):409. doi: 10.1186/s12913-020-05261-y.
14. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes prevalence and treatment from 1990 to 2022: a pooled analysis of 1108 population-representative studies with 141 million participants. *Lancet*. 2024 Nov 23;404(10467):2077-93. doi: 10.1016/S0140-6736(24)02317-1. Epub 2024 Nov 13. Erratum in: *Lancet*. 2025 Apr 5;405(10485):1146. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00620-8.
15. Boylan S, Welch A, Pikhart H, Malyutina S, Pajak A, Kubinova R, et al. Dietary habits in three Central and Eastern European countries: the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2009 Dec 19;439. doi: 10.1186/1471-2458-9-439.
16. Ljubica J, Rahimić Z, Szymanski M, Lorencová H, Čalopa MK. A comparison of preferred leader behaviors in Slavic countries: three tribes and seven nations. *Cross-Cult Res*. 2024 Sep 24;58:382-94. doi: 10.1177/10693971241272409.
17. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2023. Covariates 1980-2023. Seattle (WA): Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) [Internet]. 2023 [cited 2025 Nov 21]. Available from: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2023-covariates-1980-2023>.
18. Elek P, Bíró A. Regional differences in diabetes across Europe – regression and causal forest analyses. *Econ Hum Biol*. 2021 Jan;40:100948. doi: 10.1016/j.ehb.2020.100948.
19. Liang D, Cai X, Guan Q, Ou Y, Zheng X, Lin X. Burden of type 1 and type 2 diabetes and high fasting plasma glucose in Europe, 1990-2019: a comprehensive analysis from the global burden of disease study 2019. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Dec 13;14:1307432. doi: 10.3389/fendo.2023.1307432.
20. Kovács N, Shahin B, Andrade CAS, Mahrouseh N, Varga O. Lifestyle and metabolic risk factors, and diabetes mellitus prevalence in European countries from three waves of the European Health Interview Survey. *Sci Rep*. 2024 May 21;14(1):11623. doi: 10.1038/s41598-024-62122-y.
21. Khalangot M, Gurianov V, Vaiserman A, Strele I, Fedash V, Kravchenko V. Diabetes in Eastern Europe. In: Dagogo-Jack S, ed. *Diabetes mellitus in developing countries and underserved communities*. Cham: Springer; 2017. doi: 10.1007/978-3-319-41559-8\_11.
22. Kyiv School of Economics. Analysis of the treatment system and calculation of economic losses from diabetes mellitus in Ukraine [Internet]. 2020 [cited 2025 Dec 13]. Available from: [https://kse.ua/wp-content/uploads/2020/10/Tsukroviv-diabet-v-Ukrayini\\_Ekonomichny-analiz.pdf](https://kse.ua/wp-content/uploads/2020/10/Tsukroviv-diabet-v-Ukrayini_Ekonomichny-analiz.pdf)
23. Nsabimana P, Sombié OO, Pauwels NS, Boynito WG, Tariku EZ, Vasanthakalam H, et al. Association between urbanization and metabolic syndrome in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2024 Feb;34(2):235-50. doi: 10.1016/j.numecd.2023.07.040. Epub 2023 Aug 19.

24. Tesliuk R, Krupin V. The ageing of Ukraine's population: demographic trends, social and economic implications. *Więś i Rolnictwo*. 2019 Sep 20;3(184):123-37. doi: 10.53098/wir032019/06
25. Richter J, Buchcik J, Adedeji A. Examining gender, BMI, and lifestyle factors as indicators of type 2 diabetes risk in the Ukrainian population. *Endocrine*. 2025 Jul 16;90(2):498-506. doi: 10.1007/s12020-025-04353-1.
26. Zbrozhek S, Shapovalova V, Shapovalov V, Hmelevskiy M. Organizational and legal research of indicators of incidence and prevalence of diabetes mellitus in countryside areas. *AMI [Internet]*. 2019 Dec 28 [cited 2025 Dec 23];(1):44-53. Available from: <https://journals.urau.am/article/view/190057>.
27. Pankiv V, Yuzvenko T, Vasiuk V, Nykytiuk L, Yuzvenko V, Mikulets L. Association between diabetes distress and sociodemographic factors among adults in Ukraine. *Int J Endocrinol (Ukraine)*. 2024 Sep 27;20(5):394-9. doi: 10.22141/2224-0721.20.5.2024.1426.
28. The World Bank. Type-2 diabetes care in Ukraine: breakpoints and implications for action. Washington, DC: World Bank. 2018. License: Creative Commons Attribution CC BY 4.0 [cited 2025 Dec 15]. Available from: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/316451547238450874/pdf/133695-WP-PUBLIC-ADD-SERIES-TypeDiabetesinUkrainePolicybriefENGLFINAL.pdf>.

## Abbreviations

**T2D** – type 2 diabetes

**IHME** – Institute for Health Metrics and Evaluation

**WHO** – World Health Organization

## Acknowledgment

*The authors are grateful to Dr. Volodymyr Vasylovysh Shvadchak, PhD in Life Science, Associate Professor at Vasyl Stefanyk Carpathian National University, for valuable discussion and comments.*

## ПОШИРЕНІСТЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ В УКРАЇНІ: РЕГІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ТЕНДЕНЦІЇ ЗРОСТАННЯ НА ОСНОВІ ДАНИХ ЗА 2013–2022 РОКИ

**С.С. Тимочкін, М.М. Байляк**

Карпатський національний університет імені Василя Стефаника

**Резюме.** Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) є однією з провідних неінфекційних пандемій. В Україні офіційно зареєстрована поширеність залишається нижчою, ніж у більшості країн Центральної та Східної Європи, проте значна недодіагностика може приховувати справжню епідеміологічну ситуацію. **Мета.** Оцінити динаміку поширеності ЦД2 в Україні та сусідніх країнах у 2013-2022 роках та визначити регіональні відмінності в Україні (2013-2017 роки).

**Матеріал і методи.** Використано відкриті дані ВООЗ, IHME (GBD), Центру громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України та Державної служби статистики України. Розраховано стандартизовану за віком поширеність та захворюваність на 100 000 населення, проведено кореляційний та регресійний аналізи.

**Результати.** У 2022 році стандартизована за віком поширеність ЦД2 в Україні становила 4449 на 100 000 населення (зростання на 24,2% з 2013 року), що є найнижчим показником серед шести країн Центральної та Східної Європи: України, Словаччини, Словенії, Чехії, Хорватії та Польщі (регіональний середній показник становить 34%). З урахуванням недодіагностики справжня поширеність може досягати ~7400 на 100 000. Протягом 2013-2017 рр. найвища

базова поширеність була зафіксована в Чернівецькій, Хмельницькій та Черкаській областях, тоді як найшвидше зростання відбувалося в переважно сільських західних регіонах (обернена кореляція з рівнем урбанізації,  $r=0,49$ ). **Висновки.** Офіційно низька поширеність ЦД2 в Україні є значною мірою наслідком недодіагностики. Найшвидше зростання зареєстровано в сільських західних регіонах, що може бути пов'язано з поліпшенням виявлення випадків захворювання та старінням населення. Високий рівень диспансерного спостереження в Івано-Франківській області свідчить про ефективну організацію медичної допомоги, проте стабільна захворюваність та накопичення хронічних випадків вимагають посилення первинної профілактики ожиріння та раннього скринінгу.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, поширеність, регіональні відмінності, Україна, Івано-Франківська область, старіння.

**For citation:** Tymochkin SS, Bailiak MM. Prevalence of type 2 diabetes in Ukraine: regional characteristics and growth trends based on 2013-2022 data. *Endokrynologia*. 2026;31(2):155-163. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.155.

**Correspondence address:** Tymochkin Stanislav Serhiiiovych, stanislav.tymochkin.24@pnu.edu.ua, mariia.bailiak@cnu.edu.ua, Vasyl Stefanyk Carpathian National University, 57 Shevchenko Str., Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine.

**Information about the authors:** Tymochkin Stanislav Serhiiiovych, PhD student (Biology), Department of Biochemistry and Biotechnology, ORCID: 0009-0005-3787-0987; Bailiak Mariia Mykhailivna, Doctor of Science (Biochemistry), Prof., Head of Department of Biochemistry and Biotechnology, ORCID: 0000-0001-6268-8910.

**Personal contribution:** Tymochkin S.S. – data collection, statistical analysis, visualization, writing – original draft preparation; Bailiak M.M. – supervision, conceptualization, writing – review and editing.

**Funding:** the study was partially funded by a grant from the Ministry of Education and Science of Ukraine (#grant number 0123U101790) Declaration of ethics: the authors have declared no conflicts of interest or financial obligations.

**Article:** received March 04, 2026; revised May 28, 2026; accepted June 12, 2026; published June 30, 2026.

**Для цитування:** Тимочкін СС, Байляк ММ. Поширеність цукрового діабету 2-го типу в Україні: регіональні особливості та тенденції зростання на основі даних за 2013-2022 роки. *Ендокринологія*. 2026;31(2):155-163. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.155.

**Адреса для листування:** Тимочкін Станіслав Сергійович stanislav.tymochkin.24@pnu.edu.ua, mariia.bailiak@cnu.edu.ua, Карпатський національний університет імені Василя Стефаника, вул. Шевченка, 57, Івано-Франківськ 76018, Україна.

**Відомості про авторів:** Тимочкін Станіслав Сергійович, аспірант (біологія), кафедра біохімії та біотехнології, Карпатський національний університет імені Василя Стефаника, ORCID: 0009-0005-3787-0987; Байляк Марія Михайлівна, д-рка наук (біохімія), проф., завідувачка кафедри біохімії та біотехнології, ORCID: 0000-0001-6268-8910.

**Особистий внесок:** Тимочкін С.С. – збір даних, статистичний аналіз, візуалізація, підготовка рукопису; Байляк М.М. – керівництво, концептуалізація, перегляд та редагування рукопису.

**Фінансування:** дослідження було частково профінансовано грантом Міністерства освіти і науки України (номер гранту 0123U101790).

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

**Стаття:** надійшла до редакції 04.03.2026 р.; перероблена 28.05.2026 р.; прийнята до друку 12.06.2026 р.; надрукована 30.06.2026 р.

# Антиоваріальні та антитиреоїдні антитіла в жінок з автоімунним тиреоїдитом: клінічні асоціації та гормональні кореляції

Ю.В. Булдигіна<sup>1</sup>,  
Ю.І. Белякова<sup>1</sup>,  
М.М. Вацик<sup>2</sup>,  
Г.М. Терехова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України

<sup>2</sup>Медичний центр «Мати і дитина»

**Резюме.** Автоімунний тиреоїдит (АІТ) може супроводжуватися системними імунними порушеннями, що потенційно впливають на репродуктивну функцію. **Мета** роботи – оцінити рівні антитіл до тиреоїдної пероксидази (АТПО), антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ) та антиоваріальних антитіл (АОА) у жінок з АІТ, а також дослідити вплив антитиреоїдних і АОА на показники репродуктивної функції (антимюллерів гормон (АМГ), кількість антральних фолікулів (КАФ), пролактин (ПРЛ)). **Матеріал і методи.** Проведено двоцентрове аналітичне дослідження за участю 107 жінок з АІТ та 20 жінок контрольної групи. Визначали рівні АТПО, АТТГ, АОА, тиреотропного гормону (ТТГ), вільного тироксину ( $vT_4$ ), АМГ, ПРЛ та КАФ. **Результати.** У жінок з АІТ виявлено вірогідно вищий рівень АОА порівняно з контрольною групою ( $11,49 \pm 0,88$  проти  $4,46 \pm 0,63$  Од/л;  $p < 0,05$ ), а також підвищення рівня ПРЛ ( $19,84 \pm 1,72$  проти  $13,00 \pm 1,79$  нг/мл;  $p < 0,05$ ). Рівень АМГ та КАФ статистично значущо не відрізнялися між групами. Кореляційний аналіз показав позитивний зв'язок між рівнем АОА та віком. Не виявлено значущих кореляцій між АОА та АМГ, КАФ чи ПРЛ, а також між АОА та показниками тиреоїдного статусу. Не виявлено вірогідних кореляційних зв'язків між рівнем АТПО та ПРЛ, АМГ і АОА ( $p > 0,05$ ). **Висновок.** У жінок з АІТ рівень АОА вірогідно перевищував показник контрольної групи ( $p < 0,05$ ), що свідчить про системний характер автоімунного процесу із залученням репродуктивної системи. У пацієток з АІТ відзначалося статистично значуще підвищення рівня ПРЛ порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Не виявлено вірогідних кореляцій між рівнем АОА та показниками оваріального резерву (АМГ, КАФ) і ПРЛ, що свідчить про відсутність прямого зв'язку між титром антиоваріальних антитіл і зниженням оваріального резерву. Не встановлено вірогідних кореляцій між рівнем АТПО та ПРЛ, АМГ і КАФ.

**Ключові слова:** автоімунний тиреоїдит, антиоваріальні антитіла, антитіла до тиреоїдної пероксидази, антитіла до тиреоглобуліну, оваріальний резерв, антимюллерів гормон, пролактин.

Проблема взаємозв'язку порушень репродуктивної функції та патології щитоподібної залози (ЩЗ) привертає значну увагу через високу поширеність безпліддя (8-12% жінок репродуктивного віку) і значну частку випадків нез'ясованого генезу [1-3]. Регуляція репродуктивної функції в жінок забезпечується складною взаємодією ендокринних механізмів, і патологія ЩЗ може порушувати цей баланс, негативно впливаючи на настання вагітності, її перебіг, розвиток плода та адаптацію новонародженого.

Найпоширенішою органоспецифічною аутоімунною ендокринною патологією є аутоімунний тиреоїдит (АІТ), який зустрічається приблизно в 5% населення та характеризується наявністю АТПО і АТТГ. Аутоімунні захворювання ЩЗ (АЗЩЗ) виявляють у 10% жінок репродуктивного віку та пов'язують із негативним впливом на фертильність і результати вагітності [4-6]. В Україні, де після Чорнобильської катастрофи патологія ЩЗ посідає провідне місце серед ендокринних розладів у жінок репродуктивного віку, значущість цієї проблеми є особливо високою. Циркулюючі антитиреоїдні антитіла можуть впливати на функцію багатьох тканин і систем, зумовлюючи як локальні, так і загальні репродуктивні порушення, включно зі зниженням жіночої фертильності [7].

Тісний взаємозв'язок між репродуктивною функцією та функцією ЩЗ реалізується як безпосередньо – через рецептори до тиреоїдних гормонів у яєчниках, так і опосередковано – через вплив на секрецію глобуліну, що зв'язує статеві стероїди, пролактину та гонадотропін-релізінг-гормону. Рецептори до ТТГ та  $T_3$  виявлені в ооцитах та клітинах гранульози, а тиреоїдні гормони модулюють дію фолікулоstimулюючого гормону (ФСГ) та лютеїнізуючого гормону, впливаючи на стероїдогенез, якість ооцитів та життєздатність ембріонів [8, 9].

За даними низки спостережень, антитиреоїдні антитіла можуть асоціюватись з передчасним виснаженням яєчників, ендометріозом та іншими порушеннями репродуктивної функції [9, 10]. Ru Wang та співавт. показали зв'язок між АІТ і дисфункцією яєчників, підкреслюючи ймовірність впливу аутоімунного процесу на оваріальний резерв через взаємодію антитіл, цитокінів та оксидативного стресу [10]. В останніх дослідженнях особливу увагу приділено впливу антитиреоїдних антитіл на маркери оваріально-

го резерву, серед яких найбільш інформативним вважають АМГ [11, 12]. Y. Hasegawa та співавт. та S. X. Wei та співавт. виявили, що наявність АТПО може негативно позначатися на оваріальному резерві та якості ембріонів у жінок із безпліддям [13, 14].

Однак дотепер не існує єдиної точки зору щодо ролі антитіл до тканини ЩЗ у порушеннях репродуктивної функції. Висока поширеність АІТ у жінок із безпліддям зумовлює інтерес до його впливу на результати допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), проте дані залишаються суперечливими: частина досліджень не підтверджує негативного впливу АІТ на оваріальну відповідь [15, 16]. N. Huang та співавт. продемонстрували підвищення концентрацій хемокінів та інтерлейкінів у фолікулярній рідині жінок з АІТ, що асоціюється з активацією місцевої імунної відповіді у яєчниках та може погіршувати репродуктивний потенціал [15]. Антитиреоїдні антитіла можуть сприяти розвитку гіпофункції ЩЗ, що асоціюється з порушенням овуляції та зниженням фертильності, а високі титри АТПО пов'язані з підвищеним ризиком втрати вагітності [17-19].

Порушення ауто толерантності при аутоімунних тиреопатіях часто супроводжується утворенням АОА, спрямованих проти клітин яєчників – гранульозних клітин, ооцитів, клітин жовтого тіла та інтерстиціальної тканини, що може призводити до порушення оваріальної функції та зниження фертильності. Підвищені рівні АОА асоціюються з погіршенням фолікулогенезу, якості ооцитів та більшою частотою репродуктивних втрат [17, 19]. Поєднання аутоімунних процесів у ЩЗ та яєчниках може чинити синергійний вплив на репродуктивну функцію, а жінки з АІТ мають підвищену схильність до дисрегуляції імунної системи, що потенційно створює умови для формування аутоантитіл до тканини яєчників. З огляду на це, дослідження вмісту АОА в жінок з АІТ набуває особливої актуальності.

**Мета роботи** – оцінити рівні АТПО, АТТГ та АОА в жінок з АІТ, а також дослідити вплив антитиреоїдних і АОА на показники репродуктивної функції (АМГ, КАФ, ПРЛ) у жінок з АІТ.

### Матеріал і методи

На базі ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН

## Оригінальні дослідження

України» і медичного центру «Мати та дитина» (м. Київ) проведено двоцентрове поперечне аналітичне дослідження з оцінки рівнів АТПО, АТТГ та АОА а також визначення кореляційних зв'язків між цими показниками і показниками репродуктивної функції в жінок з АІТ.

Критерії включення: жінки віком від 18 до 40 років; наявність АІТ із нормальною або компенсованою функцією ЩЗ, з підвищеними рівнями АТПО та/або АТТГ, характерними ультразвуковими ознаки АІТ; еутиреоз із відсутністю замісної терапії препаратами тиреоїдних гормонів або стабільна доза L-тироксину не менше 3-х місяців; відсутність вагітності; письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення: вік молодше 18 та старше 40 років; відсутність АІТ; наявність супутніх системних автоімунних захворювань; некомпенсоване порушення функції ЩЗ; прийом імуносупресантів; ендометріоз, синдром передчасного виснаження яєчників; пухлини яєчників; вагітність на момент включення; відсутність письмової інформованої згоди на участь у дослідженні.

У дослідження включено 107 жінок репродуктивного віку із підтвердженим АІТ віком від 18 до 40 років (в середньому,  $32,18 \pm 0,72$  року). Кількість еутиреоїдних пацієток становила 28 осіб, з гіпотиреозом – 79 осіб. Усі пацієтки з гіпотиреозом приймали препарати левотироксину і були компенсованими (еутиреоїдними). На фоні прийому левотироксину рівень ТТГ  $>3,0$  мМО/л мали 36 пацієток.

Контрольну групу становили 20 жінок віком від 18 до 39 років (середній вік  $29,80 \pm 1,56$  року), без патології ЩЗ та інших клінічно значимих захворювань.

У всіх центрах використовували стандартизовані процедури венозного забору крові натще і лабораторного аналізу.

Визначення рівнів ТТГ,  $vT_4$ , АТПО, АТТГ, АМГ і ПРЛ проводили методом електрохемилюмінесцентного імуноаналізу (ECLIA) на аналізаторі Cobas (Roche Diagnostics GmbH, Німеччина) з використанням сертифікованих тест-систем виробника.

Референтні значення відповідали стандартам тест-систем Roche Diagnostics: для ТТГ –  $0,27-4,20$  мМО/мл, вільного  $T_4$  –  $0,93-1,71$  нг/дл, для АТПО –  $<34$  МО/мл, для АТТГ –  $<115$  МО/мл, для пролактину –  $3,34-26,72$  нг/мл, для АМГ –

$0,17-7,37$  нг/мл. Значення, що перевищували відповідні cut-off, вважали позитивними.

Рівень АОА визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) у сироватці венозної крові з використанням комерційних тест-систем у лабораторії Сінево.

КАФ визначали методом трансвагінального ультразвукового дослідження органів малого тазу на 3-5 день менструального циклу. Підрахунок антральних фолікулів здійснювали в обох яєчниках з урахуванням фолікулів діаметром 2-10 мм.

Результати надано як середні значення (M) та їхня стандартна похибка ( $\pm m$ ), медіана, 25% та 75% (квартілі). Для всіх кількісних параметрів проведено перевірку гіпотези на предмет відповідності фактичного розподілу досліджуваних показників параметрам нормального розподілу за критерієм Шапіро-Уїлка. Статистичну вірогідність оцінювали за параметричним критерієм Стьюдента (t). Різниця в результатах вважалась вірогідною при  $p < 0,05$ . Для оцінки кореляційних зв'язків непараметричний метод Спірмена (rs). Статистичну обробку даних виконували із застосуванням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics (IBM Corp., Armonk, NY, USA), середовища статистичних обчислень R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) та MedCalc (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgium).

Дослідження проводили з дотриманням основних принципів біоетики Конвенції Ради Європи про права людини й біомедицину (1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення медичних досліджень за участю людини (1964-2013). Отримана інформована згода всіх осіб на участь у дослідженні.

### Результати та обговорення

У дослідження увійшло 107 жінок з верифікованим АІТ, віком від 18 до 40 років (середній вік становив  $32,18 \pm 0,72$  року).

На першому етапі проведено вивчення показників тиреоїдного статусу (ТТГ,  $vT_4$ , АТПО, АТТГ) у жінок з АІТ (**таблиця 1**).

Як видно з даних, представлених у таблиці 1, об'єм ЩЗ у групі АІТ не відрізнявся від показника контрольної групи. У пацієток з АІТ відзначалися вищі значення ТТГ за відсутності

**Таблиця 1.** Показники тиреоїдного статусу в жінок з АІТ**Table 1.** Thyroid status parameters in women with autoimmune thyroiditis

Показник Parameters	Контрольна група Control group (n=20)		АІТ AIT (n=107)	
	Me IQR	M±m	Me IQR	M±m
Об'єм ЩЗ, см <sup>3</sup> Thyroid volume, cm <sup>3</sup>	12,30 [11,30; 13,30]	12,47±0,60	10,8 [8,20; 5,11]	12,25±1,41
ТТГ, мОд/л Thyroid-stimulating hormone, mIU/L	1,59 [1,24; 2,09]	1,69±0,19	2,50 [1,58; 4,35]	3,31±0,51*
вТ <sub>4</sub> , пг/дл Free thyroxine, pg/dL	1,21 [0,99; 1,58]	1,32±0,16	1,20 [0,98; 1,40]	1,22±0,04
АТПО, Од/мл Thyroid peroxidase antibody, IU/mL	6,15 [4,83; 7,73]	5,68±0,49	261,7* [133,50; 550,00]	324,08±42,40*
АТТГ, Од/мл Thyroglobulin antibody, IU/mL	2,65 [1,90; 3,10]	2,32±0,31	24* [0,90; 67,00]	47,49±10,20*

Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно з показниками контрольної групи.

Note. \* –  $p < 0.05$  compared with the control group.

статистично значущих міжгрупових відмінностей за рівнем вТ<sub>4</sub>. Важливо, що підвищення рівня ТТГ зберігалось навіть попри те, що пацієнтки мали еутиреоз або компенсований гіпотиреоз на фоні замісної терапії левотироксином. Найбільш виражені відмінності очікувано стосувалися рівня антитиреоїдних антитіл: показники АТПО та АТТГ у групі АІТ були суттєво вищими за показник контрольної групи (див. табл. 1), що відображає активність автоімунного процесу в пацієнток з АІТ.

Наступним етапом дослідження було вивчення показників репродуктивної функції в жінок з АІТ, зокрема маркерів оваріального резерву та АОА (таблиця 2).

Встановлено, що рівень АОА в групі АІТ був вірогідно вищим порівняно з контрольною групою; аналогічно в пацієнток з АІТ спостерігалось статистично значуще підвищення рівня ПРЛ. Підвищення рівня пролактину в жінок з АІТ може бути зумовлене кількома патофізіологічними механізмами. Зокрема, навіть при субклінічному зниженні тиреоїдної функції підвищується продукція тиреотропін-релізінг-гормону, який, поряд із стимуляцією секреції ТТГ, активує і секрецію пролактину лактотрофами гіпофіза. Крім того, автоімунний процес супроводжується змінами цитокинового профілю, що може впливати на гіпоталамо-гі-

**Таблиця 2.** Показники оваріального резерву та АОА в жінок з АІТ (M±m)**Table 2.** Ovarian reserve parameters and anti-ovarian antibodies in women with autoimmune thyroiditis (M±m)

Показник Parameters	Контрольна група Control group (n=20)	АІТ AIT (n=107)
АОА, Од/л Anti-ovarian antibodies, IU/mL	4,46±0,63	11,49±0,88*
АМГ, нг/мл Anti-Müllerian hormone, ng/mL	2,96±0,18	2,68±0,61
ПРЛ, нг/мл Prolactin, ng/mL	13,00±1,79	19,84±1,72*
КАФ, n Antral follicle count, n	5,45±0,69	6,99±0,69

Примітка. \* –  $p < 0,05$  порівняно з показниками контрольної групи.

Note. \* –  $p < 0.05$  compared with the control group.

пофізарну регуляцію та сприяти помірній гіперпролактинемії [20].

Водночас показники АМГ у групах суттєво не відрізнялися. Хоча кількість КАФ у жінок з АІТ була дещо вищою, міжгрупова різниця не досягала статистичної значущості (див. табл. 2). Отримані результати свідчать про можливу асоціацію тиреоїдної автоімунності з підвищенням імунологічних маркерів ураження яєчників та змінами гормонального профілю.

## Оригінальні дослідження

Наступним етапом дослідження було вивчення кореляційних зв'язків між АТПО та параметрами тиреоїдного статусу і маркерами оваріального резерву. Для цього проведено кореляційний аналіз між рівнем АТПО та показниками ТТГ, вТ<sub>4</sub>, об'ємом ЩЗ, а також рівнями АОА, АМГ і ПРЛ (таблиця 3).

**Таблиця 3.** Кореляційні взаємозв'язки між рівнем АТПО та показниками тиреоїдного статусу й репродуктивної функції в жінок з АІТ

**Table 3.** Correlations between TPO antibody levels and thyroid status parameters and reproductive function parameters in women with autoimmune thyroiditis

Показник Parameters	n	r	p
Об'єм ЩЗ, см <sup>3</sup> Thyroid volume, cm <sup>3</sup>	26	0,29	0,14
ТТГ, мОд/л Thyroid-stimulating hormone, mIU/L	52	0,4	0,002
вТ <sub>4</sub> , пг/дл Free thyroxine, pg/dL	51	-0,11	0,40
АОА, Од/л Anti-ovarian antibodies, IU/mL	53	0,11	0,40
АМГ, нг/мл Anti-Müllerian hormone, ng/mL	52	0,12	0,36
ПРЛ, нг/мл Prolactin, ng/mL	46	0,13	0,35

Примітка. n – кількість пар спостережень; r – коефіцієнт кореляції Спірмена; p – рівень статистичної значущості.

Note. n – number of pairs of observations; r – Spearman's correlation coefficient; p – level of statistical significance.

У жінок з АІТ виявлено статистично значущий помірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем АТПО і ТТГ, що свідчить про асоціацію більшої активності автоімунного процесу з підвищенням тиреотропної стимуляції (див. табл. 3). Водночас, кореляційні зв'язки між рівнем АТПО та об'ємом ЩЗ, вТ<sub>4</sub>, ПРЛ, АМГ і АОА були статистично незначущими.

Враховуючи виявлене підвищення рівня АОА в жінок з АІТ, подальший аналіз було спрямовано на оцінку можливих кореляційних взаємозв'язків між цим маркером та показниками репродуктивної функції – АМГ, КАФ, ПРЛ у жінок з АІТ (таблиця 4).

У жінок з АІТ не виявлено статистично значущих кореляційних взаємозв'язків між рівнем

**Таблиця 4.** Кореляційні взаємозв'язки між рівнем АОА і показниками репродуктивної функції (АМГ, КАФ, ПРЛ) в жінок з АІТ

**Table 4.** Correlations between the level of anti-ovarian antibodies (AOAb) and indicators of reproductive function (AMH, AFC, prolactin) in women with autoimmune thyroiditis

Показник Parameters	n	r	p
АМГ, нг/мл Anti-Müllerian hormone, ng/mL	54	-0,077	0,58
ПРЛ, нг/мл Prolactin, ng/mL	49	-0,037	0,79
КАФ, кількість Antral follicle count, n	53	-0,073	0,60

Примітка. n – кількість пар спостережень; r – коефіцієнт кореляції Спірмена; p – рівень статистичної значущості.

Note. n – number of pairs of observations; r – Spearman's correlation coefficient; p – level of statistical significance.

АОА та основними показниками репродуктивної функції – ПРЛ, АМГ і КАФ ( $p > 0,05$ ) (див. табл. 4). Виявлені кореляційні коефіцієнти мали негативний напрям, однак не досягали рівня статистичної значущості, що може свідчити про відсутність прямого впливу рівня АОА на маркери оваріального резерву та пролактинемію в досліджуваній групі.

Додатково було проведено кореляційний аналіз між віком пацієнток і рівнем АОА та встановлено наявність позитивного кореляційного зв'язку між цими показниками ( $r = 0,44$ ;  $p = 0,0006$ ). Це свідчить про зростання показника АОА з віком, що може потенційно відображати посилення автоімунних процесів, які здатні впливати на функціональний стан яєчників та асоціюватися зі зниженням оваріального резерву.

Отримані результати відповідають сучасним уявленням про АОА, як маркер ширшого автоімунного процесу, а не прямого лінійного показника оваріального резерву. У низці оглядових робіт та клінічних досліджень показано, що АОА часто виявляються в пацієнток із передчасною яєчникомовою недостатністю та безпліддям, причому частота їх виявлення при автоімунному передчасному виснаженні яєчників сягає 30–70 % випадків [21]. Водночас автори підкреслюють значну гетерогенність методів визначення АОА та відсутність чіткої кореляції між титром анти-тіл і ступенем зниження оваріального резерву.

Роботи, присвячені жінкам, які проходять програми ДРТ, демонструють зв'язок АОА із поганою оваріальною відповіддю та вищою частотою невдалих циклів стимуляції, але цей зв'язок не завжди є стабільним щодо базальних рівнів АМГ чи ФСГ [22]. Отримані результати узгоджуються з нашими даними: у жінок з АІТ і збереженою фертильністю АОА не асоціювалися з АМГ та ФСГ, хоча відзначалась тенденція до зворотного зв'язку з ФСГ. Це може відображати ранні стадії імунного впливу на яєчники, які ще не проявляються клінічно значущим виснаженням фолікулярного пулу.

У проведеному дослідженні встановлено, що в жінок з АІТ рівень АОА був більш ніж вдвічі більшим порівняно з контрольною групою, що може свідчити про системний характер автоімунного процесу із залученням репродуктивної системи. Підвищення АОА потенційно відображає імунологічне ураження тканини яєчників і може асоціюватись зі зниженням оваріального резерву або порушенням фолікулогенезу. Отримані дані підтверджують доцільність оцінки автоімунних маркерів у жінок з АІТ при наявності репродуктивних порушень та потребують подальших досліджень для уточнення клінічного значення АОА.

Виявлений позитивний зв'язок між АОА та віком також підтримується літературними даними: у дослідженнях за участю пацієток із пухлинами яєчників частота серопозитивності за АОА зростала з віком, що інтерпретували як накопичення автоімунних реакцій у міру старіння репродуктивної системи. У більш широкому контексті відомо, що автоімунні процеси, включно з автоімунним ураженням яєчників, можуть маніфестувати від пубертату до перименопаузи, причому ризик передчасного виснаження яєчників на тлі АІТ зростає з віком [23]. Наші результати свідчать, що в групі жінок з АІТ АОА частіше виявляються саме в старших пацієток, що може відображати кумуляцію тригерів (хронічне запалення, тривалість АІТ, гормональні зміни перименопаузи).

У дослідженні не виявлено кореляції АОА та титрами АТПО/АТТГ, ТТГ чи об'ємом ЩЗ. Це узгоджується з даними про те, що тиреоїдні та оваріальні автоантитіла можуть співіснувати в однієї пацієтки, але відображають різні вектори органоспецифічної імунної відповіді.

У роботах, присвячених взаємозв'язку АІТ та оваріальної функції, показано підвищену час-

тоту АІТ серед жінок із порушеннями фертильності, але результати щодо впливу тиреоїдних антитіл на кількісні маркери оваріального резерву (АМГ, КАФ, ФСГ) залишаються суперечливими [24]. Частина досліджень не виявляє зниження АМГ у жінок з АІТ при збереженій еутиреоїдній функції, що узгоджується з відсутністю в нас суттєвих кореляцій АОА з АМГ.

З іншого боку, численні дослідження підтверджують, що АМГ є більш чутливим маркером оваріального резерву, ніж ФСГ, і знижується задовго до маніфестації клінічного передчасного виснаження яєчників [25]. Відсутність у нашому дослідженні зв'язку АОА з АМГ на фоні нормальних значень останнього свідчить про те, що в більшості пацієток автоімунний процес ще не призвів до істотного виснаження фолікулярного резерву. Це узгоджується з концепцією «функціонального оваріального резерву»: АОА можуть відображати імунну напругу, яка тільки потенційно здатна вплинути на кількість та якість фолікулів, але не обов'язково реалізується в найближчій перспективі.

Таким чином, отримані результати показують, що АОА в жінок з АІТ частіше виявляються в старшому віці, проте не демонструють чітких кореляцій з основними гормональними маркерами оваріального резерву (АМГ, ФСГ, лютеїнізуючий гормон, естрадіол) чи активністю тиреоїдного автоімунітету. Це узгоджується з літературними даними, де АОА розглядають радше як маркер генералізованої автоімунної схильності, а не як ізольований індикатор оваріальної недостатності. У клінічній практиці це означає, що виявлення АОА у жінок з АІТ потребує динамічного спостереження та, за необхідності, оцінки оваріальної функції (АМГ, КАФ, клінічна фертильність, відповідь на стимуляцію), але саме по собі не є синонімом зниженого оваріального резерву.

## Висновки

1. У жінок з автоімунним тиреоїдитом рівень антиоваріальних антитіл був вірогідно вищим порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ), що свідчить про системний характер автоімунного процесу із залученням репродуктивної системи.

2. У пацієток з автоімунним тиреоїдитом відзначалося статистично значуще підвищення рівня пролактину порівняно з контрольною гру-

## Оригінальні дослідження

пою ( $p < 0,05$ ), що може свідчити про взаємодію тиреоїдної вісі з пролактином.

3. У групі жінок з автоімунним тиреоїдитом не виявлено вірогідних кореляцій між рівнем антиоваріальних антитіл та показниками оваріального резерву (антимюллеровим гормоном, кількістю антральних фолікулів) і пролактином, що свідчить про відсутність прямого зв'язку між титром антиоваріальних антитіл і зниженням оваріального резерву.

4. Не встановлено вірогідних кореляцій між рівнем антитіл до тиреопероксидази та показниками пролактину, антимюллерового гормону й антиоваріальних антитіл ( $p > 0,05$ ).

## Список використаної літератури

- Bucci I, Giuliani C, Di Dalmazi G, Formoso G, Napolitano G. Thyroid autoimmunity in female infertility and assisted reproductive technology outcome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 26;13:768363. doi: 10.3389/fendo.2022.768363.
- Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. *Eur Thyroid J*. 2021 Feb;9(6):281-95. doi: 10.1159/000512790.
- Albogamy SA, Alanazi AA, Alsaadi MM, Alzahr RA, Aljawad HM, Al Aloula AS, et al. Infertility: causes, diagnostic approaches, and treatment modalities – an updated review. *Int J Health Sci*. 2020;4(S1):299-319. doi: 0.53730/ijhs.v4nS1.15236.
- Poppe K. Management of endocrine disease: Thyroid and female infertility: more questions than answers?! *Eur J Endocrinol*. 2021 Apr;184(4):R123-R135. doi: 10.1530/EJE-20-1284.
- Tanska K, Gietka-Czernel M, Glinicki P, Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 Jan 11;13:1049665. doi: 10.3389/fendo.2022.1049665.
- Inagaki Y, Takeshima K, Nishi M, Ariyasu H, Doi A, Kurimoto C, et al. The influence of thyroid autoimmunity on pregnancy outcome in infertile women: a prospective study. *Endocr J*. 2020 Aug 28;67(8):859-68. doi: 10.1507/endocrj.EJ19-0604.
- Safarian GK, Niauri DA, Kogan IY, Bepalova ON, Dzhemlikhanova LK, Lesik EA, et al. Impact of antithyroperoxidase antibodies (anti-TPO) on ovarian reserve and early embryo development in assisted reproductive technology cycles. *Int J Mol Sci*. 2023 Feb 28;24(5):4705. doi: 10.3390/ijms24054705.
- Bahreiny SS, Ahangarpour A, Amraei M, Mansouri Z, Pirsadeghi A, Kazemzadeh R, et al. Autoimmune thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: tracing links through systematic review and meta-analysis. *J Reprod Immunol*. 2024 Jun;163:104215. doi: 10.1016/j.jri.2024.104215.
- Kirkegaard S, Uldall Torp NM, Andersen S, Andersen SL. Endometriosis, polycystic ovary syndrome, and the thyroid: a review. *Endocr Connect*. 2024 Jan 16;13(2):e230431. doi: 10.1530/EC-23-0431.
- Wang R, Lv Y, Dou T, Yang Q, Yu C, Guan Q. Autoimmune thyroid disease and ovarian hypofunction: a review of literature. *J Ovarian Res*. 2024 Jun 14;17(1):125. doi: 10.1186/s13048-024-01451-y.
- Notaro ALG, Lira Neto FT, Bedoschi GM, Silva MJD, Nunes MC, Monteiro CCP, et al. Evaluation of ovarian reserve in women with thyroid autoimmunity. *JBRA Assist Reprod*. 2024 Jun 28;28(3):442-9. doi: 10.5935/1518-0557.20240032.
- Amani-Beni R, Darouei B, Ghadimi Nooran S, Karimi Shervedani A, Kakavand N, Amini-Salehi E, et al. Thyroid function tests and serum anti-Müllerian hormone in various populations: is there any association? A systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol*

- Obstet. 2025 Jun;311(6):1489-509. doi: 10.1007/s00404-025-08015-5.
- Hasegawa Y, Kitahara Y, Osuka S, Tsukui Y, Kobayashi M, Iwase A. Effect of hypothyroidism and thyroid autoimmunity on the ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Med Biol*. 2021 Dec 7;21(1):e12427. doi: 10.1002/rmb2.12427.
- Wei SX, Wang L, Liu YB, Fan QL, Fan Y, Qiao K. TPOAb positivity can impact ovarian reserve, embryo quality, and IVF/ICSI outcomes in euthyroid infertile women. *Gynecol Endocrinol*. 2023 Dec;39(1):2266504. doi: 10.1080/09513590.2023.2266504.
- Huang Y, Xie B, Li J, Hang F, Hu Q, Jin Y, et al. Prevalence of thyroid autoantibody positivity in women with infertility: a systematic review and meta-analysis. *BMC Womens Health*. 2024 Nov 27;24(1):630. doi: 10.1186/s12905-024-03473-6.
- Busnelli A, Beltratti C, Cirillo F, Bulfoni A, Lania A, Levi-Setti PE. Impact of thyroid autoimmunity on assisted reproductive technology outcomes and ovarian reserve markers: an updated systematic review and meta-analysis. *Thyroid*. 2022 Sep;32(9):1010-28. doi: 10.1089/thy.2021.0656.
- Šemeklienė B, Gradauskienė B. Infertility and auto-antibodies: a review. *Antibodies (Basel)*. 2025 Sep 5;14(3):76. doi: 10.3390/antib14030076.
- Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):775-90. doi: 10.1093/humupd/dmw019. Erratum in: *Hum Reprod Update*. 2016 Nov;22(6):793-4. doi: 10.1093/humupd/dmw034.
- Bliddal S, Derakhshan A, Xiao Y, Chen LM, Männistö T, Ashoor G, et al. Association of thyroid peroxidase antibodies and thyroglobulin antibodies with thyroid function in pregnancy: an individual participant data meta-analysis. *Thyroid*. 2022 Jul;32(7):828-40. doi: 10.1089/thy.2022.0083.
- Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. *Williams Textbook of Endocrinology*. 14th ed. Philadelphia (PA): Elsevier; 2020. 1792 p. ISBN: 978-0-323-55596-8.
- Ebrahimi M, Akbari Asbagh F. The role of autoimmunity in premature ovarian failure. *Iran J Reprod Med*. 2015 Aug;13(8):461-72.
- Huang C, AlSubki L, Yamaya A, Sung N, Kwak-Kim J. Poor ovarian response in assisted reproductive technology cycles is associated with anti-ovarian antibody and pro-inflammatory immune responses. *J Reprod Immunol*. 2023 Dec;160:104152. doi: 10.1016/j.jri.2023.104152.
- Szuber S, Michalak S, Szpurek D, Moszynski R, Krygowska-Zielinska J, Sajdak S. Anti-ovarian antibodies in sera of patients with ovarian tumors – correlation with age. *Immunol Lett*. 2012 Dec 17;148(2):133-7. doi: 10.1016/j.imlet.2012.09.008.
- Jankowska K. Premature ovarian failure. *Prz Menopauzalny*. 2017 Jun;16(2):51-56. doi: 10.5114/pm.2017.68592.
- Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian hormone and ovarian reserve: update on assessing ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Nov 1;105(11):3361-73. doi: 10.1210/clinem/dgaa513.

## Список скорочень

- АЗЩЗ** – автоімунні захворювання щитоподібної залози  
**АІТ** – автоімунний тиреоїт  
**АМГ** – антимюллерів гормон  
**АОА** – антиоваріальні антитіла  
**АТПО** – антитіла до тиреоїдної пероксидази  
**АТТГ** – антитіла до тиреоглобуліну  
**ВТ<sub>4</sub>** – вільний тироксин  
**ДРТ** – допоміжні репродуктивні технології  
**КАФ** – кількість антральних фолікулів  
**ПРЛ** – пролактин  
**ТТГ** – тиреотропний гормон  
**ФСГ** – фолікулостимулюючий гормон  
**ЩЗ** – щитоподібна залоза

## ANTI-OVARIAN AND ANTITHYROID ANTIBODIES IN WOMEN WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS: CLINICAL ASSOCIATIONS AND HORMONAL CORRELATIONS

**Yu.V. Buldygina<sup>1</sup>, Yu.I. Beliakova<sup>1</sup>, M.M. Vatsyk<sup>2</sup>, H.M. Terekhova<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»

<sup>2</sup>Medical center «Mother and Child»

**Abstract.** Autoimmune thyroiditis is often associated with systemic immune dysregulation that may potentially affect reproductive function. **The aim** of this study was to evaluate the levels of thyroid peroxidase antibodies (TPOAb), thyroglobulin antibodies (TgAb), and anti-ovarian antibodies (AOA) in women with autoimmune thyroiditis, as well as to investigate the impact of antithyroid and anti-ovarian antibodies on reproductive function parameters, including anti-Müllerian hormone (AMH), antral follicle count (AFC), and prolactin levels. **Material and methods.** This two-center analytical study included 107 women with autoimmune thyroiditis and 20 women of control group. Serum levels of TPOAb, TgAb, AOA, thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (fT4), AMH, and prolactin were measured, and the antral follicle count was assessed.

**Results.** Women with autoimmune thyroiditis demonstrated significantly higher AOA levels compared with controls ( $11.49 \pm 0.88$  vs  $4.46 \pm 0.63$  U/L;  $p < 0.05$ ), along with elevated prolactin concentrations ( $19.84 \pm 1.72$  vs  $13.00 \pm 1.79$  ng/mL;  $p < 0.05$ ). AMH and CAF levels did not differ statistically significantly between groups. Correlation analysis revealed a positive association between AOA levels and age. No significant correlations were found between AOA and AMH, CAF, or PRL, as well as between AOA and thyroid status parameters. No significant correlations were found between the levels of ATP and PRL, AMH and AOA ( $p > 0.05$ ). **Conclusion.** In women with AIT, the level of AOA significantly exceeded that of the control group ( $p < 0.05$ ), which indicates the systemic nature of the autoimmune process with the involvement of the reproductive system. Patients with autoimmune thyroiditis also showed a statistically significant increase in PRL levels compared to the control group ( $p < 0.05$ ). No significant correlations were found between the level of anti-ovarian antibody and markers of ovarian reserve (AMH, AFC) and PRL, which indicates the absence of a direct relationship between the titer of anti-ovarian antibodies and a decrease in ovarian reserve. No significant correlations were identified between the level ATP and PRL, AMH and AFC.

**Keywords:** autoimmune thyroiditis, anti-ovarian antibodies, thyroid peroxidase antibodies, thyroglobulin antibodies, ovarian reserve, anti-Müllerian hormone, prolactin.

**Для цитування:** Булдігіна ЮВ, Беякова ЮІ, Вацик ММ, Терехова ГМ. Антиоваріальні та антитиреоїдні антитіла в жінок з аутоімунним тиреоїдитом: клінічні асоціації та гормональні ко-

реляції. *Ендокринологія*. 2026;31(2):164-171. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.164.

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

**Відомості про авторів:** Булдігіна Юлія Валеріївна – д-рка мед. наук, провідна наукова співробітниця відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-9219-2737; Беякова Юлія Ігорівна – молодша наукова співробітниця відділу молодих вчених, лікарка відділення загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0003-4650-643X; Вацик Мирослава Михайлівна – канд. мед. наук, лікарка вищої категорії медичного центру «Мати і дитина», ORCID:0009-0003-2085-6076; Терехова Галина Миколаївна – канд. мед. наук, старш. наук. співроб., керівниця відділу загальної ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», ORCID: 0000-0002-3195-446X.

**Особистий внесок:** Булдігіна Ю.В. – концептуалізація, методологія, формальний аналіз, дослідження, написання; Беякова Ю.І. – концептуалізація, написання; Вацик М.В. – концептуалізація, написання; Терехова Г.М. – методологія, формальний аналіз.

**Фінансування:** власні кошти авторів.

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

**Стаття:** надійшла до редакції 17.02.2026 р.; перероблена 20.05.2026 р.; прийнята до друку 12.06.2026 р.; надрукована 30.06.2026 р.

**For citation:** Buldygina YuV, Beliakova Yul, Vatsyk MM, Terekhova HM. Anti-ovarian and antithyroid antibodies in women with autoimmune thyroiditis: clinical associations and hormonal correlations. *Endokrynologia*. 2026;31(2):164-171. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.164.

**Correspondence address:** Buldygina Yuliya Valeriivna, Yuliya.buldygina@icloud.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:** Buldygina Yuliya Valeriivna, MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of General Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-9219-2737; Beliakova Yuliya Ihorivna, Junior Research Fellow, MD, Department of General Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0003-650-643X; Vatsyk Myroslava Mikhailivna, MD, PhD, Medical center «Mother and Child», ORCID: 0009-0003-2085-6076; Terekhova Halyna Mykolaivna, MD, PhD, Senior Research Fellow, Head of the Department of General Endocrine Pathology, SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», ORCID: 0000-0002-3195-446X.

**Personal Contributions:** Buldygina Yu.V. – conceptualization, methodology, formal analysis, investigation, writing; Beliakova Yu.I. – conceptualization, writing; Vatsyk M.M. – conceptualization, writing; Terekhova H.M. – methodology, formal analysis.

**Funding:** authors' own funds.

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

**Article:** received February 17, 2026; revised May 20, 2026; accepted June 12, 2026; published June 30, 2026.

# Порівняльна характеристика маркерів запалення при вперше діагностованому цукровому діабеті 2-го типу, діабеті в анамнезі та предіабеті в пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19

Одеський національний медичний університет

**Резюме.** Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) залишається однією з найпоширеніших неінфекційних хвороб у світі. Серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19 спостерігається висока частка гіперглікемії або ЦД2 в анамнезі (ЦД2А), що підвищує ризик тяжкого перебігу інфекції та розвитку ускладнень. Пацієнти із вперше діагностованим ЦД2 (ВДЦД2) потребують особливої уваги, як група найвищого ризику значного погіршення стану та летальності. **Метою** цього дослідження було оцінити рівень маркерів запалення в пацієнтів із COVID-19, які мали ВДЦД2 чи наявний ЦД2А чи предіабет (ПД).

**Матеріал і методи.** Ретроспективно було вивчено 2030 медичних карток пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, з яких 150 карток проаналізовані більш детально. Аналізувалися вік, стать, вага, індекс маси тіла (ІМТ), артеріальний тиск. Досліджували результати багаторазових вимірів глюкози крові натщесерце, показник глікованого гемоглобіну (HbA1c), кетонів тіл, рН крові, бікарбонату  $\text{HCO}_3$ , С-реактивного білка (СРБ), Д-димеру, феритину, прокальцитоніну, креатиніну, лактатдегідрогенази (ЛДГ). **Результати.** З 2030 госпіталізованих пацієнтів 253 (12,46%) пацієнта мали ЦД2А, 34 (1,68%) пацієнта мали ВДЦД2, ще 13 (0,64%) пацієнтів – ПД. Серед пацієнтів із ВДЦД2 45,00% були молодше 60 років, із них 20,58% – молодше 50 років. Виявлено тенденцію до вищої частоти ускладнень, пов'язаних з основним захворюванням на COVID-19, у пацієнтів із ВДЦД2 порівняно з пацієнтами з ПД та ЦД2А: гострий респіраторний дистрес-синдром (26,47% проти 15,38% та 17,48%,  $p=0,330$ ), синдром поліорганної недостатності (14,71% проти 7,69% та 8,74%,  $p=0,336$ ), сепсис (2,94% проти 0% та 7,77%,  $p=0,451$ ). Максимальні медіанні рівні глюкози в стаціонарі були значно вищими в пацієнтів із ВДЦД2 порівняно з ПД та ЦД2А ( $p=0,048$ ). Статистично значуща різниця між пацієнтами з ВДЦД2 і ЦД2А стосувалася рівнів феритину (985,2[503,0-1373,0] проти 517,05[248,75-986,50],  $p=0,003$ ) і ЛДГ (420[295-513] проти 288[235-430],  $p=0,003$ ). Не виявлено статистично значущих відмінностей між медіанними рівнями в пацієнтів із ВДЦД2 і ЦД2А по СРБ (103,94[58,45-160,84] проти 86,17[32,94-165,78],  $p=0,29$ ) та Д-димеру (1,02[0,66-3,62] проти 0,95[0,51-2,25],  $p=0,05$ ). У

20,59% пацієнтів із ВДЦД2 під час госпіталізації виявлений діабетичний кетоацидоз (ДКА), що значно вище показника в пацієнтів із ЦД2А. **Висновки.** Частка ВДЦД2 серед госпіталізованих пацієнтів становила 1,68%. Пацієнти з ВДЦД2 мали вищі рівні глікемії, маркерів запалення та ушкодження тканин (СРБ, феритин, Д-димер, ЛДГ) та тенденцію до частішого розвитку ДКА ніж пацієнти з ЦД2А.

**Ключові слова:** цукровий діабет 2-го типу, вперше діагностований цукровий діабет 2-го типу, маркери запалення, COVID-19.

Однією з глобальних проблем охорони здоров'я багатьох країн є ЦД2, який створює значний тягар як для громадського здоров'я, так і для соціально-економічного розвитку. За оцінками Міжнародної федерації діабету поширеність хвороби в Європейському регіоні становила 9,8%, кількість дорослих із ЦД у 2024 році склало 65,6 млн, та прогнозується зростання цих показників на 10% до 2050 року [1]. У 43% дорослих, які живуть із ЦД (252 мільйони осіб), діагноз не встановлено [1].

Швидке розповсюдження коронавірусу SARS-CoV-2 наприкінці 2019 року призвело до глобальної пандемії COVID-19. Госпіталізовані пацієнти з тяжким гострим респіраторним захворюванням і позитивним результатом на COVID-19 мали високу частку гіперглікемії або ЦД2 серед пацієнтів [2, 3]. У дослідженнях повідомлялось про підвищений ризик смертності госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, які мали ЦД раніше чи нещодавно діагностований ЦД [4]. У багатьох роботах показано, що в пацієнтів із ЦД спостерігається найвища сприйнятливність до вірусу SARS-CoV-2, важчий клінічний перебіг інфекції та серйозніший прогноз. Однак, не тільки ЦД підвищує ризик тяжкого перебігу інфекційної хвороби, а й сам вірус SARS-CoV-2 може викликати гіперглікемію [5]. Найвищий ризик важкого перебігу та смертності від COVID-19 показаний у пацієнтів із нещодавно діагностованим ЦД [6]. Під час госпіталізації в таких пацієнтів частіше спостерігали значне погіршення стану до критичного, ніж у госпіталізованих пацієнтів із ЦД в анамнезі (52,6% проти 20,9%,  $p=0,018$ ) [7].

Проте, недостатньо досліджень щодо клінічного перебігу та особливостей біохімічних показників запального процесу ВДЦД2 в пацієнтів із COVID-19 у гострому періоді порівняно із вже наявним ЦД2 та ПД у таких пацієнтів. Не зовсім визначений взаємозв'язок між рівнем глюкози, HbA1c, показниками запального процесу в пацієнтів

ентів госпіталізованих із COVID-19 та нещодавно виявленим ЦД, ПД та ЦД2А з різним ІМТ.

**Метою** дослідження було проаналізувати маркери запалення в пацієнтів із COVID-19, які мали ВДЦД2 або існуючий ЦД2А або ПД.

### Матеріал і методи

Було проведено ретроспективне вивчення 2030 медичних карток госпіталізованих дорослих пацієнтів із COVID-19 з березня 2020 по березень 2024 року до Медичного Дому «Odrex» (м. Одеса). З них 253 пацієнти мали ЦД2А (12,46%), 34 пацієнти мали ВДЦД2 (1,68%), ще 13 пацієнтів – ПД (0,64%). Після виключення історій хвороб із неповними даними результатів обстеження, для ретельного аналізування відібрано 150 медичних карток. У дослідження було включено 75 жінок (50%) та 75 чоловіків (50%). Для виявлення та порівняння клініко-лабораторних особливостей між госпіталізованими пацієнтами із ЦД2А (самостійне повідомлення пацієнтом про діагноз ЦД2 та приймання ліків, що знижують глюкозу крові), пацієнтами з ВДЦД2 (глюкоза натщесерце  $\geq 7,0$  ммоль/л або HbA1c  $\geq 6,5\%$  або випадковий рівень глюкози в крові при госпіталізації  $\geq 11,1$  ммоль/л у пацієнтів із симптомами гіперглікемії) та ПД (глюкоза натщесерце 5,6-6,9 ммоль/л або HbA1c 5,7%-6,4%) було сформовано 3 групи пацієнтів у гострому періоді COVID-19: пацієнти з ПД (13 пацієнтів), ВДЦД2 (34 пацієнти) та ЦД2А (103 пацієнти).

Підтвердження діагнозу COVID-19 проводилось за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (позитивний результат дослідження респіраторного зразка на SARS-CoV-2).

Критеріями включення пацієнтів у групи обстеження були вік старше 18 років, наявність гострої інфекції COVID-19, наявність гіперглікемії, наявність ЦД2А (діагноз був встановлений і відповідав критеріям Американської діабетич-

## Оригінальні дослідження

ної асоціації 2023, клінічної настанови «Цукровий діабет» 2024 МОЗ України) [8]. Виключались пацієнти віком до 18 років, не інфіковані SARS-CoV-2, пацієнти, які мали ЦД 1-го типу, злоякісні новоутворення, хронічні хвороби печінки, первинні та вторинні імунodefіцити.

Аналізувалися вік, стать, вага, ІМТ, час від появи симптомів COVID-19 і звернення до лікаря, лікування на догоспітальному етапі, артеріальний тиск, наявність і тривалість ЦД2, наявність супутньої патології, клінічна симптоматика та наявність ускладнень. Перше вимірювання рівня глюкози проводили натщесерце під час госпіталізації пацієнтів глюкометром. У стаціонарі досліджували результати багаторазових вимірів глюкози плазми крові, показники HbA1c, СРБ, Д-димеру, феритину, прокальцитоніну, креатиніну, ЛДГ, кетонів тіл, рН крові, бікарбонату сироватки  $\text{HCO}_3^-$ .

Протокол дослідження розроблений згідно з принципами Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінської декларацією) та схвалений на засіданні Комісії з питань біоетики Одеського національного медичного університету (протокол дослідження № 18 від 06.12.2023 року). Письмова інформована згода була отримана від пацієнтів на проведення всіх лабораторних обстежень у стаціонарі, які описані в цьому дослідженні. Враховуючи, що це ретроспективне дослідження, його результати не вплинули на ведення пацієнтів.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням Microsoft Excel, програмного забезпечення Jamovi версії 2.3.28.0. Всі дані були проаналізовані на нормальність розподілу за допомогою тесту Шапіро-Уїлка. При розподілі, що не відповідав нормі, використані непараметричні тести. Порівнюючи групи для категоріальних змінних, застосовували критерій  $\chi^2$ -квадрат або точний критерій Фішера. Безперервні змінні були представлені як середнє значення  $\pm$  стандартне відхилення ( $M \pm SD$ ) при нормальному розподілі та аналізувалися за допомогою t-критерію Стьюдента. Змінні з ненормальним розподілом представлені як медіани та міжквартильні діапазони та аналізувалися за U-критерієм Манна-Уїтні. Для дослідження кореляції між параметрами застосовували аналіз за Спірменом ( $r$ ). Результат вважався статистично значущим при значенні  $p < 0,05$ .

## Результати

Було ретроспективно проаналізовано 2030 медичних карток пацієнтів, госпіталізованих з основним діагнозом COVID-19. Всі 100% пацієнтів мали позитивний результат на COVID-19 при дослідженні методом полімеразної ланцюгової реакції.

Серед них 253 (12,46%) пацієнта мали ЦД2А, 34 (1,68%) пацієнта мали ВДЦД2, ще 13 (0,64%) пацієнтів – ПД, а 1730 (85,22%) пацієнтів отримували обстеження і лікування щодо COVID-19. Після відбору карток пацієнтів із повними результатами обстеження остаточною кількістю пацієнтів становила 150 осіб: 103 пацієнта з ЦД2А, 34 пацієнта з ВДЦД2 та 13 пацієнтів із ПД. Пацієнти з ВДЦД2 були значно молодші за пацієнтів із ЦД2А, і спостерігалися суттєві відмінності за віком серед чоловіків із ВДЦД2, ніж чоловіків із ЦД2А:  $58,0 \pm 12,7$  проти  $66,1 \pm 12,1$ ,  $p = 0,009$ . Майже 45,00% пацієнтів із ВДЦД2 були молодше 60 років, із них 20,58% - молодше 50 років (рис. 1).

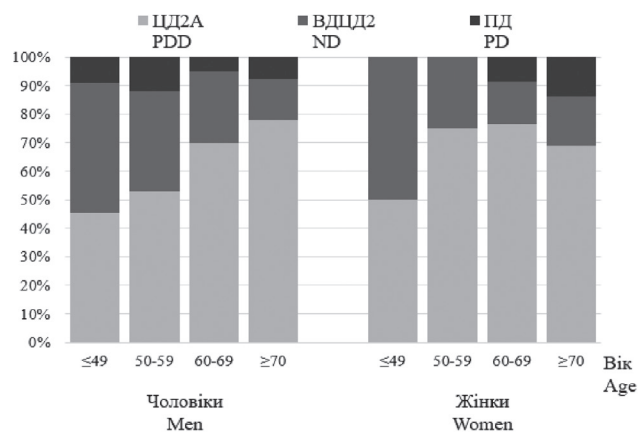


Рис. 1. Розподіл пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19 із ПД, ВДЦД2 та ЦД2А, залежно від віку та статі.

Fig. 1. Distribution of patients hospitalized with COVID-19, prediabetes (PD), newly diagnosed diabetes (ND), and previously diagnosed diabetes (PDD) according to age and sex.

Значних відмінностей між пацієнтами із ПД, ВДЦД2 та ЦД2А за ІМТ не було. Сформовані групи були порівняні за поширеністю найбільш суттєвих коморбідних захворювань, зокрема ішемічна хвороба серця (46,15%, 20,59%, 44,66%,  $p = 0,108$ ), атеросклероз (23,08%, 8,82%, 24,27%,  $p = 0,18$ ), дисліпідемія (23,08%, 11,76%, 12,62%,

$p=0,553$ ) відповідно. Серед виявленої супутньої патології в групі пацієнтів із ВДЦД2 менша частка захворілих мала гіпертонічну хворобу, ніж у групі з ЦД2А: 73,53% проти 79,61%,  $p=0,016$ , а найменші показники систолічного тиску виявлені в групі ПД, ніж у пацієнтів із ЦД2А: 120 [100-130] проти 130 [120-140],  $p=0,02$ . Хронічну хворобу нирок не виявлено в пацієнтів із ВДЦД2, проте зафіксовано в 7,77% пацієнтів із ЦД2А та в 23,08% пацієнтів із ПД (табл. 1).

Госпіталізація пацієнтів у середньому відбувалась на  $7,26\pm 3,56$  дня від появи симптомів COVID-19, і тривалість перебування в стаціонарі між пацієнтами різних груп суттєво не від-

різнялась, склавши в середньому  $9,56\pm 7,23$  дня. Слід зазначити, що 67,7% пацієнтів із ВДЦД2 перед госпіталізацією не отримували гормональну терапію. Серед клінічних симптомів COVID-19 у пацієнтів із ВДЦД2 частіше, ніж у пацієнтів із ЦД2А, спостерігалися задишка (100,00% проти 97,09%,  $p=0,011$ ), більш виражене зниження сатурації ( $88,79[85,00-95,00]$  проти  $91,96[90,00-96,00]$ ,  $p=0,017$ ), а також блювання, сухість слизових оболонок, виражена спрага.

Пацієнти з ВДЦД2 частіше госпіталізувалися до відділення інтенсивної терапії (23,53%) порівняно з пацієнтами з ЦД2А (12,62%) та ПД (15,38%), однак ця різниця не є статистич-

**Таблиця 1.** Характеристика пацієнтів із COVID-19 із ПД, ВДЦД2 та ЦД2А

**Table 1.** Characteristics of patients with COVID-19, PD, ND, and PDD

Показники Characteristics	Пацієнти із ПД Patients with PD n=13	Пацієнти з ВДЦД2 Patients with ND n=34	Пацієнти з ЦД2А Patients with PDD n=103	p
Вік, роки Age, years				
чоловіки men	62,33±10,48	58,00±12,73*	66,10±12,10*	0,009*
жінки women	71,29±7,13	65,50±12,96	68,39±10,47	0,131
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> BMI, kg/m <sup>2</sup>	29,88 [24,15-32,93]	31,76 [27,95-34,33]	30,82 [26,64-33,95]	0,201
Систолічний артеріальний тиск, мм. рт. ст Systolic BP, mm Hg	120 [100-130]*	130 [120-140]	130 [120-140]*	0,02*
Діастолічний артеріальний тиск, мм. рт. ст Diastolic BP, mm Hg	80 [60-80]	80 [75-85]	80 [70-85]	0,108
Артеріальна гіпертензія, % Arterial hypertension, %	61,54	73,53*	79,61*	0,016*
Ішемічна хвороба серця, % Ischemic heart disease, %	46,15	20,59	44,66	0,108
Атеросклероз, % Atherosclerosis, %	23,08	8,82	24,27	0,18
Дисліпідемія, % Dyslipidemia, %	23,08	11,76	12,62	0,553
Хронічна хвороба нирок, % Chronic kidney disease, %	23,08	0	7,77	0,24

Примітка. Змінні представлені у вигляді ( $M\pm SD$ ) – середнє значення  $\pm$  середнє відхилення або медіани та міжквартильних діапазонів ( $Me[Q1-Q3]$ ). Різницю вважали вірогідною при  $p<0,05$ .

Note. Variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation ( $M\pm SD$ ) or as medians with interquartile ranges ( $Me[Q1-Q3]$ ). Difference was considered statistically significant at  $p<0.05$ .

## Оригінальні дослідження

но значущою ( $p=0,168$ ). Більшість пацієнтів із ВДЦД2 (91,18%) та ПД (92,31%) потребували кисневої підтримки, що було значно вище, ніж серед пацієнтів із ЦД2А (63,11%;  $p=0,044$ ). Виявлено статистично значущий негативний кореляційний зв'язок між ІМТ  $\geq 30$  та рівнем сатурації ( $r=-0,41$ ;  $p=0,001$ ). Виявлено тенденцію до вищої частоти ускладнень, пов'язаних з основним захворюванням на COVID-19, у пацієнтів із ВДЦД2 порівняно з пацієнтами з ПД та ЦД2А: гострий респіраторний дистрес-синдром (26,47% проти 15,38% та 17,48%,  $p=0,330$ ), синдром поліорганної недостатності (14,71% проти 7,69% та 8,74%,  $p=0,336$ ), сепсис (2,94% проти 0% та 7,77%,  $p=0,451$ ). Однак ці відмінності не були статистично значущі. Частота летальності серед пацієнтів із ВДЦД2 була вищою (20,59%) порівняно з пацієнтами з ПД (15,38%) та ЦД2А (14,56%), проте ця різниця не є статистично значущою ( $p=0,425$ ).

Медіанний рівень глікемії при госпіталізації був значно вищим серед пацієнтів із ВДЦД2, ніж із ПД: 9,60[7,58-14,35] та 6,95[5,68-7,35], різниця була статистично значущою ( $p=0,001$ ) (табл. 2). Максимальні медіанні рівні глюкози в стаціонарі були значно вищими в пацієнтів із ВДЦД2 порівняно з ПД та ЦД2А ( $p=0,048$ ). Не виявлено статистично значущих відмінностей рівня глюкози в групі ВДЦД2 серед пацієнтів із середньотяжким, тяжким і критичним перебігом COVID-19. Щодо показника медіанного рівня HbA1c, то він був статистично нижчим у пацієнтів із ПД, ніж із ВДЦД2 і ЦД2А: 6,21[5,88-6,36] проти 7,32[6,54-8,68] та 7,82[6,75-9,47] відповідно, тоді як між групами ВДЦД2 та ЦД2А статистично вірогідних відмінностей не виявлено.

Гіперглікемія під час госпіталізації була виявлена в 34 (100%) пацієнтів із ВДЦД2, у 77 (74,76%) пацієнтів із ЦД2А і становила відповідно: 9,60[7,58-14,35] та 10,80[9,30-13,75].

Суттєвим є те, що в 79,41% пацієнтів із ВДЦД2 в перший день госпіталізації показник HbA1c був вищим 6,50% і тільки у 20,59% пацієнтів цей показник був нижчим цього рівня.

Було оцінено співвідношення показників маркерів запалення сироватки крові, а саме СРБ, феритину, Д-димера, ЛДГ у пацієнтів із різним рівнем глікемії. Як видно з табл. 2 медіанні рівні СРБ, феритину, Д-димеру та ЛДГ переважали в пацієнтів із групи ВДЦД2, ніж серед пацієнтів

із групи ЦД2А. Статистично значуща різниця стосувалася рівнів феритину і ЛДГ (феритин 985,2[503,0-1373,0] проти 517,05[248,8-986,5],  $p=0,003$ ; ЛДГ 420[295-513] проти 288[235-430],  $p=0,003$ ). Пацієнти з ВДЦД2 та тяжкими/критичними формами перебігу COVID-19 мали значно вищі результати феритину і СРБ на відміну від пацієнтів із середньотяжким перебігом COVID-19: феритин 1801[985-2571] проти 826[504-1373],  $p=0,03$ ; СРБ 164[102-190] проти 79,2[51,3-96,3],  $p=0,005$ .

Не виявлено статистично значущих відмінностей між медіанними рівнями маркерів запалення в пацієнтів із ВДЦД2 і ЦД2А по СРБ (103,94[58,45-160,84] проти 86,17[32,94-165,78],  $p=0,29$ ) та Д-димера (1,02[0,66-3,62] проти 0,95[0,51-2,25],  $p=0,05$ ). Щодо рівня прокальцитоніну, то він статистично значуще відрізнявся між групами пацієнтів із ВДЦД2 та ЦД2А: 0,1[0,10-0,62] та 0,32[0,19-1,21],  $p=0,003$  і був низьким у пацієнтів із ПД 0,12[0,1-0,3]. Суттєвих відмінностей за медіанним показником креатиніну між групами ЦД2А та ВДЦД2 не виявлено, відповідно 83[68,50-113,38] проти 83,67[63,63-107,97],  $p=0,212$ .

У пацієнтів із ВДЦД2 було виявлено декілька статистично значущих прямих кореляцій між біохімічними показниками, що відображають взаємозв'язок між процесами запалення, ушкодження тканин та метаболічних порушень. Зокрема, рівні ЛДГ корелювали з Д-димером ( $r=0,39$ ;  $p=0,014$ ) та СРБ ( $r=0,36$ ;  $p=0,021$ ), а глюкоза – із СРБ ( $r=0,33$ ;  $p=0,03$ ) та прокальцитоніном ( $r=0,55$ ;  $p=0,002$ ). Крім того, встановлено сильний прямий зв'язок між феритином та СРБ ( $r=0,57$ ;  $p=0,002$ ). Отримані дані свідчать про те, що гіперглікемія та маркери запалення мають узгоджене підвищення, що може вказувати на роль системного запального процесу в перебігу ВДЦД2.

Дослідження кореляційного зв'язку за Спірменом не виявило взаємозв'язку між рівнями глюкози з ІМТ, сатурацією, Д-димера, феритину, креатиніну, ЛДГ та рівнями HbA1c у пацієнтів із ВДЦД2. Однак, у пацієнтів із ВДЦД2 більш високі рівні глюкози асоціювалися з вищими рівнями HbA1c ( $r=0,58$   $p=0,001$ ).

У 7 (20,59%) пацієнтів із ВДЦД2 під час госпіталізації виявлений ДКА, що значно вищий показника в пацієнтів із ЦД2А (табл. 3). Ми не виявили статистично значущих відмінностей

**Таблиця 2.** Біохімічні показники пацієнтів із COVID-19 із ПД, ВДЦД2 та ЦД2А**Table 2.** Biochemical parameters in patients with COVID-19, PD, ND, and PDD

Біохімічні показники Biochemical parameters	Референтні значення Reference values	Пацієнти із ПД Patients with PD n=13	Пацієнти із ВДЦД2 Patients with ND n=34	Пацієнти із ЦД2А Patients with PDD n=103	p
Глюкоза крові під час госпіталізації, ммоль/л Blood glucose during hospitalization, mmol/L	3,3-5,5	6,95 [5,68-7,35]*	9,60 [7,58-14,35]*	10,0 [7,3-13,1]	0,001*
Глюкоза крові в стаціонарі, ммоль/л Blood glucose in the hospital, mmol/L	4,1-5,6	9,80 [7,91-11,40]	14,88 [10,63-18,80]	13,40 [9,52-17,33]	0,048
HbA1c, % Glycated hemoglobin, %	4,0-5,6	6,21 [5,88-6,36]*	7,32 [6,54-8,68]*	7,82 [6,75-9,47]	0,001*
СРБ, мг/л C-reactive protein, mg/L	<5,0	104,68 [75,37-124,00]	103,94 [58,45-160,84]	86,17 [32,94-165,78]	0,298
Прокальцитонін, нг/мл Procalcitonin, ng/mL	<0,1	0,12 [0,10-0,30] <sup>o</sup>	0,10 [0,10-0,62]*	0,32 [0,19-1,21]* <sup>o</sup>	0,003* 0,002 <sup>o</sup>
Креатинін, мкмоль/л Creatinine, μmol/L	44-80 (ж) 62-106 (ч)	98,00 [71,19-116,00]	83,67 [63,63-107,97]	83,00 [68,50-113,38]	0,212
Феритин, нг/мл Ferritin, ng/mL	13-150 (ж) 30-400 (ч)	852,0 [524,5-1497,0] <sup>o</sup>	985,2 [503,0-1373,0]*	517,05 [248,75-986,50]* <sup>o</sup>	0,003* 0,05 <sup>o</sup>
Д-димер, мкг/мл D-dimer, μg/mL	<0,5	1,43 [0,69-2,33]	1,02 [0,66-3,62]*	0,95 [0,51-2,25]*	0,05* 0,05*
ЛДГ, Од/л Lactate dehydrogenase, U/L	135-214 (ж) 135-225 (ч)	372,0 [269,0-661,5] <sup>o</sup>	420 [295-513]*	288 [235-430]* <sup>o</sup>	0,003* 0,043 <sup>o</sup>

Примітка. Змінні представлені у вигляді медіани та міжквартильних діапазонів (Me[Q1-Q3]). Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

Note. Variables are presented as medians with interquartile ranges (Me[Q1-Q3]). Difference was considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

**Таблиця 3.** Порівняння показників у пацієнтів із COVID-19 із ВДЦД2 та ЦД2А**Table 3.** Comparison of parameters between patients with COVID-19, ND and PDD

Показники Parameters	Референтні значення Reference values	Пацієнти із ВДЦД2 Patients with ND n=34	Пацієнти із ЦД2А Patients with PDD n=103	p
ДКА, n (%) Diabetic ketoacidosis, n (%)		7 (20,59)	12 (11,65)	0,191
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , ммоль/л HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> , mmol/L	22-29	18,20 [12,80-19,60]	18,75 [16,32-20,23]	0,368
Кетоніві тіла сечі, ммоль/л Urine ketone bodies, mmol/L	0	1,50 [1,25-2,75]	1,50 [1,25-5,00]	0,245
pH крові Blood pH	7,35-7,45	7,17 [7,10-7,23]	7,23 [7,12-7,29]	0,384
Глюкоза крові, ммоль/л Blood glucose, mmol/L	4,1-5,6	21,63 [20,02-22,48]	19,64 [17,62-22,63]	0,418
HbA1c, %	4,0-5,6	8,67 [7,14-8,88]	8,63 [7,63-10,15]	0,268
Госпіталізація до відділення реанімації, n (%) Hospitalization to the intensive care unit, n (%)		3 (42,86)	7 (58,33)	0,430
Летальність, n (%) Mortality, n (%)		5 (71,43)	8 (66,67)	0,622

Примітка. Змінні представлені у вигляді медіани та міжквартильних діапазонів (Me[Q1-Q3]). Різницю вважали вірогідною при  $p < 0,05$ .

Note. Variables are presented as medians with interquartile ranges (Me[Q1-Q3]). Difference was considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

## Оригінальні дослідження

у біохімічних показниках пацієнтів із ВДЦД2 та ЦД2А, і які мали ДКА. Проте, рівень рН був дещо нижчим у пацієнтів із ВДЦД2 ніж у пацієнтів із ЦД2А (7,17[7,10-7,23] проти 7,23[7,12-7,29],  $p=0,384$ ). Показники кетонових тіл сечі майже не відрізнялись. Рівень глюкози крові у пацієнтів із ВДЦД2 був вищим порівняно з пацієнтами з ЦД2А (21,63[20,02-22,48] проти 19,64[17,62-22,63],  $p=0,418$ ). Значна частка пацієнтів з обох груп потребувала госпіталізації до відділення інтенсивної терапії. Серед пацієнтів із ВДЦД2 спостерігався значно вищий рівень летальності, ніж серед пацієнтів із ЦД2А (71,43% проти 66,67%). У пацієнтів із ПД симптомів ДКА виявлено не було.

## Обговорення

У численних дослідженнях повідомляється про високу частку ЦД серед пацієнтів, захворілих на COVID-19 і серед померлих від COVID-19 [9]. У нашому дослідженні частка пацієнтів, які мали ЦД2А та були госпіталізовані з підтвердженням COVID-19 становила 12,46%, що не відрізняється від результатів метааналізу Li R. et al., які виявили загальну поширеність ЦД серед пацієнтів із COVID-19 на рівні 14,7%, причому серед госпіталізованих пацієнтів поширеність ЦД склала 21,4% [10]. Проте дослідження Bellia A. et al. показали вищий відсоток ЦД (25%) серед пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19, а серед пацієнтів із критичним перебігом COVID-19 він становив 37% [3].

Показана нами поширеність ЦД серед госпіталізованих пацієнтів, особливо які мали ожиріння (ІД: 30,82[26,64-33,95]), виділяє ЦД2 серед інших факторів, які сприяють тяжкому перебігу COVID-19, розвитку ускладнень та підвищеній смертності, пов'язаними з COVID-19. У нашому дослідженні летальні випадки в пацієнтів із ЦД2А становили 14,56%. За даними інших досліджень ЦД став причиною 9,5% випадків тяжкого перебігу COVID-19 та 16,8% смертей внаслідок захворювання на COVID-19 [3].

В 1,68% госпіталізованих пацієнтів у стаціонарі був зафіксований ВДЦД2, який переважно реєстрували в чоловіків молодшого віку. У 0,64% випадків госпіталізованих пацієнтів діагностували ПД. Майже чверть пацієнтів із ВДЦД2 були молодше 50 років, на відміну від пацієнтів із ЦД2А. Наші показники значно від-

різняються від показників інших дослідників, які повідомляють від 20,8% до 30,0% і більше вперше діагностованого ЦД у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19 та про 28,4% випадків виявленої гіперглікемії [4, 7], що можливо пояснюється значно більшою кількістю обстежених пацієнтів. Метааналіз, проведений Shrestha D.V. et al. показав сукупну поширеність ВДЦД2, пов'язаного з COVID-19 – 19,7%, тоді як поширеність гіперглікемії, пов'язаної з COVID-19 – 25,23% [11]. Проте, слід зауважити, що наш показник ВДЦД2 відображає не загальну поширеність нового ЦД в популяції населення, яке перехворіло на COVID-19, а тільки серед певної групи пацієнтів і показник може бути вищим.

Існує кілька гіпотез щодо зростання частки ВДЦД2 в пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2: пряме потрапляння вірусу в острівцеві клітини підшлункової залози та ушкодження  $\beta$ -клітин, які секретують інсулін; зв'язування вірусу з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту-2, що експресуються в тому числі в жировій тканині й підшлунковій залозі, зниження регуляції ферменту з наступною надмірною експресією ангіотензину 2 і зниженню секреції інсуліну, що призводить до гострої гіперглікемії [12]. Гіперглікемія, яку часто виявляють у пацієнтів у гострому періоді COVID-19, може бути проявом стресової реакції на тяжку вірусну інфекцію, з іншого боку гіперглікемія, інсуліно-резистентність, дисфункція  $\beta$ -клітин пов'язані зі значним запальним процесом, масивним вивільненням цитокінів [13, 14]. В одному дослідженні було продемонстровано, що лікування глюкокортикоїдами було тісно пов'язане з розвитком нового ЦД, що узгоджується з впливом гормонів на порушення чутливості до інсуліну та посилює глюконеогенез у печінці [15].

У нашому дослідженні 79,41% пацієнтів із ВДЦД2 мали показник HbA1c вищий 6,5%, а це свідчить про високу ймовірність наявного і недиагностованого ЦД2 раніше, а відповідно і відсутність лікування ЦД до захворювання на COVID-19. Слід зазначити, що 67,7% пацієнтів із ВДЦД2 на амбулаторному етапі не отримували гормональну терапію, як можливу причину, яка б могла сприяти підвищенню рівня глюкози крові. Не було статистично значущого вищого рівня глюкози крові та рівня HbA1c у пацієнтів із ВДЦД2, порівняно з пацієнтами з ЦД2А при госпіталізації, на відміну від пацієнтів із ПД.

Проте, у пацієнтів із ВДЦД2 ми спостерігали значно вищі рівні показників запального процесу, ніж у пацієнтів із ЦД2А. Пацієнти з ВДЦД2 мали тенденцію до частішої госпіталізації у відділення інтенсивної терапії ніж пацієнти з ЦД2А та ПД: 23,53%, 12,62%, 15,38% відповідно, хоча різниця не була статистично значущою, а також вищий відсоток потреби в кисневій підтримці (91,18% пацієнтів із ВДЦД2 проти 63,11% пацієнтів із ЦД2А,  $p=0,044$ ) та вищий відсоток використання штучної вентиляції легень (17,65% пацієнтів із ВДЦД2 проти 3,88% пацієнтів із ЦД2А,  $p=0,015$ ).

Рівень гіперглікемії при госпіталізації розглядають як суттєвий фактор, що сприяє тяжкому перебігу COVID-19 та корелює з ризиком прогресування хвороби та летальністю, причому незалежно від наявності чи відсутності ЦД, чи це стресова гіперглікемія, чи це вперше діагностований ЦД [16, 17]. У нашому дослідженні гіперглікемія при госпіталізації була виявлена в 100% пацієнтів із ВДЦД2 та в 74,76% пацієнтів із ЦД2А. У стаціонарі гіперглікемія зберігалася у всіх пацієнтів із ВДЦД2 та в 90,29% пацієнтів із ЦД2А, які потребували лікування інсуліном для контролю глікемії. Такі супутні захворювання, як гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, атеросклероз судин, дисліпідемія, що погіршують клінічний перебіг основного захворювання і пов'язані з вищою летальністю, спостерігались значно частіше в пацієнтів старшого віку і з ЦД2А. Летальні випадки серед пацієнтів із ВДЦД2 становили 20,59% порівняно з пацієнтами з ПД (15,38%) та ЦД2А (14,56%), хоча ця різниця не є статистично значуща ( $p=0,425$ ). Тому раннє виявлення гіперглікемії, її ретельний моніторинг та корекція рівня цукру крові в пацієнтів із COVID-19, навіть без ЦД в анамнезі, має значну прогностичну роль.

У нашому дослідженні ми спостерігали значно вищі рівні показників запального процесу в пацієнтів із ВДЦД2 порівняно з пацієнтами, які вже мали певний стаж ЦД2А, а саме значно вищі показники СРБ (103,94[58,45-160,84] проти 86,17[32,94-165,78]), феритину (985,2[503,0-1373,0] проти 517,05[248,75-986,50]), Д-димера (1,02[0,66-3,62] проти 0,95[0,51-2,25]), що свідчить про виражений запальний процес та протромботичний стан у цих пацієнтів.

Статистично значуще підвищення медіанного рівня показника ЛДГ у пацієнтів із ВДЦД2

порівняно з пацієнтами з ЦД2А (420[295-513] проти 288[235-430],  $p=0,003$ ), свідчить про більш виражене пошкодження тканин. Найімовірніше це пов'язано з ураженням легень, що спостерігали під час COVID-19, хоча збільшення ЛДГ також може відображати системне клітинне пошкодження. Наші результати узгоджуються із дослідженнями інших авторів, які спостерігали вищі маркери запалення та тяжчі симптоми основного захворювання в пацієнтів із вперше діагностованим ЦД [4, 18].

Аналізуючи рівень прокальцитоніну, як специфічного маркера бактеріального інфікування на тлі COVID-19, були виявлені значимо вищі медіанні рівні в пацієнтів із ЦД2А (0,32[0,19-1,21]) порівняно з пацієнтами з ВДЦД2 (0,1[0,10-0,62]) ( $p=0,003$ ), та значно перевищували показник прокальцитоніну в пацієнтів із ПД (0,12[0,1-0,3]) ( $p=0,002$ ). Пацієнти, хворі на ЦД мають вищий ризик інфікування різними збудниками. Тривала гіперглікемія, яка спричиняє метаболічне запалення, може ушкоджувати імунну систему організму, знизити здатність справлятися з інфекцією та погіршити процес загоєння [4]. Це пояснює вищу частоту бактеріальних ускладнень, діагностованих у пацієнтів ЦД2А. У нашому дослідженні частота бактеріальних ускладнень була вищою в пацієнтів із ЦД2А (7,77%) порівняно з ПД (0%) та ВДЦД2 (2,94%), однак ця різниця не досягла статистичної значущості ( $p=0,535$ ).

Щодо підвищення рівня креатиніну, то його медіанний рівень суттєво і статистично не відрізнявся між групами пацієнтів із ВДЦД2 та ЦД2А: 83,67[63,63-107,97] та 83[68,50-113,38] ( $p=0,212$ ), що ймовірно можливо пояснити порушенням функції нирок, пов'язаним скоріше з гіпоксією або впливом нефротоксичних препаратів, або розвитком ниркової недостатності, ніж саме гіперглікемією.

ДКА, який є проявом метаболічної декомпенсації ЦД, у нашому дослідженні спостерігався у 20,56% пацієнтів із ВДЦД2 та в 11,65% пацієнтів, які мали ЦД2А, на відміну від дослідження Stomer S.J. et al., які виявили прояви ДКА лише в 6,49% пацієнтів із вперше діагностованим ЦД і в 11,03% пацієнтів із наявним ЦД ( $p=0,32$ ) [19]. Ми не виявили статистично значущих відмінностей у біохімічних показниках (рівень бікарбонату, рН, кетонів та глюкози крові) між пацієнтами з ВДЦД2 та ЦД2А, які мали ДКА.

## Оригінальні дослідження

Летальність серед пацієнтів із ВДЦД2 та ДКА була вищою (71,43%) порівняно з пацієнтами з ЦД2А та ДКА (66,67%), однак ця різниця не досягла статистичної значущості ( $p=0,622$ ).

У дослідженні Misra S. et al., які порівнювали частоту ДКА в пацієнтів із ЦД у допандемічний період та період пандемії COVID-19, показали збільшення випадків ДКА в пацієнтів із ЦД2А на тлі COVID-19 порівняно з попередніми роками: 37% проти 17%, при  $p=0,01$ , а летальність у пацієнтів із ДКА становила 12% порівняно із летальністю 2,3% у допандемічний період [20]. ДКА переважно розвивається в пацієнтів із ЦД 1-го типу і не часто виникає в пацієнтів із ЦД2. Дефіцит інсуліну та збільшення контррегуляторних гормонів (глюкагону, кортизолу, катехоламінів) сприяють розщепленню жирів та амінокислот для отримання енергії. Стрессова гіперглікемія, як результат збільшення прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкінів-1, -6, -12, інтерферону- $\gamma$  та фактору некрозу пухлини- $\alpha$  та контррегуляторних гормонів під впливом COVID-19, може пояснювати збільшення відсотка пацієнтів із ЦД2 і ДКА під час захворювання на COVID-19. Крім того, цитокіновий шторм може викликати розвиток поліорганної недостатності [21], із можливим ушкодженням  $\beta$ -клітин підшлункової залози.

Середній ІМТ у пацієнтів із ВДЦД2 та в пацієнтів із ЦД2А суттєво не відрізнявся: 31,76[27,95-34,33] проти 30,82[26,64-33,95] ( $p=0,201$ ) відповідно. Хоча кореляційного взаємозв'язку між надмірною вагою/ожирінням та рівнем глюкози крові в пацієнтів із ВДЦД2 не виявлено, не можна виключати значення ожиріння в розвитку та підтриманні гіперглікемії. У жировій тканині, зокрема вісцеральній, розвивається хронічний запальний процес, продукуються запальні адипокіни, цитокіни, які в тому числі регулюють рівень цукру в крові. З іншого боку знижується чутливість клітин до інсуліну, розвивається інсулінорезистентність, яка сприяє гіперглікемії [22]. На тлі захворювання на COVID-19, який може посилювати хронічний запальний стан, інсулінорезистентність та гіперглікемія можуть значно погіршити стан пацієнта з ЦД2 та ускладнювати його лікування [23].

## Висновки

1. Серед госпіталізованих із COVID-19 виявлено 12,46% пацієнтів із цукровим діабетом 2-го

типу в анамнезі, 1,68% – вперше діагностованим цукровим діабетом 2-го типу, 0,64% - предіабетом.

2. Пацієнти з вперше діагностованим цукровим діабетом 2-го типу молодші, мають тенденцію до частішої госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, виникнення ускладнень та летальності порівняно з пацієнтами з цукровим діабетом 2-го типу в анамнезі та предіабетом, проте ця різниця не статистично значуща. Потреба в кисневій підтримці значно вища серед пацієнтів із вперше діагностованим цукровим діабетом 2-го типу та предіабетом ( $p=0,044$ ).

3. Пацієнти з вперше діагностованим цукровим діабетом 2-го типу мають вищі рівні глікемії при госпіталізації та вищі максимальні рівні глюкози в стаціонарі.

4. У пацієнтів із вперше діагностованим цукровим діабетом 2-го типу вищі медіанні рівні маркерів запалення та ушкодження тканин (С-реактивний білок, феритин, Д-димер, лактатдегідрогеназа) і нижчий рівень прокальцитоніну порівняно з пацієнтами з цукровим діабетом 2-го типу в анамнезі. Статистично значущими є відмінності за рівнями феритину та лактатдегідрогенази. За показником креатиніну суттєвих відмінностей між групами не встановлено.

5. У пацієнтів із вперше діагностованим цукровим діабетом 2-го типу частіше спостерігався діабетичний кетоацидоз під час госпіталізації, ніж у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу в анамнезі.

6. При діагностиці нового діабету в пацієнтів із COVID-19, слід переважно враховувати показник HbA1c, ніж рівень глюкози натщесерце для диференціювання нового діабету від діабету, який не був діагностований раніше. Своєчасна діагностика цукрового діабету 2-го типу в пацієнтів із COVID-19 та призначення відповідного лікування сприятиме запобіганню прогресування діабету та розвитку його ускладнень.

## Список використаної літератури

1. Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, Sajjadi SF, Tomic D, James S et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2026 Feb;14(2):149-56. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00299-2.
2. Bradley SA, Banach M, Alvarado N, Smokovski I, Bhaskar SMM. Prevalence and impact of diabetes in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes.* 2022 Feb;14(2):144-57. doi: 10.1111/1753-0407.13243.
3. Bellia A, Andreadi A, Giudice L, De Taddeo S, Maiorino A, D'Ippolito I et al. Atherogenic dyslipidemia on admission is

- associated with poorer outcome in people with and without diabetes hospitalized for COVID-19. *Diabetes Care*. 2021 Sep;44(9):2149-57. doi: 10.2337/dc20-2838.
4. Li H, Tian S, Chen T, Cui Z, Shi N, Zhong X et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1897-906. doi: 10.1111/dom.14099.
  5. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jan;17(1):11-30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4.
  6. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Mar;23(3):870-4. doi: 10.1111/dom.14269.
  7. Uchihara M, Bouchi R, Kodani N, Saito S, Miyazato Y, Umamoto K et al. Impact of newly diagnosed diabetes on coronavirus disease 2019 severity and hyperglycemia. *J Diabetes Investig*. 2022 Jun;13(6):1086-93. doi: 10.1111/jdi.13754
  8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 24 липня 2024 р. № 1300. Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги. Цукровий діабет 2 типу у дорослих. Доступно: [https://moz.gov.ua/storage/uploads/b30256fd-30e1-470b-8870-691fe4e2e14a/dn\\_1300\\_24072024\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/storage/uploads/b30256fd-30e1-470b-8870-691fe4e2e14a/dn_1300_24072024_dod.pdf). [Цитовано Березнь 03, 2026] (Order of the Ministry of Health of Ukraine of July 24, 2024 No. 1300. Unified clinical protocol of primary and specialized medical care. Type 2 diabetes mellitus in adults. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine; 2024. Available online: [https://moz.gov.ua/storage/uploads/b30256fd-30e1-470b-8870-691fe4e2e14a/dn\\_1300\\_24072024\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/storage/uploads/b30256fd-30e1-470b-8870-691fe4e2e14a/dn_1300_24072024_dod.pdf). [Accessed March 03, 2026]. Ukrainian).
  9. Singh AK, Gillies CL, Singh R, Singh A, Chudasama Y, Coles B et al. Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Oct;22(10):1915-24. doi: 10.1111/dom.14124.
  10. Li R, Shen M, Yang Q, Fairley CK, Chai Z, McIntyre R et al. Global diabetes prevalence in COVID-19 patients and contribution to COVID-19-related severity and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2023 Apr 1;46(4):890-7. doi: 10.2337/dc22-1943.
  11. Shrestha DB, Budhathoki P, Raut S, Adhikari S, Ghimire P, Thapaliya S, et al. New-onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *World J Virol*. 2021 Sep 25;10(5):275-87. doi: 10.5501/wjv.v10.i5.275.
  12. Bornstein SR, Dalan R, Hopkins D, Mingrone G, Boehm BO. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection. *Nat Rev Endocrinol*. 2020 Jun;16(6):297-8. doi: 10.1038/s41574-020-0353-9.
  13. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, Loretelli C, Rossi A, Pastore I et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab*. 2021 Jun;3(6):774-85. doi: 10.1038/s42255-021-00407-6.
  14. Tabassum T, Rahman A, Araf Y, Ullah MA, Hosen MJ. Prospective selected biomarkers in COVID-19 diagnosis and treatment. *Biomark Med*. 2021 Oct;15(15):1435-49. doi: 10.2217/bmm-2021-0038.
  15. Xu AY, Wang SH, Duong TQ. Patients with prediabetes are at greater risk of developing diabetes 5 months postacute SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2023 Jun;11(3):e003257. doi: 10.1136/bmjdr-2022-003257.
  16. Yang Y, Cai Z, Zhang J. Hyperglycemia at admission is a strong predictor of mortality and severe/critical complications in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Biosci Rep*. 2021 Feb 26;41(2):BSR20203584. doi: 10.1042/BSR20203584.
  17. Rodina L, Monescu V, Caplan LG, Cocuz ME, Bîrluțiu V. Admission hyperglycemia as an early predictor of severity and poor prognosis in COVID-19: a retrospective cohort study of hospitalized adults. *J Clin Med*. 2025 Oct 15;14(20):7289. doi: 10.3390/jcm14207289.
  18. Farag AA, Hassanin HM, Soliman HH, Sallam A, Sediq AM, Abd Elbaser ES, et al. Newly diagnosed diabetes in patients with COVID-19: different types and short-term outcomes. *Trop Med Infect Dis*. 2021 Aug 2;6(3):142. doi: 10.3390/tropicalmed6030142.
  19. Cromer SJ, Colling C, Schatoff D, Leary M, Stamou MI, Selen DJ et al. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemic phenotypes. *J Diabetes Complications*. 2022 Apr;36(4):108145. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2022.108145.
  20. Misra S, Khozoe B, Huang J, Mitsaki K, Reddy M, Salem V et al. Comparison of diabetic ketoacidosis in adults during the SARS-CoV-2 outbreak and over the same time period for the preceding 3 years. *Diabetes Care*. 2021 Feb;44(2):e29-e31. doi: 10.2337/dc20-2062.
  21. Costela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C, Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020 Aug;54:62-75. doi: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
  22. Manna P, Jain SK. Obesity, oxidative stress, adipose tissue dysfunction, and the associated health risks: causes and therapeutic strategies. *Metab Syndr Relat Disord*. 2015 Dec;13(10):423-44. doi: 10.1089/met.2015.0095.
  23. Metwally AA, Mehta P, Johnson BS, Nagarjuna A, Snyder MP. COVID-19-induced new-onset diabetes: trends and technologies. *Diabetes*. 2021 Dec;70(12):2733-44. doi: 10.2337/dbi21-0029.

## Список скорочень

**ВДЦД2** – вперше діагностований цукровий діабет 2-го типу

**ДКА** - діабетичний кетоацидоз

**ІМТ** – індекс маси тіла

**ЛДГ** – лактатдегідрогеназа

**ПД** – предіабет

**СРБ** – С-реактивний білок

**ЦД** – цукровий діабет

**ЦД2** – цукровий діабет 2-го типу

**ЦД2А** – цукровий діабет 2-го типу в анамнезі

**НbA1c** - глікований гемоглобін

## COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF INFLAMMATORY MARKERS IN NEWLY DIAGNOSED TYPE 2 DIABETES, PREVIOUSLY DIAGNOSED DIABETES, AND PREDIABETES IN PATIENTS HOSPITALIZED WITH COVID-19

**Ye.I. Yurchenko**

Odesa National Medical University

**Abstract.** Type 2 diabetes (T2D) remains one of the most common non-communicable diseases worldwide. Among patients hospitalized with COVID-19, there is a high proportion of hyperglycemia or a history of T2D, which increases the risk of severe infection and complications. Patients with newly diagnosed diabetes require special attention, as they are at the highest risk group for significant deterioration and mortality. **The aim** was to assess the levels of inflammatory markers in patients with COVID-19 who had newly diagnosed T2D (ND), pre-existing T2D (PDD), or prediabetes (PD). **Material and methods.** A retrospective review of 2,030 medical records of patients hospitalized with COVID-19 was conducted, of which 150 records were analyzed in more detail. Age, sex, weight, body mass index, and blood pressure were analyzed. The results of multiple measurements of fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin (HbA1c), ketone bodies, blood pH, bicarbonate, C-reactive protein, D-dimer, ferritin, procalcitonin, creatinine, and lactate dehydroge-

## Оригінальні дослідження

nase were studied. **Results.** Of the 2.030 hospitalized patients, 253 (12.46%) patients had PDD, 34 (1.68%) patients had ND, and another 13 (0.64%) patients had PD. Among patients with ND, 45% were under 60 years of age, of which 20.58% were under 50 years of age. A trend toward a higher incidence of complications associated with the underlying COVID-19 disease was observed in patients with ND compared to patients with PD and PDD: acute respiratory distress syndrome (26.47% vs. 15.38% and 17.48%,  $p=0.330$ ), multiple organ failure syndrome (14.71% vs. 7.69% and 8.74%,  $p=0.336$ ), and sepsis (2.94% vs. 0% and 7.77%,  $p=0.451$ ). Median maximum glucose levels during hospitalization were significantly higher in patients with ND compared to patients with PD and PDD ( $p=0.048$ ). A statistically significant difference between patients with ND and PDD concerned the levels of ferritin (985.2 [503–1373] vs. 517.05 [248.75–986.5],  $p=0.003$ ) and lactate dehydrogenase (420 [295–513] vs. 288 [235–430],  $p=0.003$ ) was found. No statistically significant differences were observed between the median levels of C-reactive protein (103.94 [58.45–160.84] vs. 86.17 [32.94–165.78],  $p=0.29$ ) and D-dimer (1.02 [0.66–3.62] vs. 0.95 [0.51–2.25],  $p=0.05$ ) in patients with ND and PDD. Diabetic ketoacidosis was detected in 20.59% of patients with ND during hospitalization, which was significantly higher than in patients with PDD. **Conclusions.** The proportion of ND among hospitalized patients was 1.68%. Patients with ND had higher levels of glycemia, markers of inflammation, and tissue damage (C-reactive protein, ferritin, D-dimer, lactate dehydrogenase), and a tendency toward more frequent diabetic ketoacidosis compared to patients with PDD.

**Keywords:** type 2 diabetes, newly diagnosed type 2 diabetes, inflammatory markers, COVID-19.

**Для цитування:** Юрченко ЄІ. Порівняльна характеристика маркерів запалення при вперше діагностованому цукровому діабеті 2-го типу, діабеті в анамнезі та предіабеті в пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. Ендокринологія. 2026;31(2):172-182. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.172.

**Адреса для листування:** Юрченко Євген Ігорович; zhenya4207@gmail.com; Одеський національний медичний університет; Валіховський провулок, 2, Одеса 65001, Україна.

**Відомості про автора:** Юрченко Євген Ігорович, аспірант кафедри сімейної медицини, загальної практики та поліклінічної терапії, ORCID: 0009-0000-5228-8606.

**Особистий внесок:** Юрченко Є.І. – підготовка рукопису.

**Фінансування:** робота виконана в рамках науково-дослідницької роботи кафедри сімейної медицини, загальної практики та поліклінічної терапії Одеського національного медичного університету «Особливості лікування та реабілітації розповсюджених захворювань терапевтичного профілю у пацієнтів з надмірною масою тіла в практиці сімейного лікаря» (№ державної реєстрації: 0121U108291).

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

**Стаття:** надійшла до редакції 07.04.2026 р.; перероблена 17.05.2026 р.; прийнята до друку 12.06.2026 р.; надрукована 30.06.2026 р.

**For citation:** Yurchenko Yel. Comparative characteristics of inflammatory markers in newly diagnosed type 2 diabetes, previously diagnosed diabetes, and prediabetes in patients hospitalized with COVID-19. *Endokrynologia*. 2026;31(2):172-182. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.172.

**Correspondence address:** Yurchenko Yevhen Ihorovych; zhenya4207@gmail.com; Odesa National Medical University; Valikhovsky Lane, 2, Odesa 65001, Ukraine.

**Information about the author:** Yurchenko Yevhen Ihorovych, PhD-student, Department of Family Medicine, General Practice, and Ambulatory Therapy, ORCID: 0009-0000-5228-8606.

**Personal contribution:** Yurchenko Ye.I. – article preparation.

**Funding:** The work was carried out according to the plan of research work «Features of treatment and rehabilitation of common therapeutic profile diseases in patients with overweight in family physician practice» of the Odesa National Medical University (No. state registration 0121U108291).

**Declaration of Ethics:** The author has declared no conflicts of interest or financial obligations.

**Article:** received April 07, 2026; revised May 17, 2026; accepted June 12, 2026; published June 30, 2026.

DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.183

# Злоякісні пухлини щитоподібної залози різного рівня диференціювання: ризик смерті, летальність і прогноз

Б.Б. Гуда,  
А.В. Тимків

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

**Резюме.** Серед злоякісних пухлин щитоподібної залози (ЩЗ) папілярна карцинома (ПК) має відносно сприятливий прогноз, тоді як низькодиференційована карцинома (НДК) та анапластична карцинома (АК) через свою високу агресивність та стрімке прогресування відповідальні за основну кількість смертей серед хворих із тиреоїдними злоякісними пухлинами. Дослідження цих карцином як єдиного біологічного континууму диференціювання дозволяє краще зрозуміти еволюцію пухлинного процесу та покращити стратифікацію ризиків. **Метою роботи** є порівняння частоти та значення клінічних характеристик, які можуть слугувати потенційними прогностичними факторами, а також оцінка ризику смерті, рівня летальності та виживаності у хворих із ПК, НДК та АК ЩЗ з урахуванням ступеня диференціювання цих пухлин. **Матеріал і методи.** Ретроспективно дослідили вплив статі, розміру пухлини, обсягу її метастазування та інвазії на рівень летальності, ризик смерті та кумулятивну виживаність пацієнтів із ПК, НДК та АК ЩЗ. Статистична обробка включала метод Каплана-Мейєра, Log-rank тест, t-тест Стьюдента та однофакторний регресійний аналіз. **Результати.** Встановлено чіткий градієнт агресивності тиреоїдних карцином, які відрізняються за ступенем диференціювання. За його зниження суттєво збільшується середній розмір пухлин, частота їх метастазування в латеральні лімфовузли шиї та віддалено, широта інвазії (у капсулу пухлини, тканину залози, у структури та тканини поза неї) та рівень летальності пацієнтів одночасно зі зменшенням рівня їх виживаності. Для ПК ризик смерті корелює з багатьма клінічними факторами, проте при НК та АК частина з них втрачає незалежну прогностичну цінність. Найгіршу однорічну виживаність встановлено для хворих із ПК розміром, що перевищує 8 см, та хворих, які мають віддалені метастази. Однорічна виживаність хворих когорти з НДК становить 76,8%, а доведеними факторами, що впливають на неї, є великий розмір пухлини та екстра-тиреоїдна інвазія. Виживаність хворих когорти з АК нижча за таку хворих із ПК у 13 разів: до року мають шанси дожити лише поодинокі пацієнти. Інвазія в навколишні структури виявилася найбільш потужним предиктором смерті для АК, перевершуючи за впливом наявність віддалених метастазів. **Висновки.** Прогресування процесів дедиференціювання тиреоїдних карцином від ПК до АК, що супроводжується накопиченням генетичних змін та втратою гормональної та імунної залежності пухлин, нівелює вплив статі та знижує значення частини традиційних для диференційованих тиреоїдних карцином прогностичних факторів. Визначено їх ієрархію: розмір пухлини є маркером проліферації, латеральне метастазування – маркером дисемінації, а інвазійність – показником максимального злоякісного потенціалу, який стає критичним на пізніх етапах пухлинної еволюції. **Ключові слова:** карциноми щитоподібної залози (папілярна, низькодиференційована, анапластична), ризик смерті, виживаність, летальність, прогностичні фактори.

© Б.Б. Гуда, А.В. Тимків

## Оригінальні дослідження

Для раку ЩЗ притаманна значна клінічна та біологічна гетерогенність, що значною мірою визначається ступенем диференціювання пухлини. Найбільш поширеною формою злоякісних пухлин ЩЗ є ПК; назагал прогноз її відносно сприятливий із високим рівнем довготривалої виживаності хворих [1]. Навпаки, АК є однією з найбільш агресивних солідних пухлин людини, для якої характерні стрімке прогресування, рання інвазія та вкрай висока летальність [2, 3]. Проміжне положення між ними як за морфологічними, так і за клінічними характеристиками займає НДК, що поєднує залежно від стадії захворювання та наявності метастазів риси агресивного перебігу з варіабельністю клінічних проявів [4, 5]. Попри те, що НДК та АК становлять серед злоякісних пухлин ЩЗ лише невелику частку, саме вони визначають основну смертність від раку ЩЗ [1, 6].

У сучасній онкології ступінь диференціювання розглядають не лише як морфологічну характеристику, але і як інтегральний показник біології пухлини, що відображає накопичення генетичних та епігенетичних змін, активацію сигнальних шляхів проліферації та інвазії, а також втрату клітинної спеціалізації та контрольованого росту [7, 8]. Попри значну кількість сучасних досліджень, більшість із них присвячені аналізу окремих гістологічних типів раку ЩЗ ізольовано, що обмежує можливість цілісного розуміння еволюції пухлинного процесу як єдиного біологічного континууму прогресії від добре диференційованих до недиференційованих форм. Водночас порівняльний аналіз ПК, НДК та АК дозволяє розглядати ці пухлини як послідовні етапи пухлинної еволюції, що супроводжуються поступовим зростанням агресивності та погіршенням показників виживаності [1, 9].

Інтерес становить також оцінка частоти прогностичних факторів, а також їх зв'язок із рівнем летальності, ризиком смерті та показниками виживаності [5, 6]. Аналіз цих параметрів у контексті ступеня диференціювання може не лише визначити стратифікацію ризику, але й дозволити виявити ключові драйвери біологічних механізмів агресивного перебігу захворювання.

**Метою** дослідження є порівняння частоти та значення клінічних характеристик, які можуть слугувати потенційними прогностичними факторами, а також оцінка ризику смерті, рівня ле-

тальності та виживаності у хворих із ПК, НДК та АК ЩЗ з урахуванням ступеня диференціювання цих пухлин.

### Матеріал і методи

Для проведення досліджень було сформовано три когорти хворих із ПК, НДК та АК ЩЗ. Пацієнти були обстежені та прооперовані у хірургічному відділі Інституту у 1989-2024 роки і дані про їх клінічні характеристики містяться в клінічному реєстрі хворих. Критеріями відбору пацієнтів для включення в когорти були: 1) діагноз тиреоїдної карциноми, підтверджений результатами патогістологічних експертиз; 2) повний доступний обсяг клінічних даних, який необхідний для статистичної обробки; 3) інформація щодо поопераційного статусу пацієнтів. Критерії виключення: 1) обстеження пацієнта чи проведення операції на ЩЗ в іншій клініці; 2) неповний обсяг клінічних даних; 3) відсутність інформації про стан хворих після операції.

У когорту хворих із НДК ЩЗ увійшли 23 хворих; на момент операції середній вік пацієнтів:  $59,71 \pm 3,04$  року. Двадцять сім хворих становили групу пацієнтів з АК ЩЗ; середній вік пацієнтів –  $60,80 \pm 2,47$  року. Зважаючи, що хворі з НДК і АК переважно були у віці, що перевищував 50 років, когорту пацієнтів із ПК формували за цим же принципом: середній вік хворих із ПК (1048 осіб) становив  $61,00 \pm 0,01$  року.

Ретроспективно дані про пацієнтів були отримані з клінічного реєстру хворих та включали: стать хворих, розмір пухлин, класифікацію метастазів за системою TNM (8 редакція), наявність інвазії карцином (у капсулу пухлини, інтра- чи екстратиреоїдну), а також дату смерті чи дату останнього обстеження хворого. Розраховували частоту наявності певного фактора (характеристики), рівень летальності хворих, ризик настання смерті, який може бути пов'язаний зі значенням певного фактора, а також рівень виживаності хворих. Порівняння значення клінічних факторів для виживаності хворих із ПК, НДК і АК проводили лише для однорічного періоду: таке обмеження в аналізі обумовлено тим, що тривалість життя пацієнтів з АК не перевищує цей термін.

Статистичну обробку даних для категоріальних змінних виконували за використання кри-

терію узгодженості розподілів  $\chi^2$  ( $P_{\chi}$ ) і представили як кількість випадків (хворих) та їх відсоток (до загальної кількості хворих у відповідній групі ( $n$  (%))). Для безперервних змінних ( $M \pm m$ ) застосовували незалежний t-тест Стюдента. Побудову кривих кумулятивної виживаності хворих проводили за методом Каплана-Мейєра, а для порівняння показників виживаності в групах застосовували непараметричний Log-rank тест. Для оцінки факторів, асоційованих із летальними наслідками, застосовували регресійний аналіз. У даному дослідженні модель застосовували для оцінки відносного ризику смерті (hazard of death), що відображає не ймовірність виживаності, а інтенсивність ризику смерті. Подією вважали смерть, цензурування здійснювали на момент останнього контакту з пацієнтом. Результати представлені у вигляді коефіцієнта ризику (hazard ratio, HR) з 95% довірчими інтервалами (confidence interval, CI). Критичний рівень статистичної значущості приймали за 0,05.

Ретроспективний характер дослідження не потребував узгодження з Комісією з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

## Результати

Кількісне співвідношення в когортах пацієнтів різної статі з карциномами ЩЗ становить: для ПК – 4,76:1 (866 і 182), для НДК – 0,92:1 (11 і 12), для АК – 2,86:1 (20 і 7, відповідно жінки та чоловіки).

У хворих із ПК ЩЗ найчастіше спостерігали пухлини розміром до 4-х см, натомість дуже великі карциноми (понад 8 см) зустрічалися вкрай рідко (табл. 1). Навпаки, серед НДК і АК найчастіше реєстрували пухлини розміром від 4-х до 8 см, а відсоток дуже великих пухлин перевищував такий серед ПК у 20,5-29,0 разів. Середній розмір карцином становив  $15,1 \pm 0,6$  мм для ПК,  $57,0 \pm 4,6$  мм для НДК і  $60,3 \pm 3,7$  мм для АК.

Порівняно з хворими з ПК частота метастазування за НДК і АК була суттєво вищою (див. табл. 1). Звертає увагу, що така особливість стосувалась переважно щодо метастазування НДК і АК у латеральні лімфовузли шиї. У 15,8-26,9 раза частіше у хворих із НДК і АК реєстрували також наявність віддалених метастазів.

Інтрагиреоїдну інвазію АК зазначено більш ніж у двох третин хворих когорти, частота її сут-

**Таблиця 1.** Характеристика хворих із карциномами ЩЗ,  $n$  (%)

**Table 1.** Characteristics of patients with thyroid carcinomas,  $n$  (%)

Показники Indicators	ПК PTC n=1048	НДК PDTC n=23	АК ATC n=27
Стать Gender			
Жіноча female	866 (82,6)	11 (47,8) *	20 (74,1)
Чоловіча male	182 (17,4)	12 (52,2) *	7 (25,9)
Розмір пухлини Tumor size			
≤4,0 см	953 (90,9)	5 (21,7) *	6 (22,2) *
4,1-8,0 см	86 (8,2)	12 (52,2) *	9 (59,3) *
>8,0 см	9 (0,9)	6 (26,1) *	5 (18,5) *
Категорія Category			
N1a	89 (8,5)	3 (13,0)	3 (11,1)
N1b	73 (7,0)	7 (30,4) *	15 (55,6) **
N1ab	88 (8,4)	2 (8,8)	3 (11,1)
M1	12 (1,1)	4 (17,4) *	8 (29,6) *
Інвазія Invasion			
у капсулу пухлини into the tumor capsule	893 (85,2)	15 (65,2) *	24 (88,9) #
інтрагиреоїдна intrathyroid	496 (47,3)	12 (52,2)	24 (88,9) **
екстратиреоїдна extrathyroidal	255 (24,3)	12 (52,2) *	23 (85,2) **
Летальність Lethality	43 (4,1)	14 (60,9) *	26 (96,3) **

Примітка. \* – різниця з ПК вірогідна ( $p < 0,05$ ); # – різниця з НДК вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Notes. In all tables: PTC – papillary thyroid carcinoma, PDTC – poorly differentiated thyroid carcinoma, ATC – anaplastic thyroid carcinoma. \* – difference with PTC is significant ( $p < 0.05$ ); # – difference with PDTC is significant ( $p < 0.05$ ).

тево вища такої за ПК і НДК, для яких вона не відрізнялася. Водночас частота екстратиреоїдної інвазії прогресивно збільшена в низці ПК, НДК і АК. Слід також зазначити, що інвазія НДК у власну капсулу найнижча серед карцином, що досліджені. Летальність серед хворих із НДК перевищує таку серед пацієнтів із ПК у 14,9 раза, а серед хворих з АК вона є майже стовідсотковою (див. табл. 1).

Аналіз рівня летальності хворих із тиреоїдними карциномами з різним рівнем диференціювання пухлинних клітин залежно від характерис-

## Оригінальні дослідження

тик пухлин показав, що за ПК летальність серед хворих у віці 60+ залежить від цілої низки факторів: розміру пухлини, характеру її метастазування в лімфовузли шиї, наявності віддалених метастазів, ступеня інвазійності карциноми (табл. 2). При цьому з погіршенням ситуації (вищий розмір пухлини, ширше метастазування – N1a, N1b, N1ab, M1 чи вищий обсяг інвазії – у капсулу, у тканину залози, поза неї) рівень ле-

тальності збільшується. Крім того, летальність хворих чоловічої статі з ПК ЩЗ вища, ніж серед жінок. Для хворих із НДК залежність рівня летальності від характеристик пухлин менша. Вона вірогідно підтверджена лише для значення розміру пухлини та наявності екстратиреоїдної інвазії карциноми, а чітка роль вивчених характеристик у летальності хворих з АК ЩЗ відсутня.

**Таблиця 2.** Рівень летальності хворих із карциномами ЩЗ, n (%)

**Table 2.** Mortality rate of patients with thyroid carcinomas, n (%)

Показники Indicators	ПК PTC		НДК PDTC		АК ATC	
	n	померли died	n	померли died	n	померли died
Стать Gender						
жіноча female	866	28 (3,2)	11	7 (63,6)	20	19 (95,0)
чоловіча male	182	15 (8,2) *	12	7 (58,3)	7	7 (100,0)
Розмір пухлини Tumor size						
≤4,0 см	953	17 (1,8)	5	1 (20,0)	6	5 (83,3)
4,1-8,0 см	86	22 (25,6) *	12	8 (66,7)	16	16 (100,0)
>8,0 см	9	4 (44,4) *	6	5 (83,3) *	5	5 (100,0)
Категорія Category						
N0	798	9 (1,1)	11	5 (45,5)	6	5 (83,3)
N1a	9	3 (3,4)	3	2 (66,7)	3	3 (100,0)
N1b	73	10 (13,7) *	7	6 (85,7)	15	15 (100,0)
N1ab	88	21 (23,9) *	2	1 (50,0)	3	3 (100,0)
M0	1036	37 (3,6)	19	11 (57,9)	19	18 (94,7)
M1	12	6 (50,0) *	4	3 (75,0)	8	8 (100,0)
Інвазія в капсулу пухлини Invasion into the tumor capsule						
відсутня absent	155	(0,6)	8	4 (50,0)	3	2 (66,7)
наявна present	893	42 (4,7) *	15	10 (66,7)	24	24 (100,0)
Інтраїтиреїдна інвазія Intrathyroid invasion						
відсутня absent	552	3 (0,5)	11	5 (45,5)	3	2 (66,7)
наявна present	496	40 (8,1) *	12	9 (75,0)	24	24 (100,0)
Екстратиреоїдна інвазія Extrathyroidal invasion						
відсутня absent	823	6 (0,7)	11	4 (36,4)	4	3 (75,0)
наявна present	255	37 (14,5) *	12	10 (83,3) *	23	23 (100,0)

Примітка. \* – різниця з даними групи порівняння (жіноча стать, розмір пухлини ≤4 см, категорія N0, відсутня інвазія) вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Note. \* – the difference with the data of the comparison group (female gender, tumor size ≤4 cm, category N0, invasion absent) is significant ( $p < 0,05$ ).

Результати однофакторного регресійного аналізу повністю підтвердили висновок про суттєве значення характеристик пухлин як факторів, що впливають на ризик смерті хворих із ПК ЩЗ віком 60+: величина HR вища за наявності дуже великих пухлин (понад 8 см), при широкому їх метастазуванні в лімфовузли ший чи віддалено, за збільшення обсягу інвазії карциноми (табл. 3). Значення цих характеристик для ризику смерті суттєво нівелюється в разі НДК ЩЗ: як вірогідні фактори, що впливають на нього за цих карцином, залишилися лише наявність пухлин розміром понад 8 см і екстратиреоїдна інвазія. Результати ранжування прогностичних факторів за величиною HR показало, що найбільш потужною детермінантою летальності при АК ЩЗ є інвазійність карцином, значення якої перевищує таку як для ПК, так і для НДК.

Значний вплив також мали наявність метастазів у латеральні регіонарні лімфовузли та розмір пухлини. Стать пацієнтів продемонструвала дуже слабку асоціацію з ризиком смертності від ПК, НДК і АК.

Аналіз кривих виживаності хворих із карциномами, що відрізняються ступенем диференціювання, свідчить про виражену часову гетерогенність настання смерті (рисунок).

Порівняльний аналіз однорічної виживаності хворих із різними карциномами ЩЗ показав, що для пацієнтів із ПК вона є дуже високою (99,3%); до певної міри вона залежить від факторів, які проаналізовані в роботі (табл. 4).

Найгіршу однорічну виживаність встановлено для хворих із ПК розміром, що перевищує 8 см, та хворих, які мають віддалені метастази

**Таблиця 3.** Ризик настання смерті у хворих із карциномами ЩЗ, HR (95% CI)

**Table 3.** Risk of death in patients with thyroid carcinomas, HR (95% CI)

Показники Indicators	ПК PTC	НДК PDTc	АК ATC
Чоловіки/жінки Men/women	1,42 (0,70-2,90)	0,73 (0,18-2,94)	1,15 (0,30-4,35)
Розмір пухлини Tumor size			
4,1-8,0 см/≤4,0 см	9,81 (5,1-18,7) *	0,88 (0,21-3,51)	6,27 (1,48-26,6) *
>8,0 см/≤4,0 см	24,6 (8,3-72,9) *	5,95 (1,32-26,8) *	4,64 (1,02-21,1) *
Метастази в лімфовузли Metastases to the lymph nodes			
N1a/N0	1,86 (0,6-5,2)	0,46 (0,05-4,07)	1,61 (0,42-8,64)
N1b/N0	4,35 (1,8-10,4) *	2,01 (0,49-8,26)	8,45 (1,89-37,8) *
N1ab/N0	6,11 (2,8-13,2) *	2,20 (0,42-11,4)	1,91 (0,42-8,64)
Віддалені метастази Distant metastases			
M1/M0	22,4 (9,1-55,0) *	1,45 (0,31-6,69)	3,42 (0,90-12,9)
Інвазія в капсулу пухлини Invasion into the tumor capsule			
наявна/відсутня present/absent	1,64 (0,8-3,4)	1,44 (0,39-5,33)	25,0 (4,0-200) *
Інтраїреїдна інвазія Intrathyroid invasion			
наявна/відсутня present/absent	5,33 (1,8-15,2) *	2,25 (0,60-8,39)	31,0 (5,0-250) *
Екстратиреоїдна інвазія Extrathyroidal invasion			
наявна/відсутня present/absent	4,27 (1,9-9,3) *	3,45 (1,02-12,9) *	38,0 (6,0-300) *

Примітка. \* –  $p < 0,05$ .

Note. \* –  $p < 0.05$ .

## Оригінальні дослідження

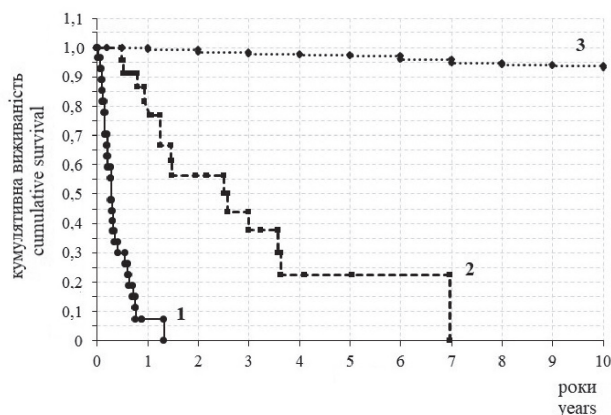
**Таблиця 4.** Однорічна кумулятивна виживаність хворих віком 60+ із різними карциномами ЩЗ залежно від статі хворих та характеристик пухлин, %

**Table 4.** One-year cumulative survival of patients aged 60+ with various thyroid carcinomas depending on the sex of the patients and tumor characteristics, %

Показники Indicators	ПК PTC	НДК PDTC	АК ATC
Стать Gender			
жіноча female	99,3	80,0	10,0
чоловіча male	98,8 *	83,4	0,0
Розмір пухлини Tumor size			
≤4,0 см	99,6	100,0	0,0
4,1-8,0 см	95,2 *	90,9	6,2
>8,0 см	77,8 *	50,0 *	0,0
Метастази в лімфовузлах ший Metastases to the cervical lymph nodes			
N0	99,7	90,9	0,0
N1	96,8 *	75,0	4,7
Віддалені метастази Distant metastases			
M0	99,4	82,9	10,5
M1	66,7 **	75,0	0,0 **
Інвазія в капсулу пухлини Invasion into the tumor capsule			
відсутня absent	99,7	100,0	33,4
наявна present	99,5	72,2	0,0 *
Інтраїтиреїдна інвазія Intrathyroid invasion			
відсутня absent	99,8	90,0	33,4
наявна present	98,6 *	75,0	0,0 *
Екстратиреоїдна інвазія Extrathyroidal invasion			
відсутня absent	99,6	100,0	50,0
наявна present	97,9 *	66,7 *	0,0 *

Примітка. \* – різниця з даними групи порівняння (жіноча стать, розмір карциноми ≤4 см, фактор відсутній) вірогідна ( $p < 0,05$ ); \*\* – різниця з даними групи порівняння (жіноча стать, розмір пухлини ≤4 см, метастази N0 і M0, відсутня інвазія) вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Note. \* – the difference between comparing group data (female gender, carcinoma size ≤4 cm, factor absent) is significant ( $p < 0,05$ ); \*\* – the difference between comparing group data (female gender, tumor size ≤4 cm, metastases N0 and M0, invasion absent) is significant ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок.** Криві виживаності хворих з АК (1), НДК (2) і ПК (3).

**Figure.** Survival curves of patients with ATC (1), PDTC (2), and PTC (3).

(див. табл. 4). Для НДК однорічна виживаність становить 76,8%, а доведеними факторами, що впливають на неї є розмір пухлини, а також екстратиреоїдна інвазія. Виживаність хворих когорти з АК нижча за таку хворих із ПК у 13 разів: до року дожили лише 7,4% пацієнтів; віддалене метастазування та наявність широкої інвазії пухлини є основними прогностичними факторами. Зазначимо, що деякі інші фактори також ймовірно можуть впливати на виживаність пацієнтів із НДК і АК, проте невелика кількість хворих у когортах не дозволила підтвердити це статистично.

## Обговорення

Відомо, що ПК, НДК та АК ЩЗ мають спільне походження (із фолікулярних епітеліальних клітин залози) і належать до єдиного біологічного континууму пухлинної прогресії – від добре диференційованих до повністю недиференційованих форм [1]. Вони демонструють послідовну еволюцію тиреоїдної пухлини через процес дедиференціювання, який зумовлений накопиченням генетичних порушень (зокрема мутацій у генах *BRAF*, *RAS*, промотеру *TERT*, *TP53*), активацією ключових сигнальних шляхів (MAPK, PI3K/АКТ/mTOR) та послідовною втратою специфічних функцій тиреоцитів, зокрема накопичення йоду [7, 10]. Ці пухлини мають спільні механізми інвазії та метастазування, включаючи епітеліально-мезенхімальний перехід, ремоделювання мікрооточення пухлини та імунну втечу [11].

Обсяг клінічних характеристик, які обумовлюють градієнт агресивності цих карцином, різний і також залежить від ступеня диференціювання пухлинних клітин і відносно сприятливий перебіг високодиференційованої ПК через НДК (яка займає проміжне положення) змінюється на драматичний за недиференційованої АК. Дійсно, як свідчать результати проведеного аналізу клінічних характеристик цих трьох типів карцином ШЗ у хворих віком 60+, зі зменшенням ступеня диференціації пухлинних клітин зростає розмір карцином, частота та характер їх метастазування, а також обсяг інвазії (див. табл. 1).

Так, розмір карциноми за НДК вищий за такий ПК у 4 рази, але за подальшої втрати диференціації пухлинних клітин при формуванні недиференційованої АК він вже не збільшується, як і характер частоти розподілу пухлин різного розміру між НДК і АК. Водночас розмір пухлини в разі ПК і НДК чітко пов'язаний із ризиком смерті, рівнем летальності серед хворих та їх виживаністю упродовж першого року після оперативного лікування. Водночас усі ці показники не залежать від розміру пухлини за АК; щобільше, ризик смерті у хворих з АК дуже великого розміру навіть нижчий, ніж такий у хворих із ПК і не відрізняється від ризику за НДК. При цьому летальність серед хворих з АК розміром понад 8 см стовідсоткова, а виживаність упродовж року дорівнює нулю.

Отже, отримані дані свідчать, що розмір диференційованої карциноми є проксі-показником еволюції пухлини в часі (розмір – функція часу та проліферації) і пов'язаною з цим біологічною активністю (агресивністю) [12]. Це характеристика частково збережена також і для НДК, яка в структурі пухлини має локуси диференційованих, низько- і недиференційованих клітин у різному співвідношенні. Водночас геометричний об'єм АК не визначає ризик смерті, рівень летальності та виживаності пацієнтів, що ймовірно пов'язано з ефектом «survivor bias» («упередження вижилих»), коли найагресивніші пухлини призводять до швидкого летального результату навіть тоді, коли не встигають досягти великих розмірів. У вибірці довгоживучих пацієнтів (за ПК) залишається невелика кількість хворих із дуже великими пухлинами, але які мають менш агресивну біологію, повільніше прогресують і краще відповідають на лікування. Тоді як для АК виникає ілюзія, що великі пухли-

ни є «менш небезпечними» (ризик смерті менший), ніж вони є насправді [13].

Зростання розміру диференційованої карциноми підвищує можливість розвитку лімфатичної інвазії та віддалених метастазів, зокрема, це встановлено також нами раніше [14, 15]. При цьому анатомічний характер регіонарного метастазування ПК відповідає біологічній особливості диференційованих пухлин – каскадній моделі лімфогенного поширення (спочатку в центральний, потім у латеральні компартменти лімфовідтоку шиї). За ПК спостерігається чітка градація ризику смерті та летальності залежно від поширення метастазів у лімфовузлах: чим ширша зона метастазування, тим гірший прогноз (див. табл. 2 і 3). Слід зазначити, що метастазування диференційованих карцином у латеральні лімфатичні вузли розглядають як маркер більш інвазивного фенотипу пухлини, оскільки вони відображають здатність неопластичних клітин до подолання локальних анатомічних бар'єрів, активної міграції та формування віддалених регіонарних колонізацій. Такий характер метастазування асоціюється з агресивнішим клінічним перебігом, частішими рецидивами та гіршою виживаністю порівняно з пухлинами категорії N0/N1a [16, 17].

У разі НДК і АК на фоні вищого розміру карцином і загальної інтенсивності лімфогенного метастазування змінюється його характер, а саме, значно зростає (порівняно з ПК) частота метастазів у латеральних лімфовузлах без суттєвих відмінностей і відносно низької частоти метастазування в центральні чи одночасно в центральні та латеральні (див. табл. 1). Летальність серед хворих із НДК найвища саме при метастазуванні в латеральні лімфовузли шиї, ризик смерті також більший, коли пухлина метастазує в латеральні чи одночасно в центральні та латеральні лімфовузли порівняно з такою лише в центральні (див. табл. 2 і 3). За АК латеральна локалізація метастазів визначає підвищений ризик смерті, але не впливає на рівень летальності, бо вона є 100-відсотковою незалежно від характеру метастазування карциноми.

Таким чином, топографія регіонарного метастазування НДК і АК може свідчити, що підвищений ризик смерті та/чи збільшення летальності в разі ураження латеральних лімфатичних вузлів (що за ПК є маркерами більш інвазивного фенотипу) пов'язаний з існуванням у НДК

## Оригінальні дослідження

і АК екстремально агресивніших (порівняно з ПК) клонів пухлинних клітин, які активують механізм «skip-metastases». Наявність таких клонів асоціюється з більшою ймовірністю посилення системної дисемінації, що відображає агресивнішу молекулярну програму онкогенезу при цих пухлинах, а саме: активацію епітеліально-мезенхімального переходу, ремоделювання позаклітинного матриксу, втрату клітинної адгезії, підвищення міграційного потенціалу пухлини та інвазію її в позакапсулярні структури. На молекулярному рівні це супроводжується гіперактивацією сигнальних шляхів MAPK та PI3K/AKT/mTOR, які одночасно стимулюють проліферацію, виживаність та метастатичний потенціал пухлинних клітин [8]. Отже, у клінічному контексті метастазування НДК і АК у латеральні лімфовузли ший можна розглядати як поєднання анатомічних та біологічних аспектів прогресії та має бути враховано при стратифікації ризику та виборі лікувальної тактики.

Водночас наявність більшої кількості метастазів у латеральних лімфовузлах за НДК/АК може бути наслідком анапластичної трансформації попередньо вже наявних метастазів ПК, яка тривалий час передувала формуванню дедиференційованої форми тиреоїдного раку. У літературі описані випадки вторинної анапластичної трансформації наявних метастазів ПК (найчастіше II та III рівня) [18, 19]. Автори підкреслюють, що виявлення анапластичних клітин у латеральних вузлах (за негативної центральної зони) свідчить про вкрай несприятливий прогноз, аналогічний системному прогресуванню АК ЩЗ, що збігається з результатами нашого дослідження. Визначення природи латерального метастазування НДК та АК потребує подальших досліджень, оскільки ці пухлини є рідкісними, а дані про існування їх метастазування до латеральних лімфовузлів ший ще рідкісніші.

Щодо безпосередньо інвазійних властивостей карцином ЩЗ, то аналіз отриманих даних свідчить про суттєве зростання інвазійного потенціалу тиреоїдних карцином на шляху їх дедиференціювання, що супроводжується різким погіршенням прогнозу для хворих із НДК і, особливо, з АК порівняно з прогнозом для пацієнтів із високодиференційованою ПК (див. табл. 1-4, рисунок). Разючими є дані щодо ризику смерті, рівня летальності та виживаності хворих з інвазійними АК, де наявність інвазії має

надзвичайно високий вплив на ризик летальних наслідків. Важливим спостереженням є той факт, що за наявності віддалених метастазів АК ризик смерті хворих менший, ніж за інвазійних характеристик. Це узгоджується з клінічними спостереженнями, що причина смерті в значній частині пацієнтів з АК зумовлена саме локальною інвазією пухлини в трахею, стравохід, магістральні судини та м'які тканини ший, що призводить до розвитку дихальної недостатності, дисфагії та судинних ускладнень, а не наявністю віддалених метастазів [3, 20]. Останнє поряд із розміром карцином є одним з основних прогностичних факторів щодо ризику смерті при диференційованих карциномах ЩЗ.

Відмітимо, що для АК характерний різкий пік летальності саме на ранніх етапах спостереження; натомість НДК демонструє патерн із більш рівномірним розподілом подій у часі (див. рисунок), а для ПК типовим є стабільні в часі показники виживаності упродовж багатьох років. Така різниця в часових профілях летальності, ймовірно, відображає біологічну гетерогенність пухлин і узгоджується з концепцією прогресивного формування різного агресивного фенотипу на шляху дедиференціювання.

Слід зазначити також, що, попри різницю в захворюваності на рак ЩЗ серед жінок і чоловіків, стать має несуттєвий вплив на ризик смерті, летальність та виживаність хворих із НДК чи АК. Певна гендерна різниця відмічена лише для хворих із ПК ЩЗ; це відповідає усталеному висновку, що стать через відмінності в гормональній модуляції пухлинного росту, особливостях імунної відповіді та різницю в молекулярному профілі пухлин у жінок і чоловіків суттєво корелює із клінічними результатами [21-23]. Водночас у хворих обох статей із НДК чи АК є вкрай агресивний перебіг хвороби зі схожими рівнем летальності та прогнозом, що пов'язано з фундаментальною трансформацією основних клітинних процесів під час дедиференціювання, зниженням чи повною відсутністю експресії гормональних рецепторів у тканині карцином та поступальним зменшенням впливу з боку імунної системи [24]. Пухлина поступово стає біологічно автономною, гормонально незалежною та імунологічно невідконтрольною, що нівелює вплив біологічних чинників-модифікаторів, включно зі статтю [25, 26]. За таких умов потенційні гормональні чи імунологічні переваги, які

існують у жінок при диференційованих формах раку ЩЗ, за НДК і АК ймовірно відсутні [27, 28].

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про існування біологічної ієрархії процесів прогресування карцином від високодиференційованих до недиференційованих, що безпосередньо відбивається на рівні летальності та виживаності хворих. Прогресія раку ЩЗ є не просто накопиченням факторів ризику, а критичним переходом між різними біологічними станами пухлин. Якщо для диференційованих карцином прогноз визначається розміром і обсягом метастазування, зокрема віддаленого, то для АК ключовим стає найвищий рівень агресивності пухлини – інвазійний фенотип, який майже повністю визначає летальний перебіг захворювання.

## Висновки

1. Чіткий градієнт агресивності тиреоїдних карцином (від папілярної до низькодиференційованої і далі до анапластичної карциноми) відповідає ступеню їх дедиференціювання і супроводжується різким зростанням летальності та зниженням виживаності хворих.

2. Дедиференціювання карцином щитоподібної залози асоціюється з прогресивним погіршенням клініко-онкологічних характеристик пухлин, що проявляється збільшенням їх розміру, зростанням частоти регіонарного та віддаленого метастазування, різким збільшенням інвазійного потенціалу.

3. Прогностична роль більшості клінічних факторів зменшується при зростанні агресивності пухлини: порівняно з папілярною карциномою, для якої її розмір, обсяг метастазування та широта поширення пухлинних клітин є прогностичними, для низькодиференційованої карциноми значущими залишаються лише великий розмір пухлини (понад 8 см) та екстратиреоїдна інвазія, тоді як при анапластичної карциноми більшість характеристик втрачають незалежну прогностичну цінність (за виключенням інвазійності) через загальну біологічну агресію навіть невеликих пухлин (ефект «survivor bias»).

4. Інвазія є ключовим і найбільш потужним предиктором смерті для пацієнтів з анапластичною карциномою: саме локальна інвазія в структури, що оточують щитоподібну залозу (трахею, стравохід, судини ший), є головною причиною

смерті, маючи навіть більший вплив на прогноз, ніж наявність віддалених метастазів.

5. Вплив статі на прогноз має значення лише при папілярній карциномі, де чоловіча стать асоціюється з вищою летальністю; у разі низькодиференційованої та анапластичної карцином цей ефект зникає, оскільки пухлина стає біологічно автономною, гормонально незалежною та імунологічно невідконтрольною.

6. Результати дослідження свідчать про існування ієрархії прогностичних факторів, яка відповідає етапам пухлинної прогресії: розмір пухлини – маркер проліферації, регіонарне латеральне метастазування – маркер дисемінації, інвазійність – маркер максимального злоякісного потенціалу.

## Список використаної літератури

1. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid cancer: a review. *JAMA*. 2024 Feb 6;331(5):425-35. doi: 10.1001/jama.2023.26348.
2. Lawless AK, Kumar S, Bindra J, Sywak M, Chou A, Turchini J, et al. Anaplastic thyroid cancer: A review of recent evidence and summary of an Australian institutional protocol. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2024 Dec;20(6):681-9. doi: 10.1111/ajco.14106.
3. Zhang K, Wang X, Wei T, Li Z, Zhu J, Chen YW. Comparative study between poorly differentiated thyroid cancer and anaplastic thyroid cancer: real-world pathological distribution, death attribution, and prognostic factor estimation. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Mar 13;15:1347362. doi: 10.3389/fendo.2024.1347362.
4. Chatterjee S, Mair M, Shaha AR, Paleri V, Sawhney S, Mishra A, et al. Current evidences in poorly differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and subsection meta-analysis for clinical decision making. *Endocrine*. 2024 Aug;85(2):509-19. doi: 10.1007/s12020-024-03771-x.
5. Kim JY, Myung JK, Kim S, Tae K, Choi YY, Lee SJ. Prognosis of poorly differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024 Aug;39(4):590-602. doi: 10.3803/EnM.2024.1927.
6. Schipor S, Publik MA, Manda D, Ceausu M. Aggressive thyroid carcinomas clinical and molecular features: a systematic review. *Int J Mol Sci*. 2025 Jun 10;26(12):5535. doi: 10.3390/ijms26125535.
7. Landa I, Ibrahimspasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016 Mar 1;126(3):1052-66. doi: 10.1172/JCI85271.
8. Fagin JA, Krishnamoorthy GP, Landa I. Pathogenesis of cancers derived from thyroid follicular cells. *Nat Rev Cancer*. 2023 Sep;23(9):631-50. doi: 10.1038/s41568-023-00598-y.
9. Tunio MA, Hinder D, Emery B, Riaz MH, Ibraheem YA, Nayak KK, et al. Modern therapeutic approaches in anaplastic thyroid cancer: a meta-analytic review of randomised and single arm studies on efficacy and survival. *Cancers (Basel)*. 2025 Feb 24;17(5):777. doi: 10.3390/cancers17050777.
10. Volante M, Lam AK, Papotti M, Tallini G. Molecular pathology of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer: what do pathologists need to know? *Endocr Pathol*. 2021 Mar;32(1):63-76. doi: 10.1007/s12022-021-09665-2.
11. Singh A, Ham J, Po JW, Niles N, Roberts T, Lee CS. The genomic landscape of thyroid cancer tumorigenesis and implications for immunotherapy. *Cells*. 2021 May 1;10(5):1082. doi: 10.3390/cells10051082.
12. Park J, An S, Bae JS, Kim K, Kim JS. Impact of tumor size on prognosis in differentiated thyroid cancer with gross extrathyroidal extension to strap muscles: redefining T3b. *Cancers (Basel)*. 2024 Jul 18;16(14):2577. doi: 10.3390/cancers16142577.

## Оригінальні дослідження

13. Xu B, Fagin JA. Evolution of thyroid cancer biology and implications for therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(6):323-38. doi:10.1038/s41574-022-00635-9.
14. Guda BB, Kovalenko AE, Bolgov MY, Taraschenko YM, Mykhailenko NI. Main prognostic factors for well differentiated thyroid cancer: analysis of combined patients treatment results during 20 years after surgery. *Thyroid Disorders Ther.* 2018;7(1). doi: 10.4172/2167-7948.1000228.
15. Guda BB. Associations between prognostic factors determining the survival of thyroid papillary carcinoma patients. *Inter J Med Sci Clin Invent.* 2019 Aug 05; 6(8):4539-43. doi:10.18535/ijmsci/v6i8.02.
16. Jian J, Wei M, Li X, Xiong Q, Xiang J, Zhao S, et al. Impact of positive lymph nodes and RAI therapy on survival in N1b papillary thyroid carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2025 May 22;16:1551075. doi: 10.3389/fendo.2025.1551075.
17. Kang IK, Kim K, Park J, Bae JS, Kim JS. Central lymph node ratio predicts recurrence in patients with n1b papillary thyroid carcinoma. *Cancers (Basel).* 2022 Jul 28;14(15):3677. doi: 10.3390/cancers14153677.
18. Gunnarsdóttir AB, Briem BA, Jónasson L, Tryggvason G. Anaplastic thyroid carcinoma transformation in a lateral neck node metastasis – a case report and a review of the literature. *Acta Oto-Laryngologica Case Reports.* 2018;3(1):43-6. doi: 10.1080/23772484.2018.1506256.
19. Al Ghamdi D, Tallab R. Anaplastic thyroid carcinoma in metastatic lateral cervical neck lymph node. Case report and review of literatures. *Global J Pathol and Lab Med.* 2021 May 17;1(2):1-7. doi: 10.52402/Pathology0201.
20. Liu J, Chu J. Comprehensive treatment of anaplastic thyroid cancer: a case report. *Oncotargets Ther.* 2025 Mar 10;18:325-33. doi: 10.2147/OTT.S504279.
21. Wang L, Liao L, Huang J, Zhang Q, Xiong Y, Tian F, et al. Global, regional, and national epidemiology of thyroid cancer in middle-aged and elderly adults from 1990 to 2021. *Front Med (Lausanne).* 2025 Nov 14;12:1735517. doi: 10.3389/fmed.2025.1735517.
22. Sturniolo G, Zafon C, Moleti M, Castellví J, Vermiglio F, Mesa J. Immunohistochemical expression of estrogen receptor- $\alpha$  and progesterone receptor in patients with papillary thyroid cancer. *Eur Thyroid J.* 2016 Dec;5(4):224-30. doi: 10.1159/000452488.
23. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol.* 2016 Oct;16(10):626-38. doi: 10.1038/nri.2016.90.
24. Landa I, Cabanillas ME. Genomic alterations in thyroid cancer: biological and clinical insights. *Nat Rev Endocrinol.* 2024 Feb;20(2):93-110. doi: 10.1038/s41574-023-00920-6.
25. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ Jr, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2021 Mar;31(3):337-86. doi: 10.1089/thy.2020.0944. Erratum in: *Thyroid.* 2021 Oct;31(10):1606-7. doi: 10.1089/thy.2020.0944.correx.
26. Maniakas A, Dadu R, Busaidy NL, Wang JR, Ferrarotto R, Lu C, et al. Evaluation of overall survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncol.* 2020 Sep 1;6(9):1397-404. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3362.
27. Yin H, Tang Y, Guo Y, Wen S. Immune microenvironment of thyroid cancer. *J Cancer.* 2020 Jun 8;11(16):4884-96. doi: 10.7150/jca.44506.
28. Wu S, Liu Y, Zeng Y, Ruan X, Tao M, Lin W, et al. Prognostic value of EMT-related genes and immune cell infiltration in thyroid carcinoma. *Front Immunol.* 2024 Nov 4;15:1463258. doi: 10.3389/fimmu.2024.1463258.

## Список скорочень

- АК** – анапластична карцинома  
**НДК** – низькодиференційована карцинома  
**ПК** – папілярна карцинома  
**ЩЗ** – щитоподібна залоза  
**АТС** – anaplastic thyroid carcinoma

- PTC** – papillary thyroid carcinoma  
**PDTC** – poorly differentiated thyroid carcinoma

## MALIGNANT THYROID TUMORS OF VARIOUS LEVELS OF DIFFERENTIATION: RISK OF DEATH, MORTALITY AND PROGNOSIS

**B.B. Guda, A.V. Tymkiv**

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

**Abstract.** Among malignant thyroid tumors, papillary carcinoma (PTC) has a relatively favorable prognosis, whereas poorly differentiated (PDTC) and anaplastic carcinoma (ATC) due to their high aggressiveness and rapid progression are responsible for the majority of deaths among patients with thyroid malignancies. Studying these carcinomas as a single biological continuum of differentiation allows for a better understanding of the evolution of the tumor process and improved risk stratification. **The aim** of this study is a comparison of the frequency and significance of clinical characteristics that can serve as potential prognostic factors, as well as an assessment of death risk, mortality rate and survival in patients with PTC, PDTC and ATC of the thyroid gland, taking into account the degree of differentiation of these tumors. **Material and methods.** We retrospectively investigated the influence of gender, tumor size, extent of its metastasis, and invasion on the mortality rate, risk of death, and cumulative survival of patients with PTC, PDTC, and ATC of the thyroid. Statistical analysis included the Kaplan-Meier method, Log-rank test, Student's t-test, and univariate regression analysis. **Results.** A clear gradient in the aggressiveness of thyroid carcinomas, varying in their degree of differentiation, has been established. As this gradient decreases, the average tumor size, the rate of their metastasis to lateral cervical lymph nodes and distant sites, the breadth of invasion (into the tumor capsule, thyroid tissue, and extra-thyroidal structures and tissues) and the patient mortality rate increase significantly, while survival rates decrease. For PTC, the risk of death correlates with many clinical factors, but in PDTC and ATC, some of them lose their independent prognostic value. The worst one-year survival was found for patients with PTCs larger than 8 cm and patients with distant metastases. The one-year survival rate of patients in the NDTC cohort is 76.8%, and proven factors influencing it are large tumor size and extrathyroidal invasion. The survival rate of patients in the cohort with ATC is 13 times lower than that of patients with PTC: only a few patients have a chance of surviving for a year. Invasion into surrounding structures was found to be the most significant predictor of mortality for ATC, exceeding the influence of the presence of distant metastases. **Conclusions.** The progression of thyroid carcinoma dedifferentiation processes from PTC to ATC, accompanied by the accumulation of genetic alterations and the loss of tumor hormonal and immune dependence, eliminates (neutralizes) the influence of gender and reduces the significance of some of the traditional prognostic fac-

tors for differentiated thyroid carcinomas. Their hierarchy has been determined: tumor size is a marker of proliferation, lateral metastasis is a marker of dissemination, and invasiveness is an indicator of maximum malignant potential, which becomes critical in the later stages of tumor evolution.

**Keywords:** thyroid carcinomas (papillary, poorly differentiated, anaplastic), risk of death, survival, mortality, prognostic factors.

**Для цитування:** Гуда ББ, Тимків АВ. Злоякісні пухлини щитоподібної залози різного рівня диференціювання: ризик смерті, летальність і прогноз. *Ендокринологія*. 2026;31(2):183-193. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.183.

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

**Відомості про авторів:** Гуда Богдан Богданович, д-р мед. наук, завідувач відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Тимків Андрій Васильович, науковий співробітник відділу ендокринних орфанних захворювань та ендокринної хірургії, ORCID: 0000-0001-9209-6596.

**Особистий внесок:** Гуда Б.Б. – концепція та дизайн дослідження, аналіз даних літератури, написання статті; Тимків А.В. – збір та аналіз клінічних даних хворих, підготовка й оформлення статті.

**Фінансування:** стаття підготовлена в рамках бюджетного фінансування Національної академії медичних наук України за планом науково-дослідної роботи «Низькодиференційований та анапластичний рак щитоподібної залози: молекулярно-генетичні та клініко-онкологічні аспекти, оптимізація хірургічного лікування та післяопераційного ведення пацієнтів» ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (№ державної реєстрації: 0126U000831).

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

**Стаття:** надійшла до редакції 20.04.2026 р.; перероблена 08.06.2026 р.; прийнята до друку 12.06.2026 р.; надрукована 30.06.2026 р.

**For citation:** Guda BB, Tymkiv AV. Malignant thyroid tumors of various levels of differentiation: risk of death, mortality and prognosis. *Endokrynologia*. 2026;31(2):183-193. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.183.

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

**Information about the authors:** Guda Bogdan Bogdanovych, Dr Sci. (Medicine), Head of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0002-9181-0679; Tymkiv Andriy Vasylovych, Researcher of the Department of Orphan Endocrine Diseases and Endocrine Surgery, ORCID: 0000-0001-9209-6596.

**Personal contribution:** Guda B.B. – research concept and design, literature data analysis, article writing; Tymkiv A.V. – collection and analysis of clinical data of patients, preparation and design of the article.

**Funding:** the article was prepared within the budget funding of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine according to the plan of research work «Low-grade and anaplastic thyroid cancer: molecular genetic and clinical-oncological aspects, optimization of surgical treatment and postoperative management of patients» of the SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine» (№ state registration: 0126U000831).

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

**Article:** received April 20, 2026; revised June 08, 2026; accepted June 12, 2026; published June 30, 2026.

# Візуалізація даних при спостереженні за пацієнтами з високодиференційованими тиреоїдними карциномами

С.В. Гулеватий,  
М.Ю. Болгов,  
І.П. Волинець,  
Т.К. Совенко,  
М.Д. Тронько

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

**Резюме.** Захворюваність на диференційований рак щитоподібної залози (ЩЗ) впродовж останніх десятиліть поступово зростає в усьому світі й Україна не є винятком, особливо після аварії на Чорнобильській АЕС. Наразі ця онкопатологія за темпами росту вже вийшла на перше місце серед всіх злоякісних пухлин. Серед різних типів високодиференційованих карцином ЩЗ (ВДКЩЗ), найпоширенішими є папілярний рак ЩЗ, який зазвичай росте в одній частці залози (майже 70-80% усіх випадків) та фолікулярний рак ЩЗ, що становить приблизно 20-30% випадків. В Україні збільшення ВДКЩЗ відбувається переважно серед жінок віком понад 50 років. **Мета дослідження.** 1. Розробити таку форму візуалізації, на якій (в одному вікні) можна було б побачити всю динаміку виконаних сцинтиграфій, показників тиреотропного гормону (ТТГ), тиреоглобуліну (ТГ) та антитіл до тиреоглобуліну (АТТГ), а також ключових даних ультразвукової діагностики (УЗД). 2. Висвітлити ефективність розробленої процедури візуалізації даних впродовж спостереження за пацієнтами з ВДКЩЗ, що дозволяє легко й швидко отримати наочну картину історії лікування та спостереження за такими пацієнтами. **Матеріал і методи.** У Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з 1996 р. використовують власну медичну інформаційну систему (МІС) TherDer, в якій зберігається вся необхідна інформація (протоколи та висновки УЗД, сцинтиграфії та результати досліджень ТТГ, ТГ і АТТГ) для аналізу даних пацієнтів із ВДКЩЗ. Ефективність отриманих результатів оцінювали за допомогою вимірювання часу, необхідного для аналізу клінічної ситуації в пацієнта з ВДКЩЗ і метастатичною хворобою в легені. Порівнювали час, необхідний для аналізу ситуації до впровадження розробленої форми візуалізації та після. У вибірку включені пацієнти з групи високого ризику рецидиву або персистенції хвороби з метастазами в легені, оскільки вони мають найбільшу інформаційну насиченість даними для аналізу. Час в окремих групах порівнювали за допомогою стандартних статистичних методів параметричного аналізу даних, статистична значущість відмінності груп визначалася також за методикою  $\chi^2$ -квдрат.

**Результати.** У результаті застосування цієї візуалізації зменшується час на перегляд та аналіз даних, що дозволяє лікарю збільшити час спілкування з пацієнтом впродовж обстеження. Крім того, значно знижуються випадки лікарських помилок щодо призначень пацієнту, з огляду на наочне надання всієї інформації в динаміці й відсутності необхідності пам'ятати всі попередні дані, що важливо для комфортної та ефективної роботи лікаря. **Висновки.** Ця візуалізація особливо рекомендується лікарям під час роботи з пацієнтами, які перебувають під тривалим спостереженням і накопили великий масив даних (лабораторних та інструментальних).

**Ключові слова:** високодиференційовані карциноми щитоподібної залози, візуалізація даних, медична інформаційна система TherDer, діагностика та лікування радіоактивним йодом.

Захворюваність на диференційований рак ЩЗ впродовж останніх десятиліть поступово зростає в усьому світі й останні десятиріччя ця онкопатологія за темпами росту даного показника вже вийшла на перше місце серед всіх злоякісних пухлин. Щорічно лише в США діагностують понад 64 000 нових випадків диференційованого раку ЩЗ, поступове збільшення якого в основному пов'язане з покращенням ранньої діагностики. Наразі Україна не є винятком за темпами розвитку цієї патології, збільшення якої відбувається переважно серед жінок віком понад 50 років [1]. Серед різних типів ВДКЩЗ, найпоширенішим є папілярний рак ЩЗ, який зазвичай росте в одній частці ЩЗ (майже 70–80% усіх випадків) і фолікулярний рак ЩЗ, що становить близько 20–30% випадків [2-5].

Залежно від віку, статі та географічної зони мешкання пацієнтів, а також чутливості використаних діагностичних методів, у багатьох клініках ендокринологічного профілю частота виявлення таких карцином наближається до 20–50% від загальної кількості пацієнтів, яких обстежують [1, 6-8]. Проте смертність від ВДКЩЗ надзвичайно рідкісна, але зберігається, й основні причини смерті – це віддалені метастази, особливо через метастази в легені [9, 10]. Але проблема діагностики та лікування цього захворювання залишається актуальною. Основним лікуванням ВДКЩЗ є хірургічне втручання з наступною ад'ювантною терапією радіоактивним йодом [1, 11].

Проблема вибору оптимальної тактики ведення пацієнтів із ВДКЩЗ продовжує залишатися актуальною, особливо для України, коли проблема раку ЩЗ стала актуально-пріоритетною внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС, коли було задокументовано збільшення кількості випадків тиреоїдних карцином серед української популяції [12, 13].

При спостереженні за пацієнтами з ВДКЩЗ однією з важливих клінічних задач є динамічна стратифікація хвороби й, виходячи з цього, визначення подальшої тактики ведення, а саме: необхідність призначення лікувальних або діагностичних активностей радіоактивного йоду, призначення супресивної гормонотерапії левотироксином натрію, проміжні терміни контролю та ін. Враховуючи той факт, що онкологічний діагноз не знімається протягом всього життя пацієнта та потребує довготривалого диспансерного спостереження, навіть якщо досягається стан повної ремісії впродовж комплексного або комбінованого лікування, накопичується великий масив інформації (наповнення великою кількістю лабораторних даних і результатами інструментальних досліджень), який потребує затрат часу для її повноцінного аналізу. Ці обставини й підіймають проблему ефективної візуалізації даних всієї історії хвороби пацієнта.

Для оцінки конкретної ситуації дуже важливо мати чітко представлені всі показники за період спостереження. Першочергове значення має відображення динаміки рівнів тиреоглобуліну та антитіл до ТГ, оцінка результатів скінтиграфії всього тіла з радіоактивним ізотопом  $^{131}\text{I}$  (післятерапевтичної чи діагностичної), та даних ультразвукового контролю. Зазвичай всі необхідні дані для лікаря знаходяться в окремих документах (бланк аналізу, карта стаціонарного/амбулаторного хворого, висновки УЗД). Зрозуміло, що проаналізувати динаміку всіх показників, якщо документів у пацієнта десятки, виявляється зовсім нетривіальним завданням, і забирає дуже багато часу в лікаря, крім того, нерідко приховує ризики щось не запам'ятати або переплутати ті чи інші показники, які потрібно пам'ятати в процесі консультації.

Використання МІС значно полегшує завдання пошуку та перегляду всіх видів даних, у тому

## Діагностика та лікування

числі графічних [14]. Найчастіше МІС передбачає роздільний перегляд різних видів даних (УЗД, результати аналізів і радіоїодтерапії й т.д.), або вся інформація виводиться в порядку послідовності даних. В обох випадках охопити поглядом (осягнути) всі дані частіше всього не представляється можливим.

Використання Picture Archiving and Communication System надає значні можливості для візуалізації даних комп'ютерної томографії та сцинтиграфії, у тому числі динаміку візуальних характеристик і навіть автоматичне визначення тих або інших відхилень [15, 16]. Однак, ці системи, будучи прекрасним інструментом для візуалізації графічної інформації, не ставлять своєю задачею відображення всієї іншої інформації (яка зберігається в системі).

Таким чином, за наявності значної кількості автоматизованих систем і фактичного зберігання більшої частини інформації в електронному вигляді, проблема оцінки поточного стану пацієнта, наскільки нам відомо, на сьогодні не має свого ефективного рішення. Як мінімум лікарю доводиться витратити значну частину часу тільки на відтворення та аналіз усієї попередньої інформації. Так, частіше за все, при використанні автоматизованої системи, цей аналіз полягає в перемиканні різних вікон і додатків, однак це однаково вимагає напруженої уваги та збереження в пам'яті всіх переглянутих раніше даних. А іноді, саме точні тимчасові інтервали та їхнє співвідношення (зростання або зниження рівнів ТГ, наявність/відсутність накопичення радіофармпрепарату та ін.) відіграють ключову роль в оцінці ситуації та, як наслідок, виборі правильної тактики ведення пацієнта.

Все викладене дозволило нам виділити як окрему проблему – задачу візуалізації всіх даних пацієнта з ВДКЩЗ для швидкого та ефективного аналізу всієї історії захворювання пацієнта.

У Державній установі «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» з 1996 року використовують власну медичну інформаційну систему TherDer [17], в якій зберігається вся необхідна інформація для аналізу даних пацієнтів із ВДКЩЗ (протоколи та висновки УЗД і сцинтиграфії, результати досліджень ТТГ, ТГ і АТТГ). Станом на червень 2026 року в базі даних МІС є інформація про понад 400 тис. пацієнтів, з яких понад 18 тис. із діагнозом ВДКЩЗ. У базі даних

зберігається інформація про понад 7 тис. пацієнтів, у яких застосовували терапію радіоактивним йодом із післятерапевтичним скануванням і сцинтиграфією на діагностичних активностях радіофармацевтичних препаратів. На цьому масиві даних було заплановано виконання дослідження з розробки ефективного механізму візуалізації всіх ключових даних для оцінки стану пацієнта з ВДКЩЗ.

**Метою** нашого дослідження було розробити таку форму візуалізації, на якій (в одному вікні) можна було б побачити всю динаміку проведених сцинтиграфій, показників ТТГ, ТГ і АТТГ, а також ключових даних УЗД. Все це, за нашим задумом, повинно розміщуватися на єдиній часовій шкалі та дозволяти бачити в динаміці всі взаємозв'язки даних.

### Матеріал і методи

Ефективність отриманих результатів оцінювали за допомогою вимірювання часу, необхідного для аналізу клінічної ситуації в пацієнта з ВДКЩЗ і метастатичною хворобою в легені. Порівнювали час, необхідний для аналізу ситуації до впровадження розробленої форми візуалізації та після. У вибірку включені пацієнти з групи високого ризику рецидиву або персистенції хвороби з метастазами в легені, оскільки вони мають найбільшу інформаційну насиченість даними для аналізу. Час в окремих групах порівнювали за допомогою стандартних статистичних методів параметричного аналізу даних, статистична значущість відмінності груп визначалася також за методикою хі-квадрат.

Дослідження проводилися відповідно до етичних стандартів Комітету з біоетики Інституту, 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 як об'єкта дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої з 1975 по 2008 рр., і наказу Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських

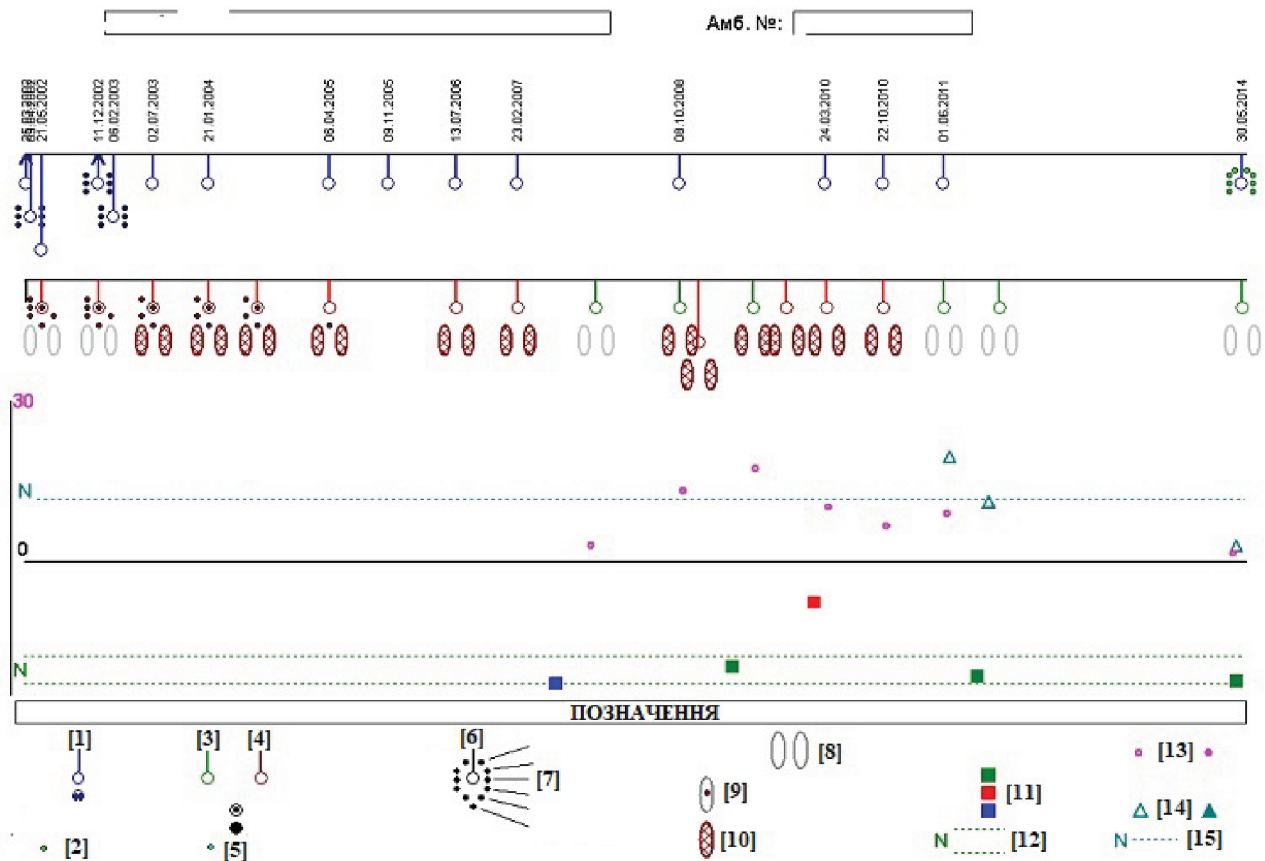
засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісію з питань етики» №66 від 13.02.2006 р. зі змінами за 2006-2008 рр.

### Результати та обговорення

У результаті ефективної візуалізації даних для пацієнтів із ВДКЩЗ була розроблена наступна форма (рис.).

У нижній частині відображено пояснення до умовних позначок, а верхня (основна) частина містить тимчасову шкалу зі схематичними результатами УЗД, сцинтиграфії, результатів ТТГ, ТГ і АТТГ. При цьому позначення резуль-

татів УЗД включають відображення ложа ЩЗ і всіх груп лімфатичних вузлів ший. За наявності в ультразвуковому описі ехографічно підозрілих лімфатичних вузлів, їх відображають іншим кольором (темно-синім) на відміну від лімфовузлів звичайної ехогенності та ехоструктури (яскраво-зелене зображення). Також червоною стрілочкою над УЗД відображають хірургічні втручання на ЩЗ та лімфовузлах ший, синьою стрілочкою – проведення тонкоіголкової аспіраційної пункційної біопсії. Під шкалою з результатами УЗД розміщено ряд з результатами сцинтиграфії. При цьому результати післятерапевтичної сцинтиграфії показані темно-червоним кольором, а діагностичної – темно-зеленим.



**Рисунок.** Форма фіксації результатів візуалізації даних для пацієнтів із ВДКЩЗ.

*Примітка.* [1] – ультразвукове дослідження, [2] – праві та ліві паратрахеальні лімфовузли / запальні лімфовузли, [3] – радіоїоддіагностика, [4] – радіоїодотерапія, [5] – ложа залози / паратрахеально, [6] – справа/зліва, [7] – підщелепні, верхні яремні, середні яремні, нижні яремні, надключичні, медіастинальні, [8] – легені, [9] – осередкове накопичення, [10] – дифузне накопичення, [11] – тиреотропний гормон, [12] – межі норми, [13] – тиреоглобулін, [14] – антитіла до тиреоглобуліну, [15] – норма.

**Figure.** Form for recording data visualization results for patients with WDTC.

*Note.* [1] – ultrasound examination, [2] – right and left paratracheal lymph nodes / inflamed lymph nodes, [3] – radioiodine diagnostics, [4] – radioiodine therapy, [5] – gland bed / paratracheal, [6] – right/left, [7] – submandibular, upper jugular, middle jugular, lower jugular, supraclavicular, mediastinal, [8] – lungs, [9] – focal accumulation, [10] – diffuse accumulation, [11] – thyroid-stimulating hormone, [12] – normal limits, [13] – thyroglobulin, [14] – antibodies to thyroglobulin, [15] – norm.

## Діагностика та лікування

Результат сканування виводиться в схематичному вигляді, де можна бачити накопичення в легенях (вогнищеве або дифузне), накопичення в анатомічній проєкції ложа ЩЗ і в усіх групах лімфовузлів шиї за аналогією з такою схемою для УЗД. Ще нижче розміщено тимчасову стрічку з позначеннями у вигляді різних точок рівня ТТГ, ТГ і АТТГ. Далі відзначимо, що як ТГ, так і АТТГ можуть мати різні межі норм при використанні різних тест-систем. Виходом із ситуації (для коректного відображення з можливістю порівняння) ми бачимо відображення всіх значень у масштабі щодо норми. Тоді з'являється можливість помістити на одному тимчасовому графіку результати як ТГ, так і АТТГ при коректному відображенні їхньої динаміки. Якщо значення виходить за межі можливості відображення, то поруч з точкою прописується точне значення (як для ТГ, так і для АТТГ). У разі, якщо значення є нульовим, його відображають повністю зафарбованою фігурою, на відміну від усіх інших, які мають контур і пусту серединку. ТГ відображається фіолетовим кружальцем, АТТГ – трикутником, ТТГ під ТГ і АТТГ відповідно. Тут також відображаються нижні межі норм, які визначаються в різних тестових системах. Результат відображається у формі квадрата, який має червоний колір, якщо ТТГ вище норми, зелений, якщо ТТГ в межах норми та синій, якщо показник нижче референтних значень.

Ще однією особливістю функціонування нашої процедури відображення є те, що при вході в неї автоматично пропонується тимчасовий інтервал від першого до останнього обстеження. При цьому користувач може змінити як дату початку, так і дату закінчення періоду спостереження. Іноді це виявляється дуже корисним за великої насиченості даних. Так, до прикладу, якщо пацієнт спостерігається і лікується більше ніж 10-15 років і при цьому йому виконані десятки аналізів та УЗД і скінтиграфій, то при відображенні деяких значень складно оцінити взаємозв'язки подій. Сам процес формування такого візуального відображення займає менше секунди на звичайних персональних комп'ютерах.

Результати статистичного аналізу та порівняння двох методів візуалізації наведені в **табл.**

У доступній нам літературі ми не знайшли нічого подібного до того, що ми розробили – процедури відображення клінічної ситуації для пацієнтів із ВДКЩЗ. У використовуваній нами

**Таблиця.** Результати статистичного аналізу та порівняння двох груп.

**Table.** Results of statistical analysis and comparison of two groups.

Показники (рахунок) Indicators (count)	Стандартний метод Standard method (n=36)	Модифікований метод Modified method (n=27)
Мінімальне : максимальне значення Min : Max Value	19,00 : 35,00	14,00 : 21,00
Середнє арифметичне Arithmetic mean	27,94	17,41
Медіана Median	28	17
Мода Moda	28,00 (5); 31,00	17,00 (6)
Дисперсія Dispersion	12,28	4,02
Стандартне відхилення Standard deviation	3,5	2
Стандартна помилка Standard error	0,58	0,39
Коефіцієнт варіації Coefficient of variation	12,50%	11,50%
Асиметрія Asymmetry	0,29	-0,12
Надлишок Excess	-0,35	-1
F-критерій Фішера Fisher's F-test	3,06 (p<0,05)	
t-критерій t-test	13,96 (p<0,001)	

МІС TherDep є можливість переглядати в закладках аналізів усі результати. Також є можливість відсортувати з підтипів або за часом і навіть побудувати графік динаміки одного або кількох аналізів.

Однак, оскільки процедура стандартна для всіх аналізів, у ній використовують шкалу значень першого в кількох списках (якщо аналізів), а в низці випадків цей масштаб не дозволяє начисто відобразити результат другого аналізу на тому ж графіку. Але головне полягає в тому, що аналізи та дослідження в МІС TherDep розміщені на різних закладках. Таким чином, лікар повинен окремо ознайомитися як з результатами аналізів, так і з результатами досліджень.

Коли даних багато (десятки та сотні позицій), то їх не можливо відобразити списком на одному екрані й аж ніяк не можна представити в

одному масштабі значень. Якщо розглянути, наприклад, ситуацію із супроводженням результату УЗД навіть у вигляді картинки (а не тексту), то такі зображення займають незрівнянно більше місця, ніж запропонована нами схема, яка має розмір на екрані менше ніж 1 см за легкого сприйняття результатів (локалізація, група, характеристика лімфовузлів).

Наявні процедури візуалізації, вбудовані в систему однофотонної емісійної комп'ютерної томографії різних типів, принципово дозволяють оцінювати тільки результати сканування [15, 16]. Навіть якщо і є вбудовані можливості перегляду динаміки даних у пацієнта, то це тільки дані сканування (може бути сумісно з комп'ютерною томографією), але ніяк не відображати динаміку гормональних досліджень (ТГ і АТТГ), не кажучи вже про дані УЗД і тонкогілкової аспіраційної пункційної біопсії ЩЗ [14, 18].

Один з основних показників ефективно розробленої процедури візуалізації є час, який лікар витрачає на оцінку клінічної ситуації. Сам факт зручності використання такого механізму візуалізації об'єктивно оцінити досить складно. Можна лише сказати, що всі лікарі, які стали користуватися нашою МІС, залишилися дуже задоволені й тепер використовують її у своїй роботі з пацієнтами. Що ж до конкретних тимчасових показників, то здебільшого, лікар-радіолог витрачає близько 30 хвилин на приймання одного пацієнта, але інколи й цього часу виявляється недостатньо для аналізу всієї інформації, оцінки клінічного статусу пацієнта, формування остаточних рекомендацій та бесіди з пацієнтом. Відповідно час, витрачений на аналіз клінічної ситуації та на обговорення з пацієнтом (формування та пояснення рекомендацій), виявляються різко зміщеними в бік аналізу даних.

Всі проаналізовані консультації, що надавалися лікарями, містили дані пацієнтів із метастазами в легені, які знаходилися на різних етапах лікування (не первинні) та вимагали оцінки всієї історії спостереження і лікування, а також формування обґрунтованих рекомендацій щодо подальшої тактики ведення пацієнта.

Отримані результати порівняння часу, витраченого на консультації в контрольній групі (без використання розробленої процедури) і в основній (з її використанням), показали суттєве зменшення загального часу, яке знадобилося лікарю для здійснення обслуговування пацієнта

в межах приймання. Лікар став менше часу витрачати на вивчення паперових даних (і даних у МІС) і більшу частину консультаційного часу зміг використати спілкуванню з пацієнтом. Необхідно відзначити, що розроблена процедура має функцію друку та дозволяє залишити такий документ пацієнту, що наочно демонструє пацієнту всю динаміку лікування впродовж спостереження, обґрунтовує консультативний висновок та рекомендації.

## Висновки

1. Розроблена процедура візуалізації дозволяє легко й швидко отримати наочну картину історії лікування та спостереження за пацієнтом із високодиференційованою карциномою щитоподібної залози.

2. Зменшується час на перегляд та аналіз даних, що дозволяє лікарю збільшити час спілкування з пацієнтом у межах приймання.

3. Значно знижує випадки лікарських помилок у плані призначень пацієнту, з огляду на наочне представлення всієї інформації в динаміці та відсутності необхідності пам'ятати всі попередні дані, що важливо для комфортної й ефективної роботи лікаря.

4. Особливо рекомендована процедура візуалізації лікарям впродовж роботи з пацієнтами, які спостерігаються тривалий час і накопичили великий масив даних (лабораторних та інструментальних) протягом спостереження та лікування.

## Список використаної літератури

1. Adilbay D, Yuan A, Romesser PB, Wong RJ, Shah JP, Shaha AR, et al. Well-differentiated thyroid cancer: Who should get postoperative radiation? *Ann Surg Oncol.* 2022 Sep;29(9):5582-90. doi: 10.1245/s10434-022-11898-2.
2. Nabhan F, Dedhia PH, Ringel MD. Thyroid cancer, recent advances in diagnosis and therapy. *Int J Cancer.* 2021 Sep 1;149(5):984-92. doi: 10.1002/ijc.33690.
3. Asa SL. The current histologic classification of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):1-22. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.001.
4. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. (eds). SEER cancer statistics review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/), based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
5. Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droessler J, Silberstein PT. Epidemiology of thyroid cancer: A review of the national cancer database, 2000-2013. *Review. Cureus.* Feb 2019;11(2):11. UNSP e4127. doi:10.7759/cureus.4127
6. Crippa F, Alessi A, Gerali A, Bombardieri E. FDG-PET in thyroid cancer. *Tumori.* 2003 Sep-Oct;89(5):540-3. doi: 10.1177/030089160308900517. Erratum in: *Tumori.* 2004 May-Jun; 90(3):366.

## Діагностика та лікування

7. Sakulpisuti C, Charoenphun P, Chamroonrat W. Positron emission tomography radiopharmaceuticals in differentiated thyroid cancer. *Molecules*. 2022 Aug 3;27(15):4936. doi: 10.3390/molecules27154936.
8. Ullmann TM, Papaleontiou M, Sosa JA. Current controversies in low-risk differentiated thyroid cancer: Reducing overtreatment in an era of overdiagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023 Jan 17;108(2):271-80. doi: 10.1210/clinem/dgac646.
9. Park H, Park J, Park SY, Kim TH, Kim SW, Chung JH. Clinical course from diagnosis to death in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Cancers (Basel)*. 2020 Aug 18;12(8):2323. doi: 10.3390/cancers12082323.
10. Prabhu M, Shakya S, Ballal S, Ahmed Shamim S, Bal C. RET gene mutation analysis and long-term clinical outcomes of medullary thyroid cancer patients. *Nucl Med Commun*. 2020 Nov;41(11):1136-42. doi: 10.1097/MNM.0000000000001264.
11. Yu NY, Khurana A, Ma DJ, Neben-Wittich MA, Golafshar MA, McGee LA, et al. Initial experience with proton beam therapy for differentiated thyroid cancer. *Int J Part Ther*. 2021 Jun 25;8(1):311-8. doi: 10.14338/IJPT-D-20-00053.
12. Tronko M, Bogdanova T, Saenko V, Thomas GA, Likhtarov I, Yamashita S. (eds). *Thyroid cancer in Ukraine after Chernobyl: dosimetry, epidemiology, pathology, molecular biology*. IN-TEX, Nagasaki, Japan, 2014. 176 p.
13. Tronko M, Bogdanova T, Voskobonyk L, Zurnadzy L, Shpak V, Gulak L. Radiation induced thyroid cancer: fundamental and applied aspects. *Exp Oncol*. 2010 Sep;32(3):200-4.
14. Ancker JS, Senathirajah Y, Kukafka R, Starren JB. Design features of graphs in health risk communication: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc*. 2006 Nov-Dec;13(6):608-18. doi: 10.1197/jamia.M2115.
15. Dzemyda G, Kurasova O, Zilinskas J. *Multidimensional data visualization: Methods and applications*. Springer, New York. 2013. doi: 10.1007/978-1-4419-0236-8.
16. Ward OM, Grinstein G, Keim D. *Interactive data visualization foundations, techniques, and applications, Second Edition*. Published March 31, 2021 by A K Peters/CRC Press. 578 p.
17. Болгов МЮ. Автоматизація медичних установ (Навчальний посібник). Київ: Купріянова. 2006. 464 с. (Bolhov MJ. Automation of medical institutions (Educational manual). Kyiv: Kupriyanova. 2006. 464 p.).
18. Zheng K, Haftel HM, Hirschl RB, O'Reilly M, Hanauer DA. Quantifying the impact of health IT implementations on clinical workflow: a new methodological perspective. *J Am Med Inform Assoc*. 2010 Jul-Aug;17(4):454-61. doi: 10.1136/jamia.2010.004440. Erratum in: *J Am Med Inform Assoc*. 2010 Sep-Oct;17(5):612.

## Список скорочень

**АТТГ** – антитіла до тиреоглобуліну

**ВДКЩЗ** – високодиференційована карцинома щитоподібної залози

**МІС** – медична інформаційна система

**ТГ** – тиреоглобулін

**ТТГ** – тиреотропний гормон

**УЗД** – ультразвукова діагностика

**ЩЗ** – щитоподібна залоза

## DATA VISUALIZATION IN MONITORING PATIENTS WITH WELL DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMAS

S.V. Hulevatyy, M.Yu. Bolgov, I.P. Volynets, T.K. Sovenko, M.D. Tronko

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

**Abstract.** The incidence of differentiated thyroid cancer has been gradually increasing worldwide over the past decades, and Ukraine is no exception, especially after the Chernobyl accident. Currently, this oncopathology has already become the fastest growing malignancy. Among the various types of well differentiated thyroid carcinomas (WDTC), the most common are papillary thyroid cancer, which typically grows in one lobe of the gland (almost 70-80% of all cases) and follicular thyroid cancer, which accounts for approximately 20-30% of cases. In Ukraine, the increase in WDTC occurs mainly among women in the age of over 50 years. 2. To highlight the effectiveness of the developed data visualization procedure during the observation of patients with thyroid dysfunction, allowing for a quick and easy visualization of the treatment and observation history of these patients. **Purpose of the study.** 1. To develop a visualization form that would allow (in a single window) the entire dynamics of performed scintigraphy, TG, ATTH and TSH values, as well as key ultrasound data to be viewed. 2. To highlight the effectiveness of the developed data visualization procedure during the observation of patients with (WDTC, allowing for a quick and easy visualization of the treatment and observation history of these patients. **Material and methods.** Since 1996, the V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine has been using its own medical information system (MIS), TherDep, which stores all the necessary information (ultrasound and scintigraphy protocols and findings, and the results of TSH, TG, and ATTG tests) for analyzing data on patients with WDTC. The effectiveness of the results obtained was assessed by measuring the time required to analyze the clinical situation in a patient with WDTC and metastatic disease in the lungs. The time required to analyze the situation before and after the implementation of the developed visualization form was compared. The sample included patients from a high-risk group group for recurrence or persistence of the disease with lung metastases, since they have the greatest information saturation of data for analysis. Time in individual groups was compared using standard statistical methods of parametric data analysis, and the statistical significance of the difference between groups was also determined using the chi-square method. **Results.** Using this visualization reduces the time spent reviewing and analyzing data, allowing the physician to spend more time interacting with the patient during the appointment. Furthermore, the incidence of medical errors regarding the patient's prescriptions is significantly reduced, given the clear presentation of all information dynamically and the absence of the need to remember all previous data, which is important for the physician's comfortable and effective work. **Conclusions.** This visualization is especially recommended for physicians working with patients under long-term observation and who have accumulated a large amount of data (laboratory and instrumental).

**Keywords:** well differentiated thyroid carcinomas, data visualization, TherDep medical information system, diagnostics and treatment with radioactive iodine.

**Для цитування:** Гулеватий СВ, Болгов МЮ, Волинець ІП, Совенко ТК, Тронько МД. Візуалізація даних при спостереженні за пацієнтами з високодиференційованими тиреоїдними карциномами. *Ендокринологія*. 2026;31(2):194-201. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.194.

**Адреса для листування:** Гулеватий Сергій Васильович, iem.gulevatii@gmail.com; ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна.

**Відомості про авторів:** Гулеватий Сергій Васильович – завідувач відділення радіології, ORCID: 0000-0002-2382-2950; Болгов Михайло Юрійович, д-р мед. наук, проф., керівник відділу хірургії ендокринних залоз, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Волинець Ірина Петрівна, лікарка з радіаційної онкології відділення радіології, ORCID: 0000-0003-0072-9099; Совенко Тетяна Костянтинівна, лікарка з ядерної медицини відділення радіології, ORCID: 0009-0006-0386-5132; Тронько Микола Дмитрович, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувач відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології, в.о. директора Інституту, ORCID: 0000-0001-7421-098.

**Особистий внесок:** Гулеватий С.В. – розробка концепції статті, переклад реферату; Болгов М.Ю. – аналіз літературних джерел, написання тексту, підготовка до друку; Волинець І.П., Совенко Т.К. – обстеження пацієнтів; Тронько М.Д. – консультація та редагування статті, підготовка до друку.

**Фінансування:** власні кошти авторів.

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

**Стаття:** надійшла до редакції 02.06.2026 р.; перероблена 08.06.2026 р.; прийнята до друку 12.06.2026 р.; надрукована 30.06.2026 р.

**For citation:** Hulevatyy SV, Bolgov MYu, Volynets IP, Sovenko TK, Tronko MD. Data visualization in monitoring patients with well differentiated thyroid carcinomas. *Endokrynologia*. 2026;31(2):194-201. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.194.

**Correspondence address:** Hulevatyy Serhiy Vasylovych, iem.gulevatii@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:** Hulevatyy Serhiy Vasyliovych – Head of the Department of Radiology, ORCID: 0000-0002-2382-2950; Bolgov Mykhailo Yuriyovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Endocrine Surgery Department, ORCID: 0000-0002-9011-9982; Volynets Iryna Petrivna – Doctor of Radiation Oncology, Department of Radiology, ORCID: 0000-0003-0072-9099; Sovenko Tetyana Kostyantynivna – Doctor of Nuclear Medicine, ORCID: 0009-0006-0386-5132; Tronko Mykola Dmytrovych, Dr. Sci. (Medicine), Prof., Corresponding member of National Academy of Sciences of Ukraine, Acad. of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Acting Director of the Institute, ORCID: 0000-0001-7421-098.

**Personal contributions:** Gulevatyy S.V. – development of the concept of the article, translation of the abstract; Bolgov M.Yu. – analysis of literary sources, text writing, preparation for printing; Volynets I.P., Sovenko T.K. – patient examination; Tronko M.D. – consultation and editing of the article, preparation for printing.

**Funding:** authors' own funds.

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

**Article:** received June 02, 2026; revised June 08, 2026; accepted June 12, 2026; published June 30, 2026.

# Бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія» за 30 років

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

**Резюме.** Бібліометричний аналіз бібліографічних характеристик публікацій у науковому періодичному виданні дозволяє виявити тенденції та закономірності, а також дати їм якісну оцінку. **Мета** – провести бібліометричний аналіз наукових публікацій у науково-практичному медичному журналі «Ендокринологія» (далі – Журнал) (ISSN 1680-1466 (друкований) і 2524-0439 (електронний), засновник – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (далі – Інститут)). **Матеріал і методи.** Об'єктом дослідження стали всі номери Журналу за 1996–2025 роки, а предметом дослідження – заголовки рубрик і наукових публікацій, а також (вибірково) наукові публікації або реферати до них. Методи дослідження – відбір, бібліографічна характеристика, групування та системний контент-аналіз наукових публікацій у Журналі. **Результати.** У Журналі опубліковано 1116 наукових праць: оригінальних статей, оглядів, лекцій, коротких повідомлень тощо. Найбільша кількість публікацій припадає на 2012 (54 записи) та 2013 (50 записів) роки. Переважну частину публікацій становлять оригінальні статті (62,5% від загальної кількості). Співвідношення між публікаціями за експериментальними та клінічними напрямками становить 1:6. Найбільшу кількість публікацій за клінічною тематикою присвячено цукровому діабету (44,4% від загальної кількості) та патології щитоподібної залози (26,4%); 40,1% із них – безпосередньо методам лікування. Співвідношення між публікаціями з питань діагностики та лікування становить майже 1:2. У цілому безпосередньо питання діагностики винесено в заголовки 24,9% публікацій, а питання лікування – 47,5%. Найбільшу кількість публікацій за експериментальною тематикою присвячено наднирковим (23,8% від загальної кількості), щитоподібній (23,2%) і підшлунковій (21,5%) залозам. У 314 публікаціях (28,2% від загальної кількості) зазначено по 1 автору, у 215 публікаціях (19,3%) – по 2, у 189 публікаціях (16,9%) – по 3, у 158 публікаціях (14,2%) – по 4, у 92 публікаціях (8,2%) – по 5 і в 147 публікаціях (13,2%) – по 6 і більше. Авторами 553 публікацій зазначено співробітників 179 інших установ або організацій, 18 з яких мали понад 10 публікацій. Співробітники Інституту були авторами 710 публікацій; 38 із них були авторами в 10 і більше публікаціях. З 2022 року Журнал індексується в наукометричній реферативній базі даних наукових цитувань Scopus видавничої корпорації Elsevier. Наказом Міністерства освіти і науки України від 20.12.2023 року № 1543 Журнал включено до категорії «А» Переліку наукових фахових видань України за медичними (222) і біологічними (091) спеціальностями. Представлені дані б спеціалізованих наукових видань ендокринологічного профілю, які видаються в

Україні, а також наукометричні показники 4 з них, які індексуються в базі даних Scopus. **Висновки.** Журнал підтримує стабільну публікаційну активність протягом 30 років і займає одне з провідних місць серед спеціалізованих наукових видань ендокринологічного профілю, які видаються в Україні. Нормалізований показник цитування наукометричної реферативної бази даних наукових цитувань Scopus свідчить про високий поточний потенціал Журналу.

**Ключові слова:** журнал «Ендокринологія», наукові публікації, бібліометричний аналіз.

Державну установу «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» було створено згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 1244 від 12.12.1964 року (наказ Міністерства охорони здоров'я України № 40 від 18.01.1965 року). Наразі Інститут є науковим, консультативним і лікувальним закладом, що надає допомогу дорослим і дітям із захворюваннями щитоподібної залози, цукровим діабетом та іншою ендокринною патологією. Інститут є провідною в Україні науково-дослідною базою для підготовки аспірантів, клінічних ординаторів, захисту докторських і кандидатських дисертацій з фаху «ендокринологія», підготовки фахівців на курсах стажування та інформації, виконує широке коло фундаментальних і прикладних науково-дослідних робіт.

Також Інститут є засновником науково-практичного медичного журналу «Ендокринологія», який функціонує з квітня 1996 року (свідоцтво про державну реєстрацію КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008 року) та внесений до Переліку наукових фахових видань України: медичні науки, спеціальність 222 (наказ Міністерства освіти і науки України «Про затвердження рішень Атестаційної колегії Міністерства» від 02.07.2020 року № 886) і біологічні науки, спеціальність 91 (наказ Міністерства освіти і науки України «Про затвердження рішень Атестаційної колегії Міністерства» від 24.09.2020 року № 1188) [1, 2].

З 2022 року Журнал індексується в наукометричній реферативній базі даних наукових цитувань Scopus видавничої корпорації Elsevier [3]. Наказом Міністерства освіти і науки України від 20.12.2023 року № 1543 Журнал включено до категорії «А» Переліку наукових фахових видань України за медичними (222) і біологічними (091) спеціальностями [4].

У Журналі публікуються оригінальні статті, огляди, лекції, короткі повідомлення та інші матеріали з фундаментальних і прикладних проблем ендокринології. Кожна стаття або по-

відомлення супроводжуються анотацією українською та англійською мовами. Повну версію Журналу можна переглянути на офіційному сайті Журналу, поточну – на офіційному сайті Інституту [5, 6].

Журнал також індексується в офіційному агентстві реєстрації цифрових ідентифікаторів об'єктів «Crossref» і реферативній базі даних «Україніка наукова» Національної бібліотеки України імені В.І. Вернадського [7, 8]. Журнал внесено до реєстру Міжнародного центру періодичних видань (Париж, Франція) під числовими кодами міжнародної ідентифікації ISSN 1680-1466 (друкований) і 2524-0439 (електронний) [9].

Тематичні напрямки Журналу: експериментальні та клінічні проблеми ендокринології та обміну речовин (діабетологія, тиреоїдологія, патогенез, профілактика, діагностика, терапевтичне та хірургічне лікування, епідеміологія ендокринних захворювань та їх ускладнення, статева патологія, гінекологія тощо). Періодичність виходу номерів Журналу – 4 рази на рік; об'єм – до 12 звичайних друкованих аркушів та 24 опублікованих сторінок; наклад – 4000 примірників.

Членами редакційної колегії Журналу є Тронько М.Д., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України (головний редактор, Київ), Ковзун О.І., д-рка біол. наук, проф., чл.-кор. НАМН України (заступник головного редактора з експериментальної ендокринології, Київ), Орленко В.Л., д-рка мед. наук, старш. наук. співроб. (заступник головного редактора з клінічної ендокринології, Київ), Соколова Л.К., д-рка мед. наук, старш. наук. співроб. (заступник головного редактора з клінічної ендокринології, Київ), Пастер І.П., канд. мед. наук, старш. наук. співроб. (відповідальний редактор, Київ), Богданова Т.І., д-рка біол. наук, проф., (Київ), Болгов М.Ю., д-р мед. наук, старш. наук. співроб. (Київ), Большова О.В., д-рка мед. наук, проф. (Київ), Власенко М.В., д-рка мед. наук, проф. (Вінниця), Гуда Б.Б., д-р мед. наук (Київ), Зі-

## Актуальна інформація

нич О.В., д-рка мед. наук, старш. наук. співроб. (Київ), Караченцев Ю.І., д-р мед. наук, проф. (Харків), Кравченко В.І., д-р мед. наук, проф. (Київ), Лучицький Є.В., д-р мед. наук, проф. (Київ), Місюра К.В., д-рка мед. наук, проф. (Харків), Попова В.В., д-рка мед. наук, старш. наук. співроб. (Київ), Пушкарьов В.М., д-р біол. наук, старш. наук. співроб. (Київ), Резніков О.Г., д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України (Київ), Скрипник Н.В., д-рка мед. наук, проф. (Івано-Франківськ), Спринчук Н.А., д-рка мед. наук, старш. наук. співроб. (Київ), Товкай О.А., д-р мед. наук, проф. (Київ), Урбанович А.М., д-рка мед. наук, проф. (Львів), Халангот М.Д., д-р мед. наук, проф. (Київ), Dagogo-Jack S., проф. медицини, проф. фізіології (Сполучені Штати Америки), і Yamashita S., д-р мед. наук, проф. (Японія).

У 2025 році виповнилося 30 років видання Журналу, що робить цілком слушним проведення бібліометричного аналізу наукових публікацій у Журналі за весь період. У 2018 і 2020 роках нами вже були опубліковані результати бібліометричного аналізу наукових публікацій у Журналі за відповідні періоди [10, 11]. Теперішня публікація пов'язана з підведенням підсумків за результатами видання Журналу протягом 30 років.

**Мета дослідження** – бібліометричний аналіз наукових публікацій у Журналі за період з 1996 по 2025 роки.

### Методи

Метод дослідження – відбір, бібліографічна характеристика, групування та системний контент-аналіз наукових публікацій у Журналі. Контент-аналіз, або кількісний аналіз документів полягає в переведенні масової текстової інформації в кількісні показники.

Об'єктом дослідження стали всі номери Журналу за 1996-2025 роки, а предметом дослідження – заголовки рубрик і наукових публікацій, а також (вибірково) наукові публікації або реферати до них.

До аналізу включено основні рубрики Журналу «Оригінальні дослідження», «Короткі повідомлення», «Огляди» і «Лекції», а також допоміжні рубрики «Перспективи ендокринології», «Фундаментальні дослідження», «Прикладні дослідження», «Актуальна інформація», «Ви-

падки з практики», «Дискусії», «Діагностика та лікування», «Наукові гіпотези», «Для практичного лікаря», «З фахових видань», «Замітки з практики», «Інформаційні матеріали», «Інформація про наукові зібрання», «Історія ендокринології», «Клінічні спостереження», «Клінічні випадки», «Новини світової ендокринології», «Освітній досвід», «Лікарю-практику», «Проблеми викладання ендокринології та «Суміжні фахівці – ендокринологам»; усі допоміжні рубрики об'єднано в групу «Інші публікації».

З аналізу виключено інші допоміжні рубрики, зокрема «Новини», «Рецензії», «Хроніка», «Ювілеї» тощо, які не містили достатньої наукової інформації.

Статистичну обробку результатів здійснювали за стандартними методами варіаційної статистики. Показники наведено як середнє арифметичне та статистична похибка середнього арифметичного ( $M \pm m$ ) і медіана ( $Me$ ).

### Результати та обговорення

За 30 років видання Журналу в ньому розміщено 1116 наукових публікацій. Аналіз розподілу публікацій за роками показав, що в період 1996-2000 роки їх кількість не перевищувала 38 одиниць на рік ( $M \pm m = 33,2 \pm 1,8$ ;  $Me = 34,0$ ;  $n = 5$ ), у період 2001-2005 роки цей показник коливався від 30 до 41 одиниці на рік ( $35,4 \pm 2,3$ ;  $38,0$ ;  $5$ ), у період 2006-2010 роки – від 24 до 38 одиниць на рік ( $31,8 \pm 2,3$ ;  $32,0$ ;  $5$ ), у період 2011-2015 роки – від 26 до 54 одиниць на рік ( $42,4 \pm 5,2$ ;  $47,0$ ;  $5$ ), у період 2016-2020 роки – від 38 до 47 одиниць на рік ( $44,2 \pm 1,6$ ;  $45,0$ ;  $5$ ) і в період 2021-2025 роки – від 30 до 43 одиниць на рік ( $36,0 \pm 2,3$ ;  $35,0$ ;  $5$ ) (**рис. 1**). Початкове зростання кількості публікацій пояснюється збільшенням вдвічі кількості номерів на рік (4 замість 2) з 2012 року, однак воно було частково нівельоване відмовою від публікації коротких повідомлень.

За аналізований період публікації в Журналі були представлені оригінальними статтями, оглядами та лекціями, короткими повідомленнями, а також іншими науковими працями. Співвідношення різних видів публікацій змінювалося з часом (**табл. 1**). Так, частка оригінальних статей спочатку зросла від 59,6% у період із 1996 по 2000 рік до 75,5% у період із 2006 по 2010 рік, після чого почала суттєво знижуватися до 47,5% у період із 2021 по 2025 рік. Серед

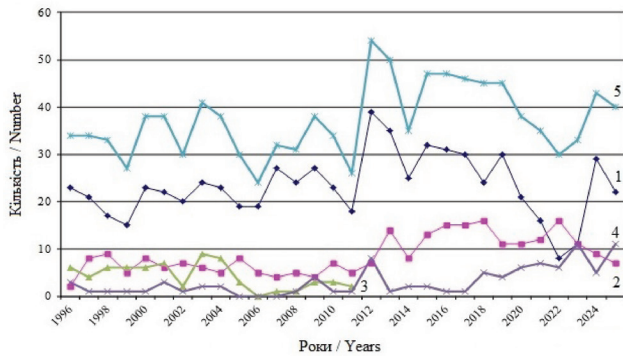


Рис. 1. Розподіл публікацій за роками.

Примітка. 1 – статті, 2 – огляди, 3 – повідомлення, 4 – інше, 5 – разом.

Figure 1. Distribution of publications by years.

Note. 1 – articles, 2 – reviews, 3 – communications, 4 – other, 5 – total.

оригінальних статей постійно зростає частка публікацій із клінічної тематики: якщо в період із 1996 по 2000 рік вона становила 62,6%, то в період

од із 2021 до 2025 року збільшилася до 87,2%. За період аналізу відповідні показники зросли для оглядів/лекцій (з 19,3% до 30,4%) і для інших наукових праць (з 4,2% до 22,1%, в основному внаслідок відкриття додаткових рубрик в останній період). Щодо коротких повідомлень, то їх частка постійно знижувалася, а з 2012 року публікацію було призупинено.

За результатами кількісного аналізу з'ясовано, що майже половина всіх публікацій у Журналі за клінічними напрямками (394 одиниці, 44,4% від загальної кількості) стосується проблем цукрового діабету (насамперед 2-го типу) і понад третина з них (141 одиниця, 35,8%) – безпосередньо методів лікування (табл. 2). На другому місці за кількістю (235 одиниць, 26,4% від загальної кількості) – публікації з проблем захворювань щитоподібної залози з майже рівномірним розподілом на злоякісну та доброякісну патологію. Що стосується патології росту, обміну

Таблиця 1. Розподіл публікацій за видами

Table 1. Distribution of publications by types

NN	Види публікацій Type of publications	Періоди публікацій Publication periods					Разом Total	
		1996-2000	2001-2005	2006-2010	2011-2015	2016-2020		2021-2025
1	Оригінальні статті, у тому числі: Original papers, including:	99	108	120	149	136	86	698
		59,6%	61,0%	75,5%	70,3%	61,5%	47,8%	62,6%
1.1	експериментальні experimental	37	29	38	24	22	11	161
1.2	клінічні clinical	62	79	82	125	114	75	537
2	Огляди і лекції Reviews and lectures	32	32	25	47	68	55	259
		19,3%	18,1%	15,7%	22,2%	30,8%	30,5%	23,2%
3	Короткі повідомлення, у тому числі: Short communications, including:	28	29	8	2	0	0	67
		16,9%	16,4%	5,0%	0,9%	0,0%	0,0%	6,0%
3.1	експериментальні experimental	10	6	5	1	0	0	22
3.2	клінічні clinical	19	23	3	1	0	0	46
4	Інше Other	7	8	6	14	17	40	92
		4,2%	4,5%	3,8%	6,6%	7,7%	21,7%	8,2%
5	Разом Total	166	177	159	212	221	181	1116
		100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Примітка. Відсотки вказано від загальної кількості публікацій за кожний період і за весь час.

Note. The percentage is indicated from the total number of publications for each period and for all time.

## Актуальна інформація

речовин, надниркових і статевих залоз, то загальна кількість публікацій становила 84 одиниці (9,4% від загальної кількості), а основна увага приділялася питанням лікування. У цілому безпосередньо питання діагностики винесено в заголовки 24,9% публікацій, а питання лікування – 47,5%.

Серед публікацій за експериментальними напрямками однакові частки (майже по чверті від загальної кількості) становлять публікації з результатами досліджень, які стосуються щитоподібної, підшлункової та надниркових залоз (табл. 3).

У 314 публікаціях (28,2% від загальної кількості) зазначено по 1 автору, у 215 публікаціях

(19,3%) – по 2, у 189 публікаціях (16,9%) – по 3, у 158 публікаціях (14,2%) – по 4, у 92 публікаціях (8,2%) – по 5 і в 147 публікаціях (13,2%) – по 6 і більше. Тобто, майже половину публікацій (47,5% від загальної кількості) написано одним або двома авторами. Середня кількість авторів у рукописі становила 3,1.

Крім співробітників Інституту, авторами або співавторами 553 публікацій зазначено співробітників 179 інших установ або організацій, 18 з яких мали 10 і більше публікацій у Журнали «табл. 4»). Менше публікацій подано співробітниками Дніпровського державного медичного університету МОЗ України» (9 публікацій), ДУ

**Таблиця 2.** Розподіл публікацій за клінічними напрямками

**Table 2.** Distribution of publications by clinical directions

NN	Об'єкти публікацій Objects of publications	Кількість публікацій Number of publications	У тому числі Including	
			діагностика diagnosis	лікування treatment
1	Цукровий діабет, у тому числі: Diabetes mellitus, including:	394	46	141
		44,4%	11,7%	35,8%
1.1	1-го типу type 1	91	8	37
			8,8%	40,7%
1.2	2-го типу type 2	159	13	50
			8,2%	31,4%
2	Патологія щитоподібної залози, у тому числі: Thyroid pathology, including	235	58	81
		26,4%	24,7%	34,5%
2.1	злаякісна malignant	100	28	36
			28,0%	36,0%
2.2	доброякісна benign	93	19	32
			20,4%	34,4%
3	Патологія надниркових залоз Adrenal pathology	28	6	9
		3,1%	21,4%	32,1%
4	Патологія статевих залоз Gonadal pathology	27	3	8
		3,0%	11,1%	29,6%
5	Патологія росту Disorders of growth	19	6	5
		2,1%	31,6%	26,3%
6	Патологія обміну речовин Pathology of metabolism	10	1	4
		1,1%	10,0%	40,0%
7	Інша патологія Other pathology	77	28	17
		8,7%	36,4%	22,1%
8	Інше Other	100	6	3
		11,2%	6,0%	3,0%
9	Разом Total	890	222	423
		100,0%	24,9%	47,5%

*Примітка.* У колонці «Кількість публікацій» відсотки вказано від загальної кількості публікацій, у колонках «діагностика» та «лікування» - від кількості публікацій із певної патології.

*Note.* In the column «Number of publications» the percentage is indicated from the total number of publications, in the columns «diagnosis» and «treatment» - from the number of publications from a particular pathology.

**Таблиця 3.** Розподіл публікацій за експериментальними напрямками**Table 3.** Distribution of publications by experimental directions

NN	Об'єкти публікацій Objects of publications	Оригінальні статті Original articles	Короткі повідомлення Short communications	Загальна кількість Total number
1	Щитоподібна залоза The thyroid gland	36 22,6%	6 27,4%	42 23,2%
2	Прищитоподібні залози The parathyroid glands	4 2,6%	0 0,0%	4 2,2%
3	Підшлункова залоза The pancreas	36 22,6%	3 13,6%	39 21,5%
4	Надниркові залози The adrenal glands	36 22,6%	7 31,8%	43 23,8%
5	Статеві залози The gonads	20 12,6%	3 13,6%	23 12,7%
6	Інше Other	27 17,0%	3 13,6%	30 16,6%
7	Разом Total	159 100,0%	22 100,0%	181 100,0%

Примітка. Відсотки вказано від загальної кількості кожного виду публікацій.

Note. The percentage is indicated from the total number of each type of publication.

**Таблиця 4.** Активність Інституту та інших установ за публікаціями в Журналі**Table 4.** Activity of Institute and other institution by publications in Journal

NN	Установи Institutions	Загальна кількість Total number	у тому числі, самостійних including independent ones
1	Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України O.O. Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	67	41
2	ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України» SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine»	60	41
3	Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика P.L. Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine	35	17
4	Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	27	25
5	ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» SI «D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of the National Academy of Medical Science of Ukraine»	24	14
6	Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine	21	9
7	Харківський національний медичний університет МОЗ України Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	17	14
8	Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine	17	11
9	Донецький національний медичний університет МОЗ України Donetsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	16	13
10	Буковинський державний медичний університет МОЗ України Bukovinian State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	16	8

## Актуальна інформація

## Продовження таблиці 4

NN	Установи Institutions	Загальна кількість Total number	у тому числі, самостійних including independent ones
11	ДУ «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології НАМН України» SI «National Research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology of the National Academy of Medical Science of Ukraine»	16	2
12	Івано-Франківський національний медичний університет МОЗ України Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	15	9
13	Інституту фізіології імені О.О. Богомольця НАН України O.O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Science of Ukraine	15	8
14	ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України» SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Science of Ukraine»	14	10
15	Інститут біохімії імені О.В. Палладіна НАН України O.V. Palladin Institute of Biochemistry of the National Academy of Science of Ukraine	13	2
16	ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» SI «All-Ukrainian Center for Motherhood and Childhood of the National Academy of Medical Science of Ukraine»	12	5
17	Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України M.I. Pirogov Vinnytsya National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	11	5
18	Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України I.Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine	10	5
	Всього Total	406	239
	ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка НАМН України» SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science of Ukraine»	710	562

Примітка. ДУ – державна установа.

Note. SI – state institution.

«Національний інститут раку НАМН України» (7 публікацій), Вінницького обласного клінічного високоспеціалізованого ендокринологічного центру МОЗ України, ДУ «Інститут нейрохірургії ім. О.П. Ромоданова НАМН України», Київським міським центром ендокринної хірургії (по 6 публікацій), Інститутом молекулярної біології та генетики НАН України, Київським міським клінічним ендокринологічним центром, Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Одеським національним медичним університетом МОЗ України та ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені М.Д. Стражеска НАМН України» (по 5 публікацій). Ще 11 установ або організацій мають по 4 публікації, 10 – по 3, 28 – по 2 і 102 –

по 1. (Сума публікацій всіх установ перевищує загальну кількість публікацій в Журналі внаслідок співавторства).

Слід відзначити, що авторами цих публікацій були також співробітники 29 зарубіжних установ, зокрема National Cancer Institute (Rockville, MD, USA), National Institute for Public Health and the Environment (Bilthoven, Netherlands) (по 3 публікації); Columbia University (New York, NY, USA), Atomic Bomb Diseases Institute of Nagasaki University (Nagasaki, Japan), Federal University of São Paulo (São Paulo, Brazil), Philipps University (Marburg, Germany), University of North Carolina at Charlotte (North Carolina, Charlotte, USA), Регіональний діагностичний центр (Алмати, Республіка Казахстан) (по 2 публікації); Bath University (Bath, UK), National Hospital

Organization Nagasaki Medical Center (Nagasaki, Japan), European Centre for Ecology and Health Protection, World Health Organization (Rome, Italy), Nowy Dwor Mazowiecki Medical Center (Nowy Dwor Mazowiecki, Poland), European Centre for Environmental Health, World Health Organization (Copenhagen, Denmark), Hoechst A.G. (Frankfurt-on-Main, Germany), Institute of Parasitology and Biomedicine (Granada, Spain), Johannes Gutenberg University (Mainz, Germany), Karolinska University Hospital (Huddinge, Stockholm, Sweden), Oakland University (Rochester, MI, USA), Romanian Telemedicine Center (Bucharest, Romania), State University of Medicine and Pharmacy «Nicolae Testemitanu» (Chisinau, Republic Moldova), Tehran University of Medical Sciences (Tehran, Iran), University of Georgia (Athens, Georgia, USA), University School of Medical Sciences (Poznan, Poland), SK-Teledmed GmbH (Austria), Інститут вуха, горла,

носа, Центр щитоподібної залози, «Проект Чорнобиль» (Нью-Йорк, США), Інститут діабета університету Улм (Улм, Німеччина), Державний університет медицини та фармації ім. Н. Тестемицану (Кишинів, Молдова), НДІ клінічної медицини ім. М.А. Топчибашева (Баку, Азербайджан), Республіканський спеціалізований науково-практичний медичний центр ендокринології МОЗ Республіки Узбекистан (Ташкент, Республіка Узбекистан) (по 1 публікації).

Співробітники Інституту були авторами 710 публікацій, з яких 562 (79,2% від загальної кількості) написані самостійно, а 148 (20,8%) – у співавторстві зі співробітниками інших наукових установ або організацій. 38 співробітників Інституту були авторами або співавторами в 10 і більше публікаціях (табл. 5). 21 особа і надалі продовжує працювати в Інституті.

Крім вказаних наукових публікацій, у періодичних номерах Журналу було розміщено:

**Таблиця 5.** Активність науковців Інституту за публікаціями в Журналі

**Table 5.** Activity of the scientists of Institute by publications in Journal

NN	Науковці Scientists	Оригінальні статті Original papers	Огляди та лекції Reviews and lectures	Короткі повідомлення Short communications	Інші публікації Other publications	Загальна кількість Total number	у тому числі, самостійних including independent
1	Тронько М.Д. / Tronko M.D.	74	58	7	26	165	5
2	Ковзун О.І. / Kovzun O.I.	43	25	4	9	81	1
3	Пушкар'єв В.М. / Pushkarev V.M.	29	27	4	5	65	5
4	Соколова Л.К. / Sokolova L.K.	22	26	1	3	52	4
5	Пастер І.П. / Pasteur I.P.	14	20	4	13	51	10
6	Кравченко В.І. / Kravchenko V.I.	32	6	0	2	40	0
7	Коваленко А.Є. / Kovalenko A.Ye.	21	14	2	2	39	0
8	Рибаків С.Й. / Rybakov S.I.	10	21	3	1	35	18
9	Левчук Н.І. / Levchuk N.I.	23	8	1	2	34	2
10	Большова О.В. / Bolshova O.V.	17	10	3	4	34	0
11	Болгов М.Ю. / Bolgov M.Yu.	22	6	0	5	33	1
12	Замотаєва Г.А. / Zamotayeva G.A.	21	3	0	3	27	0
13	Єфімов А.С. / Efimov A.S.	16	6	3	1	26	1
14	Богданова Т.І. / Bogdanova T.I.	23	1	0	1	25	1
15	Гуда Б.Б. / Guda B.B.	15	8	0	2	25	1
16	Ткач С.М. / Tkach S.M.	20	2	0	2	24	11
17	Кваченюк А.М. / Kvachenyuk A.M.	15	7	0	1	23	3
18	Корпачов В.В. / Korpachev V.V.	14	7	1	1	23	1
19	Зінич О.В. / Zynich O.V.	15	5	0	2	22	1
20	Маньковський Б.М. / Mankovsky B.M.	15	4	0	2	21	2
21	Зубкова С.Т. / Zubkova S.T.	19	0	1	0	20	0
22	Терехова Г.М. / Terekhova G.M.	18	0	0	2	20	0
23	Мікоша О.С. / Mikosha O.S.	15	1	3	0	19	0

NN	Науковці Scientists	Оригінальні статті Original papers	Огляди та лекції Reviews and lectures	Короткі повідомлення Short communications	Інші публікації Other publications	Загальна кількість Total number	у тому числі, самостійних including independent
24	Резніков О.Г. / Reznikov O.G.	14	3	0	2	19	6
25	Зурнаджи Л.Ю. / Zurnadzhy L.Yu.	16	1	0	1	18	0
26	Воскобойник Л.Г. / Voskoboynik L.H.	16	1	0	0	17	8
27	Гулеватий С.В. / Gulevaty S.V.	14	2	0	1	17	0
28	Мішуніна Т.М. / Myshunina T.M.	16	0	0	0	16	2
29	Зелінська Г.В. / Zelinska G.V.	13	2	0	1	16	6
30	Олійник В.А. / Olyinyk V.A.	11	3	0	2	16	2
31	Луцицький Є.В. / Luchytsky Ye.V.	8	6	1	1	16	0
32	Комісаренко І.В. / Komisarenko I.V.	12	0	1	1	14	0
33	Ковальчук А.В. / Kovalchuk A.V.	10	1	0	3	14	1
34	Луцицький В.Є. / Luchytsky V.Ye.	9	4	0	1	14	3
35	Комісаренко І.І. / Komisarenko I.I.	6	7	0	0	13	0
36	Калініченко О.В. / Kalinichenko O.V.	12	0	0	0	12	0
37	Калінська Л.М. / Kalinska L.M.	10	1	0	0	11	2
38	Безверха Т.П. / Bezverha T.P.	7	3	0	0	10	0

1) матеріали науково-практичної конференції, присвяченої 80-річчю Українського НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань (м. Харків, 17-19 листопада 1999 року) – 1999; 4(2):189-304;

2) матеріали I науково-практичної конференції молодих вчених, присвяченої 95-річчю з дня народження акад. В.П. Комісаренка (м. Київ, 30-31 січня 2002 року) – 2002;7(1):101-49;

3) рішення Пленуму Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 27 травня 2005 року) – 2005;10(2):256-8;

4) матеріали науково-практичної конференції «20 років після Чорнобильської катастрофи» (м. Київ, 16 березня 2006 року) – 2006;11(1):80-141;

5) тези науково-практичної конференції «Актуальні питання діагностики та лікування дитячої ендокринної патології» (м. Київ, 8-9 червня 2006 року) – 2006;11(2):249-70;

6) тези науково-практичної конференції «Актуальні проблеми тиреоїдології» (м. Київ, 14-15 жовтня 2010 року) – 2010;15(2):313-55;

7) тези конференції молодих вчених Інституту ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України (м. Київ, 17 лютого 2011 року) – 2011;16(1):114-124;

8) матеріали науково-практичної конференції «Новітні технології в діагностиці, профілак-

тиці та лікуванні найбільш поширених ендокринних захворювань» (м. Львів, 25-26 жовтня 2012 року) – 2012;17(4):5-9;

9) тези конференції молодих учених ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Львів, 25 квітня 2013 року) – 2013;18(3):84-9.

В окремих номерах Журналу розміщено:

1) матеріали VI з'їзду ендокринологів України (до 10-річчя незалежності України) (м. Київ, 23-25 травня 2001 року) – 2001, Т. 6, додаток;

2) матеріали VII з'їзду ендокринологів України (до 100-річчя від дня народження В.П. Комісаренка) (м. Київ, 15-18 травня 2007 року) – 2007, Т. 12, додаток;

3) матеріали I конгресу Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 21-23 квітня 2010 року) – 2010, Т. 15, додаток;

4) матеріали II конгресу Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 18-19 квітня 2012 року) – 2012, Т. 17, № 1, додаток 1;

5) тези VIII з'їзду Асоціації ендокринологів України (м. Київ, 20-22 жовтня 2014 року) – 2014, Т. 19, № 4;

6) тези до науково-практичної конференції «Пріоритетні проблеми ендокринної хірургії» – 2018, Т. 23, № 1, додаток 1;

7) «Тактика лікування гіперглікемії при цукровому діабеті 2-го типу, 2018» (Консенсусна

**Таблиця 6.** Характеристика наукових видань ендокринологічного профілю, які видаються в Україні [12-17].  
**Table 6.** Characteristics of scientific editions in the endocrinological profile published in Ukraine [12-17].

Показники Indicators	Журнал Journal	КЕЕХ CEES	МЕЖ IJE	ПЕП PER	РЕ RE	УЖДЕ UJPE
Рік заснування Year of foundation	1996	2002	2005	2002	2011	2010
Свідцтво про державну реєстрацію Certificate of state registration	КВ № 14099-3070 ПР від 17.06.2008	КВ № 24251-14091 ПР від 02.12.2019	КВ № 19313-913 ПР від 06.09.2012	КВ № 24834-14774Р від 31.03.2021	КВ № 19328-9128 ПР від 13.09.2012	КВ № 20437-10237 ПР від 28.11.2013
ISSN	1680-1466	1818-1384	2224-0721	2227-4782	2309-4117	2304-005X
eISSN	2524-0439	2519-2582	2307-1427	2518-1432	2411-1295	2523-4277
DOI-префікс DOI-prefix	10.31793/1680-1466	10.24026/1818-1384	10.22141/2224-0721	10.21856/j-PER	10.18370/2309-4117	10.30978/UJPE
Галузь науки Branch of science	медичні medical (07.10.2015, 02.07.2020) біологічні biological (07.10.2015, 24.09.2020) 222 – медицина 222 – medicine (02.07.2020) 91 – біологія та біохімія 91 – biology and biochemistry (24.09.2020)	медичні medical (29.09.2014, 17.03.2020)  222 – медицина 222 – medicine (17.03.2020)	медичні medical (15.04.2014, 11.07.2019)  222 – медицина 222 – medicine (11.07.2019)	медичні medical (29.09.2014, 18.12.2018) біологічні biological (29.12.2014, 28.12.2019) 222 – медицина 222 – medicine (18.12.2018) 91 – біологія та біохімія 91 – biology and biochemistry (28.12.2019)	медичні medical (15.04.2014, 15.04.2021) біологічні biological (29.06.2021) 222 – медицина 222 – medicine (15.04.2021) 224 – технології медичної діагностики та лікування 224 – medical diagnostics and treatment technologies (15.04.2021) 225 – медична психологія 225 – medical psychology (15.04.2021) 227 – терапія та реабілітація 227 – therapy and rehabilitation (15.04.2021) 228 – педіатрія 228 – pediatrics (15.04.2021) 229 – громадське здоров'я 229 – public health (15.04.2021) 91 – біологія та біохімія 91 – biology and biochemistry (29.06.2021)	Медичні medical (07.10.2015, 02.07.2020)
Спеціальність Specialty						222 – медицина 222 – medicine (02.07.2020)

## Актуальна інформація

## Продовження таблиці 6

Показники Indicators	Журнал Journal	КЕЕХ CEES	МЕЖ IJE	ПЕП PEP	РЕ RE	УЖДЕ UJPE
Категорія Category	A	Б	A	A	A	Б
Сфера розповсюдження Distribution area	загальнодержавна, зарубіжна national, foreign	загальнодержавна national	загальнодержавна, зарубіжна national, foreign	загальнодержавна, зарубіжна national, foreign	загальнодержавна, зарубіжна national, foreign	загальнодержавна national
Періодичність, на рік Frequency, per year	4	4	8	4	6	4
Мова повного тексту Full text language	українська, англійська Ukrainian, English	українська, англійська Ukrainian, English	українська, англійська Ukrainian, English	англійська, українська English, Ukrainian	українська, англійська Ukrainian, English	українська, англійська Ukrainian, English
Рецензування Reviewing	двостороннє «сліпе» two-way «blind»	двостороннє «сліпе» two-way «blind»	двостороннє «сліпе» two-way «blind»	двостороннє «сліпе» two-way «blind»	двостороннє «сліпе», зовнішнє, внутрішнє two-way «blind», external, internal	двостороннє «сліпе» two-way «blind»
Основні бази та каталоги індексації Main indexing databases and catalogs	Національна бібліотека України ім. В.І. Вернадського V.I. Vernadsky National Library of Ukraine Crossref Scopus Google Scholar Index Copernicus*	Національна бібліотека України ім. В.І. Вернадського V.I. Vernadsky National Library of Ukraine Crossref Scopus Google Scholar Index Copernicus**	Національна бібліотека України ім. В.І. Вернадського V.I. Vernadsky National Library of Ukraine Crossref Scopus Google Scholar Index Copernicus*	Національна бібліотека України ім. В.І. Вернадського V.I. Vernadsky National Library of Ukraine Crossref Scopus Google Scholar Index Copernicus*	Національна бібліотека України ім. В.І. Вернадського V.I. Vernadsky National Library of Ukraine Crossref Scopus Google Scholar Index Copernicus*	Національна бібліотека України ім. В.І. Вернадського V.I. Vernadsky National Library of Ukraine Crossref Scopus Google Scholar Index Copernicus*
Архів на сайті Archive on the website	з 1996 року since 1996	з 2008 року since 2008	з 2005 року since 2005	з 2010 року since 2010	з 2011 року since 2011	з 2012 року since 2012

Примітка. \* – не повідомлено для оцінки (2023 і 2024 року); \*\* – попередження щодо прозорості!

Note. - Journal – «Endokrynologia» (founder: State Institution «V.P. Kornisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»); publisher: Publishing House Medkniga);

CEES – «Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery» (founder: State Non-Profit Enterprise «Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine»; publisher: «VITA-POL» Limited Liability Company);

IJE – «International Journal of Endocrinology (Ukraine)» (founders: Bukovina State Medical University, citizen of Ukraine – Zaslavsky Oleksandr Yuriyovych; publisher: Publishing House Zaslavsky);

PEP – «Problems of Endocrine Pathology» (founders: National Academy of Medical Sciences of Ukraine, State Institution «I.Ya. Danylevsky Institute of Endocrine Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»); publisher: State Institution «I.Ya. Danylevsky Institute of Endocrine Pathology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»);

RE – «Reproductive Endocrinology» (founders: State Institution «All-Ukrainian Center for Maternity and Childhood of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Limited Liability Company «TRILYST»); publisher: Limited Liability Company «TRILYST»);

UJPE – «Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology» (founders: State Institution «Institute of Child and Adolescent Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», All-Ukrainian Public Organization «Association of Pediatric Endocrinologists of Ukraine», Private Enterprise «INPOL LTM»); publisher: Private Enterprise «INPOL LTM»);

\* – not reported for evaluation (2023 and 2024); \*\* – transparency warning!

доповідь Американської асоціації діабетологів (ADA) і Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD)) – 2020, Т. 25, № 1, додаток 1;

8) «Современные взгляды на патогенетические аспекты и стратегии лечения больных сахарным диабетом с COVID-19» – 2020, Т. 25, спецвыпуск 2.

Як додаток до першого номера Журналу за 2012-2016 роки видавався «Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України».

Як результат, Журнал гідно представлений серед спеціалізованих наукових видань ендокринологічного профілю, які видаються в Україні (табл. 6):

- «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія» (КЕЕХ) (засновник – Державне некомерційне підприємство «Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України»; видавець – «ТОВ «ВІТ-А-ПОЛ»);
- «Міжнародний ендокринологічний журнал» (МЕЖ) (засновники – Буковинський державний медичний університет, громадянин України – Заславський Олександр Юрійович; видавець – «Видавничий дім Заславський»);

- «Проблеми ендокринної патології» (ПЕП) (засновники – Національна академія медичних наук України, Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України»; видавець – Державна установа «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України»);
- «Репродуктивна ендокринологія» (РЕ) (засновники – Державна установа «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України», ТОВ «ТРИЛИСТ»; видавець – ТОВ «ТРИЛИСТ»);
- «Український журнал дитячої ендокринології» (УЖДЕ) (засновники – Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України», Всеукраїнська громадська організація «Асоціація дитячих ендокринологів України», ПП «ІНПОЛ ЛТМ»; видавець – ПП «ІНПОЛ ЛТМ»).

З 2022 року Журнал долучився до наукових видань, які індексуються в наукометричній реферативній базі даних наукових цитувань Scopus видавничої корпорації Elsevier (табл. 7).

На жаль, на сайті Scopus з невідомих причин відсутні показники цитування та їх рейтинг для МЕЖ за 2019-2022 роки.

**Таблиця 7.** Характеристика наукових видань ендокринологічного профілю, які індексуються в наукометричній базі Scopus [3, 18-20].

**Table 7.** Characteristics of scientific editions in the endocrinological profile that are indexed in the scientometric databases of Scopus [3, 18-20].

Показники Indicators	Журнал Journal	МЕЖ IJE	ПЕП PEP	РЕ RE
Рік реєстрації в Scopus Year of registration in Scopus	2022	2019	2018	2019
Ідентифікатор вихідного запису Source record ID	21101176854	21101152585	21100860142	21100903867
Кількість індексованих публікацій (рік) Number of indexed publications (year)				
2018	-	-	44	-
2019	-	103	70	72
2020	-	112	72	61
2021	-	96	69	125
2022	29	74	52	48
2023	33	100	45	50
2024	42	94	44	50
2025	39	134	36	46
2026	10	38	9	13
всього total	153	751	441	465
середнє average	30,6	93,9	49,0	58,1

## Актуальна інформація

## Продовження таблиці 7

Показники Indicators	Журнал Journal	МЕЖ IJE	ПЕП PEP	РЕ RE
Цитування документів у 2025 році, % Document citations 2025, %	43	39	27	36
Показник цитування (рік) CiteScore (year)				
2018	-	-	0,0 (0/33)	
2019	-	N/A*	0,0 (3/95)	0,1 (10/67)
2020	-	N/A	0,1 (16/132)	0,1 (18/131)
2021	-	N/A	0,2 (61/254)	0,2 (51/257)
2022	-	N/A	0,3 (84/262)	0,3 (98/292)
2023	0,6 (37/62)	0,5 (190/361)	0,5 (111/238)	0,5 (150/282)
2024	0,6 (61/104)	0,8 (268/349)	0,5 (96/210)	0,7 (187/272)
2025	0,9 (127/143)	1,0 (407/389)	0,6 (101/177)	0,7 (140/192)
Рейтинг журналу SCImago за 2025 рік SCImago Journal Rank (SJR) 2025	0,138	0,145	0,119	0,134
Квартиль Quartile	Q4	Q4	Q4	Q4
Індекс Хірша H-Index	4	9	7	7
Нормалізований вплив джерела на статтю за 2025 рік Source Normalized Impact per Paper (SNIP) 2025	0,215	0,273	0,102	0,156
Відстеження показника цитування за 2026 рік CiteScoreTracker 2026	0,9 (110/124)	0,9 (316/355)	0,5 (73/134)	0,6 (88/157)
Рейтинг показника цитування (рік)** CiteScore rank (year)**				
2018	-	-	118/118 (0 <sup>th</sup> ) A 214/215 (0 <sup>th</sup> ) B	
2019	-	N/A	118/118 (0 <sup>th</sup> ) A 215/217 (1 <sup>st</sup> ) B	202/217 (7 <sup>th</sup> ) B
2020	-	N/A	115/117 (2 <sup>nd</sup> ) A 205/219 (6 <sup>th</sup> ) B	204/219 (7 <sup>th</sup> ) B
2021	-	N/A	119/122 (2 <sup>nd</sup> ) A 206/227 (9 <sup>th</sup> ) B	208/227 (8 <sup>th</sup> ) B
2022	-	N/A	116/119 (2 <sup>nd</sup> ) A 213/232 (8 <sup>th</sup> ) B	211/232 (9 <sup>th</sup> ) B
2023	120/128 (6 <sup>th</sup> ) A	121/128 (5 <sup>th</sup> ) A	124/128 (3 <sup>rd</sup> ) A 218/244 (10 <sup>th</sup> ) B	214/244 (12 <sup>th</sup> ) B
2024	122/130 (6 <sup>th</sup> ) A	120/130 (8 <sup>th</sup> ) A	123/130 (5 <sup>th</sup> ) A 219/247 (11 <sup>th</sup> ) B	211/247 (14 <sup>th</sup> ) B
2025	122/132 (7 <sup>th</sup> ) A	119/132 (10 <sup>th</sup> ) A	124/132 (6 <sup>th</sup> ) A 219/250 (12 <sup>th</sup> ) B	211/250 (15 <sup>th</sup> ) B

Примітка: показник цитування – середня кількість цитувань за чотири календарних роки, отриманих на кожну публікацію в журналі протягом тих самих чотирьох років (кількість цитувань за 2022-2025 роки/кількість публікацій за 2022-2025 роки); рейтинг журналу SCImago – зважена кількість цитат, отриманих журналом (залежить від галузі знань та престижності періодичного видання, яке цитує); нормалізований вплив джерела на статтю – кількість фактично отриманих цитат проти очікуваної кількості цитувань відповідної галузі знань; відстеження показника цитування – ефективність журналу за поточний рік (розраховується так само, як і показник цитування, оновлюється щомісяця) (кількість цитувань на поточну дату/кількість публікацій на поточну дату); рейтинг показника цитування – рейтинг журналу порівняно з іншими журналами цієї ж предметної області; проценти – відносне положення журналу у своїй галузі знань.

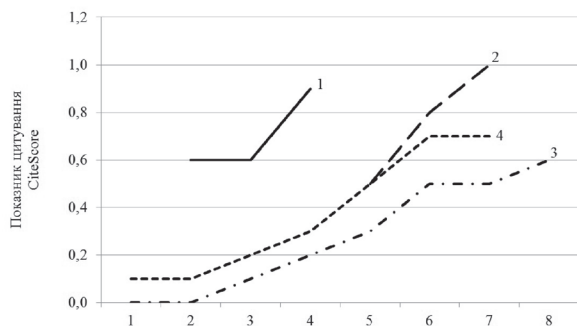
\* – N/A – недоступно; ND – немає даних; \*\* – предметна область і категорія: A – біохімія, генетика і молекулярна біологія; ендокринологія; B – медицина: ендокринологія, діабет і обмін речовин.

Note: CiteScore – the average citations over four calendar years received per document published in the journal during those same four years (number of citations for 2022-2025/number of publications for 2022-2025); SJR (SCImago Journal Rank) – weighted citations received by the journal (depends on subject field and prestige of the citing periodical); SNIP (Source Normalized Impact per Paper) – actual citations received relative to citations expected for the periodical subject field; CiteScoreTracker – current indication of the journal's performance (calculated in the same way as CiteScore, updated every month) (number of citations to date/number of publications to date); CiteScore rating – the journal's rating among other journals in the same subject area; percentile – relative standing of a journal in its subject field.

\* – N/A – not available; ND – no data; \*\* – subject area and category: A – biochemistry, genetics and molecular biology; endocrinology; B – medicine: endocrinology, diabetes and metabolism.

Також варто відмітити, що в усіх журналах відсутній імпакт-фактор – ключовий бібліометричний показник, який відображає середню кількість цитувань, отриманих у певному році за статтями, опублікованими в журналі протягом попередніх двох років, і який щорічно публікується Clarivate Analytics, підрозділом британо-американської публічної аналітичної компанії Clarivate Plc, яка керує базами даних та інформаційними системами, а також надає комплекс послуг у галузі бібліометрії та наукометрії [21]. Керівництву цих журналів варто подумати про індексацію в реферативній базі даних наукових публікацій Web of Science Core Collection.

Для коректного порівняння наукових видань ендокринологічного профілю, які індексуються в наукометричній базі Scopus, ми розрахували нормалізований показник цитування (аналог імпакт-фактора, який показує середню кількість цитувань, отриманих статтями журналу за останні 4 роки) залежно від року індексації (рис. 2).



**Рис. 2.** Нормалізований показник цитування наукових видань ендокринологічного профілю, які індексуються в наукометричній базі Scopus.

Примітка. 1 – Журнал, 2 – МЕЖ, 3 – ПЕП, 4 – РЕ.

**Figure 2.** Normalized CiteScore of scientific editions in the endocrinological profile that are indexed in the scientometric databases of Scopus.

Note. 1 – Journal, 2 – IJE, 3 – PEP, 4 – RE.

1116 наукових праць, опублікованих в Журналі протягом 30 років, свідчать про високу публікаційну активність видання. Попри те, що Журнал потрапив у базу даних Scopus на 3-4 роки пізніше за інші українські видання ендокринологічного профілю, він одразу показав найвищий результат згідно з нормалізованим показником цитування (див. рис. 2). Зараз Журнал займає першу позицію по відсотку цитування у 2025 році та другі позиції – згідно з рейтингом

журналу SCImago за 2025 рік і відстеженням показника цитування за 2026 рік (див. табл. 7), що свідчить про його високий поточний потенціал.

## Висновки

1. Журнал підтримує стабільну публікаційну активність протягом 30 років.

2. Журнал займає одне з провідних місць серед спеціалізованих наукових видань ендокринологічного профілю, які видаються в Україні.

3. Нормалізований показник цитування наукометричної реферативної бази даних наукових цитувань Scopus видавничої корпорації Elsevier свідчить про високий поточний потенціал Журналу.

## Список використаної літератури

- Міністерство освіти і науки України. Наказ «Про затвердження рішень Атестаційної колегії Міністерства» від 02.07.2020 року № 886 [Інтернет]. Київ; 2020 [цитовано 20.01.2026]. Доступно: <https://mon.gov.ua/ua/npa/pro-zatverdzhennya-rishen-atestacijnoyi-kolegii-ministerstva-vid-2-lipnya-2020-roku> (Ministry of Health of Ukraine. Order from 02.07.2020 N 886 «On approval of decisions of the Certification Board of the Ministry» [Internet]. Kyiv, 2020 [cited 2026 Jan 20]. Available from: <https://mon.gov.ua/ua/npa/pro-zatverdzhennya-rishen-atestacijnoyi-kolegii-ministerstva-vid-2-lipnya-2020-roku>. Ukrainian).
- Міністерство освіти і науки України. Наказ «Про затвердження рішень Атестаційної колегії Міністерства» від 24.09.2020 року № 1188 [Інтернет]. Київ; 2020 [цитовано 20.01.2026]. Доступно: <https://mon.gov.ua/ua/npa/pro-zatverdzhennya-rishen-atestacijnoyi-kolegii-ministerstva-vid-24-veresnya-2020-roku> (Ministry of Health of Ukraine. Order from 24.09.2020 N 1188 «On approval of decisions of the Certification Board of the Ministry» [Internet]. Kyiv, 2020 [cited 2026 Jan 20]. Available from: <https://mon.gov.ua/ua/npa/pro-zatverdzhennya-rishen-atestacijnoyi-kolegii-ministerstva-vid-24-veresnya-2020-roku>. Ukrainian).
- Scopus Preview. Endokrynologia [Internet]. [Cited 2026 Jun 09]. Available from: <https://www.scopus.com/sourceid/21101176854>.
- Міністерство освіти і науки України. Наказ «Про затвердження рішень Атестаційної колегії Міністерства» від 20.12.2023 року № 1543 [Інтернет]. Київ; 2023 [цитовано 20.01.2026]. Доступно: <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/sites/1/atestatsiya-kadriv-vyshchoi-kvalifikatsii/2023/12/20/Per.fakh.vid.dlya.publ.rez.dosl.na.zdob.stup.DN-KN-DF-26.06.2024.pdf> (Ministry of Health of Ukraine. Order from 20.12.2023 N 1543 «On approval of decisions of the Certification Board of the Ministry» [Internet]. Kyiv, 2023 [cited 2026 Jan 20]. Available from: <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/sites/1/atestatsiya-kadriv-vyshchoi-kvalifikatsii/2023/12/20/Per.fakh.vid.dlya.publ.rez.dosl.na.zdob.stup.DN-KN-DF-26.06.2024.pdf>. Ukrainian).
- Видавничий дім Медкнига. Ендокринологія [Інтернет]. [цитовано 11.04.2026]. Доступно: <https://endokrynologia.com.ua/> (Publishing House Medkniha. Endokrynologia [Internet]. [Cited 2026 Apr 11]. Available from: <https://endokrynologia.com.ua/>).
- Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комисаренка НАМН України». Ендокринологія [Інтернет]. [цитовано 11.04.2026]. Доступно: <http://www.iem.net.ua/for-specialists/magazine/> (SI «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science of Ukraine». Endokrynologia [Internet]. [Cited 2026 Apr 11]. Available from: <http://www.iem.net.ua/for-specialists/magazine/>).

## Актуальна інформація

7. Crossref. Endokrynologia. [Internet]. [Cited 2026 Apr 11]. Available from: [https://search.crossref.org/?from\\_ui=yes&q=Endokrynologia](https://search.crossref.org/?from_ui=yes&q=Endokrynologia).
8. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського. Ендокринологія [Інтернет]. [Цитовано 11.04.2026]. Доступно: [http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis\\_nbuv/cgiirbis\\_64.exe?Z21ID=&I21DBN=JRN&P21DBN=JRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=I=&S21COLORT-ERMS=0&S21STR=%D0%9615058](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=JRN&P21DBN=JRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=I=&S21COLORT-ERMS=0&S21STR=%D0%9615058) (V.I. Vernadsky National Library of Ukraine. Endokrynologia [Internet]. [Cited 2026 Apr 11]. Available from: [http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis\\_nbuv/cgiirbis\\_64.exe?Z21ID=&I21DBN=JRN&P21DBN=JRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=I=&S21COLORT-ERMS=0&S21STR=%D0%9615058](http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?Z21ID=&I21DBN=JRN&P21DBN=JRN&S21STN=1&S21REF=10&S21FMT=fullwebr&C21COM=S&S21CNR=20&S21P01=0&S21P02=0&S21P03=I=&S21COLORT-ERMS=0&S21STR=%D0%9615058)).
9. ISSN. Endokrinologia (Київ) [Internet]. [Cited 2026 Apr 11]. Available from: <https://portal.issn.org/resource/ISSN/1680-1466>.
10. Пастер ІІІ, Гірявенко ОЯ. Бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія» за 1996-2017 роки. Ендокринологія. 2018;23(4):327-336 (Pasteur IP, Giryavenko OYA. Bibliometric analysis of scientific publication in journal «Endokrynologia» for 1996-2017 years. Endokrynologia. 2018;23(4):327-36. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2018.23-4.327.
11. Пастер ІІІ. Бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія». Ендокринологія. 2020;25(4):316-25 (Pasteur IP, Giryavenko OYA. Bibliometric analysis of scientific publication in journal «Endokrynologia» for 1996-2017 years. Endokrynologia. 2018;23(4):316-25. Ukrainian). doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-4.316.
12. Державна наукова установа «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації». Інформаційно-аналітична система «Українська наукова періодика». Реєстр наукових видань України. Ендокринологія [Інтернет]. [Цитовано 11.04.2026]. Доступно: <https://nfv.ukrintei.ua/view/5b1925e17847426a2d0ab378> (State Scientific Institution «Ukrainian Institute of Scientific and Technical Expertise and Information»). Information and Analytical System «Ukrainian Scientific Periodicals». Register of Scientific Publications of Ukraine. Endokrynologia [Internet]. [Cited 2026 Apr 11]. Available from: <https://nfv.ukrintei.ua/view/5b1925e17847426a2d0ab378>. Ukrainian).
13. Державна наукова установа «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації». Інформаційно-аналітична система «Українська наукова періодика». Реєстр наукових видань України. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія [Інтернет]. [Цитовано 11.04.2026]. Доступно: <https://nfv.ukrintei.ua/view/5b1925e27847426a2d0ab407> (State Scientific Institution «Ukrainian Institute of Scientific and Technical Expertise and Information»). Information and Analytical System «Ukrainian Scientific Periodicals». Register of Scientific Publications of Ukraine. Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery [Internet]. [Cited 2026 Apr 11]. Available from: <https://nfv.ukrintei.ua/view/5b1925e27847426a2d0ab407>. Ukrainian).
14. Державна наукова установа «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації». Інформаційно-аналітична система «Українська наукова періодика». Реєстр наукових видань України. Міжнародний ендокринологічний журнал [Інтернет]. [Цитовано 11.04.2026]. Доступно: <https://nfv.ukrintei.ua/view/5b1925e27847426a2d0ab46b> (State Scientific Institution «Ukrainian Institute of Scientific and Technical Expertise and Information»). Information and Analytical System «Ukrainian Scientific Periodicals». Register of Scientific Publications of Ukraine. International Journal of Endocrinology [Internet]. [Cited 2026 Apr 11]. Available from: <https://nfv.ukrintei.ua/view/5b1925e27847426a2d0ab46b>. Ukrainian).
15. Державна наукова установа «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації». Інформаційно-аналітична система «Українська наукова періодика». Реєстр наукових видань України. Проблеми ендокринної патології [Інтернет]. [Цитовано 11.04.2026]. Доступно: <https://nfv.ukrintei.ua/view/5b1925e27847426a2d0ab5e1> (State Scientific Institution «Ukrainian Institute of Scientific and Technical Expertise and Information»). Information and Analytical System «Ukrainian Scientific Periodicals». Register of Scientific Publications of Ukraine. Problems of Endocrine Pathology [Internet]. [Cited 2026 Apr 11]. Available from: <https://nfv.ukrintei.ua/view/5b1925e27847426a2d0ab5e1>. Ukrainian).
16. Державна наукова установа «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації». Інформаційно-аналітична система «Українська наукова періодика». Реєстр наукових видань України. Репродуктивна ендокринологія [Інтернет]. [Цитовано 11.04.2026]. Доступно: <https://nfv.ukrintei.ua/view/5b1925e27847426a2d0ab62e> (State Scientific Institution «Ukrainian Institute of Scientific and Technical Expertise and Information»). Information and Analytical System «Ukrainian Scientific Periodicals». Register of Scientific Publications of Ukraine. Reproductive Endocrinology [Internet]. [Cited 2026 Apr 11]. Available from: <https://nfv.ukrintei.ua/view/5b1925e27847426a2d0ab62e>. Ukrainian).
17. Державна наукова установа «Український інститут науково-технічної експертизи та інформації». Інформаційно-аналітична система «Українська наукова періодика». Реєстр наукових видань України. Український журнал дитячої ендокринології [Інтернет]. [Цитовано 11.04.2026]. Доступно: <https://nfv.ukrintei.ua/view/5b1925e27847426a2d0ab6fb> (State Scientific Institution «Ukrainian Institute of Scientific and Technical Expertise and Information»). Information and Analytical System «Ukrainian Scientific Periodicals». Register of Scientific Publications of Ukraine. Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology [Internet]. [Cited 2026 Apr 11]. Available from: <https://nfv.ukrintei.ua/view/5b1925e27847426a2d0ab6fb>. Ukrainian).
18. Scopus Preview. Miznarodnij Endokrinologij Zurnal [Internet]. [Cited 2026 Jun 09]. Available from: <https://www.scopus.com/sourceid/21101152585>.
19. Scopus Preview. Problemi Endokrinnoi Patologii [Internet]. [Cited 2026 Jun 09]. Available from: <https://www.scopus.com/sourceid/21100860142>.
20. Scopus Preview. Reproductive Endocrinology [Internet]. [Cited 2026 Jun 09]. Available from: <https://www.scopus.com/sourceid/21100903867>.
21. Journal Impact Factors (2024) [Internet]. [Cited 2026 Jun 09]. Available from: <https://journalsimpactfactors.com>.

## Список скорочень

**Журнал** – науково-практичний медичний журнал «Ендокринологія»

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

**КЕЕХ** – спеціалізоване наукове рецензоване медичне видання «Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія»

**МЕЖ** – спеціалізований рецензований науково-практичний журнал «Міжнародний ендокринологічний журнал»

**ПЕП** – медичний науково-практичний журнал «Проблеми ендокринної патології»

**РЕ** – науково-практичний журнал «Репродуктивна ендокринологія»

**УЖДЕ** – науково-практичне рецензоване спеціалізоване медичне видання «Український журнал дитячої ендокринології»

**СЕЕС** – specialized scientific peer-reviewed medical journal «Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery»

**ІЖЕ** – specialized peer-reviewed scientific and practical journal «International Journal of Endocrinology» (Ukraine)

**Journal** – scientific and practical medical journal «Endokrynologia»

**PEP** – medical scientific and practical journal «Problems of Endocrine Pathology»

**RE** – scientific and practical journal «Reproductive Endocrinology»

**UJPE** – scientific and practical peer-reviewed specialized medical journal «Ukrainian Journal of Pediatric Endocrinology»

## Bibliometric analysis of scientific publications in journal «Endokrynologia» for 30 years

**I.P. Pasteur**

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

**Abstract.** Bibliometric analysis of bibliographic characteristics of publications in a scientific periodical allows us to identify trends and patterns, as well as give them a qualitative assessment. **The aim** is to conduct a bibliometric analysis of scientific publications in the scientific medical journal «Endokrynologia» (Journal) (ISSN 1680-1466 (print), 2524-0439 (online), founder – State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Science of Ukraine» (Institute)). **Material and methods.** The object of the study was all the issues of the Journal for the years 1996-2020, and the subject of research is the titles of rubrics and scientific publications, as well as (selectively) scientific publications or abstracts to them. Methods of research – selection, bibliographic description, grouping and systematic content analysis of scientific publications in the Journal. **Results.** The Journal published 1116 scientific works: original articles, reviews and lectures, short messages, etc. The largest number of articles was published in 2012 (54 titles) and 2013 (50 titles) years. Most of the publications are original articles (62.5% of the total). The ratio between publications in experimental and clinical areas is 1:6. The largest number of publications on clinical topics is devoted to diabetes mellitus (44.4% of the total) and thyroid pathology (26.4%); 40.1% of them are directly devoted to treatment methods. The ratio between publications on diagnostics and treatment is almost 1:2. In general, the issue of diagnosis was directly addressed in the titles of 24.9% publications, and the problem of treatment – in the titles of 47.5% publications. Also a large number of publications on experimental topics was devoted to the adrenal glands (23.8% of the total), thyroid (23.2%) and pancreas (21.5%). One author is mentioned in 314 publications (28.2% of the total number), two – in 215 publications (19.3%), three – in 189 publications (16.9%), four – in 158 publications (14.2%) – 4, five – in 92 publications (8.2%) and six or more – in 147 publications (13.2%). The authors of 553 publications of Journal were researchers from 179 other institutions or organizations, 18 of which had more than 10 publications. The authors of 710 publications were the researchers of Institute; 38 scientists were authors of

10 or more publications. Since 2022, the Journal has been indexed in the scientometric abstract database of scientific citations Scopus of the Elsevier publishing corporation. By order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated December 20, 2023 No. 1543, the Journal is included in category «A» of the List of scientific professional publications of Ukraine in medical (222) and biological (091) specialties. Data from 6 specialized scientific publications of the endocrinological profile published in Ukraine are presented, as well as scientometric indicators of 4 of them, which are indexed in the Scopus database. **Conclusions.** The Journal has maintained stable publication activity for 30 years and occupies one of the leading positions among specialized scientific publications in the endocrinology field published in Ukraine. The normalized CiteScore of the scientometric abstract database of scientific citations Scopus indicates the high current potential of the Journal.

**Key words:** journal «Endokrynologia», scientific publication, bibliometric analysis.

**Для цитування:** Пастер І.П. Бібліометричний аналіз наукових публікацій у журналі «Ендокринологія» за 30 років. Ендокринологія. 2026;31(2):202-217. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.202.

**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 автора:** 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:** Пастер П.І. – повна підготовка статті.

**Фінансування:** стаття підготовлена за власні кошти автора.

**Декларація з етики:** автор є відповідальним редактором журналу «Ендокринологія».

**Стаття:** надійшла до редакції 21.04.2026 року; перероблена 11.06.2026 року; прийнята до друку 12.06.2026 року; надрукована 30.06.2026 року.

**For citation:** Pasteur IP. Bibliometric analysis of scientific publications in journal «Endokrynologia» for 30 years. Endokrynologia. 2026;31(2):202-217. DOI: 10.31793/1680-1466.2026.31-2.202.

**Correspondence address:** Pasteur Ihor Petrovych; pasteur@ukr.net; State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», Vyshgorodska Str., 69, Kyiv 04114, Ukraine.

**Information about the authors:** 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:** Pasteur I.P. – full preparation of the article.

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

**Declaration of ethics:** the author is the executive editor of the journal «Endokrynologia».

**Article:** received April 21, 2026; revised June 11, 2026; accepted June 12, 2026; published June 30, 2026.

# Рецензія

## на монографію Alexander Reznikov «Developmental Programming of Neuroendocrine and Behavioral Pathologies» (2026)

Монографія Резнікова Олександра Григоровича, д-ра мед. наук, проф., чл.-кор. НАН України, акад. НАМН України, завідувача відділу ендокринології репродукції та адаптації ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», присвячена надзвичайно актуальній проблемі сучасної біомедицини – ролі раннього перинатального, нейроендокринного та епігенетичного програмування у формуванні хронічної патології дорослого віку. Її актуальність визначається тим, що запропонована автором концепція дозволяє інтегрувати в єдину патогенетичну рамку низку захворювань і синдромів, які традиційно розглядалися ізольовано: ожиріння, цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, артеріальну гіпертензію, серцево-судинні ускладнення, порушення стрес-реактивності, поведінкові розлади, а також різні форми репродуктивної дисфункції, включаючи ановуляцію, синдром полікістозних яєчників, гіпофертильність у чоловіків і прискорене репродуктивне старіння.

У роботі переконливо показано, що ці стани можуть мати спільне походження – порушення «налаштування» нейроендокринних регуляторних систем у критичні періоди розвитку під впливом гормональних, стресових, нутритивних, фармакологічних та екологічних чинників. Для метаболічних захворювань така концепція дає принципово нове пояснення їхнього походження, зміщуючи акцент з виключно постнатальних факторів на антенатальні механізми формування ризику, що відкриває перспективи ранньої, ще внутрішньоутробної профілактики. Для репродуктивної патології вона дозволяє розглядати порушення фертильності як наслідок змін гормонального середовища плода, а не лише як результат подальших ендокринних зсувів, що має

важливі наслідки для акушерства та репродуктивної медицини. У контексті нейропсихічних і поведінкових розладів концепція програмування виступає як патогенетичний міст між біологією розвитку та клінічною нейроендокринологією, дозволяючи пояснити довготривалі зміни стрес-реактивності, емоційної регуляції, харчової поведінки та когнітивних функцій.

Методологічно монографія вирізняється високим рівнем узагальнення та водночас чіткою експериментальною базою. Автор використовує комплекс взаємодоповнюючих моделей, кожна з яких відтворює окремий тип перинатального впливу: неонатальна андрогенізація самок як модель гіперандрогенного програмування, неонатальна кастрація самців як модель дефіциту андрогенного організаційного ефекту, пренатальний стрес із хронічною іммобілізацією вагітних тварин, моделі глюкокортикоїдного впливу, а також експозиція до фармакологічних агентів і ендокринних дизрапторів. Важливо, що ці моделі мають належну біологічну валідність, оскільки враховують видоспецифічні «вікна» чутливості: для гризунів це пізня гестація та ранній постнатальний період, що функціонально відповідає середині гестації в людини. Такий підхід дозволяє коректно інтерпретувати отримані дані в контексті людської патології.

Поряд з експериментальними результатами, у монографії залучено значний обсяг клінічних і епідеміологічних спостережень, зокрема класичні дослідження, які продемонстрували зв'язок між масою тіла при народженні та ризиком розвитку метаболічних і серцево-судинних захворювань у дорослому віці, а також дані про вплив материнського стресу, гормональних порушень і медикаментозних факторів під час вагітності на здоров'я потомства. Таким чином, робота відповідає

ключовим принципам трансляційної медицини: поєднує підхід «від експерименту до клініки» зі «зворотною трансляцією», коли клінічні спостереження стають основою для експериментального моделювання, і водночас має чітку профілактичну спрямованість, орієнтовану на запобігання захворюванням через контроль антенатальних факторів ризику.

Наукове значення монографії полягає в поглибленому розвитку концепції нейроендокринного програмування як процесу довготривалого «імпринтингу» регуляторних систем організму в критичні періоди онтогенезу. Автор переконливо демонструє, що ранні впливи можуть змінювати експресію рецепторів, чутливість до гормонів і нейромедіаторів, а також функціональну активність ключових нейроендокринних осей, насамперед гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової та гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної. Особлива увага приділена ролі перинатальних факторів – андрогенів, глюкокортикоїдів, нутритивного статусу, фармакологічних агентів і ксенобіотиків – як тригерів стійких функціональних змін. У роботі детально розглянуто участь широкого спектра біорегуляторів, включаючи статеві стероїди, глюкокортикоїди, інсулін, катехоламіни, серотонін, дофамін, ацетилхолін, опіоїдні пептиди, вазопресин, окситоцин, мелатонін, лептин і нейропептид Y, що дозволяє сформувавши цілісне уявлення про нейрохімічні механізми програмування. Показано, що порушення цих механізмів можуть призводити до широкого спектра віддалених ефектів, зокрема змін статевої та соціальної поведінки, підвищеної або зниженої стрес-реактивності, агресивності, когнітивних порушень, а також до розвитку метаболічних розладів, включаючи порушення толерантності до глюкози та схильність до гіперглікемії. У контексті репродуктивної системи описано формування ановуляції, полікістозноподібних змін яєчників, порушень циклічності та гіпофертильності, а також змін статевої поведінки та репродуктивного старіння. Таким чином, робота суттєво розширює уявлення про патогенез як метаболічних, так і нейроендокринних та поведінкових розладів, підкреслюючи їх спільну онтогенетичну основу.

Загалом монографія справляє враження цілісної, концептуально вивіреної та методологічно обґрунтованої наукової праці, яка поєднує фундаментальні експериментальні дослідження

з клінічними спостереженнями та сучасними теоретичними підходами. Вона має значну наукову та практичну цінність, оскільки формує підґрунтя для переосмислення патогенезу поширених хронічних захворювань і відкриває нові можливості для їх ранньої профілактики на етапі пренатального розвитку.

Структура монографії є чітко організованою та відповідає сучасним вимогам до наукових видань. Робота обсягом 219 сторінок складається з 5 розділів, у межах яких послідовно розкрито ключові аспекти проблеми – від концептуальних засад епігенетичного програмування до експериментальних моделей і їх клінічної інтерпретації. Кожен розділ структурований на підрозділи, що забезпечує логічний перехід від теоретичних положень до аналізу конкретних механізмів і фенотипових проявів. Бібліографічний список є об'ємним і репрезентативним, включає як класичні, так і сучасні джерела, зокрема значну кількість публікацій останніх років, що свідчить про актуальність і сучасність використаної доказової бази. Монографія добре ілюстрована: містить численні рисунки (зокрема концептуальні схеми та експериментальні зображення) і таблиці, які є інформативними, логічно пов'язаними з текстом і суттєво полегшують сприйняття складних патофізіологічних механізмів (наприклад, схеми нейроендокринної регуляції та епігенетичного імпринтингу). У цілому структура роботи є внутрішньо узгодженою, збалансованою за обсягом окремих розділів і забезпечує цілісне сприйняття матеріалу як для науковців, так і для клініцистів.

Таким чином, монографія є цілісною, концептуально вивіреною та методологічно обґрунтованою науковою працею, яка поєднує фундаментальні експериментальні дослідження з клінічними спостереженнями та сучасними теоретичними підходами. Вона має значну наукову та практичну цінність, оскільки формує підґрунтя для переосмислення патогенезу поширених хронічних захворювань і відкриває нові можливості для їх ранньої профілактики на етапі пренатального розвитку.

*Зяблицев Сергій Володимирович,  
д-р мед. наук, проф., завідувач кафедри  
патофізіології  
Національного медичного університету  
імені О.О. Богомольця*



## Лучицький Євген Васильович: до 80-річчя від Дня народження

31 березня 2026 року виповнилось 80 років від дня народження видатного вченого, доктора медичних наук, професора, Заслуженого діяча науки і техніки України, одного з фундаторів вітчизняної андрології – Лучицького Євгена Васильовича.

Лучицький Євген Васильович розпочав трудову діяльність на посаді головного лікаря Гвардійського протитуберкульозного диспансеру Хмельницької області в 1968 році. В 1971 році вступив до клінічної ординатури Київського НДІ ендокринології та обміну речовин. Після закінчення ординатури з 1973 року працював лікарем-ендокринологом лікарні № 5 міста Києва. В 1974 році був зарахований на посаду лаборанта з вищою освітою лабораторії радіології і рентгенології Київського НДІ ендокринології та обміну речовин (тепер – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України»). В 1977 році був обраний за конкурсом на посаду молодшого наукового співробітника, у 1984 році – старшого наукового співробітника, у 1991 році – провідного наукового співробітника тієї ж лабораторії. З 1992 року Лучицький Є.В. очолив відділення клінічної андрології, котре надалі було трансформоване у відділ патології статевих залоз (тепер відділ репродуктивної ендокринології), де працює по теперішній час. У період з 2001 по 2005 рік – доцент, професор кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинської державної медичної академії. З 2009 по 2020 рік – професор кафедри ендокринології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (тепер

– Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика).

Лучицький Євген Васильович є одним із фундаторів вітчизняної андрології: за його ініціативи та під його керівництвом на базі інституту в 1991 році було створено відділення клінічної андрології, у 2013 році розширене у відділ патології статевих залоз, який є визаним провідним науковим підрозділом. Під його безпосереднім керівництвом та особистій участі впроваджено в клінічну практику України радіоізотопні та радіоімунологічні методи визначення концентрації гормонів у крові.

Наукові розробки очолюваного Лучицьким Є.В. колективу зробили суттєвий внесок у покращення методів діагностики, лікування та профілактики порушень статевої функції в чоловіків із захворюваннями ендокринної системи. Під керівництвом Лучицького Є.В., з метою визначення адекватного й ефективного лікування еректильної дисфункції в чоловіків було впроваджено проведення структурного аналізу статевих розладів із використанням квантифікаційної шкали сексуальної формули чоловіка. Проведення функціональних проб із хоріонічним гонадотропіном та флутафармом дало можливість уточнити локалізацію ураження різних ланок гіпоталамо-гіпофізарно-статевої системи. Розроблені принципи лікування статевих порушень у чоловіків із цукровим діабетом 2-го типу з урахуванням патогенетичних особливостей перебігу захворювання. Під його керівництвом проводяться дослідження з вивчення стану сперматогенезу та особливостей його ендокринної регуляції в чоловіків.

За час своєї плідної наукової діяльності Євген Васильович опублікував понад 300 наукових робіт, у т.ч. 2 монографії, 2 підручники, 4 навчально-методичних посібники, 5 патентів на винахід.

Лучицький Є.В. проводить активну суспільно-громадську роботу у сфері організації ендокринологічної служби в Україні: член спеціалізованої вченої ради Д.26.558.01 зі спеціальності 14.01.14 «ендокринологія», голова наукової ради Української міждисциплінарної асоціації «Чоловіче здоров'я», заступник головного редактора журналу «Андрология и сексуальная медицина» (Україна), член редколегій

журналів «Ендокринологія», «Міжнародний ендокринологічний журнал» і «Andrologia» (Болгарія). У 2004 та 2010 роках президентом Національної Академії медичних наук України науково-дослідні роботи під керівництвом та за участю Лучицького Є.В. було відзначено, як найкращі за звітні періоди.

У 2004 та 2007 роках Лучицького Є.В. за вагомих внесок у розвиток медичної науки та практику охорони здоров'я було нагороджено почесними грамотами Президії Академії медичних наук України та нагрудним знаком «Знак пошани Національної академії медичних наук України».

*Редколегія журналу «Ендокринологія», колектив ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Асоціація ендокринологів України та наукова спільнота щиро вітають Євгена Васильовича з ювілеєм і бажають йому міцного здоров'я!*

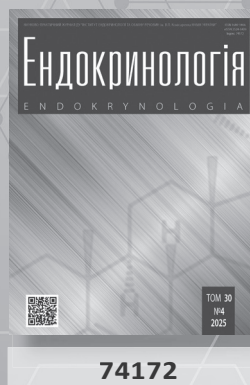
**Будьте разом із МЕДКНИГОЮ,  
передплачуйте книги спеціалізованого видання  
«Бібліотечка практикуючого лікаря»  
(передплатний індекс 90229)**

**Додаткова інформація за тел. +380-66-753-8178**

**У 2026 РОЦІ ПЛАНУЮТЬСЯ НА ДРУКУВАННЯ КНИГИ:**

- **Сон і його порушення**  
*Чабан О.С., Хаустова О.О. та співавт.*
- **ФАРМАКОТЕРАПІЯ ЕНДОКРИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ. Книга 3: Терапія ожиріння**  
*М.Д. Тронько, В.Л. Орленко, О.В. Большова*
- **Психодіагностика особистості (збірник методик)**  
*Ю. Бойко-Бузиль, І. Пампура, Л. П'янківська*
- **Патологія щитоподібної залози**  
*В.І. Катеренчук*
- **Практична психосоматика: Депресія**  
*За ред. О.С. Чабана*
- **Сучасна практична інсулінотерапія**  
*В.І. Катеренчук*
- **Самонавіювання (шлях до панування над собою або метод Еміля Куе)**
- **Атлас електрокардіограм: невігдані історії від «Р» до «U»**  
*Солейко О.В. і співавт.*
- **В.П. Образцов «К физическому исследованию желудочно-кишечного канала и сердца», Киев, 1915 (Адаптований переклад українською знаменитої роботи великого лікаря)**
- **Практична психосоматика: Тривога**  
*За ред. О.С. Чабана*

**ЗВЕРТАЄМО ТАКОЖ ВАШУ УВАГУ НА ВІДКРИТУ  
ПЕРЕДПЛАТУ НА СПЕЦІАЛІЗОВАНІ ЖУРНАЛИ**

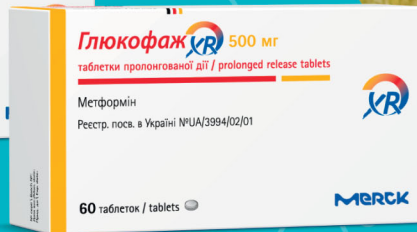


**MERCK****acino**  
PART OF ARCERA

Нове показання

**Глюкофаж<sup>®</sup> XR**

# Лікування синдрому полікістозних яєчників<sup>1</sup>



UA-GLUC-IMI-042026-170 UA-GLUX-00021

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ГЛЮКОФАЖ<sup>®</sup> XR реєстраційне посвідчення № UA/3994/02/02

Діюча речовина: metformin hydrochloride. Лікарська форма. Глюкофаж<sup>®</sup>: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж<sup>®</sup> XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. Фармакотерапевтична група. Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням Інсулінів. Фармакологічні властивості. Метформін – бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози в плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секреції інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. Показання. Глюкофаж<sup>®</sup>, Глюкофаж<sup>®</sup> XR: цукровий діабет 2-го типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих із надлишковою масою тіла. Глюкофаж<sup>®</sup>: для зменшення ускладнень діабету в дорослих пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу і надмірною масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж<sup>®</sup> XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2-го типу в дорослих пацієнтів. Лікування синдрому полікістозних яєчників. Протипоказання. Підвищена чутливість до метформіну або до будь-якого іншого компонента препарату; будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (наприклад лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз); діабетична прекома; ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>); гострі стани, перебіг яких супроводжується ризиком розвитку порушень функції нирок, таких як зневоднення організму, тяжкі інфекційні захворювання, шок; захворювання, що можуть призводити до розвитку гіпоксії тканин (особливо гострі захворювання або загострення хронічної хвороби): декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок; печінкова недостатність, гостре отруєння алкоголем, алкоголізм. Побічні реакції. Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. Інструкцію для медичного застосування). Категорія відпуску: за рецептом. Р.П. МОЗ України. Глюкофаж<sup>®</sup>: № UA/3994/01/01, № UA/3994/01/02, № UA/3994/01/03. Глюкофаж<sup>®</sup> XR: № UA/3994/02/01, № UA/3994/02/02. Виробник: Глюкофаж<sup>®</sup>: Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France або Мерк, СЛ, Іспанія / Merck, SL, Spain. Глюкофаж<sup>®</sup> XR 500 мг: Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France. Глюкофаж<sup>®</sup> XR 1000 мг: Мерк Санте, Франція / Merck Sante, France або Мерк Хелскеа КГаА, Німеччина / Merck Healthscare KGaA, Germany. Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника: ТОВ «АСІНО УКРАЇНА». Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату. У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «АСІНО УКРАЇНА» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: +38 044 281 2333. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення у спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, а також для поширення на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

ТОВ АСІНО УКРАЇНА | бульвар В. Гавела, 8 | Київ | 03124 | Україна | Компанія Acino, part of Arcera, Швейцарія | www.acino.ua

# Вітапромпт® В12

Лікування різних форм дефіциту вітаміну В12

## МАКСИМУМ У КОЖНІЙ ФОРМІ



**ДВІ ФОРМИ:  
ТАБЛЕТКИ І АМПУЛИ**



**50 ТАБЛЕТОК / 5 АМПУЛ**



**МОЖНА ДІЛИТИ УПАКОВКУ  
(5 БЛІСТЕРІВ)**



**ЗРОБЛЕНО  
В  
НІМЕЧЧИНІ**

**mib**  
Company of the Dermapharm Group

Реклама

Вітапромпт®, таблетки, акриті біліковою оболонкою, 50 таблеток. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить 1000 мкг ціанкобаламіну (вітамін В12). Показання: лікування дефіциту вітаміну В12 внаслідок неповноцінного харчування; довготривалого лікування синдрому дефіциту вітаміну В12, наприклад, внаслідок мальабсорбції; перорального лікування периферичної анемії та дефіциту вітаміну В12 з неврологічними симптомами після швидкої нормалізації рівня вітаміну В12 в крові за допомогою ін'єкцій вітаміну В12. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому: нечасто ( $\geq 1/1000$ , до  $< 1/100$ ); тяжкі реакції підвищеної чутливості, які можуть проявлятися у вигляді кропив'янки, висипу або свербіжів на великих ділянках тіла. Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску: без рецепта. Реєстраційне посвідчення № ЦА/20713/01/01 наказ МОЗ України від 18.12.2024 № 2110.

Вітапромпт®, будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 мл розчину містить 1000 мкг ціанкобаламіну (вітамін В12). Показання: дефіцит вітаміну В12, який не можна компенсувати відповідною дієтою. Дефіцит вітаміну В12, який може проявлятися такими захворюваннями: гіперхромна макроцитарна мегалобластна анемія (периферична анемія, хвороба Аддісона-Бімера), функціональний мієлоз. Лабораторно підтверджений дефіцит вітаміну В12, який може виникнути з наступних причин: виключення з раціону продуктів тваринного походження (наприклад, через сирову вегетаріанську дієту); порушення всмоктування поживних речовин у тонкому кишечнику; синдром мальабсорбції через недостатнє вироблення внутрішнього фактора, захворювання кінцевого відділу клубової кишки, напр. спру; зараження рибним солітером; синдром сліпої кишкової петлі; вроджені порушення транспортування вітаміну В12. Протипоказання: гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу, зазначених у розділі «Склад». Детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Категорія відпуску: за рецептом. Реєстраційне посвідчення № ЦА/20713/02/01 наказ МОЗ України від 03.06.2025 № 918.

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом Інструкції. Виробник: mibe GmbH Arzneimittel, Німеччина. Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна» • 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел. /факс: (044) 254-39-36.