НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ 1993

ЖУРНАЛ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ

том 30 № 1

2024

Заснований у липні 1995 р. Виходить 4 рази на рік. Київ

Засновник та видавець – Національна академія медичних наук України

Журнал зареєстрований у міжнародних наукометричних системах і спеціалізованих каталогах Google Scholar, Index Copernicus, CrossRef

Журнал внесений до загальнодержавних баз даних «Україніка наукова» Національної бібліотеки України ім. В. І. Вернадського, «Наукова періодика України»

2024;30(1):1–104
DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1

ЗМІСТ

Антипкін Ю. Г., Подольський В. В., Медведовська Н. В., Подольський Вол. В., Лівшиць Л. А., Емір-Усеінова Д. А.

Клініко-епідеміологічні та молекулярно-генетичні інноваційні дослідження щодо розповсюдження та подолання COVID-19 серед дитячого та жіночого населення України 5

Сергеєва Т. А., Задорожна В. І.

Динаміка та тенденції епідемічного процесу гепатиту С в Україні під час епідемії COVID-19 і воєнного стану 13

Соколова Л. К., Тронько М. Д.

Застосування стовбурових клітин у діабетології. Можливості та перспективи 33

Калиниченко Т. О., Горяінова Н. В.

Служба донорства крові в умовах пандемії COVID-19: новий світовий досвід роботи 50

Shayakhmetova H. M.

Effects of post-traumatic stress disorder on male sexual and reproductive performance (review of literature) 61

ISSN 2413-7944

Коваленко В. М., Талаєва Т. В.

Клініко-експериментальне обґрунтування патогенетичних механізмів розвитку компонентів метаболічного синдрому 73

Серік С. А., Рябуха В. В., Бондар Т. М., Ченчик Т. О.

Циркулюючі мікроРНК-126, -146a і прозапальні цитокіни при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2-го типу 84

Зборовський О. М., Норейко С. Б., Ковальчук Д. Ю., Кравець А. М., Кульбака О. М.

Компенсація хронічної хвороби нирок із фібриляцією передсердь шляхом корекції антигіпертензивної та антикоагулянтної терапії в пацієнта, що перебував під окупацією (клінічний випадок) 97

ЖУРНАЛ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ = JOURNAL OF THE NATIONAL ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE публікує статті проблемного характеру, наукові огляди найважливіших досягнень в основних галузях медичної науки, матеріали сесій НАМН України, а також стисло ще не друковані повідомлення (що не перешкоджає публікації розширеного варіанта статті в інших періодичних виданнях) про оригінальні дослідження в галузі експериментальної, клінічної і профілактичної медицини.

Під час підготовки та оформлення статей автори мають керуватися Правилами (www.journal.amnu.gov.ua), розробленими редакцією на підставі рекомендацій Державної атестаційної колегії МОН України та «Єдиних вимог до рукописів, які подаються у біомедичні журнали, правилами написання та редагування матеріалів», розробленими Міжнародним комітетом редакторів медичних журналів (Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations, formerly the Uniform Requirements for Manuscripts); http://www.icmje.org).

Свідоцтво про державну реєстрацію – КВ № 23871-13711ПР від 27.03.2019

Електронну версію журналу розміщено на сайті **journal.amnu.gov.ua**

Адреса засновника та видавця: вул. Герцена, 12, Київ 04050, Україна

Тел. **+38 0 44 483 77 48**

journal@amnu.gov.ua

Підписано до друку 05.06.2024. Офсетний друк. Зам. 15, 16.

Виготовлено ТОВ «Видавничий дім «Авіцена», Свідоцтво про державну реєстрацію від 24.01.1996 № 22970288, Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавців, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції від 18.12.2006 ДК № 2726, 03150, Київ-150, а/с 302.

Віддруковано ТОВ «Контур-Зета», вул. Захисників України, 4, м. Ніжин, 16600.

© НАМН України, 2024

УДК 616.98-036.2-053.2-055.2-001.891.5(477)
DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-1
«Журнал НАМН України» | 2024 | т. 30 | № 1 | С. 5–12

Клініко-епідеміологічні та молекулярно-генетичні інноваційні дослідження щодо розповсюдження та подолання COVID-19 серед дитячого та жіночого населення України

Ю. Г. Антипкін[1], В. В. Подольський[1], Н. В. Медведовська[2], Вол. В. Подольський[1], Л. А. Лівщиць[3], Д. А. Емір-Усеінова[1]

[1]Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», вул. Платона Майбороди, 8, Київ 04050, Україна
[2]Національна академія медичних наук України, вул. Герцена, 12, Київ 04050, Україна
[3]Інститут молекулярної біології і генетики Національної академії наук України, вул. Академіка Заболотного, 150, Київ 03680, Україна

У дослідженні вивчали поширеність інфекції SARS-CoV-2 серед жінок і дітей в Україні протягом першого року пандемії, а також розподіл генотипів та частоту алельних варіантів I/D поліморфізму гена ACE1 в українців.
Мета – провести інноваційні клініко-епідеміологічні та молекулярно-генетичні дослідження щодо розповсюдження та подолання COVID-19 серед дитячого та жіночого населення України.
Матеріали та методи. Проведено ретроспективний аналіз поширеності COVID-19 серед жінок і дитячого населення областей України. Зразки геномної ДНК виділяли з венозної крові за допомогою комплекту реагентів для виділення нуклеїнових кислот.
Результати. Вивчення поширеності інфікування на SARS-CoV-2 серед дітей в Україні в перший пандемічний рік показало, що найвразливішою до SARS-CoV-2-інфікування віковою групою були підлітки. Отримані дані дають змогу відокремити вужчу когорту жінок фертильного віку, які можуть захворіти на коронавірусну хворобу. Встановлено розподіл генотипів і частоту алельних варіантів за поліморфізмом інсерція/делеція (I/D) в 16-му інтроні гена *ACE1* у популяції здорового населення України. Виявлені закономірності про від'ємну кореляцію між захворюваністю, смертністю від COVID-19 та поширеністю гомозигот за інсерцією (II) за поліморфізмом гена ACE1 віддзеркалюють

Innovative clinical, epidemiological and molecular genetic studies on the spread and elimination of COVID-19 among children and female population of Ukraine

Yuriy G. Antipkin[1], Vasyl V. Podolskyi[1], Nataliia V. Medvedovska[2], Volodymyr V. Podolskyi[1], Lyudmyla A. Livshits[3], Diana A. Emir-Useinova[1]

[1]State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 8 Platon Maiboroda Str., Kyiv 04050, Ukraine
[2]National Academy of Medical Sciences of Ukraine, 12 Herzen Str., Kyiv 04050, Ukraine
[3]Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, 150 Academician Zabolotny Str., Kyiv 03680, Ukraine

This study examined the prevalence of SARS-CoV-2 infection among women and children in Ukraine during the first year of the pandemic. It also studied the distribution of genotypes and the frequency of allelic variants of the I/D polymorphism of the ACE1 gene in Ukrainians.
The aim is to conduct innovative clinical, epidemiological and molecular genetic studies on the spread and overcome of COVID-19 among the children and female population of Ukraine.
Materials and methods. A retrospective analysis of the COVID-19 prevalence among women and children in the regions of Ukraine was carried out. Genomic DNA samples were isolated from venous blood using a nucleic acid isolation reagent kit.
Results. A study of the prevalence of SARS-CoV-2 infection among children in Ukraine in the first pandemic year showed that adolescents were the most vulnerable age group to SARS-CoV-2 infection. These data obtained allow us to identify a cohort of women of fertile age who may become ill with coronavirus disease. The distribution of genotypes and the frequency of allelic variants for insertion/deletion (I/D) polymorphism in the 16th intron of the *ACE1* gene in the healthy population of Ukraine were established. The revealed patterns of negative correlation between morbidity and mortality from COVID-19 and the prevalence of homozygotes by insertia (II) for the

© Ю. Г. Антипкін, В. В. Подольський, Н. В. Медведовська, Вол. В. Подольський, Л. А. Лівщиць, Д. А. Емір-Усеінова, 2024

багатовекторні взаємозв'язки між рівнем експресії даного гена та патогенезом COVID-19. Виявлене вкорочення відносної середньої довжини теломер у групі пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, свідчить, що інфекція на SARS-CoV-2 спричиняє зміну просторової структури теломер у лейкоцитах і впливає на епігенетичну регуляцію експресії низки генів завдяки зміні активності білків ремодуляції хроматину, які локалізовані в теломерних ділянках хромосом.

Висновки. Таким чином, за результатами проведеного дослідження можна зробити висновок про те, що відносна середня довжина теломер може бути інформативним прогностичним маркером для оцінки ризику тяжкості перебігу захворювання на COVID-19 і розвитку постковідного синдрому та можливої причини передчасного старіння в жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: коронавірус, жінки фертильного віку, репродуктивне здоров'я.

Для цитування: *Антипкін ЮГ, Подольський ВВ, Медведовська НВ, Подольський ВолВ, Лівщиць ЛА, Емір-Усеінова ДА. Клініко-епідеміологічні та молекулярно-генетичні інноваційні дослідження щодо розповсюдження та подолання COVID-19 серед дитячого та жіночого населення України. Журнал Національної академії медичних наук України. 2024;30(1);5-12. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-1.*

ACE1 gene polymorphism reflect multi-vector relationships between the expression level of this gene and the COVID-19 pathogenesis. The identified shortening of the relative average telomere length in a group of patients who recovered from COVID-19 indicates that infection with SARS-CoV-2 causes a change in the spatial structure of telomeres in leukocytes, and affects the epigenetic regulation of the expression of a number of genes, due to a change in the activity of chromatin remodeling proteins, which are localized in the telomeric regions of chromosomes.

Conclusions. Thus, based on the results of the studies, we can conclude that the relative average telomere length can be an informative prognostic marker for assessing the risk of severity of COVID-19 disease and the development of post-COVID syndrome and a possible cause of premature aging in women of reproductive age. Thus, based on the results of the studies, we can conclude that the relative average telomere length can be an informative prognostic marker for assessing the risk of severity of COVID-19 disease and the development of post-COVID syndrome and a possible cause of premature aging in women of reproductive age.

Keywords: coronavirus, women of fertile age, reproductive health.

For citation: *Antipkin YuG, Podolskyi VV, Medvedovska NV, Podolskyi VolV, Livshits LA, Emir-Useinova DA. Innovative clinical, epidemiological and molecular genetic studies on the spread and elimination of COVID-19 among children and female population of Ukraine. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2024;30(1):5-12. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-1.*

Стаття надійшла до редакції 06.07.2023
Направлена на рецензування 13.07.2023
Прийнята до публікації 13.05.2024

The article was received 06.07.2023
For review, 13.07.2023
Accepted for publication 13.05.2024

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Антипкін Юрій Геннадійович – доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, академік-секретар НАМН України, директор Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0002-8018-4393*

Подольський Василь Васильович – доктор медичних наук, професор, керівник відділення проблем здоров'я жінок фертильного віку, заступник директора Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0002-5480-7825*

Медведовська Наталія Володимирівна – доктор медичних наук, професор, начальник науково-координаційного управління апарату президії НАМН України, *ORCID: 0000-0003-3061-6079*

Подольський Володимир Васильович – доктор медичних наук, професор, завідувач відділення проблем здоров'я жінок фертильного віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0003-2875-6195*

Лівщиць Людмила Аврамівна – доктор біологічних наук, професор, завідувачка лабораторії геноміки людини відділу молекулярної генетики Інституту молекулярної біології і генетики Національної академії наук України, *ORCID: 0000-0001-5444-3964*

Емір-Усеінова Діана Артурівна – лікар акушер-гінеколог відділення проблем здоров'я жінок фертильного віку Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0009-0005-8574-4221*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Yuriy G. Antipkin – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Academician of the NAMS of Ukraine, Academician-Secretary of the NAMS of Ukraine, Director of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0002-8018-4393*

Vasyl V. Podolskyi – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of Department of Health Problems of Fertile Aged Women, Deputy Director of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0002-5480-7825*

Nataliia V. Medvedovska – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Scientific Coordination Department of the Presidium of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, *ORCID: 0000-0003-3061-6079*

Volodymyr V. Podolskyi – Dr. Sci. (Medicine), Head of Clinical Unit of Department of Health Problems of Fertile Aged Women of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0003-2875-6195*

Lyudmyla A. Livshits – Dr. Sci. (Biology), Prof., Head of the Laboratory of Human Genomics of Department of Molecular Genetics of the Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, *ORCID: 0000-0001-5444-3964*

Diana A. Emir-Useinova – Physician Obstetrician-Gynecologist of Department of Health Problems of Fertile Aged Women of the State Institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0009-0005-8574-4221*

Vasyl V. Podolskyi
ORCID: 0000-0002-5480-7825
podolskyy.v@ukr.net

ВСТУП

Різноманітний вплив пандемії COVID-19 на глобальну охорону здоров'я виявився глибоким, з чіткими наслідками для жінок і дітей. Дослідження починається з аналізу безпосереднього впливу на здоров'я. Зокрема, хоча діти, як правило, мають менш виражені симптоми COVID-19, наявність випадків мультисистемного запального синдрому в дітей (MIS-C) підкреслює їхню вразливість. Що стосується вагітних жінок, то початкове уявлення про вищий ризик важкого перебігу хвороби було спростоване неоднозначними результатами подальших досліджень. Однак потенційні ризики, такі як передчасні пологи та інші несприятливі наслідки вагітності, залишаються [1–4].

Переходячи до непрямих наслідків для здоров'я, слід зазначити, що вони значною мірою були посилені суттєвими перебоями в наданні медичних послуг. Значна кількість жінок і дітей не змогли отримати основні послуги, такі як планові щеплення, допологовий і післяпологовий догляд. Крім того, обмежений доступ до контрацепції та безпечних абортів може призвести до небажаної вагітності та небезпечних абортів. З цим пов'язана проблема недоїдання, коли економічна нестабільність і порушення ланцюгів постачання продовольства загострили питання продовольчої безпеки, що потенційно може непропорційно вплинути на здоров'я жінок і дітей [5–8].

Якщо заглибитися у вплив пандемії на психічне здоров'я, то вона спровокувала різке зростання ускладнень психічних розладів у всіх демографічних групах. Однак непропорційно важкий тягар випав на долю жінок і дітей. Підвищені вимоги щодо догляду за дітьми, домашнього навчання та хатньої роботи поклали додаткове навантаження на жінок. Водночас для дітей закриття шкіл, обмежене спілкування з однолітками та повсюдна атмосфера страху й невизначеності можуть мати довготривалі психологічні наслідки [9].

Не менш важливим аспектом є підвищений ризик домашнього насильства. Звіти свідчать про збільшення кількості випадків домашнього насильства під час карантину, а закриття шкіл потенційно може призвести до того, що більше дітей опиняться в шкідливому домашньому середовищі. Нарешті, закриття шкіл суттєво вплинуло на навчання дітей, потенційно поглиблюючи розрив у навчальних досягненнях, особливо в регіонах, де інфраструктурні або економічні проблеми створюють перешкоди для онлайн-навчання [10, 11].

На більш детальному рівні ми заглиблюємося в різні складові впливу пандемії COVID-19 на здоров'я жінок і дітей, підкреслюючи їхню унікальну вразливість і труднощі, з якими вони стикаються. Це дослідження ґрунтується на визнанні того, що здоров'я є багатогранним поняттям, яке виходить за межі фізичних проявів самої хвороби [12].

Безпосередні наслідки для здоров'я в першу чергу характеризуються патологією вірусу та його ідіосинкратичними проявами. Хоча діти демонструють менш важкий перебіг хвороби, виняткові випадки мультисистемного запального синдрому в дітей (MIS-C) слугують застережливим нагадуванням про їхню вразливість. Вплив пандемії на вагітних жінок також є предметом пильної уваги. Хоча перші припущення вказували на підвищений ризик тяжких захворювань, подальші дослідження були деталізовані, з особливим акцентом на потенційні ризики передчасних пологів та інших несприятливих наслідків вагітності [13].

Непрямий вплив на здоров'я значною мірою зумовлений хвилеподібним впливом пандемії на основні медичні послуги. Порушення надання звичайних медичних послуг призвело до того, що значна частина жінок і дітей залишилася без планових щеплень, допологового та післяпологового догляду. У тандемі зі зменшенням доступу до контрацепції та безпечних абортів це може ненавмисно каталізувати збільшення кількості незапланованих вагітностей і небезпечних абортів. Крім того, дедалі більше занепокоєння викликає проблема недоїдання, яка загострюється через економічну нестабільність і перебої в ланцюгах постачання продовольства, що потенційно може мати значні наслідки для здоров'я жінок і дітей [14].

З погляду впливу на психічне здоров'я, то пандемія спричинила сплеск проблем з психічним здоров'ям серед усіх демографічних груп, причому непропорційно великий тягар несуть жінки та діти. Жінки несуть підвищене навантаження через поєднання підвищених обов'язків з догляду за дітьми, домашнього навчання та хатньої роботи. Для дітей переривання звичайного шкільного навчання, відсутність спілкування з однолітками та панівна атмосфера страху і невпевненості можуть мати довготривалі психологічні наслідки [15].

Інший важливий, хоча й більш похмурий аспект, який слід враховувати, – це підвищений рівень домашнього насильства, який різко зріс у періоди вимушеного карантину. Через закриття шкіл діти можуть опинитися у шкідливому домашньому середовищі з обмеженими можливостями для порятунку [16, 17].

Останній аспект, який ми розглядаємо, – це вплив на освіту, насамперед на дітей. Закриття шкіл серйозно порушило навчальний процес, що загрожує збільшенням розриву в освітніх досягненнях, особливо в регіонах, де економічні або інфраструктурні недоліки перешкоджають переходу до онлайн-навчання. Оскільки ми продовжуємо боротися з цією глобальною кризою в галузі охорони здоров'я, вкрай важливо зберігати всебічне, нюансоване розуміння її різноманітних наслідків, особливо для вразливих груп населення, таких як жінки та діти [18].

Мета роботи – провести інноваційні клініко-епідеміологічні та молекулярно-генетичні дослідження щодо розповсюдження та подолання COVID-19 серед дитячого та жіночого населення України.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз поширеності COVID-19 серед дитячого населення областей України. Реєстрація випадків хвороби COVID-19 проводилась на основі даних первинної облікової документації № 058/0 «Екстрене повідомлення про інфекційне захворювання, харчове, гостре професійне отруєння, незвичайну реакцію на щеплення», затвердженої наказом МОЗ України від 10.01.2006 № 1, зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 08.06.2006 за № 686/12560. Застосовувались методи статистичної оцінки та епідеміологічного аналізу відповідних даних Центру громадського здоров'я МОЗ України, Державного центру статистики України, Департаментів охорони здоров'я та обласних лабораторних центрів МОЗ України [1].

Проведений аналіз медичної документації (історій хвороб та анкетування) 60 жінок фертильного віку, які лікувались з приводу коронавірусної хвороби. Після аналізу медико-соціальних факторів у обстежених жінок фертильного віку ця когорта була розподілена на групи за віком [3].

Аналіз клінічних даних та формування вибірок. У рамках даного дослідження проведено відбір біологічних зразків периферійної крові. Групу обстеження 1 (64 пацієнти) складали жінки репродуктивного віку, які перебували на лікуванні в інфекційному відділенні лікарні (м. Київ). Діагноз COVID-19 було підтверджено за допомогою ПЛР-тесту. Контрольна група складалася зі здорових жінок (42 особи) з негативним результатом ПЛР-тесту на COVID-19. Усі індивіди даної групи є мешканцями міста Києва [19].

Згідно з основними правилами біоетики в разі використання людини як об'єкта дослідження, нами була отримана інформована згода на проведення даного дослідження від усіх досліджуваних індивідів, та було введено номенклатуру зразків периферійної крові, яка включала числовий код.

Зразки ДНК. Зразки геномної ДНК виділяли з венозної крові за допомогою комплекту реагентів для виділення нуклеїнових кислот DNA-TECHNOLOGY «ПРОБА-НК-ПЛЮС» за протоколом виробника.

Якість препаратів ДНК визначали за спектральними характеристиками, використовували прилад ND-1000 Spectrophotometer («NanoDrop», США) у діапазоні 220–300.

Визначення довжини теломер лейкоцитів – за допомогою методу мультиплексної монохромної кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для оцінки відносної середньої довжини теломер проводили кількісну монохромну мультиплексну ПЛР в реальному часі за методом, запропонованим R. Cawthon (Cawthon, 2009).

Для проведення даної реакції використовували «Набір для проведення ПЛР-РЧ» у присутності інтеркалювального барвника EvaGreen («Solis BioDyne», Естонія) відповідно до рекомендацій фірми-виробника на ампліфікаторі Bio-Rad Chromo4. На один зразок в 18 мкл реакційної суміші вносили 10 нг ДНК, а також пару праймерів telg і telc (кінцева концентрація – по 450 нмоль кожного), а також пару альбумінових праймерів albu і albd (кінцева концентрація кожного з 250 нмоль) для ампліфікації *in vitro* референсного гена альбуміну. Склад реакційної суміші та температурно часові режими проведення мультиплексної монохромної кількісної ПЛР для оцінки відносної середньої довжини теломерних ділянок хромосом детально описані в наших попередніх дослідженнях.

Після завершення термоциклювання за допомогою програми Opticon Monitor 3 було отримано дані флуоресценції на кожному циклі ПЛР. Для кожної лунки/епендорфа було вирівняно функцію Річардсона з подальшим обрахунком Cy0. Це безпороговий метод, що дозволяє значно підвищити точність кількісної ПЛР шляхом врахування кінетики реакції у кожній пробірці. Далі було побудовано стандартні криві: одна крива – для теломерного сигналу (T) та інша – для сигналу від однокопійного гена (S). За Cy0 за допомогою калібрувальної прямої було визначено кількість теломерної ДНК щодо референсної ДНК, аналогічно були отримані дані для кількості альбумінової ДНК. Значення відносної середньої довжини теломер отримували за допомогою співвідношення T/S [20].

Як популяційна вибірка досліджувалася група здорового населення з різних регіонів України, яка складалась зі 100 неспоріднених індивідів, які брали участь у дослідженні шляхом інформованої згоди. Виділення та очищення ДНК з лейкоцитів периферійної крові індивідів обстеженої групи проводили за стандартним фенол-хлороформним методом з протеїназою К. Дані щодо розподілу генотипів II за поліморфізму *ACE1* у різних країнах Європи (Угорщина, Польща, Словаччина, Франція, Італія, Іспанія, Велика Британія, Нідерланди, Швеція, Данія, Португалія, Швейцарія, Бельгія, Німеччина) були зібрані з попередніх публікацій. Дані щодо кількості хворих і кількості летальних випадків на 1 млн населення в Україні були отримані від Центру громадського здоров'я МОЗ України [21], за вищеперерахованими країнами Європи дані були зібрані з Центру системної науки та інженерії при Університеті Джона Хопкінса [22] та сайту [23].

Синтез олігонуклеотидних послідовностей за нашим дизайном виконувався на замовлення компанією METABION (Німеччина). Для проведення ПЛР використовували набір Master Mix ready to load, виробництва «Solis BioDyne» (Тарту, Естонія), реакцію проводили в автоматичному режимі на термоциклері iCycler, виробництва «BIO-RAD» (США). Продукти ПЛР фракціонували методом гель-електрофорезу в 2 % агарозному гелі та фарбували 1 % розчином бромистого етидію (інтеркалювальний барвник ДНК).

Етичне схвалення дослідження було отримано від комітету з біоетики Державної установи «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О. М. Лук'янової Національної академії медичних наук України», протокол від 15.10.2020 № 28. Інформована згода була отримана від обстежених.

Дана робота фінансувалася в рамках НДР «Дослідити значення медико-біологічних та соціологічних факторів в поширенні коронавірусного інфікування серед жінок та дітей в Україні» з державним реєстраційним номером 0120U104508.

Статистичну обробку даних проводили з використанням коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (R). Аналіз факторів ризику настання коронавірусної хвороби визначався шляхом обрахування відношення шансів за Вальдом при $p < 0,05$. За результатами перевірки нормальності розподілу змінних при використанні тесту Шапіро-Вілка отримали свідчення на користь того, що розподіл довжини теломер у досліджуваних групах не відповідає нормальному ($p < 0,000001$).

Порівняльний аналіз відносної середньої довжини теломер у групі жінок, що перехворіли на COVID-19, та індивідів жіночої статі з контрольної групи проводили з використанням критерію U тесту Манна-Уітні.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Поширеність COVID-19 розраховували як число випадків на 100 тис. дитячого населення за 2020 рік.

Серед населення України діти, у яких зареєстрована SARS-CoV-2-інфекція, становили 0,12 % за 2020 рік, а поширеність на 100 000 дитячого населення визначена як 688,64. Серед дитячого населення України частка зареєстрованих випадків SARS-CoV-2-інфекції в дітей становила 0,7 %.

Найбільшу поширеність COVID-19 у дітей за 2020 рік спостерігали у м. Києві (1428,53), Чернівецькій (1293,13), Запорізькій (1218,57) і Миколаївській (762,62) областях, а найменшу реєстрували в Кіровоградській (155,67), Луганській (160,11), Донецькій (264,46) областях. А показники у Волинській (667,05), Житомирській (690,26), Чернігівській (686,60) областях вірогідно не відрізнялися від поширеності COVID-19 в Україні в 2020 році. Слід відзначити, що серед усіх випадків COVID-19, зареєстрованих у 2020 році в м. Києві як регіоні з найбільшим поширенням даної хвороби, захворювання дітей становили 7,2 %.

Шанси поширення SARS-CoV-2-інфекції серед дітей були вірогідно вищі порівняно з Україною в 2,09 разу в м. Києві (співвідношення шансів (СШ) = 2,09; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 2,04–2,14), у 1,89 разу – у Чернівецькій (СШ = 1,89; 95 % ДІ 1,81–1,97), у 1,78 разу – у Запорізькій (СШ = 1,78; 95 % ДІ 1,72–1,84), у 1,74 разу – у Миколаївській (СШ = 1,74; 95 % ДІ 1,67–1,82), у 1,62 разу – у Тернопільській (СШ = 1,62; 95 % ДІ 1,55–1,69), у 1,48 разу – у Черкаській (СШ = 1,48; 95 % ДІ 1,42–1,55), у 1,44 разу – у Київській (СШ = 1,44; 95 % ДІ 1,4–1,49), у 1,33 разу – у Сумській (СШ = 1,33; 95 % ДІ 1,26–1,4), у 1,13 разу – в Одеській (СШ = 1,13; 95 % ДІ 1,09–1,17) і Рівненській (СШ = 1,13; 95 % ДІ 1,08–1,18) областях.

Зважаючи на значний вплив медико-соціальних факторів на стан соматичного та репродуктивного здоров'я жінок, нами був проведений аналіз стану цих факторів ризику в жінок, що перехворіли на COVID-19. Аналіз медичної документації (історій хвороб та анкетування) 60 жінок фертильного віку, які лікувались з приводу коронавірусної хвороби, показав, що серед жінок, які захворіли на коронавірусну хворобу більше ніж половина – 36 (60,0 ± 6,3) % не працювали, працюючих жінок було 24 (40,0 ± 6,3) %. Серед жінок, які вказали свою професію, 13 (54,2 ± 10,4) % були службовцями, 5 жінок (20,8 ± 8,5) % були робітниками, 4 жінки – підприємцями (16,7 ± 7,8) % та 2 жінки мали іншу професію (8,3 ± 5,8) %. За характером праці ці жінки займались переважно фізичною та розумовою працею – 15 жінок (62,5 ± 10,1) %, а розумовою працею займались 9 жінок (37,5 ± 10,1) %. За характером психоемоційного напруження на роботі жінки, які перенесли коронавірусну хворобу, відмічали переважно напружений характер своєї роботи – 17 жінок (70,8 ± 9,5) % , у 5 жінок (20,8 ± 8,5) % характер напруження на роботі був помірним. У 7 жінок (29,2 ± 9,5) % характер професійної діяльності був пов'язаним із професійними шкідливостями. Більшість жінок, які відповіли на питання щодо особливостей екологічної ситуації за місцем роботи, характеризували її як щасливу – 11 жінок (45,8 ± 10,4) %. Майже всі опитані жінки мали щасливу сім'ю – 40 жінок (66,7 ± 6,1) %, неповна сім'я була у 3 жінок (5,0 ± 2,8) %, сімейний стан не вказали 17 жінок (28,3 ± 5,8) %. Більшість опитаних жінок відмічали відсутність екстрагенітальних захворювань. Водночас хронічний тонзиліт був у 6 жінок (10,0 ± 3,9) %, бронхіт – у 1 жінки (1,7 ± 1,7) %, пневмонія – у 2 жінок (3,3 ± 2,3) %, гіпертонічна хвороба – у 1 жінки (1,7 ± 1,7) %, ревматизм – у 1 жінки (1,7 ± 1,7) %, хвороба органів травлення – у 1 жінки (1,7 ± 1,7) %, захворювання печінки та жовчних шляхів – у 1 жінки (1,7 ± 1,7) %. Серед інфекційних хвороб, перенесених в анамнезі, на кір хворіло 5 жінок (8,3 ± 3,6) %, на вітряну віспу – 32 жінки (53,3 ± 6,4) %, на коклюш – 2 жінки (3,3 ± 2,3) %, перенесені в анамнезі гострі респіраторні вірусні інфекції відмітили майже всі жінки – 59 (98,3 ± 1,7) %.

Серед членів родини опитаних жінок на коронавірус хворіли: діти в усіх жінок – 60 (100,0 %), чоловік – у 22 жінок (36,7 ± 6,2) %, батьки – у 1 жінки (1,7 ± 1,7) %.

Більшість жінок мали нормостенічну будову тіла – 44 жінки (73,3 ± 5,7) %, астенічну конституцію мали 5 жінок (8,3 ± 3,6) %, гіперстенічну конституцію – 5 жінок

(8,3 ± 3,6) %. Правильна будова тіла відмічалась у 50 жінок (83,3 ± 4,8) %. Одну дитину мали 49 опитаних жінок (81,7 ± 5,0) %, 2 дитини мали 7 жінок (11,7 ± 4,1) %, трьох дітей мала 1 жінка (1,7 ± 1,7) %. Майже всі опитані жінки мали не ускладнені пологи в анамнезі – 58 жінок (96,7 ± 2,3) %.

Для аналізу взаємозв'язку зустрічальності генотипу II з випадками захворюваності та смертності від COVID-19 на 1 млн населення в Україні та деяких країнах Європи з раніше опублікованих джерел було зібрано дані про розповсюдженість генотипу II за поліморфізмом *ACE1* I/D.

По кожній країні Європи задля узгодження даних показники захворюваності та смертності були взяті за різні періоди пандемії COVID-19, а саме: коли визначалися піки захворюваності на коронавірусну хворобу в кожній країні та коли рівень тестування з використанням RT-ПЛР тестувань сягав 100 на 1 тис. населення, для України це період з 01.02.2021 по 01.05.2021, а для таких країн, як Угорщина, Польща, Словаччина, Франція, Італія, Іспанія, Велика Британія, Нідерланди, Швеція, Данія, Португалія, Швейцарія, Бельгія, Німеччина – період з 23.03.2020 по 23.05.2020 відповідно.

Важливо зазначити, що частота генотипу II серед здорового населення України становила 18 %, серед досліджуваних країн Європи найвищим цей показник був у популяції Польщі, а найнижчий показник відмічався в популяції Іспанії (15 %). З іншого боку, у цій самій популяції спостерігали найвищий показник захворюваності (5034 на 1 млн населення), а найнижчий показник захворюваності спостерігався в Словаччині (284 на 1 млн населення). Важливо зазначити, у популяції Словаччини частота генотипу II була однією з найвищих у групі досліджуваних країн Європи та складала 25 %, водночас серед населення Бельгії, де частота генотипу II складає 19 %, можна відмітити найвищі показники смертності від COVID-19. Найнижчі показники смертності від COVID-19 спостерігали серед населення України, де частота генотипу II складає 18 %, водночас захворюваність у даній популяції складає 471 на 1 млн населення. На підтвердження нашої гіпотези про можливу протективну роль носійства генотипу II при зараженні SARS-CoV-2 і при перебігу захворювання на COVID-19 ми провели аналіз кореляції між показниками захворюваності та смертності на 1 млн населення й частотою генотипу II гена *ACE1*.

За результатами молекулярно-генетичного аналізу показники відносної середньої довжини хромосом (значення співвідношення T/S) були отримані з групи обстеження 1 і групи обстеження 2 для кожного з індивідів. Необхідно зазначити, що дані показники в групі жінок, які перехворіли на COVID-19 (група обстеження 1), коливались в межах 0,01–8,2 (T/S), тоді як у контрольній групі спостерігали значення 0,14–4,65 (T/S) відповідно. Ми провели оцінку розподілу відносної середньої довжини теломер в обох досліджуваних групах. За результатами перевірки нормальності розподілу змінних при використанні тесту Шапіро-Вілка отримали свідчення на користь того, що розподіл довжини теломер у досліджуваних групах не відповідає нормальному ($p < 0,000001$).

Порівняльний аналіз відносної середньої довжини теломер у групі жінок, що перехворіли на COVID-19, та індивідів жіночої статі з контрольної групи проводили з використанням критерію U тесту Манна-Уітні. Було встановлено, що жінки, які перехворіли на COVID-19, мали статистично вірогідно коротші теломери порівняно з індивідами контрольної групи ($p < 0,01$).

Наші спостереження узгоджуються з попередніми даними, які вказують на збільшення ризику виникнення ускладнень при COVID-19 у пацієнтів з короткими теломерами, що може бути викликано зниженим регенеративним потенціалом [24]. Важливо зазначити, що коротші теломери також спостерігали й серед пацієнтів з респіраторним дистрес-синдромом. Було показано, що коротші теломери в лейкоцитах периферійної крові спостерігали в пацієнтів з вищою смертністю.

У дослідженнях, проведених групою авторів, було висловлено припущення, що вирішальним фактором в асоціації коротших теломер з регенеративним потенціалом індивіда є не генетична компонента, а експозом. Водночас низка дослідників відзначали, що довжина теломер за своєю природою має бути більш потужним інформативним маркером ускладнень при COVID-19, ніж стать або наявність гіпертензії у хворих на COVID-19. Також важливо зазначити цікаві результати, що отримані стосовно теломерозалежної лімфопенії в пацієнтів літнього віку, що збільшує ймовірність ускладнень в разі інфікування SARS-CoV-2. Стрімке зменшення здатності до клональної експансії лейкоцитів у пацієнтів після 60 років було зумовлене короткою довжиною теломер, що визначала зниження ефективності клональної експансії Т-лімфоцитів у 10 разів у віковому діапазоні 60–70 років. Клональна експансія має вирішальне значення для ефективної боротьби з інфекційними захворюваннями, відповідно, очевидна значущість оцінки довжини теломер для стратифікації хворих відносно цього показника при COVID-19 та інших вірусних захворюваннях [25]. Відзначене нами зменшення відносної середньої довжини теломер у пацієнток, які перехворіли на COVID-19, узгоджується з результатами про збільшення біологічного віку в пацієнтів, що перехворіли на COVID-19, на основі даних метилювання промоторних ділянок низки генів.

Наявність коротших за довжиною теломер в індивідів може також бути молекулярним біомаркером формування антиген-специфічних/ефекторних Т-клітин пам'яті SARS-CoV-2, які виводять вірусні частинки з організму. Таким чином, Т-клітини з короткими теломерами можуть спричинювати обмеження адаптивного імунітету проти SARS-CoV-2.

ВИСНОВКИ

Вивчення поширеності інфікування на SARS-CoV-2 серед дітей в Україні в перший пандемічний рік показало, що частка зареєстрованих випадків становила 0,7 %, а показник поширеності – 688,64 на 100 тис. дитячого населення. Значна поширеність SARS-CoV-2-інфікування серед дітей у 2020 році спостерігалась у м. Києві (1428,53), Чернівецькій (1293,13), Запорізькій (1218,57) і Миколаївській (762,62) областях, а найменша – у Кіровоградській (155,67), Луганській (160,11), Донецькій (264,46) областях. Найвразливішою до SARS-CoV-2-інфікування віковою групою серед дитячого населення України були підлітки.

Відносно низька поширеність COVID-19 серед дітей в Україні може свідчити про гіподіагностику внаслідок можливо недостатнього охоплення лабораторним тестуванням на SARS-CoV-2 інфекцію в перший рік пандемії.

Отримані дані дають змогу відокремити вужчу когорту жінок фертильного віку, які можуть захворіти на коронавірусну хворобу. Це надалі дозволить розробити пропозиції щодо більш ефективного розподілу вакцин серед жіночого населення нашої країни та зменшить поширюваність коронавірусної інфекції.

Встановлено розподіл генотипів і частоту алельних варіантів за поліморфізмом інсерція/делеція (I/D) в 16-му інтроні гена *ACE1* у популяції здорового населення України. Виявлені нами та іншими дослідниками закономірності про від'ємну кореляцію між захворюваністю, смертністю від COVID-19 та поширеністю гомозигот за інсерцією (II) за поліморфізмом гена *ACE1* у популяціях України та інших країн Європи віддзеркалюють багатовекторні взаємозв'язки між рівнем експресії даного гена та патогенезом COVID-19. Подальше дослідження ролі алельних варіантів гена *ACE1* у розвитку тяжкого перебігу захворювання та ускладнень від COVID-19 є перспективними для впровадження прогностичних генетичних маркерів у схеми персоніфікованої терапії.

Результати, які отримані в нашому дослідженні, дозволяють стверджувати, що спостережуване вкорочення відносної середньої довжини теломер у групі пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, може бути свідченням того, що інфекція на SARS-CoV-2 може безпосередньо спричиняти ерозію (зміну просторової структури теломер) в клітинах крові, зокрема в лейкоцитах, і, відповідно, впливати на епігенетичну регуляцію експресії низки генів завдяки зміні активності білків ремодуляції хроматину, які локалізовані в теломерних ділянках хромосом.

Таким чином, за результатами проведених досліджень можна зробити висновок про те, що відносна середня довжина теломер може бути інформативним прогностичним маркером для оцінки ризику тяжкості перебігу захворювання на COVID-19 і розвитку постковідного синдрому та можливої причини передчасного старіння в жінок репродуктивного віку.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. *Antipkin YG, Podolsky VV, Podolsky VIV, Lapshin VF, Umanets TR, Kaminskaya TN, et al.* [COVID-19 in children: clinical and epidemiological data]. Pediatrics. Eastern Europe. 2021;(2):160-6. doi: 10.34883/PI.2021.9.2.001. Russian.

2. *Podolsky VV, Antipkin YG, Podolsky VL, Umanets TR, Kaminska TM, Livshyts LA, et al.* [Medical and social factors of the possibility of spreading coronavirus infection among women of childbearing age]. Reproductive Endocrinology. 2021;(5):8-15. doi: 10.18370/2309-4117.2021.61.8-14. Ukrainian.

3. *Zhdanova IV, Maleeva KA.* Psychological aspects of maintaining the mental health of pregnant women in crisis. In: The 4th International scientific and practical conference «World science: problems, prospects and innovations»; 2020 Dec 23-25; Toronto, Canada. Toronto, Canada: Perfect Publishing; 2020. p. 345.

4. *Timko A.* Domestic violence in the context of the COVID-19 coronavirus pandemic in Ukraine [master's thesis]. Kyiv, Ukraine: Kyiv-Mohyla Academy; 2020. [cited 2023 May 08]. Available from: https://ekmair.ukma.edu.ua/handle/123456789/18704.

5. *Antipkin YG, Lapshyn VF, Umanets TR, Kaminska TM, Banadyga NV, Koloskova OK, et al.* [Analysis of the prevalence of COVID-19 among the pediatric population of Ukraine in the first year of the pandemic]. Child Health. 2023;18(1):7-11. doi: 10.22141/2224-0551.18.1.2023.1551. Ukrainian.

6. *Kalka NM, Odintsova GYu.* Peculiarities of emotional experiences of a person during quarantine of a coronavirus pandemic in Ukraine: gender and age aspect. In: The 1st International Scientific and Practical Conference «Science and education: problems, prospects and innovations»; 2020 Oct 7–9; Kyoto, Japan. Kyoto, Japan: CPN Publishing Group; 2020. p. 234.

7. *Kostyuk OO.* [Pregnancy, childbirth and the newborn in conditions of coronavirus infection COVID-19]. Threats and procedure. With Care for Woman. 2020;(3):42-5. doi: 10.37529/ztz.2020.3/3-20-1. Ukrainian.

8. *Kostiuk OO, Shunko YY.* [Mother and child in the global pandemic of coronavirus infection. New challenges for the health care system]. Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics. 2020;(2):17-26. doi: 10.15574/PP.2020.82.17. Ukrainian.

9. *Drozdov OY, Drozdova MA.* [Some tendencies of the mass consciousness of Ukrainians in the conditions of a coronavirus pandemic]. Scientific Bulletin of Kherson State University. Series «Psychological Sciences». 2020;(3):130-8. doi: 10.32999/ksu2312-3206/2020-3-16. Ukrainian.

10. *Kotabagi P, Fortune L, Essien S, Nauta M, Yoong W.* Anxiety and depression levels among pregnant women with COVID-19. Acta Obstet Gynecol Scand. 2020;99(7):953-4. doi: 10.1111/aogs.13928.

11. *Khan M, Adil SF, Alkhathlan HZ, Tahir MN, Saif S, Khan M, et al.* COVID-19: A global challenge with old history, epidemiology and progress so far. Molecules. 2020;26(1):39. doi: 10.3390/molecules26010039.

12. *Sharma P, Sharma S, Singh N.* COVID-19: Endangering women's mental and reproductive health. Indian J Public Health. 2020;64(Suppl):S251-S252. doi: 10.4103/ijph.IJPH_498_20.

13. *Vakili S, Savardashtaki A, Jamalnia S, Tabrizi R, Nematollahi MH, Jafarinia M, et al.* Laboratory findings of COVID-19 infection are conflicting in different age groups and pregnant women: a literature review. Arch Med Res. 2020;51(7):603-7. doi: 10.1016/j.arcmed.2020.06.007.

14. *Rozenberg S, Vandromme J, Martin C.* Are we equal in adversity? Does Covid-19 affect women and men differently? Maturitas. 2020;138:62-8. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.009.

15. *Choi EPH, Hui BPH, Wan EYF.* Depression and anxiety in Hong Kong during COVID-19. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(10):3740. doi: 10.3390/ijerph17103740.

16. *Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, et al.* The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. Ann N Y Acad Sci. 2021;1486(1):90-111. doi: 10.1111/nyas.14506.

17. *Morrissette M.* School closures and social anxiety during the COVID-19 pandemic. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2021;60(1):6-7. doi: 10.1016/j.jaac.2020.08.436.

18. *Rehman U, Shahnawaz MG, Khan NH, Kharshiing KD, Khursheed M, Gupta K, et al.* Depression, anxiety and stress among Indians in times of Covid-19 lockdown. Community Ment Health J. 2021;57(1):42-8. doi: 10.1007/s10597-020-00664-x.

19. *Livshits LA, Harashchenko TA, Umanets TR, Krasnienkov DS, Gorodna OV, Podolskiy VIV, et al.* Relationship between the prevalence of ACE1 I/D polymorphism genotype ii and Covid-19 morbidity, mortality in Ukraine and in some Europe countries. Cytology and Genetics. 2021;55(5):427-32. doi: 10.3103/S0095452721050054.

20. *Krasennikov DS, Gorodna OV, Kaminska TM, Podolsky VV, Podolsky VL, Nechyporenko MV, et al.* Analysis of the relative average telomere length in leukocytes of women with COVID-19. Cytology and Genetics. 2022;56(6):57-62. doi: 10.3103/S0095452722060056.

21. *Public Health Center Ministry of Health of Ukraine* [Internet] [cited 2023 April 28]. Available from: https://www.phc.org.ua/.

22. *Johns Hopkins University of Medicine. Coronavirus Resousce Center.* COVID-19 Dashboard [Internet] [cited 2023 June 14]. Available from: https://coronavirus.jhu.edu/map.html.

23. *University of Oxford.* Research and data to make progress against the world's largest problems. [cited 2023 June 14]. Available from: https://ourworldindata.org.

24. *Vazquez-Sanchez A, Cruz-Villar CA, Delgado F, Chavez-Alcaraz E, Chong-Quero JE.* Statistical modelling of factor analysis to set causals of hybrid learning success during Covid-19 lockdown. J Phys: Conf Ser. 2021;2090(1):012072. doi: 10.1088/1742-6596/2090/1/012072.

25. *Anderson KN.* Kayla N. Anderson's research while affiliated with Centers for Disease Control and Prevention and other places [Internet] [cited 2023 May 01]. Available from: https://www.researchgate.net/scientific-contributions/Kayla-N-Anderson-2137879141.

УДК 616.36-002+578.833.2:616-036.22"364"(477)
DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-2
«Журнал НАМН України» | 2024 | т. 30 | № 1 | С. 13–32

Динаміка та тенденції епідемічного процесу гепатиту С в Україні під час епідемії COVID-19 і воєнного стану

Т. А. Сергеєва, В. І. Задорожна

Державна установа «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України», вул. Амосова, 5, Київ 03680, Україна

Вступ. Гепатит С залишається глобальною медико-соціальною проблемою. Україна посідає восьме місце в переліку 15 країн, на які припадає дві третини світового тягаря інфекції.

Мета – проаналізувати кількісні та якісні зміни в ході епідемічного процесу гепатиту С в Україні до, на тлі епідемії COVID-19 та в умовах воєнного стану.

Матеріали та методи. Динаміку захворюваності на гепатит С в Україні (2015–2023 рр.) аналізували за формами статистичної звітності Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України». Застосовували епідеміологічний метод дослідження в комплексі з методами математичної статистики.

Результати. У 2020–2021 роках в Україні кількість зареєстрованих випадків гепатиту С суттєво зменшилася порівняно з 2015–2019 роками, більш виражено для хронічного гепатиту С. Починаючи з 2022 року, попри війну, неповну звітність і фактичне зменшення кількості населення, захворюваність почала помірно зростати, а в 2023 році для хронічного гепатиту С перевищила «доковідні» рівні зі значними коливаннями між показниками захворюваності в окремих регіонах. Найзначущими шляхами передачі для гострого гепатиту С був природний внаслідок незахищених сексуальних стосунків, для хронічного гепатиту С – штучний парентеральний у разі вживання ін'єкційних наркотиків. Від початку воєнних дій зростала частота виявлення антитіл до HCV (анти-HCV) серед носіїв, які перехворіли на вірусні

Dynamics and trends of the epidemic process of hepatitis C in Ukraine during the COVID-19 epidemic and martial law

Tetiana A. Serheieva, Victoriia I. Zadorozhna

State Institution «L. V. Gromashevsky Institute of Epidemiology and Infectious Diseases of National Academy of Medical Science of Ukraine», 5 Amosova Str., Kyiv 03680, Ukraine

Introduction. Hepatitis C remains a global medical and social problem. Ukraine ranks 8th in the list of 15 countries that account for two-thirds of the global burden of infection.

The aim of the work is to analyze the quantitative and qualitative changes in the epidemic process of hepatitis C in Ukraine before, against the background of the COVID-19 epidemic and in the conditions of martial law.

Materials and methods. The dynamics of hepatitis C incidence in Ukraine (2015–2023) was analyzed using statistical reporting forms from the State Institution «Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine». The epidemiological research method was used in combination with the methods of mathematical statistics.

Results. In 2020–2021, the number of registered hepatitis C cases in Ukraine decreased significantly compared to 2015–2019, more pronounced for chronic hepatitis C. Starting from 2022, despite the war, incomplete reporting and actual population decline, a moderate increase in incidence began, and in 2023 for chronic hepatitis C exceeded pre-COVID-19 levels, with significant fluctuations between incidence rates in individual regions. The most significant routes of transmission for acute hepatitis C were natural due to unprotected sexual relations, and for chronic hepatitis C – artificial parenteral through injection drug use. Since the beginning of hostilities, the frequency of detection of antibodies to HCV (anti-HCV) has increased among carriers, who have recovered from viral hepatitis, residents of

© Т. А. Сергеєва, В. І. Задорожна, 2024

гепатити, вихованців дитячих будинків і спецінтернатів, хворих, які тривалий час перебувають на стаціонарному лікуванні, хворих на венеричні захворювання та дітей, народжених від матерів-носіїв HBsAg. Серопревалентність HCV-інфекції, що спостерігається в Україні, є характерною для країн з високим рівнем поширеності гепатиту С.

Висновки. Вплив COVID-19 та воєнного стану на епідемічний процес гепатиту С відобразився головним чином на кількісних, але не якісних параметрах епідемічного процесу. Епідемічна ситуація з гепатиту С в Україні залишається напруженою, недооціненою, з тенденцією до погіршення, що потребує інтенсифікації зусиль до якомога раннього виявлення та вчасного лікування випадків інфекції та до застосування належних заходів профілактики.

Ключові слова: гепатит С, захворюваність на гострий і хронічний гепатит С, шляхи та фактори передачі, серопревалентність HCV-інфекції.

Для цитування: *Сергеєва ТА, Задорожна ВІ. Динаміка та тенденції епідемічного процесу гепатиту С в Україні під час епідемії COVID-19 і воєнного стану. Журнал Національної академії медичних наук України. 2024;30(1);13-32.*
DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-2.

orphanages and special boarding schools, patients undergoing long-term hospital treatment, patients with sexually transmitted diseases and children born to mothers – HBsAg carriers. The seroprevalence of HCV infection observed in Ukraine is typical for countries with a high prevalence of hepatitis C.

Conclusions. The impact of COVID-19 and the martial law on the epidemic process of hepatitis C was reflected mainly on the quantitative, but not the qualitative, parameters of the epidemic process. The epidemic situation of hepatitis C in Ukraine remains tense, underestimated, with a tendency to worsen, which requires the intensified efforts for early detection and timely treatment of cases of infection and the use of appropriate preventive measures. The epidemic situation of hepatitis C in Ukraine remains tense, underestimated, with a tendency to worsen, which requires the intensification of efforts to identify and treat cases of infection as early as possible and to apply appropriate preventive measures.

Keywords: hepatitis C, incidence of acute and chronic hepatitis C, routes and factors of transmission, seroprevalence of HSV infection.

For citation: *Serheieva TA, Zadorozhna VI. Dynamics and trends of the epidemic process of hepatitis C in Ukraine during the COVID-19 epidemic and martial law. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2024;30(1):13-32.*
DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-2.

Стаття надійшла до редакції 01.05.2024
Направлена на рецензування 06.05.2024
Прийнята до публікації 30.05.2024

The article was received 01.05.2024
For review, 06.05.2024
Accepted for publication 30.05.2024

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Сергеєва Тетяна Анатоліївна – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач лабораторії епідеміології інфекційних хвороб Центру епідеміологічного нагляду Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0001-6488-4042*

Задорожна Вікторія Іванівна – доктор медичних наук, професор, член-кореспондент НАМН України, директор Державної установи «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0002-0917-2007*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tetiana A. Serheieva – Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of the Epidemiology of Infectious Diseases Laboratory of the Epidemiological Surveillance Center of the State Institution «L. V. Gromashevsky Epidemiology and Infectious Diseases Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0001-6488-4042*

Viktoriia I. Zadorozhna – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Corresponding Member of the NAMS of Ukraine, Director of the State Institution «L. V. Gromashevsky Epidemiology and Infectious Diseases Institute of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0002-0917-2007*

Viktoriia I. Zadorozhna
ORCID: 0000-0002-0917-2007
viz2010@ukr.net

ВСТУП

Гепатит С (ГС) в усьому світі вважається серйозною медико-соціальною проблемою. За останніми оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щороку відбувається близько 1,0 млн нових випадків інфікування вірусом ГС (hepatitis C virus, HCV), на кінець 2022 року ~ 50 млн осіб жили з хронічною інфекцією ГС (ХГС) із загальною поширеністю 0,8 % (0,6–1,0) серед населення; 242 тис. осіб померли, переважно через такі тяжкі наслідки HCV-інфекції, як цироз печінки та гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК). Лише в 21 % осіб діагностується інфекція і 62 % з них отримують лікування. ГС поширений у всіх регіонах ВООЗ з найвищим тягарем у країнах Східного Середземномор'я, де 12 млн осіб мають ХГС (поширеність 1,6 %); у регіонах Південно-Східної Азії та Європейському кількість хронічно інфікованих оцінюють по 9 млн в кожному, у регіоні Західної частини Тихого океану – 7 млн, Африканському – 8 млн, Американському регіоні ВООЗ – 5 млн [1, 2].

Перебіг гострого ГС (ГГС) зазвичай є безсимптомним і здебільшого не призводить до захворювання, яке загрожує життю, близько 30 % (15–45) інфікованих осіб спонтанно позбуваються вірусу протягом 6 міс. навіть без будь-якого лікування, але в решти 70 % (55–85) осіб розвиватиметься ХГС (який і є основною формою та головним тягарем HCV-інфекції), серед них ризик розвитку цирозу печінки варіюється від 15 % до 30 % протягом 20 років [1]. Крім цирозу печінки і ГЦК HCV-інфекція є причиною значної кількості позапечінкових проявів (включаючи кріоглобулінемічний васкуліт, лімфому, серцево-судинні захворювання, резистентність до інсуліну та діабет 2 типу), усі з яких можуть суттєво впливати на захворюваність, смертність та якість життя, і для всіх з яких підтверджено причинно-наслідковий зв'язок із ХГС [3]. Проблема ГС також обтяжується тим, що в глобальному масштабі ~ 2,3 млн із ~ 39,0 млн осіб, які живуть з вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ), мають серологічні докази інфікування HCV у минулому або зараз [1]. Показано зв'язок між коінфекцією ВІЛ і вищим вірусним навантаженням HCV, підвищеним ризиком термінальної стадії захворювання печінки тощо.

На відміну від гепатиту В (ГВ), ГС сьогодні не контролюється засобами імунопрофілактики, проте протягом останнього десятиліття розроблені та впроваджені безпечні й ефективні противірусні препарати прямої дії, за допомогою яких можна вилікувати понад 95 % осіб з HCV-інфекцією [4], проте, як зазначено вище, доступ до діагностики та лікування поки що є низьким [1, 5].

У 2016 році Всесвітня асамблея охорони здоров'я схвалила Глобальну стратегію сектору охорони здоров'я ВООЗ щодо вірусних гепатитів, якою стосовно ГС передбачалося впровадження комплексу заходів, які дозволили б до 2030 року досягти амбітних цілей: знизити захворюваність на 90 %, смертність – на 65 %, досягти показника ≥ 90 % діагностованих і ≥ 80 % пролікованих осіб [6]. Багато країн і територій, зокрема Україна, взяли на себе зобов'язання досягти цільових показників елімінації ГС, встановлених Глобальною стратегією, і з моменту оприлюднення перших цільових показників і до початку пандемії COVID-19 у 2020 році немало з них значно прогресували в елімінації HCV-інфекції, однак, на думку експертів, усе ж не можна було стверджувати, що світ був на шляху до досягнення глобальних цілей 2030 року [7]. Незважаючи на зусилля щодо прискорення елімінаційної відповіді за допомогою фінансових заходів, збільшення тестування, доступу до лікування та спрощених моделей догляду за пацієнтами, здобутий у перші роки прогрес уповільнився ще до пандемії COVID-19, і прогнозувалося, що далеко не всі країни досягнуть відповідних цілей. Але все одно в 2019 році спостерігався помітний прогрес, зокрема щодо зменшення HCV-асоційованої смертності, збільшення охоплення лікуванням ГС порівняно з базовим рівнем 2015 року, хоча в глобальному масштабі ~ 78,6 % випадків HCV-інфекції залишалися недіагностованими [8].

Пандемія COVID-19 стала викликом системам охорони здоров'я в цілому в усіх країнах світу, і її вплив суттєво порушив послуги та доступ до лікування, діагностики та профілактики. Як наслідок, зменшилася кількість повідомлень про нові випадки HCV-інфекції, і рівень діагностованих випадків ГС у 2020–2021 роках був суттєво нижчим порівняно з попередніми роками [9, 10]. Але спад показників захворюваності був не справжнім, а статистичним, що пов'язаний як з негативним впливом на гепатологічні служби, так і з поведінкою та занепокоєнням людей через впроваджені нефармацевтичні профілактичні заходи, включаючи правила соціального дистанціювання тощо. Тобто, можна говорити про результат комбінації змін у поведінці, звернень за медичною допомогою та практик тестування під час пандемії COVID-19 і, як наслідок, – суттєві збої в наданні послуг [9, 10]. Щоб оцінити вплив пандемії COVID-19 на програми з ліквідації вірусних гепатитів, Європейська асоціація з вивчення печінки провела опитування по всьому світу в 2021 році, і було встановлено, що з січня 2019 року (до пандемії) по грудень 2020 року кількість консультацій щодо ХГС в європейських центрах зменшилася на 39 %, у неєвропейських – на 50 %, нових направлень хворих – на 49 % і 49 % відповідно, показників виявлення РНК HCV – на 51 % і 54 %, противірусного лікування – на 51 % і 54 % для нових випадків інфекції [11]. 46 % країн Європейського Союзу/Європейської економічної зони (ЄС/ЄЕЗ) повідомили про обмеження можливостей лабораторій для тестування під час COVID-19 [12]. Згідно з матеріалами глобального звіту 2024 року, у всіх регіонах ВООЗ на кінець 2022 року лише в 36 % інфікованих HCV осіб було діагностовано інфекцію, а лікування отримали 20 % (12,5 млн) [5],

а, отже, показники охоплення діагностикою та лікуванням були далекі від цілей, проголошених у Глобальній стратегії [6]. За результатами моделювання було показано, що вплив COVID-19 на каскад лікування пацієнтів з ХГС призведе до значного збільшення кількості випадків ГЦК та смерті від неї в усьому світі, і лише однорічна затримка в програмах ліквідації ГС може в глобальному масштабі призвести до додаткових 44 800 випадків ГЦК та 72 300 смертей до 2030 року [13].

Коли країни почали оговтуватись від COVID-19 у нових соціальних умовах, то деякі зусилля, які спрямовані на ліквідацію ГС, були переорієнтовані, що знайшло відображення в новій версії Глобальної стратегії охорони здоров'я з ВІЛ, вірусного гепатиту та інфекцій, що передаються статевим шляхом, на 2022–2030 роки [14], з урахуванням прогресу кожної країни щодо досягнутих до пандемії цілей [7]. Наразі, за оцінками фахівців Polaris Observatory, лише 15 країн (Австралія, Австрія, Канада, Данія, Єгипет, Іспанія, Фінляндія, Франція, Об'єднане Королівство, Англія, Ісландія, Мальта, Норвегія, Руанда, Саудівська Аравія) знаходяться на шляху до відносного або абсолютного досягнення програмних цілей 2030 року щодо мети ліквідації ГС [15], а першою країною, яка отримала статус золотого рівня на цьому шляху, у 2023 році став Єгипет [6, 8]. Ще 12 країн (Бельгія, Швейцарія, Німеччина, Грузія, Республіка Корея, Люксембург, Малайзія, Нідерланди, Нова Зеландія, Словаччина, Словенія, Тайвань) працюють над досягненням програмних цілей [15].

Україна, за оцінками ВООЗ, представленими в Глобальному звіті 2024 року [6], посідає восьме місце в переліку серед 15 країн, на які в 2022 році припадало дві третини світового тягаря HCV-інфекції. На кінець 2022 року охоплення лікуванням усіх інфікованих HCV в Україні становило 4 %, а охоплення діагностикою – 11 % [6]. З-поміж 110 країн/територій у 2020 році Україна мала один з найвищих рівнів поширеності віремічної HCV-інфекції – 3,1 %, при середній глобальній поширеності 0,7 % [7]. Україна сьогодні, на жаль, знаходиться серед великого переліку країн, які поки що не на шляху до досягнення цілей ліквідації ГС не тільки до 2030 року, але й до 2050 року [15].

На тлі та після епідемії COVID-19 Україна зіткнулась з новою, більш небезпечною кризою – повномасштабною війною, розв'язаною північним сусідом. Такі відомі фактори кризових ситуацій, як неадекватні системи нагляду/спостереження та реагування, зруйнована інфраструктура, зруйновані заклади охорони здоров'я (ЗОЗ), зрив програм боротьби з хворобами та профілактичних заходів й інші чинники суттєво ускладнили готовність України як на національному, так і субнаціональних рівнях до протидії поширенню інфекційних хвороб. Також слід звернути увагу, що ризик інфікування вірусами парентеральних гепатитів в умовах війни зростає в рази як для військових, так і для цивільних осіб.

Мета дослідження полягала в аналізі кількісних і якісних змін у ході епідемічного процесу ГС в Україні до, на тлі епідемії COVID-19 та в умовах воєнного стану.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалами для ретроспективного аналізу захворюваності на ГГС/ХГС в Україні, її статево-вікової структури та структури шляхів передачі HCV, серопревалентності інфекції слугували дані форм статистичної звітності Державної установи «Центр громадського здоров'я МОЗ України»: № 1, № 2 «Звіт про окремі інфекційні та паразитарні захворювання» за 2015–2023 роки (144 статистичні таблиці), 40-здоров. «Звіт про роботу санітарно-епідеміологічної станції МОЗ» за 2017–2023 роки (133 статистичні таблиці).

Застосовували описово-оціночні та аналітичні підходи епідеміологічного методу дослідження в комплексі з методами математичної статистики. Кількісні виміри змін у ході епідемічного процесу оцінювали за показником середнього темпу приросту/спаду ($T_{сер.}$); вірогідність отриманих показників – за величиною довірчого t-критерію Стьюдента для середніх і відносних показників (виявлені розбіжності вважали статистично значущими в разі альфа-ризику ≤ 0,05); зв'язки між порівнюваними ознаками, їхню спрямованість і силу – за показниками кореляції (r) та індексу детермінації (R^2). У ході аналізу захворюваності в регіональному розподілі застосовували метод квантування – непараметричний спосіб ранжування, що передбачає розчленовування області вимірювання на різну кількість інтервалів, відсоток потрапляння в які є рівноймовірним. Ми застосували ранжування за квартилями (Q1, Q2, Q3, Q4), інформаційний масив складався з відносних показників, за основу брали середні багаторічні показники захворюваності на 100 тис. населення по кожній адміністративній території України за окремі періоди часу (2015–2019 рр., 2020–2021 рр., 2022–2023 рр.). Згодом обчислювали інтерквартильний діапазон (*Interquartile range* – IQR), і групи територій з показниками захворюваності в межах IQR вважали такими, що мають однорідну захворюваність.

Усі розрахунки виконували на персональному комп'ютері за допомогою відповідних уніфікованих функцій програми Microsoft Office Excel.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміка захворюваності. Середній багаторічний показник захворюваності на ГГС усього населення України в 2015–2019 роках становив 1,21 на 100 тис. населення, у межах 95 % довірчого інтервалу (95 % ДІ) – 1,06–1,36. Епідемічна тенденція захворюваності на ГГС свідчила про виражений її спад ($T_{сер.}$ = -5,8 % у середньому за рік).

У ті самі роки середній показник захворюваності всього населення на ХГС дорівнював 13,62 на 100 тис. населення (95 % ДІ: 13,09–14,15), і відмічалась стабільна епідемічна тенденція ($T_{сер.}$ = -0,5 %). На 1 випадок ГГС реєструвалося від 10,2 до 12,5 випадків ХГС (11,3 випадку в середньому), і це співвідношення виразно збільшувалося (+5 % на рік).

Починаючи з 2020 року, коли в Україні було проголошено медико-біологічну надзвичайну ситуацію природного характеру державного рівня через COVID-19 та були впроваджені нефармацевтичні профілактичні заходи, реєстрація захворюваності на ГГС зменшилась у 1,6 разу порівняно з показником 2019 року (кількість випадків зменшилась на 40 %), а на ХГС – у 1,7 разу (кількість випадків зменшилася на 41 %). У 2021 році тривав спад захворюваності на ГГС, тоді як для ХГС відмічалося невелике зростання показника, а з 2022 року, попри війну та неповну реєстрацію, спостерігалося зростання захворюваності як на ГГС, так і на ХГС, і в 2023 році для ХГС показник перевищив максимальне значення п'яти «доковідних» років (рис. 1).

В абсолютних показниках протягом 2015–2023 років сумарно в Україні реєстрували від 3779 (2020 р.) до 6583 (2023 р.) випадків ГС на рік, зокрема від 251 (2021 р.) до 589 (2015 р.) випадків ГГС та від 3492 (2020 р.) до 6144 (2023 р.) – ХГС (табл. 1)

Для порівняння наведемо дані Європейського центру профілактики і контролю захворювань (European Centre for Disease Prevention and Control, далі – ECDC) щодо захворюваності на ГГС/ХГС у країнах ЄС/ЄЕЗ та Великій Британії. Так, у 2015–2019 роках середній багаторічний рівень захворюваності на ГС становив 8,46 на 100 тис. з помірною тенденцією для зростання сумарно по всіх країнах. У 2019 році було зареєстровано 2190 випадків ГГС (інтенсивний показник – 0,6 на 100 тис. населення) і 8375 – ХГС (2,5 на 100 тис.); 25 871 випадків

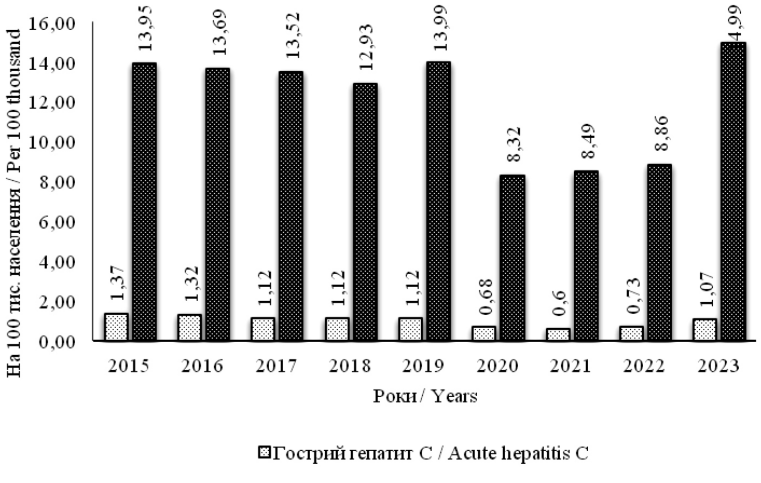

Рис. 1 / Fig. 1. Захворюваність на гострі та хронічні форми гепатиту С, 2015–2023 роки, Україна / Incidence of acute and chronic forms of hepatitis C, 2015–2023, Ukraine

ТАБЛИЦЯ 1 / TABLE 1

КІЛЬКІСТЬ ЗАРЕЄСТРОВАНИХ ВИПАДКІВ ГОСТРОЇ І ХРОНІЧНОЇ HCV-ІНФЕКЦІЇ, 2015–2023 РОКИ, УКРАЇНА / NUMBER OF REGISTERED CASES OF ACUTE AND CHRONIC HCV INFECTION, 2015–2023, UKRAINE

Роки / Years	Клінічні форми HCV-інфекції, випадки / Clinical forms of HCV infection, cases		Загалом, випадки / In general, cases	Співвідношення ХГС : ГГС / Ratio chronic HCV infection : acute HCV infection
	ГГС / Acute HCV infection	ХГС/ Chronic HCV infection		
2015	589	5985	6574	10,2 : 1
2016	563	5854	6417	10,4 : 1
2017	478	5757	6235	12,0 : 1
2018	481	5530	6011	11,5 : 1
2019	476	5951	6427	12,5 : 1
2020	287	3492	3779	12,2 : 1
2021	252	3587	3839	14,2 : 1
2022	304	3668	3972	12,1 : 1
2023	439	6144	6583	14,0 : 1

(7,2 на 100 тис.) залишились «невідомими» на момент реєстрації; співвідношення хронічних і гострих форм HCV-інфекції становило 3,8 : 1 (адаптовано за матеріалами [16]). У 2020 році показники захворюваності на ГГС зменшились у 2,0 разу (0,3 на 100 тис. населення, 837 випадків), на ХГС – у 1,4 разу (1,8 на 100 тис., 4917 випадків), «невідомі» – у 3,0 разу (2,4 на 100 тис. населення, 7415 випадків); співвідношення випадків ХГС : ГГС збільшилося до 5,9 : 1 [17]. Але вже в 2021 році (останні опубліковані дані щорічних звітів ECDC), при збереженні рівня захворюваності на ГГС (0,3 на 100 тис., 987 випадків), показник захворюваності на ХГС дещо збільшився (1,9 на 100 тис., 5029 випадків), так само, як і «невідомих» випадків HCV-інфекції (2,6 на 100 тис., 8051 випадок); співвідношення ХГС : ГГС становило 5,1 : 1 [10]. Цілком імовірно, що більшість «невідомих» випадків є хронічними інфекціями, оскільки ГГС важко діагностувати, і більшість випадків виявляються під час скринінгу [10, 18]. У цілому фахівці ECDC вважають, що ГС є пріоритетом громадської охорони здоров'я в Європі з суттєвим тягарем інфекції та високими рівнями захворюваності та смертності.

Таким чином, показники захворюваності на ГГС і ХГС в Україні протягом аналізованих років були вищими за «середньоєвропейські». Співвідношення між числом гострих і хронічних випадків, з урахуванням того, що більшість «невідомих» випадків на момент реєстрації в подальшому класифікуються як хронічні, можна вважати зіставними. Але, навіть за умови припущення, що всі випадки «невідомого» ГС в країнах ЄС/ЄЕЗ будуть кваліфіковані як хронічні, показники захворюваності в Україні все одно залишаються суттєво вищими, ніж в європейських країнах.

Захворюваність на ГС дорослого населення в Україні, як і в інших країнах світу, була суттєва вищою, ніж дітей до 17 років протягом усього аналізованого періоду, з максимальною різницею у воєнні 2022–2023 роки та мінімальною – у допандемічний період: 2015–2019 роки – у 14,5 (ГГС) та 34,8 (ХГС) разу; 2020–2021 роки – у 12,4 та 60,8 разу; 2022–2023 роки – у 27,7 та 60,0 разу відповідно.

У 2015–2019 роках захворюваність на ГГС дорослого населення становила 1,39, на ХГС – 16,47 на 100 тис. населення; у 2020–2021 роках – 0,78 та 10,22 на 100 тис. населення; у 2022–2023 роках – 1,09 та 14,48 на 100 тис. населення відповідно. Серед дітей до 17 років у зазначені роки показники захворюваності на ГГС та ХГС складали 0,15 та 0,49; 0,07 та 0,19; 0,04 та 0,24 на 100 тис. вікової групи відповідно. Як серед дорослих, так і серед дітей спостерігалося зростання захворюваності на ХГС у 2022–2023 роках.

Серед дітей найвищі рівні захворюваності на ГГС у середньому за 2015–2023 роки були характерними для вікової групи 15–17 років (0,21 на 100 тис.), найнижчі – 1–4 роки (0,06); на ХГС відповідно – для вікових груп 15–17 (0,63) та 0–1 (0,20 на 100 тис. вікової групи) років.

Результатами кореляційно-регресійного аналізу для визначення можливих зв'язків між захворюваністю дорослого й дитячого населення було показано, що на рівні прямого високого зв'язку захворюваність дорослого населення на ГГС могла асоціюватися із захворюваністю всієї групи дітей віком до 17 років і на ГГС ($r = 0,76$, $R^2 = 0,58$), і на ХГС ($r = 0,75$, $R^2 = 0,57$). Захворюваність на ГГС корелювала із захворюваністю на ГГС дітей віком 10–14 років ($r = 0,82$, $R^2 = 0,69$), із захворюваністю на ХГС дітей віком до 1 року ($r = 0,83$, $R^2 = 0,69$), 5–9 років ($r = 0,90$, $R^2 = 0,81$) та 10–14 років ($r = 0,78$, $R^2 = 0,60$) прямого високого і дуже високого зв'язку, підтвердженого надійним індексом детермінації (на рівні гарної та прийнятної якості моделі). Прямий високий зв'язок був показаний між захворюваністю на ХГС дорослого та сукупного дитячого населення ($r = 0,72$, $R^2 = 0,52$). Для інших порівнюваних пар захворюваності по вікових групах попри наявність прямих кореляційних зв'язків різної сили величина індексу R^2 свідчила про відсутність достовірного впливу (< 50 % – 80 %) та недостатню адекватність регресійної моделі. Наші дані кореспондуються з результатами моделюючого дослідження для визначення історичних оцінок поширеності ГС у дітей у всіх 249 країнах або територіях світу, якими було показано, що поширеність HCV-інфекції серед дорослих була значно й достовірно пов'язана з такою у дітей віком 5–19 років [19].

У плані обговорення наведемо також дані Центру контролю та профілактики хвороб (Centers for Disease Control and Prevention, далі – CDC) США щодо рівнів захворюваності на ГС серед представників окремих вікових груп. Так, найвищі показники захворюваності на ГГС у 2015–2022 роках були характерними для осіб віком 20–29 та 30–39 років (2,8 та 2,7 на 100 тис. вікової групи відповідно), найнижчі – від 0 до 19 років (0,1 на 100 тис.). Проте з 2018 року рівень захворюваності серед осіб віком 20–29 років стабільно спадав (2022 р. – 2,2 на 100 тис. населення – на 27 % менше показника 2018 р. – 3,0 на 100 тис.), але у віковій групі 30–39 років, навпаки, збільшувався (до 3,6 на 100 тис. у 2022 р.) [20]. Вікові групи з найвищими показниками захворюваності на ГГС у США подібні до вікових груп з найвищим рівнем смертності через передозування наркотиків [21]. Найвищі рівні захворюваності на ХГС у 2022 році (при загальній захворюваності 40,2 на 100 тис. населення) фіксувалися серед осіб 30–39 (80,2 на 100 тис. вікової групи), 40–49 (64,9) та 50–59 (53,5) років. У вікових групах 20–29 та старше 60 років показники захворюваності на ХГС у 2022 році були 35,0–38,9 на 100 тис., а найменшою була захворюваність дітей і підлітків від 0 до 19 років – 1,6 на 100 тис. [20]. Відмітимо, що показники захворюваності на ГС в Україні суттєво нижчі за наведені в матеріалах CDC. Так

само нижчими є показники захворюваності на ГС у країнах ЄС/ЄЕЗ, в яких найвищі спостерігались у 2021 році у віковій групі чоловіків 35–44 роки (10,7 на 100 тис. населення) та жінок віком 25–34 роки (3,8 на 100 тис.) [10].

Захворюваність на ГС у регіональному розподілі. У всьому світі спостерігається суттєва нерівномірність у захворюваності на ГС на глобальному, національних і субнаціональних рівнях, що є характерним і для України.

У допандемічні 2015–2019 роки середній багаторічний показник захворюваності на ГГС у всіх регіонах (без повних даних з тимчасово окупованих територій) складав 1,15 (95 % ДІ: 1,03–1,27) на 100 тис. населення, медіанне значення (Me) дорівнювало 1,06 (0,91–1,21) на 100 тис. населення. Діапазон IQR для середнього значення становив 0,93–1,40 на 100 тис. населення, і до половини територій (50 %), центрованих відносно середнього показника захворюваності, увійшли Рівненська, Запорізька, Хмельницька, Житомирська, Одеська, Сумська, Полтавська, Львівська, Черкаська, Кіровоградська, Чернівецька та Закарпатська області. На більшості адміністративних територій (60 %) спостерігався спад захворюваності, у низці регіонів (Луганська, Закарпатська, Полтавська, Чернігівська, Чернівецька, Тернопільська, Миколаївська області) – її зростання; Запорізька, Рівненська та Київська області характеризувалися стабільним показниками захворюваності на ГГС у динаміці 2015–2019 років.

Середній по регіонах України багаторічний показник захворюваності на ХГС у 2015–2019 роках склав 14,35 (95 % ДІ: 13,69–15,01) на 100 тис. населення, Me – 13,23 (12,51–13,95) на 100 тис. населення, діапазон IQR становив 10,30–20,10 на 100 тис. населення, і до групи регіонів з показниками у межах цього діапазону увійшли такі території: Волинська, Житомирська області, м. Київ, Хмельницька, Львівська, Херсонська, Тернопільська, Чернівецька, Івано-Франківська, Дніпропетровська, Черкаська та Київська області. Спад захворюваності спостерігався лише в 48 % регіонів України; в Івано-Франківській, Кіровоградській, Сумській, Луганській, Київській, Хмельницькій, Дніпропетровській, Черкаській, Одеській, Житомирській і Донецькій областях захворюваність на ХГС зростала, і лише в Чернігівській і Волинській областях захворюваність залишалася стабільною. Більший розмах показників захворюваності з урахуванням регіональних відмінностей у межах IQR та відносно медіанного значення (якому власне відповідає Q2) у динаміці 2015–2019 років був характерним для ХГС – 21,22 на 100 тис. населення; меншим розкидом показників по території і в часі характеризувався ГГС – 2,45 на 100 тис. населення (рис. 2).

У 2020–2021 роках середній регіональний і медіанний показники захворюваності на ГГС були в 1,8 разу нижчими, ніж у п'яти попередніх роках, і склали 0,62 (95 % ДІ: 0,44–0,80) та 0,58 (0,07–1,84) на 100 тис. населення; на ХГС – у 1,7–1,8 разу й дорівнювали 8,66 (6,77–10,55) та 7,44 (0,59–18,49) на 100 тис. населення відповідно. До 50 % територій з показниками захворюваності на ГГС у межах IQR (0,37–0,84 на 100 тис. населення) за рангом зростання увійшли Кіровоградська, Миколаївська, Чернігівська, Харківська, Полтавська, Тернопільська, Херсонська, Донецька, Волинська, Чернівецька, Дніпропетровська та Луганська області; на ХГС (IQR 5,45–11,36 на 100 тис. населення) – Черкаська, Дніпропетровська, Хмельницька, Київська, Чернівецька, Донецька, Миколаївська, Чернігівська, Харківська, Одеська, Вінницька та Закарпатська області. У Вінницькій, Житомирській і Луганській областях захворюваність на ГГС була стабільною, у Сумській, Кіровоградській, Чернігівській, Запорізькій, Херсонській, Чернівецькій, Черкаській, Одеській, Львівській та Івано-Франківській областях вона зростала з різними темпами, на решті територій (48 %) – спадала. Щодо ХГС, то в динаміці 2020–2021 років спад захворюваності був характерним для більшості регіонів (56 %), а зростання спостерігалось у Вінницькій, Чернігівській, Черкаській,

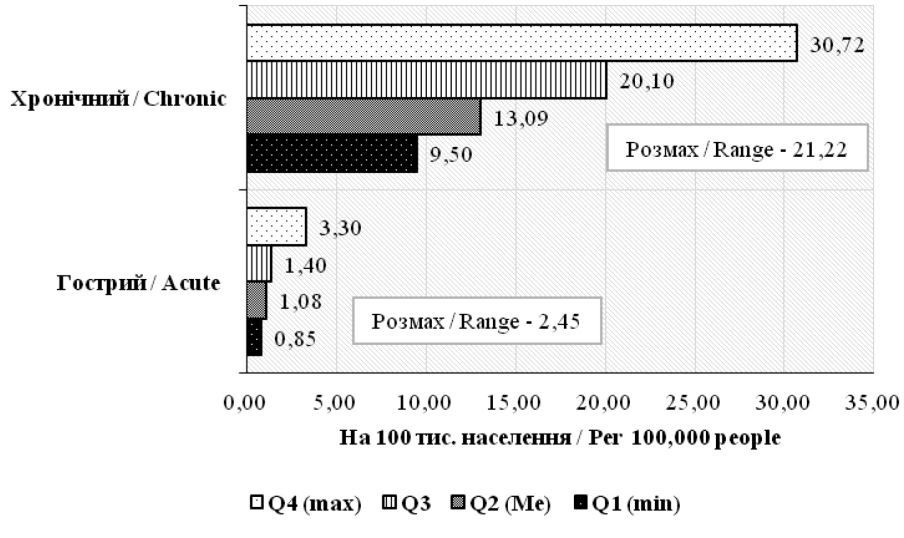

Рис. 2 / Fig. 2. Квартильні діапазони середніх багаторічних показників захворюваності всього населення на гострий і хронічний гепатити С, Україна, 2015–2019 роки / Quartile ranges of the average long-term incidence rate of the entire population with acute and chronic hepatitis C, Ukraine, 2015–2019

Закарпатській, Херсонській, Тернопільській, Кіровоградській, Волинській, Рівненській, Дніпропетровській і Луганській областях. Розмах показників захворюваності був меншим, ніж у 2015–2019 роках і для ГГС дорівнював 0,89 на 100 тис. населення, для ХГС – 17,63 на 100 тис. населення (рис. 3).

Упродовж воєнних 2022–2023 років (без урахування нульової звітності з Луганської області) середній регіональний показник захворюваності на ГГС та Ме перевищили рівні 2020–2021 років у 1,6 разу і становили 0,99 (95 % ДІ: 0,20–3,24) та 0,94 (0–4,53) на 100 тис. населення. Для ХГС ці показники були вищими в 1,6–1,7 разу і становили 13,62 (0–58,90) та 12,77 (0–53,92) на 100 тис. населення відповідно. Діапазон IQR для захворюваності на ГГС становив від 0,61 до 1,25 на 100 тис. населення, і цим критеріям відповідали Запорізька область, м. Київ, Хмельницька, Харківська, Полтавська, Тернопільська, Закарпатська, Рівненська, Сумська, Львівська, Чернігівська та Черкаська області. Для ХГС рівні захворюваності в межах IQR (5,95–21,21 на 100 тис. населення) були в Рівненській, Івано-Франківській, Миколаївській областях, м. Києві, Черкаській, Дніпропетровській, Чернігівській, Львівській, Хмельницькій, Тернопільській, Харківській і Житомирській областях. Лише в Херсонській, Івано-Франківській, Чернігівській і Житомирській областях відбувався спад захворюваності на ГГС; у Київській, Хмельницькій і Львівській областях епідемічна тенденція залишалася стабільною, тоді як на решті територій (68 %) захворюваність зростала. Щодо ХГС, то для 88 % регіонів України було характерним зростання захворюваності в динаміці 2022–2023 років, і лише для Луганської, Запорізької та Івано-Франківської областей спостерігався її спад. Розрахунок квартильних діапазонів середніх багаторічних показників захворюваності всього населення на ГС у 2022–2023 роках показав, що розмах показників захворюваності на ГГС перевищив аналогічний у 2020–2021 роках, але залишився меншим, ніж у роки до епідемії COVID-19 (1,99 на 100 тис. населення), тоді як для захворюваності на ХГС – був максимальним за весь аналізований період часу – 31,87 на 100 тис. населення (рис. 4), що свідчить про

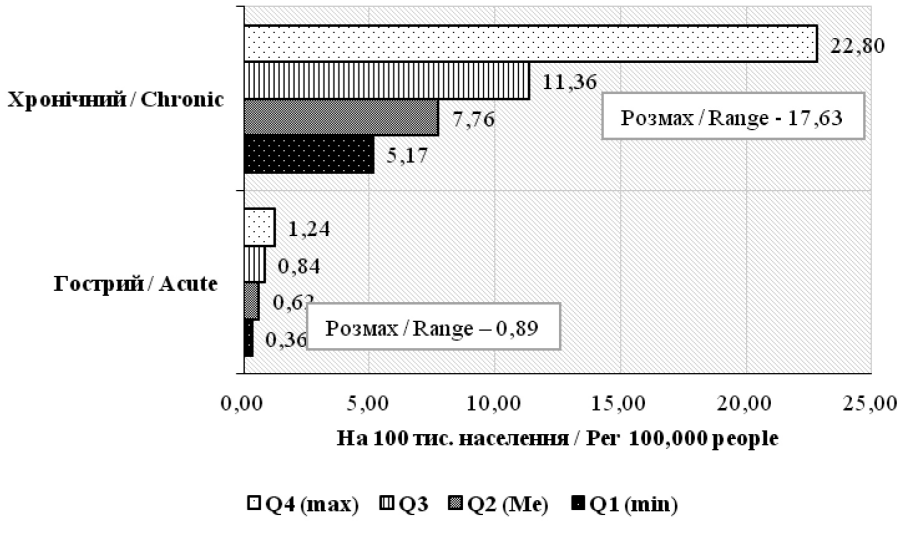

Рис. 3 / Fig. 3. Квартильні діапазони середніх багаторічних показників захворюваності всього населення на гострий і хронічний гепатит С, Україна, 2020–2021 роки / Quartile ranges of average long-term incidence rate of the entire population with acute and chronic hepatitis C, Ukraine, 2020–2021

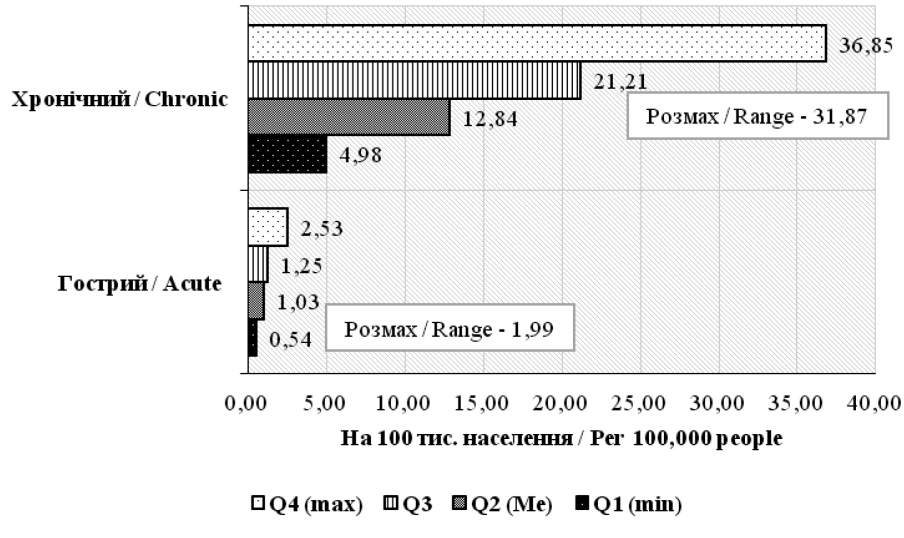

Рис. 4 / Fig. 4. Квартильні діапазони середніх багаторічних показників захворюваності всього населення на гострий і хронічний гепатит С, Україна, 2022–2023 роки / Quartile ranges of the average long-term indicators of the incidence of acute and chronic hepatitis C in the entire population, Ukraine, 2022–2023

зростання регіональних відмінностей, зокрема через збої у своєчасності та повноті реєстрації випадків HCV-інфекції через війну, передусім на територіях, які потерпають від тимчасової окупації або знаходяться в зоні бойових дій.

Для порівняння наведемо матеріали ECDC щодо захворюваності на ГГС/ХГС в окремих країнах ЄС/ЄЕЗ у 2022 році. Показники щодо сумарної захворюваності на ГС коливалися від < 0,5 у Болгарії, Греції та Італії до 58 на 100 тис. населення в Люксембурзі; захворюваності на ГГС – від < 0,1 у Хорватії, Кіпрі, Данії, Греції, Ісландії, Мальті, Польщі, Румунії та Словенії до 1,9 на 100 тис. населення у Швеції; на ХГС – від < 0,1 в Ісландії, Люксембурзі, Мальті, Польщі та Румунії до 35,5 на 100 тис. населення в Латвії; рівень випадків, класифікованих як «невідомі», коливався від 0 в Греції та Італії до 58,0 на 100 тис. населення в Люксембурзі. Загальний рівень повідомлень був переважно вищим у країнах Північної та Західної Європи, ніж у країнах Південної Європи [10]. Отже, з 22 країн ЄС/ЄЕЗ, які в 2022 році звітували про випадки ГГС, у 31,8 % захворюваність на гостру інфекцію була відсутньою (в Україні – нульова звітність з Луганської області). 63,6 % країн мали захворюваність на рівні до 0,1 на 100 тис. населення (в Україні в 2022 р. найнижчий показник захворюваності на ГГС становив 0,21 на 100 тис. у м. Києві). Щодо найвищого показника захворюваності, то в Україні, як і в Швеції, він склав 1,9 на 100 тис. населення (Чернівецька область). Порівнюючи захворюваність на ХГС, відмітимо, що в 25 % з 20 країн ЄС/ЄЕЗ, для яких були розраховані ці показники, випадки хронічної інфекції не реєструвалися, тоді як в Україні не було таких регіонів. У 20 % країн Європи рівні захворюваності не перевищували 1,0 на 100 тис. населення, а в Україні – лише в Луганській області (0,09 на 100 тис.), звітність з якої не можна вважати повною, починаючи з 2014 року. У 35 % європейських країн захворюваність на ХГС була в діапазоні від 1,0 до 2,99 на 100 тис., на відміну від 16 % таких регіонів в Україні (Донецька, Одеська, Херсонська та Вінницька області). 20 % країн ЄС/ЄЕЗ звітували про захворюваність на ХГС у межах від 3,0 до 9,99 на 100 тис. населення, а в Україні частка таких регіонів у 2022 році склала 32 % (Закарпатська, Рівненська, Запорізька, Чернігівська, Миколаївська області, м. Київ, Івано-Франківська та Черкаська області). При цьому, якщо в Європі лише 1 (5 %) країна мала показники захворюваності вищі за 10,0 на 100 тис. населення, в Україні таких територій було 12 (48 %), проте в жодному регіоні не фіксувалися показники захворюваності на рівні максимального в Латвії (35,5), а найвищі коливалися від 22,87 (Кіровоградська область) до 23,54 (Полтавська область) та 23,97 на 100 тис. населення (Сумська область).

Протягом усіх аналізованих періодів лише Івано-Франківська область постійно була серед територій з найнижчими показниками захворюваності на ГГС, тоді як Київська область – з найвищими показниками, а Полтавська – була в межах IQR. У жодному з регіонів України не реєструвались найнижчі показники захворюваності на ХГС послідовно в 2015–2019 роках, 2020–2021 роках і 2022–2023 роках; Кіровоградська область стабільно перебувала в групі з найвищими показниками, а Київська – з рівнями захворюваності в межах IQR. Показники рангової кореляції між рівнями захворюваності на ГГС і ХГС у 2015–2019 роках свідчили про прямий слабкий зв'язок по території й у часі (r = 0,28), у 2020–2021 роках зв'язок був від'ємним (r = -0,39), а в 2022–2023 роках – прямим помірної сили (r = 0,42) згідно з модулем шкали Чеддока; у жодному разі коефіцієнт кореляції та величина індексу детермінації не свідчили на користь достовірних зв'язків між вказаними параметрами. Отже, регіональний розподіл захворюваності на ГГС/ХГС є дуже динамічним і суттєво змінюється в часі, особливо в роки серйозних катаклізмів у соціальному житті суспільства.

Вікова і статева структура захворюваності. Протягом усього періоду реєстрації ГС в Україні у віковій структурі хворих на ГГС і ХГС переважали дорослі: у 2015–2019 роках середня частка дорослого населення в захворюваності на ГГС/ХГС складала 97,5 %/99,3 %; у 2020–2021роках – 98,2 %/99,6 %; у 2022–2023 роках – 99,2 %/99,6 %. Як бачимо, різниця в пропорціях дорослих і дітей віком до 17 років серед випадків ГГС/ХГС поступово збільшується в бік дорослого населення.

Серед дорослого населення більшість випадків ГГС/ХГС припадає на вікову групу 25–49 років: у 2015–2019 роках – 60,2 %/58,9 %; у 2020–2021 роках – 55,6 %/6,1 %; у 2022–2023 роках – 56,5 %/ 67,5 %. Спостерігається зменшення частки у віковій структурі захворілих на ГГС осіб віком 15–24 та 25–49 років на тлі зростання пропорцій осіб у вікових групах 50 років і старше. У віковій структурі ХГС частка осіб активного працездатного віку 25–49 років навпаки зростає, а більш літніх людей і молоді віком 15–24 років – зменшується.

За останніми глобальними оцінками ВООЗ половина тягаря ГВ і ГС, головним чином їхніх хронічних форм, припадає на осіб віком 30–54 років, а 12 % – на дітей віком до 18 років [6]. У країнах ЄС/ЄЕЗ постійно, починаючи з 2012 року, зменшувалася частка випадків ГС серед осіб віком молодше 25 років – з 13 % у 2012 році до 8 % у 2021 році [10].

В Україні ієрархія вікової структури захворілих на ГС дітей віком до 17 років була різною: у 2015–2019 роках найбільша частка дітей, хворих на ГГС, спостерігалася у віковій групі 15–17 років, найменша – серед дітей до 1 року; у 2020–2021 роках – відповідно 5–9 та 10–14 років; у 2022–2023 роках – відповідно 10–14 та 5–9 років. Щодо ХГС, то в 2015–2019 і 2020–2021 роках більша частка випадків реєструвалася у віковій групі 5–9 років, у 2022–2023 роках – 15–17 років (табл. 2).

ТАБЛИЦЯ 2 / TABLE 2
СТРУКТУРА ЗАХВОРЮВАНОСТІ ДИТЯЧОГО НАСЕЛЕННЯ НА ГОСТРУ І ХРОНІЧНУ HCV-ІНФЕКЦІЮ ПО ВІКОВИХ ГРУПАХ ПРОТЯГОМ ОКРЕМИХ ПЕРІОДІВ (2015–2019 рр., 2020–2021 рр., 2022–2023 рр.) / THE STRUCTURE OF THE INCIDENCE OF ACUTE AND CHRONIC HCV-INFECTION IN CHILDREN POPULATION BY AGE GROUPS DURING CERTAIN PERIODS (2015–2019, 2020–2021, 2022–2023)

Вікова група / Age group	Вікова структура захворюваності, % / The age structure of the incidence, %					
	Гостра HCV-інфекція / Acute HCV infection			Хронічна HCV-інфекція / Chronic HCV infection		
	2015–2019	2020–2021	2022–2023	2015–2019	2020–2021	2022–2023
До 1 року / Up to 1 year	6,3	0	0	3,9	0	0
1–4 років / 1–4 years	12,5	20,8	0	20,2	25,6	8,4
5–9 років / 5–9 years	20,2	41,7	25,0	29,3	28,3	25,3
10–14 років / 10–14 years	29,6	8,3	50,0	21,2	22,2	31,3
15–17 років / 15–17 years	31,4	29,2	25,0	25,4	23,9	35,1

У динаміці 2015–2023 років зростала частка дітей віком 5–9 та 10–14 років у «дитячій» віковій структурі захворілих на ГГС і частка дітей 10–14 й 15–17 років – у структурі ХГС.

Сумарно за 2015–2023 роки серед дітей віком до 17 років було зареєстровано 82 випадки ГГС та 251 випадок ХГС (співвідношення ХГС : ГГС 3,1 : 1), серед дорослих – відповідно 3780 та 45 582 (12,1 : 1), отже, серед дорослих частка випадків хронічної інфекції була в 3,9 разу більшою, ніж серед дітей.

Стать є важливою детермінантою здоров'я, і інтерес до статевих і гендерних відмінностей, які пов'язані зі здоров'ям, зростає, порушуючи питання щодо поширеності, факторів ризику, клінічних особливостей перебігу та лікування захворювань тощо. Для HCV-інфекції фактичні матеріали з цього питання мають дещо суперечливий характер. Так, у деяких дослідженнях жінок позиціонують як групу підвищеного ризику щодо інфікування HCV, тоді як інші підтримують думку про те, що тягар ГС є суттєвішим для чоловіків. У низці робіт статевих/гендерних відмінностей щодо HCV-інфекції не виявляють, а цю проблему вважають штучною. З іншого боку, показані відмінності в рівнях спонтанного кліренсу HCV на користь жіночої статі (більш того, жіночу стать розглядають як незалежний предиктор спонтанного кліренсу HCV), зниження частоти прогресування цирозу печінки та ГЦК при терапії противірусними препаратами прямої дії в жінок, більший прогрес до фіброзу печінки в чоловіків і більшу схильність до розвитку побічних ефектів при лікуванні противірусними препаратами прямої дії в жінок, у чому вбачають можливу роль статевих гормонів щодо індивідуальної сприйнятливості до вірусних інфекцій, а також епігенетичні міркування [22–25]. Послідовники більшого тягаря ГС для чоловіків пояснюють це передусім поведінковими відмінностями, соціальними, культурними та професійними аспектами, різницею у факторах ризику, зокрема стосовно ін'єкційного вживання наркотиків, менш моногамними статевими стосунками тощо, тобто відмінностями в гендерноспецифічній ризикованій поведінці [26]. Також є дані, що жінки, порівняно з чоловіками, більш чутливі до ризику передачі HCV внаслідок впливу інфікованих шприців, крові та продуктів крові, особливо під час вагітності та пологів, проколювання вух, пірсингу тощо [24]. Як підтвердження більшого впливу ГС на чоловіків можна навести дані щодо вищого рівня захворюваності на ГС серед чоловіків порівняно з жінками, наприклад, у країнах ЄС/ЄЕЗ. Так, у 2021 році в цих країнах захворюваність на ГС чоловіків становила 5,2, жінок – 2,6 на 100 тис. осіб статевої групи. При цьому серед чоловіків показники захворюваності були вищими, ніж серед жінок для всіх вікових категорій старше 20 років, з найбільшими показниками у віковій групі від 35 до 44 років (10,7 на 100 тис.). Серед жінок найвищий показник захворюваності спостерігався в осіб віком 25–34 років (3,8 на 100 тис.), але різниця порівняно з іншими віковими групами була менш вираженою, ніж серед чоловіків [10].

Ми мали можливість проаналізувати статеву структуру випадків ГС в Україні в 2017–2022 роках. Було встановлено, що більшість випадків припадала на осіб чоловічої біологічної статі, але співвідношення чоловіків і жінок серед випадків ГГС і ХГС суттєво відрізнялось. Так, у разі ГГС воно змінювалось незначним чином і в середньому становило 1,2 : 1 з тенденцією до більшого залучення жінок ($T_{сер.}$ = -5,9 % у середньому на рік), а в 2022 році кількість випадків ГГС серед чоловіків і жінок була практично однаковою: 1,5 : 1 → 1,3 : 1 → 1,3 : 1 → 1,2 : 1 → 1,2 : 1 → 1 : 1. Щодо ХГС, то співвідношення поступово зменшувалось упродовж 2017–2021 років, у середньому складаючи 1,5 : 1 (1,6 : 1 → 1,4 : 1 → 1,5 : 1 → 1,4 : 1 → 1,4 : 1). Але в 2022 році на 1 «жіночий» випадок ХГС реєструвалося

19 «чоловічих». Одне з пояснень такої ситуації ми бачимо в тому, що з початку повномасштабної агресії рф в Україні відбувається збільшення в ЗОЗ кількості осіб, в яких виявлені маркери інфікування HCV, перенаправлених військово-лікарськими комісіями, і більшість з них – чоловіки. Між тим відомо, що при активному цілеспрямованому серологічному скринінгу на маркери інфікування вірусами парентеральних гепатитів виявляється набагато більше інфікованих осіб, ніж за результатами пасивного звернення людей за медичною допомогою.

Серед захворілих на ГС осіб обох статей у 2017–2022 роках найбільша частка припадала на вікову групу 25–49 років і старше 50 років, найменша – на 0–14 років. При цьому пропорція чоловіків і віком 25–49 років серед хворих на ГГС була достовірно (t = 5,49, p = 0,000…) більшою, ніж жінок, і становила 62,9 % (95 % ДІ: 57,5–68,2) проти 51,8 % (47,5–56,1), тоді як у віковій групі 50 років і старше, навпаки, – достовірно (t = 6,11, p = 0,000…) меншою – 26,6 % (17,5–35,7) проти 38,9 % (33,8–44,0). Для випадків ХГС була характерною така сама тенденція: достовірно більша (t = 28,01, p = 0,000…) частка чоловіків серед хворих віком 25–49 років – 67,0 % (63,1–68,9) проти 49,7 % (46,1–53,4) та достовірно більша (t = 29,17, p = 0,000…) частка жінок серед хворих віком 50 років і старше – 44,3 % (41,1–47,6) проти 26,7 % (95 % ДІ: 25,4–28,0). Відмітимо, що у віковій структурі випадків ХГС серед жінок частка осіб віком 25–49 років перевищувала в 1,1 разу частку осіб віком старше 50 років (t = 7,64, p = 0,000…), тоді як серед чоловіків перевищення було в 2,5 разу, і статистичні розбіжності були набагато більшими (t = 81,39, критичне значення t-критерію Стьюдента = 1,972 для α = 0,05; p = 0,000…). Можна відмітити, що частка осіб віком 50 років і старше серед хворих на ГГС у динаміці 2017–2022 років серед жінок помірно зростала ($T_{сер.}$ = +2,9 % на рік), а серед чоловіків – з вираженим темпом (+15,3 %) на тлі стабільної ситуації щодо вікової групи 25–49 років для жінок (0,6 %) і помірного спаду для чоловіків (-3,9 %). Серед хворих на ХГС віком 25–49 років помірно збільшувалася частка жінок (+2,7 %), а серед осіб 50 років і старше частка жінок помірно зменшувалась (-1,0 %).

За останніми оцінками ВООЗ, частка чоловіків серед пацієнтів з вірусними гепатитами (сумарно ГВ і ГС) у 2022 році становила 58 % [6]. У країнах ЄС/ЄЕЗ у 2021 році співвідношення випадків ГС серед чоловіків і жінок дорівнювало 2,0 : 1 [10], у США – 2,3 : 1 [27].

У плані обговорення хотілося б зупинитися на таких моментах, як структура населення (передусім вік і стать) та її зміні як одній з основних детермінант епідеміології інфекційних хвороб, включаючи наслідки для здоров'я, оскільки від неї значним чином залежать моделі соціальних контактів. У «доковідні» 2015–2019 роки у віковій структурі населення України (за аналізом матеріалів Державної служби статистики України) спостерігалося зменшення відсотка дітей до 6 років на тлі помірного зростання пропорції дітей від 6 до 17 років. Також відбувалося зростання частки осіб старших вікових груп (60 і старше, 65 і старше), більш виражене для чоловічого населення та мешканців міст. У довоєнні 2020–2021 роки тенденція щодо частки більшості вікових груп була стабільною, тоді як серед осіб віком 60+ років і 65+ років спостерігалося помірне зростання. У 2015–2019 роках середній вік населення становив 41,3 року, у 2020–2021 роках – 42,2 року; середній вік чоловіків був на 5,3 року меншим, ніж жінок (t = 7,45, p = 0,000013).

Таким чином, в аспекті HCV-інфекції можна простежити зв'язок між збільшенням серед населення частки осіб старших вікових груп і значною пропорцією хворих на ГГС/ХГС осіб віком 50 років і старше. Водночас відомо, що частка дітей і осіб похилого віку в популяції є особливо важливою з позиції поширення інфекційних хвороб, зокрема й тому, що вони частіше, ніж загальне населення, перебувають у тісних приміщеннях протягом тривалого часу (школи, лікарні, будинки престарілих тощо). І якщо в дітей імунна система все ще розвивається, і вони постійно піддаються впливу нових для них патогенів, старіння пов'язане зі збільшенням захворюваності, тяжкості перебігу багатьох інфекційних хвороб через вікове зниження функції імунної системи, розвиток ускладнень тощо. У той самий час, цілком очевидно, що паралельно зі збільшенням середнього віку населення захворюваність і поширеність інфекційних хвороб, рівень смертності від них, а також потреба в профілактичних заходах для осіб похилого віку зростають.

Враховуючи викладене, ми оцінили зв'язки між чисельністю населення України чоловічої та жіночої біологічних статей з рівнями захворюваності на гострі і хронічні форми HCV-інфекції в часі. Оскільки понад 97 % випадків ГС припадало на доросле населення, для порівняння були обрані вікові групи дорослих. Встановлено, що в динаміці 2015–2021 років між захворюваністю на ГГС/ХГС і чисельністю дорослого населення окремих вікових груп були прямі зв'язки силою від помітної до вельми високої щодо вікових груп 25–29 (r = 0,91/r = 0,76) років, 30–34 (r = 0,92/r = 0,79), 35 – 39 (r = 0,87/r = 0,86), 60–64 (r = 0,93/r = 0,91) та 80–84 (r = 0,88/r = 0,80) років обидвох статей, тобто, захворюваність змінювалася синхронно з динамікою чисельності населення вказаного віку. За даними літератури HCV-інфекція непропорційно вражає різні покоління з важливим «піком» серед осіб, які зараз вступають у сьоме та восьме десятиліття життя [28], що певною мірою кореспондується з результатами нашого аналізу, і на що необхідно звертати увагу, оскільки у віковій структурі населення України частка осіб віком 60 років і старше помірно, але постійно збільшується, так само, як і кількість хворих на ГС старших вікових груп.

Структура шляхів передачі HCV. Відповідно до матеріалів 2017–2022 років шляхи та фактори передачі HCV у звітній формі здебільшого позначались як «Інше та невідомо»: 74,4 % (95 % ДІ: 71,9–76,9) для випадків ГГС та 81,3 % (79,2–83,4) – ХГС. Спостерігалося помірне зростання кількості «невідомих» випадків ГГС ($T_{сер.}$ = +1,4 % на рік) при стабільній їх кількості при ХГС (0,7 %).

З-поміж випадків зі встановленими шляхами та факторами передачі HCV (за словами хворих) найзначущим для ГГС і ХГС був штучний парентеральний при вживанні ін'єкційних наркотиків (45,5 % і 43,2 % відповідно). Друге місце посідав природний шлях інфікування внаслідок незахищених сексуальних стосунків (38,6 % і 40,6 %), далі – нозокоміальна передача HCV (15,5 % і 15,8 %). При обох клінічних формах ГС найменшою була частка природного інфікування внаслідок передачі від матері до дитини (0,5 % для випадків ГГСА та 0,4 % для випадків ХГС). Спостерігалося виражене зростання в структурі шляхів передачі HCV частки вживання ін'єкційних наркотиків у динаміці 2017–2022 років у випадках ХГС (+8,7 %), частки передачі вірусу від матері до дитини при ГГС (+10,3 %) та помірне зростання ймовірної нозокоміальної передачі при ГГС (+1,4 % у середньому на рік). Динамічні зміни інших шляхів передачі свідчили на користь спаду або стабільної тенденції.

Шляхи передачі HCV дещо відрізнялися в осіб чоловічої та жіночої статей, серед осіб, які не могли визначитися зі шляхами та факторами передачі HCV, частка жінок була більшою ніж чоловіків: у разі гострої інфекції 73,3 % проти 68,5 % (t = 4,84, p = 0,000001), у разі хронічної – 85,4 % проти 78,9 % (t = 13,90, p = 0,000…). Про ін'єкції наркотиків, як ймовірний шлях передачі HCV, частіше повідомляли чоловіки, ніж жінки. Така тенденція спостерігалася як при ГГС (46,1 % ↔ 25,5 %, t = 5,57, p = 0,000…), так і при ХГС (49,6 % ↔ 27,6 %, t = 7,25, p = 0,000…). Жінки частіше, ніж чоловіки, вказували на такі можливі шляхи та фактори передачі, як інфікування внаслідок незахищених статевих стосунків [і в разі ГГС (51,5 % ↔ 42,0 %, t = 2,51, p = 0,012383), і в разі ХГС (47,1 % ↔ 38,0 %, t = 5,93, p = 0,000…)], нозокоміальну інфекцію (ГГС: 22,2 % ↔ 11,7 %, t = 3,38, p = 0,000781; ХГС: 24,3 % ↔ 12,3 %, t = 9,56, p = 0,000…) та передачу від матері до дитини (ГГС: 0,8 % ↔ 0,2 %), але достовірні розбіжності були тільки для ХГС (1,0 % ↔ 0,2 %, t = 3,08, p = 0,002071). Водночас ще раз відмітимо, що ті чи інші шляхи та фактори передачі збудника фіксуються за словами пацієнтів при збиранні епіданамнезу.

У віковому розподілі найбільша частка осіб, що не могли визначитися зі шляхами та факторами передачі HCV, була серед хворих на ГГС/ХГС віком 50 років і старше (90,0 %/90,6 % від вікової групи), потім – 0–14 років (86,2 %/82,9 %), 25–49 років (64,4 %/77,2 %) та 15–24 років (62,0 %/68,2 %). У таблиці 3 представлені відсоткові показники щодо частоти реалізації окремих встановлених шляхів передачі збудника інфекції за віковими групами в 2017–2022 роках.

Таким чином, про вживання ін'єкційних наркотиків при обох клінічних формах HCV-інфекції частіше повідомляли особи найбільш працездатного й репродуктивного віку від 15 до 49 років, найменшою була частка дітей і підлітків від 0 до 14 років, водночас 9,1 % з них, що мали ХГС, не виключали цього шляху інфікування. Аналогічним був і розподіл за віком випадків ГГС/ХГС, які пов'язані з незахищеним сексом. Нозокоміальна передача HCV частіше

ТАБЛИЦЯ 3 / TABLE 3
СТРУКТУРА ШЛЯХІВ ПЕРЕДАЧІ HCV ЗА ВІКОВИМИ ГРУПАМИ /
STRUCTURE OF HCV TRANSMISSION ROUTES BY AGE GROUPS

Категорії шляхів передачі / Categories of transmission routes	Частота реалізації шляхів передачі збудника HCV за віковими групами (років), % / Frequency of HCV transmission routes by age group (years), %			
	10–14	15–24	25–29	50+
Гострий гепатит С / Acute hepatitis C				
Вживання ін'єкційних наркотиків / Injection drug use	0,0	46,8	41,9	10,8
Незахищений секс / Unprotected sex	0,0	49,4	47,0	35,1
Нозокоміальна передача / Nosocomial transmission	25,0	3,8	11,2	54,1
Від матері до дитини / From mother to child	75,0	0	0	0
Хронічний гепатит С / Chronic hepatitis C				
Вживання ін'єкційних наркотиків / Injection drug use	9,1	47,5	46,8	26,7
Незахищений секс / Unprotected sex	4,5	49,4	42,1	30,2
Нозокоміальна передача / Nosocomial transmission	13,6	2,9	11,0	43,1
Від матері до дитини / From mother to child	72,7	0,2	0,1	0,1

передбачалася в осіб старших вікових груп і дітей 0–14 років, з більшими відсотками при ГГС; найменше про цей шлях повідомляли хворі віком 15–24 років. Передачу HCV від матері до дитини у випадках ГГС не виключали лише у віковій групі 0–14 років, при ХГС частота такої передачі також була найбільшою в дітей зазначеного віку.

Для порівняння знову ж таки наведемо матеріали ECDC в країнах ЄС/ЄЕЗ. Так само, як і в нас, у більшості випадків ГС шляхи та фактори передачі збудника інфекції залишаються невідомими. За матеріалами ECDC 2021 року дані щодо найімовірнішого шляху передачі HCV були повними лише для 32 % випадків, і з них найпоширенішим для ГГС/ХГС був штучний парентеральний шлях передачі, що реалізувався внаслідок вживання ін'єкційних наркотиків – 61 % серед випадків ГГС і 70 % серед випадків, класифікованих як хронічні. Друге місце посідав статевий шлях серед чоловіків, які практикують секс з чоловіками – 13 % [10]. Далі, за рангом зменшення частки були нозокоміальна, гетеросексуальна передача, інфікування через травми, не пов'язані з професійною діяльністю; передача внаслідок переливання крові та її продуктів; передача від матері до дитини; уколи голками та інші професійні експозиції; інфікування внаслідок побутових контактів і внаслідок гемодіалізу. При цьому нозокоміальна трансмісія та передача між чоловіками, які мають секс з чоловіками, були більш характерними для випадків ГГС, а всі інші шляхи та фактори передачі – для ХГС. Внутрішньолікарняна передача залишається рідкісним явищем у більшості європейських країн, але в ЗОЗ знаходиться значна кількість пацієнтів, зокрема інфікованих HCV, які не знають про свою хворобу, і серед них – багато осіб старших вікових груп. Показаний зв'язок між певними інвазивними процедурами та de-novo HCV-інфекцією в госпітальних умовах [29], що підкреслює важливість комплексної профілактики інфекцій і систем інфекційного контролю в ЗОЗ [10]. Слід звернути увагу, що у трактуванні нозокоміальної або внутрішньолікарняної передачі ми традиційно маємо на увазі випадки інфекції серед персоналу (пов'язані з професійною діяльністю) або пацієнтів, що виникли під час лікування в ЗОЗ або поза медичними установами в межах інкубаційного періоду передачі HCV, і можливе інфікування внаслідок переливання крові та її продуктів або гемодіалізу ми відносили до цієї категорії передачі. У розподілі шляхів і факторів передачі ECDC нозокоміальна передача здебільшого стосується пацієнтів, які зазнали експозиції HCV у медичних закладах (включаючи лікарні, будинки престарілих, психіатричні установи, стоматологічні заклади), на відміну від «уколів голкою та інших професійних експозицій», що стосується медперсоналу (їх відносять до професійних травм). До травм, не пов'язаних з професійною діяльністю, за розподілом ECDC, належать уколи голкою поза межами ЗОЗ, укуси, татуювання та пірсинг [10, 18].

Щодо передачі від матері до дитини, то хоча цей спосіб передачі HCV є менш поширеним, важливо, що її визначають як основну причину педіатричного ГС. За оцінками, рівень вертикальної передачі HCV становить в середньому 5,8 % у моноінфікованих жінок, зростаючи до 10,8 % у коінфікованих ВІЛ вагітних з погано контрольованою ВІЛ-інфекцією [30]. Загальний рівень передачі від матері до дитини, за оцінками [31], був дещо вищим і становив 7,2 % (5,6–8,9) серед ВІЛ-негативних вагітних та 12,1 % (8,6–16,8) – серед ВІЛ-позитивних. Встановлено також, що 24,8 % випадків перинатальної HCV-інфекції відбуваються в ранньому внутрішньоутробному періоді, 66 % – у пізньому та 9,3 % – під час пологів [31].

Загалом у всьому світі передачу HCV найчастіше асоціюють із вживанням ін'єкційних наркотиків, а люди, які вживають ін'єкційні наркотики (ЛВІН), є основною групою ризику щодо інфікування HCV, і те, що в багатьох країнах ГС зустрічається переважно серед чоловіків віком 25–44 років, узгоджується з демографічним профілем щодо вживання ін'єкційних наркотиків [10, 18]. На думку фахівців, попри те, що програми зменшення шкоди та терапія із застосуванням противірусних препаратів прямої дії, можливо, сприяли зниженню рівня передачі HCV у багатьох країнах, тягар інфекції серед ЛВІН залишається високим, що підкріплюється даними про постійну передачу вірусу в цій групі ризику [10].

На основі даних нагляду в 1995–2020 роках для 105 країн різних регіонів ВООЗ, проаналізованих у глобальному звіті з гепатитів (2024 р.), була отримана оцінка захворюваності на ГС серед ЛВІН і показано, що небезпечне вживання ін'єкційних наркотиків спричиняє появу 43,6 % (95 % ДІ: 33,9–52,5) нових випадків інфікування HCV у всьому світі. У країнах Європейського регіону ВООЗ внесок ін'єкційного споживання наркотиків у нові випадки HCV-інфекції складає 72,9 % (58,3–78,6). Водночас майже 80 % усіх випадків інфікування HCV серед ЛВІН припадає на 10 країн, з-поміж яких, у середині переліку, Україна: США, Китай, російська федерація, Індія, Україна, Італія, В'єтнам, Казахстан, Японія та Пакистан [6].

Серопревалентність гепатиту С. Серологічні дослідження є важливим інструментом моніторингу епідемічного та інфекційного процесів, виявлення груп ризику та прогнозування нових загроз. Їхні результати надають інформацію щодо поширеності специфічних маркерів інфікування (антитіл, антигенів) як імунного профілю населення, без чого неможливо трактування детермінант епідемічного процесу. Під серопревалентністю розуміють кількість осіб у популяції з позитивним результатом виявлення певних маркерів у зразках сироватки крові, виражену у відсотках від загальної кількості обстежених. У контексті нашої роботи ми оцінювали серопревалентність як відображення сукупного впливу HCV та поширеності інфекції. Поширеність ГС на національному рівні,

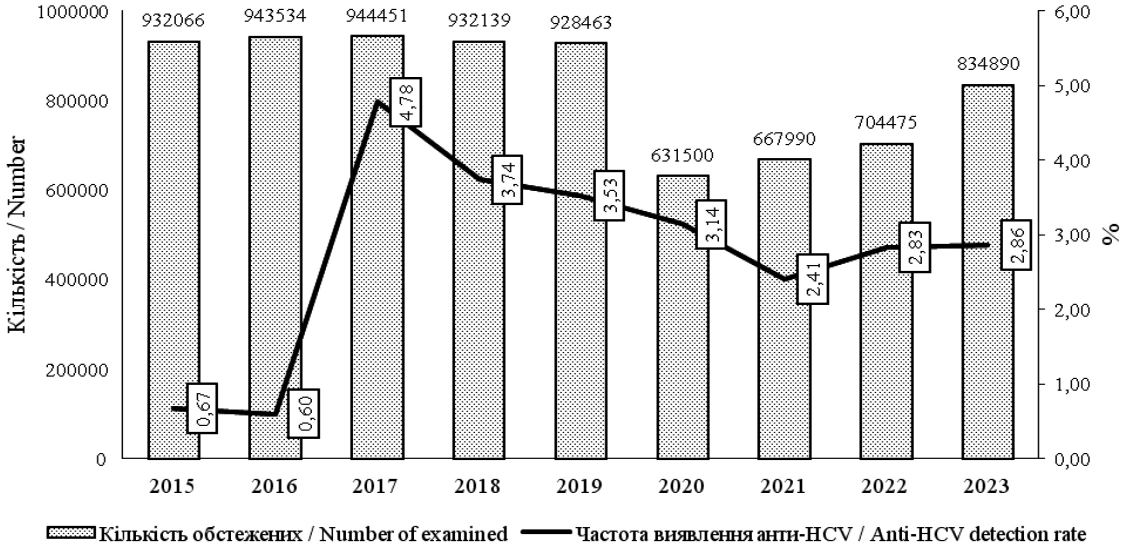

Рис. 5 / Fig. 5. Кількість обстежених на наявність анти-HCV та результати виявлення маркера, Україна, 2015–2023 роки / The number of people examined for the presence of anti-HCV and the results of marker detection, Ukraine, 2015–2023

у регіональному розподілі, серед окремих груп населення оцінювали за частотою виявлення антитіл до HCV класу IgG, або сумарних (анти-HCV) у динаміці 2015–2023 років загалом та в окремих періодах.

Встановлено, що кількість обстежуваних на анти-HCV осіб у 2015–2019 роках була доволі стабільною (рис. 5), водночас частота виявлення анти-HCV серед усіх контингентів населення суттєво зросла до максимального показника (4,78 %) у 2017 році, після чого спостерігалось її виражене зменшення, яке тривало до 2020 року. Зв'язок між кількістю обстежених осіб і частотою позитивних знахідок щодо анти-HCV був зворотним, отже в той період часу практика тестування в кількісному вимірі не впливала на виявлення випадків інфікування HCV.

У 2020 році кількість обстежених осіб зменшилась на 32 % порівняно з 2019 роком, після чого дещо зросла в 2021 році на тлі зменшення частоти виявлення анти-HCV серед усіх груп осіб. У 2022–2023 роках число обстежених збільшувалося паралельно зі зростанням серопревалентності ГС, сягнувши 2,9 % у 2023 році – максимального показника «післяковідного» періоду. У 2020–2021 роках кореляція між числом обстежених і частотою виявлення анти-HCV була зворотною, у 2022–2023 роках – прямою, але за результатами зіставлення показників лише за двома точками відліку неможливо судити про наявність/відсутність причинно-наслідкових зв'язків, оскільки показник кореляції в будь-якому разі буде дорівнювати або 1,0, або –1,0. Так само, як і в Україні, зменшення обсягів обстежень на маркери інфікування HCV під час пандемії COVID-19 спостерігалось у більшості країн [9]. Тому наголошується на критичній важливості компенсації пропущеного тестування для уникнення додаткових наслідків COVID-19 ще тривалий час після завершення пандемії.

В Україні в середньому за весь аналізований період анти-HCV достовірно частіше виявляли в осіб, яких обстежували з діагностичною метою, порівняно з тими, хто проходив тестування з метою епіднагляду: 8,7 % (95 % ДІ: 7,2–10,2) проти 2,4 % (2,0–2,8), і різниця в показниках була достовірною (t = 3,07, p = 0,007836). Серед обстежених з діагностичною метою відповідно до переліку контингентів осіб, визначених у ф. 40-здоров., найвищі рівні виявлення анти-HCV спостерігалися серед хворих на ХГС (27,2 %), далі за рангом зменшення показника – серед хворих на гострий вірусний гепатит (13,6 %), інших хворих (7,9 %), із хронічними захворюваннями печінки (6,2 %) та захворюваннями шлунково-кишкового тракту (4,3 %).

Серед обстежених з метою епіднагляду частота виявлення анти-HCV була найменшою в обстежених донорів крові (0,7 %), вагітних (1,6 %) і медичних працівників (2,1 %); найбільшою – серед носіїв (33,2 %) і дітей, народжених від матерів-носіїв HBsAg (35,7 %). Слід звернути увагу, що серед осіб, обстежених з метою епіднагляду, більшість представлена донорами (60,1 %), серед яких частота виявлення анти-HCV є найменшою, що, звісно, відображається на загальному показнику серопревалентності в цій групі.

У 2015–2019 роках зростання серопревалентності ГС спостерігалося тільки серед обстежених з метою епіднагляду: носіїв, контактних, перехворілих на вірусні гепатити, дітей, які народилися від матерів-носіїв HBsAg, та осіб, що обстежуються з метою визначення стану імунітету. У 2020–2021 роках частота виявлення анти-HCV зростала при обстеженні хворих на гострий гепатит, на ХГС, хронічні ураження печінки та захворювання шлунково-кишкового тракту (з групи обстежених з діагностичною метою), а також хворих наркодиспансерів, дітей від

матерів-носіїв HBsAg вірусу ГВ (HBV) та обстежуваних з метою визначення імунітету. Отже, під час епідемії COVID-19 в Україні підхід до специфічних обстежень на маркери HCV-інфекції був більш сконцентрований на тестуванні в межах діагностичних досліджень. У 2022–2023 роках у жодній групі обстежуваних з діагностичною метою, як і в «доковідні» 2015–2019 роки, не спостерігалося зростання серопревалентності, тоді як серед обстежуваних з метою епіднагляду збільшувалася частота виявлення анти-HCV серед носіїв, перехворілих на вірусні гепатити, дітей дитячих будинків і спецінтернатів, хворих, що тривалий час перебувають на стаціонарному лікуванні, хворих на венеричні хвороби та дітей, народжених від матерів-носіїв HBsAg.

Щодо збільшення інфікованості дітей дитячих будинків і спецінтернатів і хворих на тривалому стаціонарному лікуванні впродовж останніх років, то виникає припущення про можливе зменшення настороги та інтенсивності заходів інфекційного контролю в дитячих закритих закладах і ЗОЗ під час воєнного стану. Як уже зазначалося, попри суттєві досягнення в запобіганні внутрішньолікарняному поширенню в сучасних умовах зберігається нозокоміальна передача вірусу та серопревалентність ГС серед пацієнтів, які тривалий час перебувають у ЗОЗ, головним чином похилого віку і з хронічною патологією, яка є вищою порівняно із загальною популяцією. Більш того, тестування на маркери інфікування HCV пацієнтів ЗОЗ розглядають як одну з потенційних стратегій усунення ГС з позиції мікроелімінації, для якої лікарні можуть бути придатним місцем [29].

Зростання частоти виявлення анти-HCV серед дітей, народжених матерями-носіями HBsAg, протягом усіх аналізованих періодів часу, звісно, викликає занепокоєння. Разом з цим, виявлення маркерів інфікування HCV у таких дітей не дає можливості оцінити ризик передачі від матері до дитини, тим більше судити про ризик перинатального інфікування в Україні, оскільки з матеріалів офіційної звітності невідомо, в якому віці були обстежені діти. Можна припустити, що певна частина матерів-носіїв HBsAg, дітей, яких за епідемічними показаннями обстежували на анти-HCV, окрім HBV також були інфіковані HCV. І, на нашу думку, більш доцільним із позиції профілактики передачі HCV від матері до дитини було б обстежувати не тільки дітей від матерів-носіїв HBsAg, а передусім дітей від HCV-позитивних вагітних і вагітних з груп ризику щодо інфікування. Якщо все ж відштовхуватися від того, що обстежені діти – це діти першого року життя, то також немає підстав судити про перинатальне інфікування, оскільки, за даними літератури, 20 % вертикально інфікованих дітей спонтанно звільняються від HCV [32], і відповідно до матеріалів, опублікованих минулого року, лише 3,9 % немовлят, народжених матерями з наявністю РНК HCV, залишаються інфікованими через 5 років [31]. У значної кількості з них антитіла можуть бути пасивно перенесеними від матері. Перинатальна інфекція в дитини може бути підтверджена виявленням анти-HCV серологічними методами у віці від 18 місяців і старше або визначенням РНК HCV не раніш 2-місячного віку дитини. Як кофактори, що збільшують ризик перинатальної передачі, розглядають високе вірусне навантаження HCV у жінки (хоча віремічний поріг остаточно не встановлений, вважають, що перинатальна передача обмежена особами з вірусемією), коінфекцію ВІЛ, вживання ін'єкційних наркотиків, тривалий безводний період, передпологову кровотечу тощо [33], але не коінфекцію HBV у матері.

У регіональному розподілі середній показник частоти виявлення анти-HCV в Україні в 2023 році (без урахування Луганської області) дорівнював 3,06 % (Me = 2,39 %, розмах – 7,52 %). Серопревалентність була вищою в Запорізькій, Одеській, Херсонській, Полтавській, Тернопільській і Чернівецькій областях (Q4). Найнижчі показники фіксувалися в Івано-Франківській, Закарпатській, Рівненській, Миколаївській, Хмельницькій і Донецькій областях; показники в інших областях були в межах IQR (1,48–4,77 %). Середня за регіонами частота виявлення анти-HCV серед осіб, обстежуваних з діагностичною метою, становила 10,84 % (Me = 8,43 %, розмах – 54,41 %) з мінімальним значенням у Запорізькій області (2,13 %) та максимальним – у Полтавській (60,56 %). Серед осіб, обстежуваних з метою епіднагляду, серопревалентність коливалася від 0 % в Донецькій, Львівській і Чернівецькій областях до 5,46–5,80 % – у Запорізькій і Тернопільській, у середньому дорівнюючи 1,76 % (Me = 0,98 %, розмах – 5,8 %). Результатами кореляційного аналізу показано, що в 2023 році загальна серопревалентність ГС у регіонах України могла бути пов'язана скоріш з поширеністю анти-HCV серед осіб, обстежуваних з метою епіднагляду (r = 0,58, зв'язок прямий помітний), а не з діагностичною метою (r = 0,22, зв'язок прямий слабкий), проте не на рівнях достовірності. І це можна пояснити збільшенням кількості обстежень громадян, направлених військово-лікарськими комісіями. Встановлено також, що частота виявлення анти-HCV сумарно серед усіх груп населення в 2023 році корелювала по території із захворюваністю на ГС на рівнях прямого помірного (ГГС) та прямого слабкого (ХГС) зв'язків (r = 0,35 та 0,21 відповідно). Показники кореляції між частотою виявлення анти-HCV серед осіб, обстежених з діагностичною метою, і захворюваністю на ГГС і ХГС були прямими слабким та помірним відповідно (r = 0,03; r = 0,51), а при обстеженнях з метою епіднагляду – зворотними, хоча при жодному з порівнянь коефіцієнт кореляції на сягнув статистично значущого рівня.

Матеріали щодо поширеності анти-HCV у популяції загалом та в ключових щодо ризику інфікування HCV групах населення в різних країнах світу є дуже неоднорідними. У нещодавньому систематичному огляді та мета-

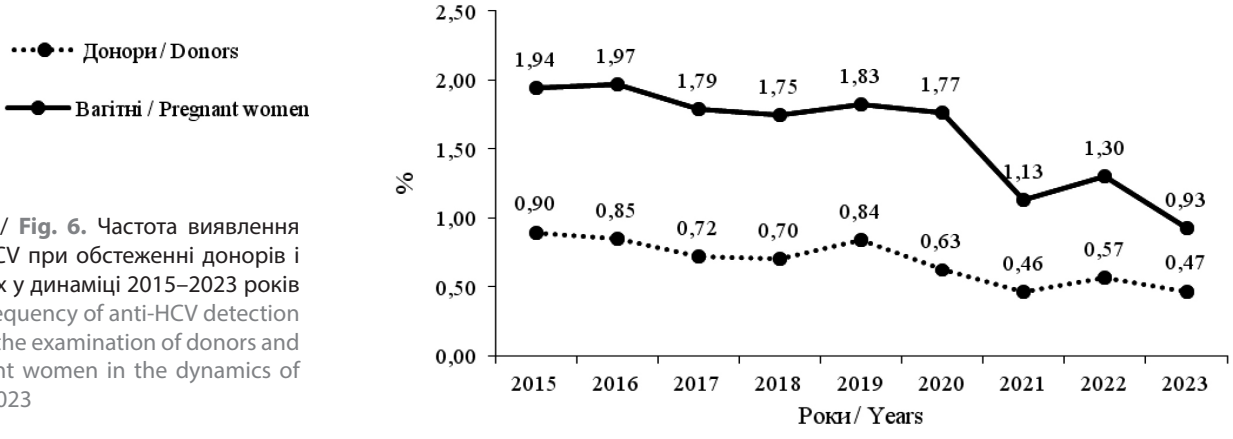

Рис. 6 / **Fig. 6.** Частота виявлення анти-HCV при обстеженні донорів і вагітних у динаміці 2015–2023 років / The frequency of anti-HCV detection during the examination of donors and pregnant women in the dynamics of 2015–2023

аналізі показано, що загальна поширеність анти-HCV у світі становила 1,8 % (95 % ДІ: 1,4–2,3) з найвищим рівнем на африканському континенті – 7,1 % (4,4–11,5) [34]. Як бачимо, середній багаторічний показник серопревалентності HCV-інфекції в загальній популяції України, який дорівнював 2,73 % (95 % ДІ: 1,68–3,78), значно перевищує глобальні оцінки і, згідно з критеріями ВООЗ [1], Україна в цілому та більшість її областей скоріш знаходяться в групі країн і територій з високим рівнем поширеності ГС.

За останніми національними оцінками поширеність анти-HCV серед загального населення країн ЄС/ЄЕЗ коливалася від 0,1 % (Бельгія, Ірландія та Нідерланди) до 5,9 % (Італія) [35], і частота виявлення анти-HCV серед усіх груп населення в Україні на більшості територій відповідає цьому інтервалу значень. Серопревалентність ГС серед вагітних у країнах Європи була в межах від 0,1 % у Словенії до 0,9 % у Норвегії, серед первинних донорів крові – від 0 % в Ісландії до 2,2 % в Латвії, водночас приблизно в третині країн (32 %) показники не перевищували 1,0 %. Звісно, частота виявлення анти-HCV серед осіб з груп ризику була вищою: чоловіки, які практикують сексуальні контакти з чоловіками – 0,0–4,7 %, ув'язнені – 4,0–86,3 %, ЛВІН – 13,8–84,3 %, мігранти – 0–7,1 % [35]. Орієнтовна кількість людей, коли-небудь інфікованих HCV, за критерієм анти-HCV-позитивності, з діагностованою і недіагностованою інфекцією до кінця 2020 року коливалася в країнах ЄС/ЄЕЗ від 1,71 % у Данії до 34,35 % у Румунії [12]. Подальші оцінки поширеності HCV-інфекції в Європейських країнах ґрунтувалися переважно на результатах виявлення РНК HCV, що коливалися від ≤ 0,1 у Нідерландах, Словенії та Ісландії до 2,3 % у Румунії [18].

Ми не можемо коректно порівнювати результати частоти виявлення анти-HCV серед донорів, оскільки в матеріалах ECDC фігурують дані щодо первинних донорів крові, а в матеріалах статистичної звітності ф. 40-здоров. – усіх донорів крові, серед яких серопревалентність, як правило, є вищою, ніж серед первинних. Але середній багаторічний показник в Україні серед усіх донорів (0,7 %) виявився майже зіставним з наведеними в звітах ECDC даними щодо первинних донорів крові, і частота виявлення анти-HCV при обстеженні цього контингенту населення, як і вагітних, у динаміці 2015–2023 років здебільшого знижувалася, демонструючи зменшення серопревалентності ГС серед «умовно здорового» населення України (рис. 6).

Вважаємо за доцільне зупинитися на результатах обстеження ще однієї «умовно здорової» групи населення – вагітних. В Україні частота виявлення анти-HCV у середньому становила 1,6 %, і хоча простежується тенденція до спаду, показники були вищими, ніж у країнах Європи. Згідно з результатами однієї з перших оцінок глобальної та регіональної серопревалентності анти-HCV у вагітних з даними про 148 509 760 жінок з 53 країн, сукупна серопревалентність анти-HCV у вагітних у 2000–2023 роках коливалась у діапазоні 1,72–3,57 % [36] – приблизно в 1,5 разу вище, ніж оцінений діапазон (1,4–2,3 %) у загальній популяції [34]. Серопревалентність відрізнялася в регіонах ВООЗ з найвищими значеннями в країнах Східного Середземномор'я (6,21 %), помірною поширеністю в регіонах Африки (2,35 %), Північної Америки (2,09 %), Карибського басейну, Латинської Америки (1,62 %) і Європи (1,48 %) і найнижчими сукупними показниками в регіонах Південно-Східної Азії (0,99 %) і Західної частини Тихого океану (0,75 %) [35]. Відповідно до цих оцінок і з урахуванням приблизно 140 млн народжень на рік у світі (за даними 2021 р.) прогнозовано, що від 2,2 до 5,3 млн дітей щороку народжуватимуться від анти-HCV-серопозитивних матерів. Частота виявлення анти-HCV серед вагітних значно вища серед тих жінок, які вживали ін'єкційні наркотики (51,94 %), мали ВІЛ-інфекцію (4,34 %), ніж у загальній популяції вагітних, а факторами ризику визначено старший вік, нижчий рівень освіти, полісексуальну активність, історію переливання крові, госпіталізацій, хірургічних утручань, абортів, захворювань, що передаються статевим шляхом, наявність скарифікацій/татуювань/пірсингу, позитивні результати тестування на HBsAg [36]. Отже, відповідно до наведених оцінок, Україна за середнім багаторічним показником частоти виявлення анти-HCV посідає

місце серед країн із помірною поширеністю інфекції серед вагітних.

Ми вже писали, що найактивнішим шляхом передачі HCV в Україні, як і загалом у світі, є ін'єкційне вживання наркотиків, і Україна входить до «топ десятки» країн з найвищим тягарем HCV-інфекції серед ЛВІН. Виходячи з матеріалів офіційної звітності МОЗ (ф. 40-здоров.), немає можливості оцінити поширеність маркерів інфікування ГС серед ЛВІН в Україні, але це можна зробити за результатами біоповедінкових досліджень, що проводилися за підтримки неурядових організацій. Так, за результатами дослідження 2017 року, проведеного Міжнародним благодійним фондом «Альянс громадського здоров'я» за участі 10 076 ЛВІН з усіх регіонів України, анти-HCV було знайдено в 63,9 % осіб, із найбільшою частотою у віковій групі 45 років і старше та більшою пропорцією серед чоловіків [37]. Більш пізнє дослідження, яке проведене під час пандемії COVID-19 і пов'язаних із нею карантинних обмежень (2020 р.) у 12 регіонах України із загальною сукупною вибіркою ЛВІН у 6001 осіб, продемонструвало ще більший відсоток виявлення анти-HCV, ніж у 2017 році – 68,4 %, і частота виявлення маркера була вищою в усіх вікових групах за винятком молодших 25 років [38] (табл. 4).

Дослідження 2017 року продемонструвало, що в 45,2 % обстежених ЛВІН спостерігалася моноінфекція HCV, тоді як у 18,7 % була коінфекція ВІЛ/HCV. З-поміж коінфікованих частота виявлення анти-HCV зростала паралельно з віком: до 25 років – 4,2 %, 25–34 років – 11,4 %, 35–44 років – 25,0 %, 45 років і старше – 29,8 %. Коінфекція частіше зустрічалась серед жінок: 25,5 % проти 17,2 % у чоловіків. У 2020 році коінфекція ВІЛ/HCV зустрічалась рідше, ніж у 2017 році – 17,7 %, а моноінфекція HCV – частіше – у 50,7 % обстежених ЛВІН [37, 38].

Таким чином, скринінгові обстеження різних груп населення на маркери інфікування HCV, з одного боку, необхідні для максимального виявлення та діагностики випадків ГС. Загалом країни, які проводили кампанії з масового скринінгу та лікування в рамках національних програм, досягли надзвичайного успіху, тоді як в країнах, що не проводили жодної національної програми в цьому напрямі, ГС залишається важким тягарем [39]. З іншого боку, аналіз інформації про практики скринінгу та наявні дані про серопревалентність інфекції допомагають доповнити чітку епідеміологічну картину. До прикладу, у травні 2022 року органи охорони здоров'я Литви розпочали програму скринінгу на HCV з акцентом на одноразовому тестуванні осіб 1945–1994 років народження, а також ЛВІН і осіб, які живуть з ВІЛ, незалежно від віку. У результаті в період із травня 2022 року по квітень 2023 року тестування на анти-HCV пройшли 790 070 осіб, з яких у 11 943 (1,5 %) було знайдено антитіла. Серопревалентність HCV-інфекції була вищою серед чоловіків, ніж серед жінок (1,9 % проти 1,2 %). Серед популяції ризику було виявлено 2087 (31,1 %) серопозитивних осіб [40].

Різні країни мають різні стратегії скринінгу. Так, в ЄС/ЄЕЗ з 26 країн-респондентів 22 (84,6 %) повідомили, що мають рекомендації щодо тестування на маркери ГС, зокрема 21 країна – щодо політики або програм тестування для ЛВІН та осіб, які живуть з ВІЛ, 8 країн – для медичних працівників. Також у низці країн є програми тестування для пацієнтів, що проходять екстракорпоральне запліднення, із захворюваннями печінки, нирок, тих, хто знаходиться на хронічному діалізі, має імуносупресію, осіб старше 40 років або народжених між 1945 і 1980 роками, тих осіб, що подають заявки на статус біженця [12].

Останнім часом все більше країн піднімають питання щодо універсального скринінгу на маркери інфікування HCV на відміну від скринінгу осіб на основі ризику, який пропонується будь-кому з визнаним фактором ризику

ТАБЛИЦЯ 4 / TABLE 4

ЧАСТКА ЛЮДЕЙ, ЯКІ ВЖИВАЮТЬ ІН'ЄКЦІЙНІ НАРКОТИКИ, З ПОЗИТИВНИМ РЕЗУЛЬТАТОМ ТЕСТУ НА НАЯВНІСТЬ АНТИ-HCV ЗА ДЕМОГРАФІЧНИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ В УКРАЇНІ (АДАПТОВАНО ЗА МАТЕРІАЛАМИ [36, 37]) / PROPORTION OF IDUS WITH A POSITIVE ANTI-HCV TEST RESULT BY DEMOGRAPHIC CHARACTERISTICS IN UKRAINE (ADAPTED FROM THE MATERIALS [36, 37])

Демографічні характеристики / Demographic characteristics	Частота виявлення анти-HCV за роками, % / Anti-HCV detection frequency by years, %	
	2017	2020
Вік / Age:		
молодше 25 років / under 25 years	29,8	25,1
25–34 років / 25–34 years old	59,5	61,8
35–44 років / 35–44 years old	70,0	73,9
45 років і старше / 45 years and older	76,7	76,8
Стать / Sex		
чоловіча / male	64,6	69,8
жіноча / female	61,1	62,5

щодо інфікування HCV (вживання ін'єкційних наркотиків; татуювання або пірсинг; сексуальна поведінка, яка може супроводжуватися мацерацією; переливання препаратів крові або трансплантація органів до 1992 р.; народження в ендемічних щодо ГС регіонах; наявність ГВ; ознаки/симптоми захворювання печінки; професійний ризик тощо). І вже цього року опубліковано низку робіт щодо нагальної потреби у впровадженні популяційного скринінгу в рамках національних стратегій елімінації ГС, з обґрунтуванням його необхідності не тільки з позиції зменшення тягаря HCV-інфекції та надлишкової смертності, але й доведеної економічної ефективності [41–43]. Канадські фахівці розробили модель щодо впливу ХГС на громадське здоров'я в країнах із високим рівнем доходу та з постійною імміграцією з ендемічних щодо ГС регіонів, яка спирається на різні стратегії скринінгу. З урахуванням поточної стратегії профілактики, скринінгу та лікування, за прогнозом, частота HCV-індукованого декомпенсованого цирозу печінки, ГЦК і смертей, пов'язаних зі захворюваннями печінки, може зменшитися на 79,4 %, 76,1 % та 62,1 % відповідно між 2015 та 2030 роками, але захворюваність на ХГС знизиться лише на 11,1 %. При «агресивній» стратегії скринінгу та лікуванні (збільшення на 90 % осіб, що пройшли скринінг, і 90 % пацієнтів, що пройшли лікування, порівняно зі статус-кво) HCV-індукована декомпенсація та ГЦК можуть потенційно знизитися в той самий період на 85,6 % та 83,4 %, а кількість випадків смерті – на 72,6 % [43]. Вважають, що поточний скринінг на основі оцінки ризику та подальше лікування будуть недостатніми для досягнення цілей ВООЗ, тоді як за умови розширення скринінгу та лікування цільовий рівень смертності може бути досяжним, але ціль щодо запобігання новим випадкам ХГС – навряд чи, оскільки за результатами моделювання найчутливішою серед рушійних сил епідемічного процесу виявилася передача HCV, і це, у свою чергу, потребує також активізації зусиль щодо впровадження покращених стратегій зменшення шкоди для груп ризику.

В Україні, згідно з наказом МОЗ України від 15.01.2021 № 51 «Про затвердження стандартів медичної допомоги при вірусному гепатиті С у дорослих», усім особам пропонується проходження скринінгу на HCV один раз протягом життя. Після одноразового скринінгу повторне тестування рекомендовано особам, які є представниками груп із високим рівнем поширеності інфекції; мають в анамнезі контакти з хворими на HCV-інфекцію та/або дотримуються поведінки з високим ризиком інфікування; особам із підозрою на хронічний вірусний гепатит (тобто з симптомами, ознаками, лабораторними маркерами вірусного гепатиту). Наразі завершується робота над оновленою версією стандартів, в якій пропонується доповнити перелік осіб, яким рекомендоване тестування, зокрема з урахуванням донорів і реципієнтів органів і тканин (а не лише крові); осіб, які надають сексуальні послуги за винагороду; осіб із HBV-інфекцією та які хворіють/хворіли на інфекції, що передаються статевим шляхом; партнерів інфікованих HCV осіб; вагітних; осіб, яким у минулому робили переливання крові або трансплантацію органів, та низку інших груп. Як бачимо, наші стратегії скринінгу поступово наближаються до універсальних – для всіх дорослих принаймні один раз, для вагітних під час кожної вагітності, для осіб із ризиком, зокрема періодичне тестування, якщо ризик зберігається. Скринінг на маркери інфікування HCV (як і HBV) є особливо актуальним під час війни через травми, можливі контакти з неперевіреною кров'ю, поранення, сексуальне насильство, зменшення напруженості заходів інфекційного контролю в ЗОЗ прифронтових і тимчасово окупованих територій тощо. Дуже важливу роль в організації тестування, діагностики та лікування ГС виконують неурядові організації, передусім Міжнародний благодійний фонд «Альянс громадського здоров'я», який продовжує свою роботу в умовах воєнного стану, зокрема серед внутрішньо переміщених осіб та у прифронтових регіонах.

Україна 4 роки тому долучилася до світових тенденцій щодо боротьби з парентеральними вірусними гепатитами, прийнявши Державну стратегію у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року (розпорядження Кабінету Міністрів України від 27.11.2019 № 1415-р «Про схвалення Державної стратегії у сфері протидії ВІЛ-інфекції/СНІДу, туберкульозу та вірусним гепатитам на період до 2030 року»). Так само, як і в усьому світі, епідемія COVID-19 дещо загальмувала прогрес у досягненні окремих національних цілей усунення ГС як загрози громадському здоров'ю у визначені строки. Новим викликом стало вторгнення й широкомасштабна агресія рф, які можуть додатково скорочувати можливості короткочасового впливу на епідемічний та інфекційний процеси ГС, профілактику й моніторинг прогресу в досягненні запланованих цілей, проте не на потенціал боротьби з парентеральними вірусними гепатитами в Україні.

ВИСНОВКИ

1. Проаналізовано відмінності ходу епідемічного процесу ГС в Україні до, під час епідемії COVID-19 та в умовах воєнного стану. У 2020–2021 роках кількість зареєстрованих випадків ГС суттєво зменшилася порівняно з 2015–2019 роками, більш виражено для ХГС. Починаючи з 2022 року, попри війну, неповну звітність і фактичне зменшення кількості населення, захворюваність почала помірно зростати, а в 2023 році для ХГС перевищила всі «доковідні» рівні. Захворюваність на ГГС і ХГС дорослого населення протягом періоду спостереження достовірно перевищувала її рівні серед дитячого

(не менше 97 % від загальної кількості), з максимальною різницею у воєнні 2022–2023 роки та мінімальною – у допандемічні 2015–2019 роки. У 2015–2023 років у віковій структурі дітей, що захворіли на ГГС, зростала частка 5–9- та 10–14-річних, на ХГС – 10–14- і 15–17-річних.

2. Кількість нових випадків ГС, зареєстрованих в Україні, повертається до високого рівня, зі значними коливаннями між показниками захворюваності в окремих регіонах. Кореляція між захворюваністю на ГГС і ХГС по території і в часі в 2015–2019 і 2022–2023 роках була прямою слабкою та помірної сили (r = 0,28 та 0,42), у 2020–2021 роках – від'ємною (r = -0,39), що свідчить про стабільну тенденцію щодо невиявлення основної кількості випадків ГГС та їхнього подальшого переходу в ХГС.
3. Співвідношення чоловіків до жінок серед випадків ГГС в середньому становило 1,2 : 1. Співвідношення чоловіків до жінок при ХГС поступово зменшувалось упродовж 2017–2021 років (в середньому 1,5 : 1), а в 2022 році зросло до 19,0 : 1, що пов'язано з активним виявленням інфікованих HCV серед чоловіків у рамках проходження військово-лікарської комісії. Загалом серед захворілих на ГС найбільша частка припадала на вікову групу 25–49 і старше 50 років, найменша – на 0–14 років. Протягом усього періоду спостереження захворюваність змінювалася відповідно до динаміки чисельності населення певного віку.
4. У більшості випадків ГГС/ХГС (74,4 %/81,3 %) в Україні, як і в інших країнах, встановити шляхи та фактори передачі збудника було неможливо. З-поміж встановлених найзначущим для ГГС був природний внаслідок незахищених сексуальних стосунків (45,5 %), для ХГС – штучний парентеральний через вживання ін'єкційних наркотиків (40,6 %). При обох клінічних формах ГС найменшою була частка природного інфікування HCV внаслідок передачі від матері до дитини (0,5–0,4 %), на внутрішньолікарняний шлях передачі припадало 15,5 % випадків ГГС та 15,8 % ХГС. Структура шляхів передачі відрізнялась за віковими групами і статтю.
5. На тлі зменшення кількості обстежуваних на маркери інфікування HCV зменшувалась і частота виявлення анти-HCV. За показником середньої багаторічної поширеності анти-HCV (2,73 %) Україна за критеріями ВООЗ належить до країн з високим рівнем поширеності ГС (> 2 %), і цей показник як серед загального населення, так і серед ключових груп ризику є вищим, ніж у сусідніх країнах ЄС/ЄЕЗ. Від початку військових дій (2022–2023 рр.) спостерігалося зростання серопревалентності ГС серед носіїв, перехворілих на вірусні гепатити, дітей дитячих будинків і спецінтернатів, хворих, які тривалий час перебувають на стаціонарному лікуванні, хворих на венеричні хвороби та дітей, які народжені від матерів-носіїв HBsAg.
6. Після статистичного, але не фактичного зниження захворюваності на ГС під час COVID-19 епідемічна ситуація з HCV-інфекції повернулася до статус-кво напередодні пандемії, залишаючись напруженою, а Україна продовжує входити до переліку країн з найвищим тягарем HCV-інфекції. Вплив COVID-19 та воєнного стану на хід епідемічного процесу ГС відобразився головним чином на потенціалі реалізації механізму передачі збудника (під час COVID-19 – певне його пригнічення, потім – стимуляція), що потребує більш ретельного підходу як до якомога раннього виявлення та вчасного лікування випадків ГС, так і до застосування належних заходів профілактики.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. *World Health Organisation*. Hepatitis C. Key facts [Internet]. WHO; 2024 [updated 9 April 2024; [cited 2024 Apr 24]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c.

2. *World Health Organisation*. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021: Accountability for the global health sector strategies 2016–2021: Actions for impact: Web annex 2: Data methods [Internet]. Geneva: WHO; 2021. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO [cited 2024 Apr 25]. Available from https://apps.who.int/iris/handle/10665/342813.

3. *Cacoub P, Saadoun D*. Extrahepatic manifestations of chronic HCV Infection. N Engl J Med. 2021;384(11):1038-52. doi: 10.1056/NEJMra2033539.

4. *Holmes JA, Rutledge SM, Chung RT.* Direct-acting antiviral treatment for hepatitis C. Lancet. 2019;393(10179):1392-94. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32326-2.

5. *World Health Organization*. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2024 [Internet]. WHO: Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2024 [cited 2024 Apr 22]. 239 p. Available from: Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries - World | ReliefWeb.

6. *World Health Organization (WHO)*. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis [Internet]. WHO; 2016 [cited 2024 Mar 12]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-HIV-2016.06.

7. *Polaris Observatory HCV Collaborators*. Global change in hepatitis C virus prevalence and cascade of care between 2015 and 2020: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2022;7(5):396-415. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00472-6.

8. *Cui F, Blach S, Manzengo Mingiedi C, Gonzalez MA, Sabry Alaama A, Mozalevskis A, Séguy N, et al*. Global reporting of progress towards elimination of hepatitis B and hepatitis C. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2023;8(4):332-42. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00386-7.

9. *Kaufman HW, Bull-Otterson L, Meyer WA 3rd, Huang X, Doshani M, Thompson WW, Osinubi A, et al*. Decreases in hepatitis C testing and treatment during the COVID-19 pandemic. Am J Prev Med. 2021;61(3):369-76. doi: 10.1016/j.amepre.2021.03.011.

10. *European Centre for Disease Prevention and Control*. Hepatitis C. ECDC. Annual epidemiological report for 2021 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2022 [cited 2024 Apr 16]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-HEP-C-2021.pdf.

11. *Kondili LA, Buti M, Riveiro-Barciela M, Maticic M, Negro F, Berg T, Craxì A*. Impact of the COVID-19 pandemic on hepatitis B and C elimination: An EASL survey. JHEP Rep. 2022;4(9):100531. doi: 10.1016/j.jhepr.2022.100531.

12. *European Centre for Disease Prevention and Control*. Monitoring of responses to the hepatitis B and C epidemics in EU/EEA countries – 2020 data [Internet]. Stockholm: ECDC; June 15 2022 [cited 2024 Apr 20]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/monitoring-responses-hepatitis-b-and-c-epidemics-eueea-countries-2020-data.

13. *Blach S, Kondili LA, Aghemo A, Cai Z, Dugan E, Estes C, et al*. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. J Hepatol. 2021 Jan;74(1):31-6. doi: 10.1016/j.jhep.2020.07.042.

14. *World Health Organization*. Global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections for the period 2022-2030 [Internet]. Geneva: WHO; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. [cited 2024 Feb 14]. 134 p. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240053779.

15. Countries/territories – maps [Internet]. CDA Foundation; Polaris Observatory; 2024 [cited 2024 April 24]. Available from: https://cdafound.org/polaris-countries-maps/.

16. *European Centre for Disease Prevention and Control*. Hepatitis C. ECDC. Annual epidemiological report for 2019 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2021 [cited 2024 Apr 16]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-Hepatitis-C-2019.pdf.

17. *European Centre for Disease Prevention and Control*. Hepatitis C. ECDC. Annual epidemiological report for 2020 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2022 [cited 2024 Apr 16]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-HEP-C-2020-final.pdf.

18. *European Centre for Disease Prevention and Control*. Prevention of hepatitis B and C in the EU/EEA [Internet]. Stockholm: ECDC; 2022 [cited 2024 Apr 23]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/prevention-hepatitis-b-and-c-eueea.

19. *Schmelzer J, Dugan E, Blach S, Coleman S, Cai Z, DePaola M, et al*. Global prevalence of hepatitis C virus in children in 2018: a modelling study. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(4):374-92. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30385-1.

20. *Centers for Disease Control and Prevention*. Hepatitis C Surveillance 2022 [Internet]. CDC: Division of Viral Hepatitis, National Center for HIV, Viral Hepatitis, STD, and TB Prevention; 2024 [updated 2024 Apr 3; cited 2024 Apr 16]. Available from: https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/2022surveillance/hepatitis-c.htm.

21. *Spencer MR, Miniño AM, Warner M*. Drug overdose deaths in the United States, 2001-2021. NCHS Data Brief. 2022;(457):1-8.

22. *Baden R, Rockstroh JK, Buti M*. Natural history and management of hepatitis C: does sex play a role? J Infect Dis. 2014;209 Suppl 3:S81-5. doi: 10.1093/infdis/jiu057.

23. *Grebely J, Page K, Sacks-Davis R, van der Loeff MS, Rice TM, Bruneau J, et al*. The effects of female sex, viral genotype, and IL28B genotype on spontaneous clearance of acute hepatitis C virus infection. Hepatology. 2014;59(1):109-20. doi: 10.1002/hep.26639.

24. *Ruggieri A, Gagliardi MC, Anticoli S*. Sex-dependent outcome of hepatitis B and C viruses infections: Synergy of sex hormones and immune responses? Front Immunol. 2018;9:2302. doi: 10.3389/fimmu.2018.02302.

25. *Migliore L, Nicolì V, Stoccoro A*. Gender specific differences in disease susceptibility: The role of epigenetics. Biomedicines. 2021;9(6):652. doi: 10.3390/biomedicines9060652.

26. *Degenhardt L, Charlson F, Stanaway J, Larney S, Alexander LT, Hickman M, et al*. Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet Infect Dis. 2016;16(12):1385-98. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30325-5.

27. *Bradley H, Hall EW, Rosenthal EM, Sullivan PS, Ryerson AB, Rosenberg ES*. Hepatitis C virus prevalence in 50 U.S. States and D.C. by sex, birth cohort, and race: 2013-2016. Hepatol Commun. 2020;4(3):355-70. doi: 10.1002/hep4.1457.

28. *Qureshi K, Petersen T, Andres J*. Hepatitis C treatment differences in elderly patients: Single-Center Retrospective Study. Ann Pharmacother. 2020;54(2):113-21. doi: 10.1177/1060028019871352.

29. *Caminada S, Mele A, Ferrigno L, Alfonsi V, Crateri S, Iantosca G, et al*. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to invasive procedures in Italy: SEIEVA surveillance 2000-2021. J Hepatol. 2023;79(1):61-8. doi: 10.1016/j.jhep.2023.03.002.

30. *Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ*. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. Clin Infect Dis. 2014;59(6):765-73. doi: 10.1093/cid/ciu447.

31. *Ades AE, Gordon F, Scott K, Collins IJ, Claire T, Pembrey L, et al*. Overall vertical transmission of hepatitis C virus, transmission net of clearance, and timing of transmission. Clin Infect Dis. 2023;76(5):905-12. doi: 10.1093/cid/ciac270.

32. *European Paediatric Hepatitis C Virus Network*. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. Clin Infect Dis. 2005;41(1):45-51. doi: 10.1086/430601.

33. *Prasad M, Saade GR, Clifton RG, Sandoval GJ, Hughes BL, Reddy UM, et al*. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus. Obstet Gynecol. 2023;142(3):449-56. doi: 10.1097/AOG.0000000000005306.

34. *Salari N, Kazeminia M, Hemati N, Ammari-Allahyari M, Mohammadi M, Shohaimi S*. Global prevalence of hepatitis C in general population: A systematic review and meta-analysis. Travel Med Infect Dis. 2022;46:102255. doi: 10.1016/j.tmaid.2022.102255.

35. *European Centre for Disease Prevention and Control*. Systematic review on hepatitis B and C prevalence in the EU/EEA [Internet]. Stockholm: ECDC; 2016 [updated 2016 November; cited 2024 Apr 24]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/media/en/publications/Publications/systematic-review-hepatitis-B-C-prevalence.pdf

36. *Abbasi F, Almukhtar M, Fazlollahpour-Naghibi A, Alizadeh F, Behzad Moghadam K, Jafari Tadi M, et al*. Hepatitis C infection seroprevalence in pregnant women worldwide: a systematic review and meta-analysis. eClinical Medicine. 2023;66:102327. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102327.

37. *Sereda Y, Sazonova Y.* [Report on the results of the 2017 biobehavioral study among people who inject drugs in Ukraine]. Kyiv: MBF «Alians hromadskoho zdorovia»; 2020. 224 p. Ukrainian.

38. *Titar I, Salnikov S, Ogorodnik S, Nesterova O, Popova K, Andrianova I, et al.* [A report from the 2020 Integrated Biobehavioral Study of People Who Inject Drugs]. Kyiv: Center for Public Health of the Ministry of Health of Ukraine; 2021. 133 p. Ukrainian.

39. *Taha G, Ezra L, Abu-Freha N*. Hepatitis C elimination: opportunities and challenges in 2023. Viruses. 2023;15(7):1413. doi: 10.3390/v15071413.

40. *Petkevičienė J, Voeller A, Čiupkevičienė E, Razavi-Shearer D, Liakina V, Jančorienė L, et al*. Hepatitis C screening in Lithuania: first-year results and scenarios for achieving WHO elimination targets. BMC Public Health. 2024;24(1):1055. doi: 10.1186/s12889-024-18470-5.

41. *Thompson LA, Charlton CL*. Evaluation and comparison of risk-based and universal HCV screening programs. J Hepatol. 2024;80(4):E176-E177. doi: 10.1016/j.jhep.2023.12.0.

42. *Zhou H, Yan M, Che D, Wu B*. Universal screening for HCV infection in China: An effectiveness and cost-effectiveness analysis. JHEP Rep. 2024;6(4):101000. doi: 10.1016/j.jhepr.2024.101000.

43. *Tian F, Forouzannia F, Feng Z, Biondi MJ, Mendlowitz AB, Feld JJ, et al*. Feasibility of hepatitis C elimination by screening and treatment alone in high-income countries. Hepatology. 2024 Mar 13. doi: 10.1097/HEP.0000000000000779.

УДК 616.379.008.64:576.344
DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-3
«Журнал НАМН України» | 2024 | т. 30 | № 1 | С. 33–49

Застосування стовбурових клітин у діабетології. Можливості та перспективи

Л. К. Соколова, М. Д. Тронько

Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», вул. Вишгородська, 69, Київ 04114, Україна

В огляді висвітлено основні досягнення фахівців щодо використання стовбурових клітин (СК) у розвитку сучасної медицини, зокрема діабетології (цукровий діабет (ЦД) і його ускладнення). Імуномодулювальні, самовідновлювальні та диференційні властивості СК дають можливість розглядати їх як потенційний засіб-кандидат для лікування та профілактики ускладнень, що пов'язані з ЦД. Наразі різні види СК можуть застосовуватись у комплексному лікуванні як ЦД, так і його ускладнень (ішемічної хвороби серця, інсульту, хронічної хвороби нирок і сліпоти тощо). Оскільки проблема нестачі донорських тканин запобігає широкому впровадженню трансплантаційного лікування ЦД у всьому світі, то інтенсивно досліджують утворення інсулінпродукуючих клітин або органоїдів острівців підшлункової залози з плюрипотентних стовбурових клітин людини. З цією метою переважно використовуються ембріональні СК, індуковані плюрипотентні СК, дорослі СК та диференційовані клітини зрілих тканин людини, які можуть бути трансдиференційовані в інсулін-продукуючі клітини. Трансплантація СК здатна спричинити революцію в лікуванні ЦД, оскільки завдяки надвисокій регенеративній здатності та імуномодулювальним властивостям СК можуть зупиняти автоімунну деструкцію β-клітин і генерувати нові функціональні β-клітини. Виконані дослідження підтвердили ефективність застосування СК при ЦД 2-го типу. У літературі описане лікування асоційованих із ЦД розладів за допомогою мезенхімальних і гематопоетичних СК, СК-попередників, тканиноспецифічних СК та плюрипотентних СК (ембріональних СК й індукованих плюрипотентних СК).

Ключові слова: лікування, цукровий діабет, стовбурові клітини, ускладнення цукрового діабету, трансплантація.

Application of stem cells in diabetology. Possibilities and prospects

Liubov K. Sokolova, Mykola D. Tronko

State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 69 Vyshgorodska Str., Kyiv 04114, Ukraine

The review highlights the main achievements of specialists in the use of stem cells (SC) in the development of modern medicine, in particular, diabetology (diabetes mellitus and its complications). The immunomodulating, self-healing and differentiating properties of SCs make it possible to consider them as a potential candidate for the treatment and prevention of diabetes-related complications. Currently, various types of SC can be used in the complex treatment of both diabetes mellitus and its complications (ischemic heart disease, stroke, chronic kidney disease, blindness, etc.). Since the problem of the lack of donor tissues prevents the widespread introduction of transplantation treatment of diabetes mellitus around the world, the formation of insulin-producing cells or organoids of the islets of the pancreas from human pluripotent stem cells is intensively researched. For this purpose, human embryonic SCs, human induced pluripotent SCs, adult SCs and differentiated cells of mature tissues that can be transdifferentiated into insulin-producing cells are mainly used. SC transplantation has the potential to revolutionize the treatment of diabetes mellitus, as SCs can stop the autoimmune destruction of β-cells and generate new functional β-cells due to their extremely high regenerative capacity and immunomodulatory properties. The studies conducted by many scientists confirmed the effectiveness of SC use in type 2 diabetes. There are literature data describing also the treatment of diabetes-associated disorders using mesenchymal and hematopoietic SCs, SC progenitors, tissue-specific SCs, and pluripotent SCs (embryonic SCs and induced pluripotent SCs).

Keywords: diabetes mellitus, diabetes complications, stem cells, transplantation, treatment.

© Л. К. Соколова, М. Д. Тронько , 2024

Для цитування: *Соколова ЛК, Тронько МД. Застосування стовбурових клітин у діабетології. Можливості та перспективи. Журнал Національної академії медичних наук України. 2024;30(1);33-39. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-3*

For citation: *Sokolova LK, Tronko MD. Application of stem cells in diabetology. Possibilities and prospects. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2024;30(1);33-39. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-3.*

Стаття надійшла до редакції 06.05.2024
Направлена на рецензування 10.05.2024
Прийнята до публікації 30.05.2024

The article was received 06.05.2024
For review, 10.05.2024
Accepted for publication 30.05.2024

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Соколова Любов Костянтинівна – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділу діабетології Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0003-0011-0106*

Тронько Микола Дмитрович – доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу фундаментальних і прикладних проблем ендокринології, директор Державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0001-7421-0981*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Lyubov K. Sokolova – Dr. Sci. (Medicine),Senior Researcher, Head of the Department of Diabetology of the State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, *ORCID: 0000-0003-0011-0106*

Mykola D. Tronko – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Academician of the NAMS of Ukraine, Cor. Member of the NAS of Ukraine, Head of the Department of Fundamental and Applied Problems of Endocrinology, Director of the State Institution «V. P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine», *ORCID: 0000-0001-7421-0981*

Lyubov K. Sokolova
ORCID: 0000-0003-0011-0106
liubov_sokolova@ukr.net

Проблема цукрового діабету та його лікування

Цукровий діабет (ЦД) є однією з основних загроз громадському здоров'ю в усьому світі. Останнім часом захворюваність на ЦД досягла масштабів пандемії. Глобальну поширеність ЦД серед осіб віком 20–79 років у 2021 році оцінювали в 10,5 % (536,6 млн людей), прогнозується, що в 2045 році зросте до 12,2 % (783,2 млн) [1, 2].

Окрім небезпек, що пов'язані безпосередньо з самим ЦД, ця хвороба виступає значущим чинником ризику ішемічної хвороби серця, інсульту, хронічної хвороби нирок і сліпоти [3].

Основні види ЦД – це ЦД 1-го (ЦД1) та 2-го (ЦД2) типів, однак, зростає й частота виявлення рідкісних форм, зокрема моногенного ЦД різних видів. Як відомо, ЦД1 притаманний абсолютний дефіцит інсуліну внаслідок автоімунного руйнування β-клітин підшлункової залози (ПЗ) [4], а ЦД2 – відносний дефіцит інсуліну внаслідок дисфункції β-клітин та периферійної інсулінорезистентності [5]. Моногенні види ЦД, які є наслідком генетичних мутацій в одному гені, також характеризуються дисфункцією β-клітин різного ступеня тяжкості [6, 7].

За відсутності терапевтичних втручань перебіг ЦД передбачає поступову втрату β-клітин ПЗ. При ЦД1 ці клітини руйнуються внаслідок автоімунної реакції, яка може розпочатися за кілька років до постановки клінічного діагнозу [8]. На момент клінічно вираженого захворювання та розвитку гіперглікемії зазвичай зруйновано вже 70–80 % β-клітин (рис. 1) [9].

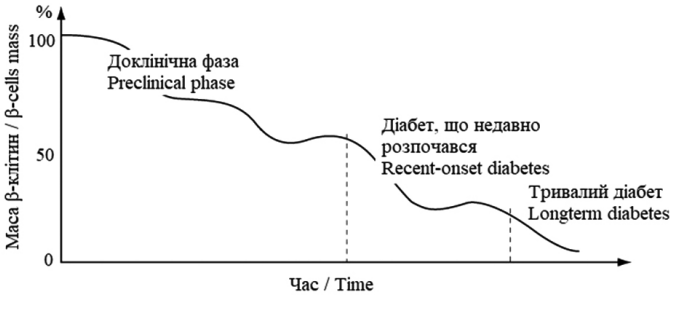

Рис. 1 / Fig. 1. Схематичне зображення процесу втрати β-клітин при ЦД1 / Schematic representation of the process of β-cell loss in T1D [9]

ЦД2 асоціюється з інсулінорезистентністю та секреторною дисфункцією β-клітин, однак, сучасні експериментальні, епідеміологічні та клінічні дослідження свідчать, що в патогенезі ЦД2 також залучені імунна система та запальні реакції [10–13]. Хоча вихідне ураження при ЦД1 і ЦД2 є різним, згодом обидві ці хвороби виходять на фінальний шлях поступової втрати β-клітин. Це підтверджує доцільність застосування при ЦД2 терапії, спрямованої на протидію автоімунній агресії та регенерацію острівців ПЗ [14].

Вибір оптимальної терапії ЦД залежить від низки чинників, зокрема від ступеня гіперглікемії, стану печінки та нирок, ризику гіпоглікемії, індексу маси тіла, здатності самостійно контролювати рівень глюкози крові, вартості лікування тощо. Лікування ЦД1 передбачає компенсацію функції β-клітин, стимуляцію інсуліносекреції, покращення виживаності та регенерацію острівців ПЗ. Так само, підхід до лікування ЦД2 включає застосування пероральних глюкозознижувальних препаратів (ПГЗП), які сприяють секреції інсуліну, підсилюють його ефекти в печінці, жировій і м'язовій тканинах, сповільнюють всмоктування вуглеводів тощо [15].

Запропоновано й інші методи лікування ЦД, зокрема застосування цитостатиків, моноклональних антитіл (ритуксимабу, теплізумабу) і навіть спеціалізованих вакцин, що спрямовані на пригнічення аномальної імунної відповіді [3]. Проте стандартом лікування ЦД1, пізніх стадій ЦД2 та більшості випадків моногенного ЦД залишаються щоденні ін'єкції інсуліну. Однак, хоча інсулінотерапія й рятує життя цим пацієнтам, даний вид лікування характеризується постійними фінансовими витратами, високим процедурно-терапевтичним тягарем для пацієнта (щоденні ін'єкції), стабільно високим ризиком гострих і хронічних ускладнень. Попри всі переваги інсулінотерапії, очікувана тривалість життя пацієнта з ЦД однаково є меншою за показник здорової людини [16]. Крім того, хоча й інсулін та інші екзогенні протидіабетичні засоби можуть забезпечити контроль рівня глюкози в крові, вони не здатні абсолютно досконало відтворити секрецію ендогенного інсуліну та можуть спричинити реактивну гіпоглікемію [17, 18]. Це обумовлює пошук нових, більш досконалих методів терапії ЦД.

Початок трансплантаційного та клітинного лікування ЦД

Спроби трансплантації пацієнтам з ЦД ПЗ людини або окремих острівців ПЗ показали, що заміщення β-клітин дозволяє уникнути залежності від екзогенного інсуліну [19, 20]. Однак такому лікуванню притаманні такі обмеження, як ризик хірургічних ускладнень, потреба в донорських β-клітинах та імуносупресантах, зростання схильності до інфекції та новоутворень на тлі імуносупресивної терапії, імовірність імунного відторгнення трансплантата та рецидивів хвороби [21–24].

Перша трансплантація ПЗ була виконана Richard Lillehei у 1966 році [25]. Згідно з даними Міжнародного реєстру трансплантацій ПЗ (International Pancreas Transplant Registry, IPTR), станом на 2015 рік таке втручання було здійснене понад 50 тис. пацієнтів (> 29 тис. у США та > 19 тис. в інших країнах світу) [26]. Пересадка острівцевих клітин уперше була виконана в 1974 році, однак намагання зробити цю процедуру рутинним методом лікування ЦД1 виявилися марними через обмеженість кількості донорських тканин і часті реакції імунного відторгнення. У 2000 році J. Shapiro та співавт. повідомили про досягнення стійкої інсулінонезалежності в 7 пацієнтів з ЦД1, яким була здійснена інфузія острівцевих клітин і безглюкокортикоїдна імуносупресивна терапія (Едмонтонський протокол лікування). У всіх хворих спостерігали хороший глікемічний контроль і нормалізацію рівнів глікованого гемоглобіну (HbA1c) [20]. Едмонтонський протокол став справжнім проривом у трансплантаційному лікуванні ЦД, оскільки до його впровадження частка успішної пересадки острівців ПЗ (відсоток пацієнтів, які залишалися незалежними від інсуліну протягом ≥ 1 року) становила лише 8 % [27]. Натомість авторському колективу (A. M. Shapiro з колегами) вдалося досягти 100 % успіху у перших 7 пацієнтів [20]. Основними аспектами Едмонтонського протоколу були: згадана безглюкокортикоїдна імуносупресія, застосування вільного від ксенобілків середовища за ізоляції острівців і негайна трансплантація очищених острівцевих елементів, отриманих від кількох донорів. Проте, попри успіх на ранніх етапах цього дослідження, лише 11 % цих пацієнтів залишилися інсулінонезалежними через 5 років після трансплантації [28]. Впродовж останніх двох десятиліть відбувалися все нові й нові вдосконалення методів ізоляції острівців ПЗ та схем імуносупресії, що підвищувало ефективність трансплантації острівцевих клітин. На цей момент інсулінонезалежність через 5 років після трансплантації спостерігається в ≈ 60 % пацієнтів [26, 29–32].

Стовбурові клітини: можливості їхнього застосування за ЦД

Оскільки проблема нестачі донорських тканин запобігає широкому впровадженню трансплантаційного лікування ЦД в усьому світі, інтенсивно досліджують утворення інсулін-продукуючих клітин або органоїдів острівців ПЗ з плюрипотентних стовбурових клітин (СК) людини. З цією метою переважно використовуються ембріональні СК, індуковані плюрипотентні СК, дорослі СК та диференційовані клітини зрілих тканин людини, які можуть бути трансдиференційовані в інсулін-продукуючі клітини (рис. 2). Отримані в результаті лабораторного вирощування

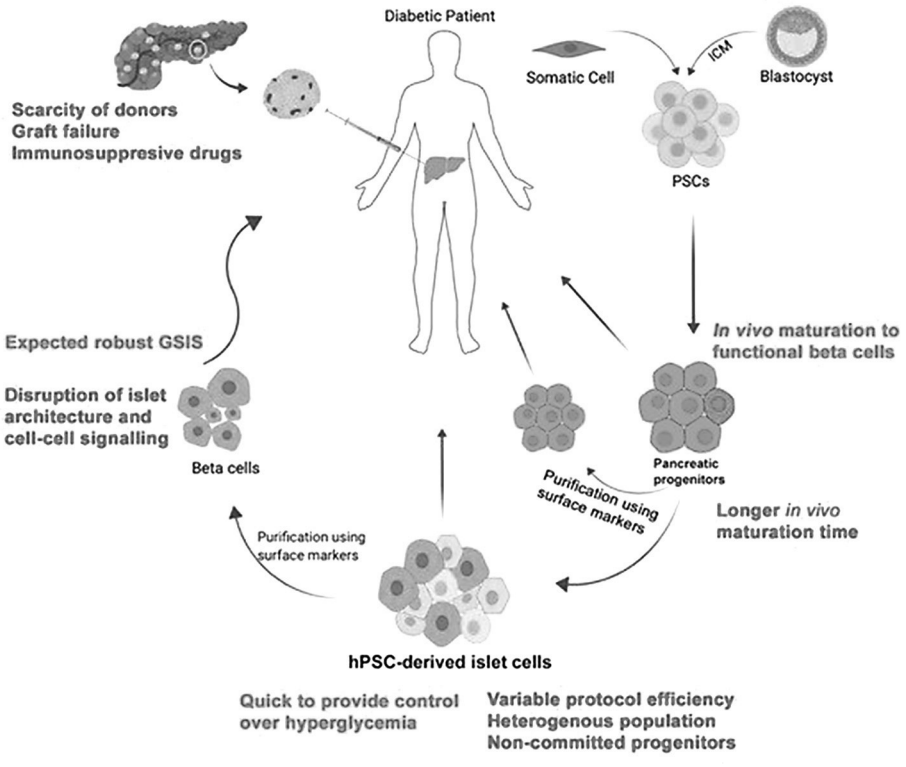

Рис. 2 / Fig. 2. Переваги та недоліки різних видів трансплантаційно-клітинної терапії ЦД / Advantages and disadvantages of different types of transplant cell therapy for DM [39]

Примітка / Note: *PSCs – плюрипотентні стовбурові клітини / pluripotent stem cells; hPSC – плюрипотентна стовбурова клітина людини / human pluripotent stem cell.*

інсулін-продукуючі клітини демонструють ключові функціональні характеристики зрілих β-клітин (інсуліносекрецію під впливом глюкози та секрецію С-пептиду) і експресують специфічні біомаркери звичайних β-клітин, що свідчить про остаточну диференціацію [33]. Такими маркерами, зокрема, є MAFA (транскрипційний фактор, який є лейциновим білковим мотивом типу «застібка-блискавка» й експресується в зрілих β-клітинах на відміну від панкреатичних клітин-попередників та інших типів клітин), NEUROD1 (фактор, що експресується в більшості ендокринних клітин ПЗ) і PDX1/NKX 6.1 (фактори, що коекспресуються в β-клітинах) [34–38]. Очікується, що після імплантації пацієнтам з ЦД ці сформовані *in vitro* інсулін-продукуючі клітини чи органоїди острівців ПЗ відповідатимуть на зміни рівня глюкози в крові та вироблятимуть достатню кількість інсуліну, щоб, зрештою, безповоротно зупинити гіперглікемію [39].

Окрім нестачі донорських клітин, проблемою трансплантологічного лікування ЦД є втрата до половини трансплантованих одиниць протягом перших кількох днів після їхньої пересадки [40]. Причиною цього є повільна васкуляризація трансплантата, у зв'язку з чим пересаджені острівці потрапляють у бідне на судини та, відповідно, гіпоксичне мікрооточення [41, 42], що несприятливо впливає на виживаність і функціонування β-клітин. Для компенсації цього явища необхідно пересаджувати більшу кількість клітинних елементів, що поглиблює дефіцит донорського матеріалу. Так, для досягнення стійкого метаболічного контролю на 1 рік необхідно трансплантувати щонайменше 2 млн β-клітин на 1 кг маси тіла [43]. Перераховані недоліки зумовили потребу в пошуку альтернативних джерел β-клітин. Так, ембріональні СК та індуковані плюрипотентні СК людини є перспективним і, теоретично, необмеженим джерелом β-клітин для лікування ЦД [44].

Трансплантація СК здатна спричинити революцію в лікуванні ЦД, оскільки завдяки надвисокій регенеративній здатності та імуномодулюючим властивостям СК можуть зупиняти автоімунну деструкцію β-клітин і генерувати нові функціональні β-клітини [45, 46]. Хоча остаточна вартість клітинної терапії ЦД в майбутньому точно не відома, розрахунковий аналіз свідчить, що при збереженні інсулінонезалежності через 8–9 років після трансплантації β-клітин даний метод є економічно доцільнішим, ніж екзогенна інсулінотерапія [47]. Вартість лікування β-клітинами, які вирощені з СК, залежить від таких показників, як

вартість імуносупресивного лікування, виживаність пересаджених клітин і раціональність організації процесу виробництва [48]. Уникнення автоімунних відторгнень дозволить знизити вартість лікування, однак створення продуманих виробничих ліній і банків СК для клінічного застосування на даному етапі потребуватиме значних фінансових витрат. Попри очікувані труднощі, експерти залишаються оптимістично налаштованими: якщо найновіші технології дозволять масове виробництво β-клітин і острівцевих органоїдів з СК, то така терапія ЦД матиме високу економічну доцільність [48–50].

Функції СК при ЦД

СК мають кілька функцій, які роблять можливим застосування їх при ЦД. Серед цих функцій – здатність диференціюватися в інсулін-продукуючі клітини, стимуляція регенерації та захист власних β-клітин ПЗ, усунення інсулінорезистентності (рис. 3) [51].

Диференціація в інсулін-продукуючі клітини. На перших порах вивчення клітинної терапії ЦД здатність СК диференціюватися в інсулін-продукуючі клітини вважалася їхнім основним механізмом дії. Уперше таку диференціацію вдалося здійснити за допомогою інкубації мезенхімальних СК кісткового мозку щурів у безсироватковому середовищі, що містило глюкозу у високій концентрації, нікотинамід і β-меркаптоетанол [52]. З того часу застосовували різні протоколи диференціації з використанням різних стимулювальних агентів, однак результати *in vivo* не завжди були задовільними [53, 54]. Успішним виявився трикроковий протокол, винайдений C. Moriscot та співавт. [55], у результаті якого було отримано клітини, спроможні виробляти інсулін у відповідь на зростання рівня глюкози. У дослідженні V. Chandra та співавт. [56] інсулін-продукуючі клітини були отримані з СК жирової тканини. Уже через 10 днів культивування *in vitro* ці клітини містили множинні секреторні гранули, а після пересадки мишам зі стрептозоцин-індукованим ЦД через 2 тижні відновлювали нормоглікемію. K. C. Chao та співавт. [57] *in vivo* підтвердили, що культивовані з мезенхімальних СК інсулін-продукуючі клітини здатні демонструвати типові для звичайних β-клітин функції.

Застосування диференційованих з СК інсулін-продукуючих клітин має певні обмеження: передусім, низьку виживаність цих клітин. Для подолання цієї проблеми запропоновано застосовувати біосумісні мікрокапсули. Трансплантація таких капсул з інсулін-продукуючими клітинами мишам з експериментальним ЦД призводила до

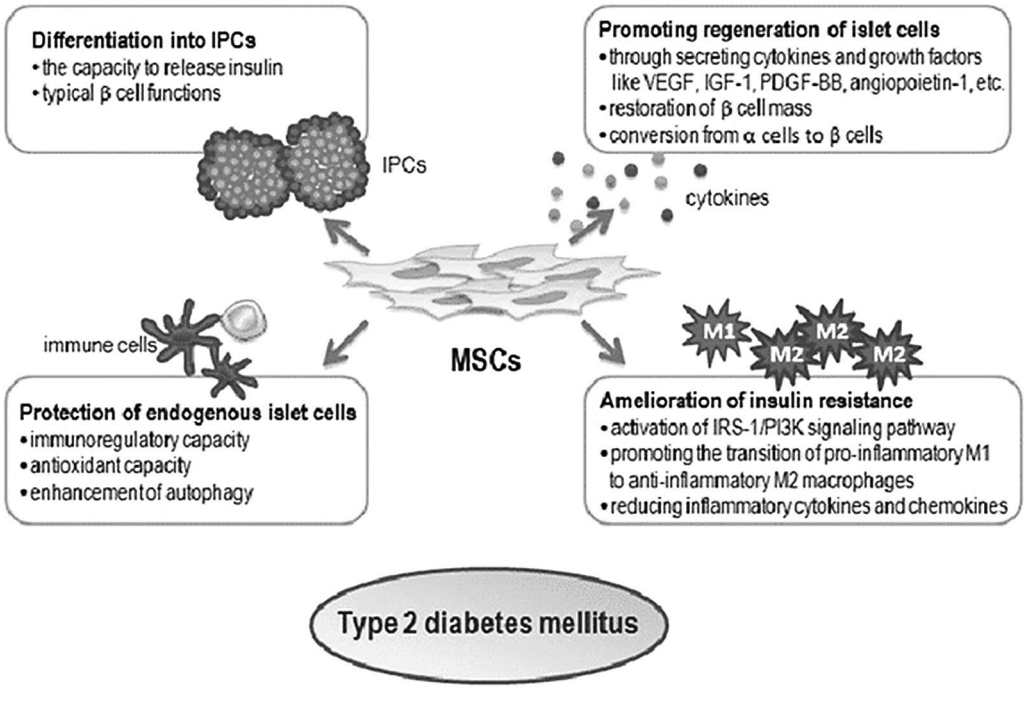

Рис. 3 / Fig. 3. Механізм дії мезенхімальних СК при ЦД2 / Mechanism by which MSCs act on T2D [51]

Примітка / Note: *IPCs – інсулін-продукуючі клітини / insulin-producing cells; IGF-1 – інсуліноподібний фактор росту 1 / insulin-like growth factor-1; VEGF – ендотеліальний фактор росту судин / vascular endothelial growth factor; PDGF – тромбоцитарний фактор росту / platelet-derived growth factor; IRS-1 – субстрат рецептора інсуліну / insulin receptor substrate-1; PI3K – фосфоінозитид-3-кіназа / phosphoinositide 3-kinase.*

зниження гіперглікемії через 15 днів після процедури [58]. Однак науковці помітили, що лише невелика частина пересаджених клітин приживається в ПЗ, тому, імовірно, є інші механізми дії СК [59].

Стимуляція регенерації острівцевих клітин ПЗ. Крім здатності диференціюватися в інсулін-продукуючі клітини, мезенхімальні СК також сприяють відновленню власних острівцевих клітин ПЗ внаслідок міграції в осередки ушкодження ПЗ та секреції низки цитокінів і чинників росту з паракринною й автокринною активністю [60]. A. Ianus та співавт. [61] спостерігали (побачили) регенерацію власних β-клітин експериментальних мишей після пересадки СК кісткового мозку. Інші автори підтвердили, що й після одноразового та множинного введення СК спостерігається потужна регенерація β-клітин і відновлення архітектури острівців ПЗ [62, 63]. Імовірно, що цей ефект опосередкований секреторними властивостями мезенхімальних СК, оскільки середовище, в якому культивувалися ці клітини, також має здатність знижувати рівень глюкози в крові за експериментального діабету [64]. Продемонстровано, що СК мігрують в острівці ПЗ мишей з діабетом і формують там специфічне мікрооточення, яке сприяє проліферації та відновленню функцій власних β-клітин [65]. У процесі клітинної регенерації беруть участь такі паракринні фактори, як фактор росту ендотелію судин α, інсуліноподібний фактор росту-1, ВВ-ізоформа тромбоцитарного фактора росту та ангіопоетин-1 [66]. Результати досліджень L. Zang та співавт. [51] свідчать, що інфузія СК запускає трансдиференціацію власних α-клітин ПЗ у β-клітини та, відповідно, швидке усунення гіперглікемії. Подібна конверсія клітин здатна революціонізувати парадигму лікування ЦД за допомогою СК.

Захист ендогенних β-клітин. СК притаманна потужна імунорегулювальна здатність. Основними ефекторами набутого імунітету та агресорами автоімунних процесів виступають Т-лімфоцити. Продемонстровано, що мезенхімальні СК пригнічують проліферацію Т-лімфоцитів і сприяють формуванню толерантності цих клітин [67], а також гальмують проліферацію та дозрівання В-лімфоцитів, зменшують цитотоксичність Т-лімфоцитів і природних кілерів, знижують потужність цитокіноутворення [68]. Такий імуносупресивний ефект зменшує вираженість автоімунних процесів, які призводять до деструкції β-клітин ПЗ.

Порівняння пост- і претрансплантаційних клітинних профілів виявило, що після трансплантації спостерігається збільшення кількості регулювальних $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ Т-лімфоцитів і Т-хелперів 2-го типу, які продукують цитокіни. Крім того, відбуваються глибока кількісна та якісна перебудова пулу рецепторів Т-лімфоцитів, а також зміни експресії про- та антиапоптотичних генів [14, 69, 70]. Ці спостереження підтверджують, що клітинна терапія сприяє формуванню більш толерантної імунної системи зі зменшенням автоімунної деструкції інсулін-продукуючих клітин і відповідним клінічним покращенням.

Показано також, що СК поліпшують виживаність острівців ПЗ в умовах гіпоксії та окисного стресу [71]. У дослідженні B. Chdravanshi та R. Bhonde [71] було продемонстровано, що після 48-год інкубування β-клітин з СК у перших спостерігаються кращі показники виживаності та зменшення апоптозу порівняно з β-клітинами, які не підлягали поєднаному культивуванню з СК. У β-клітинах, які інкубували з СК, спостерігали посилену (підвищену) експресію протизапальних цитокінів і зменшену – прозапальних, а також знижені рівні активних форм кисню, оксиду азоту, супероксидних іонів, що свідчить про протективний ефект СК щодо окисного пошкодження [71]. Враховуючи те, що окисне пошкодження внаслідок гіперглікемії вважається одним із найважливіших етіологічних чинників клінічно вираженого ЦД, необхідне подальше вивчення антиоксидантних властивостей СК і можливостей застосування СК для покращення виживаності β-клітин.

Усунення інсулінорезистентності. ЦД 2 типу притаманна як дисфункція β-клітин, так і інсулінорезистентність. Показано, що трансплантація СК кісткового мозку здатна зменшувати гіперглікемію в щурів з експериментальним діабетом внаслідок активації сигнального шляху субстрату рецепторів інсуліну та зменшення інсулінорезистентності в периферичних тканинах-мішенях. Необхідно зауважити, що СК доцільно вводити на ранніх стадіях діабету: інфузія мезенхімальних СК через 7 днів після індукції ЦД сприяла відновленню функцій β-клітин, зменшенню деструкції острівців ПЗ та інсулінорезистентності, а інфузія через 21 день мала менш потужний сприятливий вплив [62]. Механізм зменшення інсулінорезистентності під впливом СК остаточно не з'ясований. Вважається, що інсулінорезистентність тісно пов'язана з системним хронічним запаленням низької інтенсивності [72], тому, імовірно, що в цьому випадку важливу роль відіграють протизапальні ефекти СК [73, 74], зокрема їхня здатність перепрограмовувати активовані прозапальні макрофаги (фенотип М1) у протизапальні (фенотип М2) [75]. Цікаво, що середовище, в якому культивувалися СК жирової тканини, також здатне зменшувати інсулінорезистентність у клітинних моделях, що проявляється відновленням захоплення інсуліну та глюкози [76].

СК при моногенному ЦД

Технології так званого редагування генів розвиваються вже близько 40 років, з того моменту, коли O. Smithies та співавт. [77] у 1985 році створили рекомбінантну ДНК за допомогою обмежувальних ендонуклеаз бактерійного походження. Моногенні форми ЦД є наслідком мутацій генів, що кодують розвиток, функціонування та виживаність

β-клітин [78, 79]. Так, мутації генів *HNF4A, HNF1A/1B, NEUROG3, GATA4/6* і *STAT3* спричиняють порушення розвитку β-клітин або всієї ендокринної системи ПЗ, що призводить до виникнення ЦД зрілого віку в молодих (maturity-onset diabetes of the young, MODY) або неонатального ЦД. Мутації гена *KCNJ11* спричиняють дисфункції $K_{АТФ}$-каналів і, відповідно, порушення секреції інсуліну. Мутації гена *YIPF5* порушують транспорт попередників інсуліну з ендоплазматичного ретикулуму до апарату Гольджі, запускаючи стрес ендоплазматичного ретикулуму. З ЦД асоціюються й такі генетичні хвороби, як атаксія Фрідрейха та синдром Вольфрама. Оскільки ці рідкісні форми ЦД є наслідком однієї генетичної мутації, то є теоретична можливість скоригувати цю мутацію в індукованих плюрипотентних СК пацієнта за допомогою ендонуклеази CRISPR/Cas9. Цю процедуру виконують перед диференціацією СК, тому після диференціації вони перетворюються на здорові β-клітини, які пересаджують пацієнту [16].

Автосомно-домінантні мутації *HNF1B* викликають гіпоплазії ПЗ та розвиток ЦД [80]. Клітинам з такими мутаціями притаманні підвищена експресія одних маркерів клітин-попередників клітин ПЗ (*PDX1, FOXA2* та *GATA4/6*) та знижена – інших (*PAX6*) [81]. Гетеро- або гомозиготний нокаут гена *HNF1A* в ембріональних СК за допомогою ендонуклеази CRISPR/Cas9 впливав на вироблення гормонів, підвищував експресію генів α-клітин і модифікував метаболізм у β-клітинах і секрецію останніми інсуліну [82]. P. S. McGrath та співавт. [83] застосовували ендонуклеазу CRISPR/Cas9 в ембріональних СК для порушення функції гена *NEUROG3*, який асоціюється з неонатальним ЦД, і виявили, що *NEUROG3* необхідний для розвитку ендокринних клітин ПЗ людини. J. Saarimaki-Vire та співавт. продемонстрували, що активуючі мутації *STAT3* – причина неонатального ЦД, який асоційований з автоімунними реакціями до власних β-клітин, спричинюють передчасну ендокринну диференціацію індукованих плюрипотентних СК пацієнта завдяки безпосередній передчасній індукції експресії *NEUROG3*. Корекція мутації *STAT3* за допомогою CRISPR/Cas9 дозволила досягти зворотного розвитку фенотипу передчасної диференціації [84]. Активуючі мутації гена *KCNJ11* – пороутворювальної субодиниці $K_{АТФ}$-каналу – також спричиняють неонатальний ЦД [85–87], а біалельна мутація цього гена в ембріональних СК людини порушує секрецію інсуліну [88]. Гетерозиготні мутації генів *GATA6* [89] і *GATA4* [90] можуть викликати агенезію ПЗ та асоційований з нею неонатальний ЦД. Перерахованим видам моногенного ЦД можна запобігти, коригуючи гени індукованих плюрипотентних СК за допомогою CRISPR/Cas9 [91, 92].

Частою причиною неонатального ЦД є також домінантні мутації гена, що кодує синтез інсуліну [93, 94]. Ці мутації призводять до недостатності β-клітин [95, 96]. D. Balboa та співавт. [97] отримали індуковані плюрипотентні СК від пацієнтів з мутацією інсулінового гена *Akita* та скоригували їх за допомогою CRISPR/Cas9. Трансплантація коригованих клітин лабораторним мишам супроводжувалася підвищенням секреції інсуліну та зменшенням маркерів стресу ендоплазматичного ретикулуму [97].

У пацієнтів з синдромом Вольфрама – автосомним рецесивним захворюванням, що спричиняється мутацією гена *WFS1*, ще в дитинстві розвивається ЦД внаслідок стресових змін ендоплазматичного ретикулуму β-клітин [98, 99]. Після корекції цієї мутації в індукованих плюрипотентних СК за допомогою ендонуклеази CRISPR/Cas9 та трансплантації їх лабораторним мишам зі стрептозоцин-індукованим діабетом у β-клітинах, що розвинулися з цих СК, спостерігається наростання стимульованої глюкозою секреції інсуліну та зворотний розвиток діабету [100].

Ще одним захворюванням, що асоціюється з високим ризиком розвитку ЦД, є атаксія Фрідрейха – автономне рецесивне нейродегенеративне захворювання, яке спричиняється інтронними повторними вставками тринуклеотиду GAA у фратаксин-кодуючому гені *FXN*. Ця мутація зменшує транскрипцію фратаксину та спричиняє мітохондріальну дисфункцію [101–104]. Аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 покращують функцію мітохондрій у фратаксин-дефіцитних клітинах і сприяють експресії фратаксину в нейронах і β-клітинах, вирощених з індукованих плюрипотентних СК пацієнтів з атаксією [105].

Загалом, з'являється все більше доказів того, що генне редагування індукованих плюрипотентних СК пацієнтів з моногенним ЦД дозволяє виростити активні β-клітини, створивши персоналізоване джерело клітин для клітинно-замісної терапії (рис. 4) [16].

Клінічні дослідження СК при ЦД2

Виконані дослідження підтвердили ефективність застосування СК при ЦД2 (таблиця).

Так, у 2008 році E. J. Estrada та співавт. [106] 25 пацієнтам з ЦД2 внутрішньопанкреатично ввели автологічні СК у поєднанні з гіпербаричною оксигенацією. Результатом такого експериментального лікування стало зниження рівня глюкози плазми крові та HbA1c, підвищення вмісту С-пептиду й зменшення потреби в пероральних цукрознижувальних засобах та інсуліні [106]. В іншому дослідженні пацієнтам з ЦД2 виконали трансплантацію автологічних СК кісткового мозку та гіпербаричну оксигенацію. У межах 1 міс. після трансплантації в усіх учасників дослідження знизились показники HbA1c і впродовж 90 днів – вірогідно зріс рівень С-пептиду. У всіх пацієнтів також відбулося зниження доз пероральних цукрознижувальних засобів та інсуліну [107]. Описані вище дослідження мали певні методологічні недоліки, зокрема малий обсяг популяції та відсутність контрольної групи.

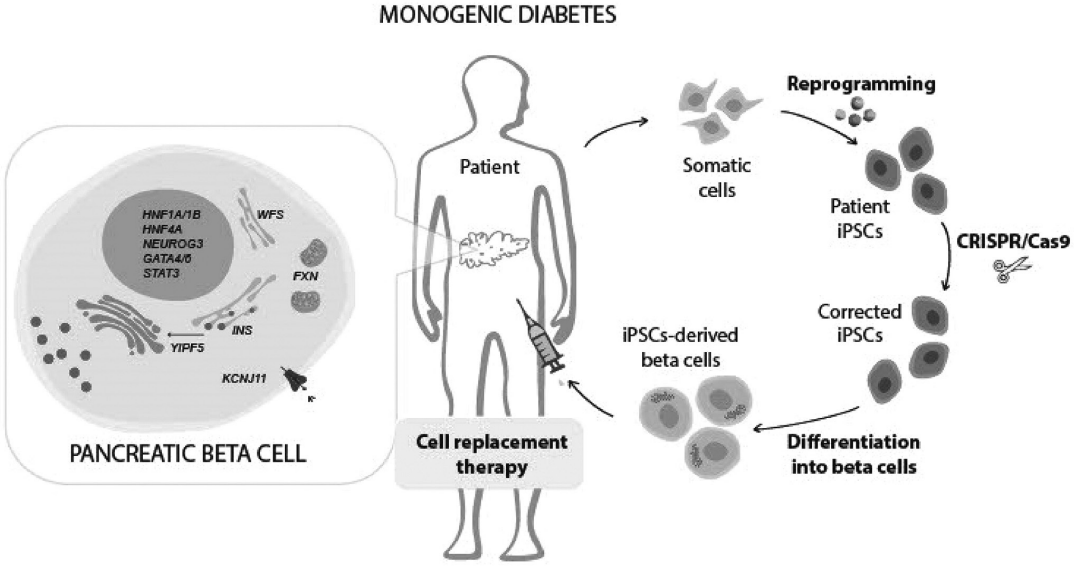

Рис. 4 / Fig. 4. Перспективи застосування β-клітин, які продуковані з генно-інженерних плюрипотентних СК людини, для лікування моногенного ЦД / Prospects for the use of β-cells produced from genetically engineered human pluripotent SCs for the treatment of monogenic diabetes [16]

Примітка / Note: *iPSCs – індуковані плюрипотентні стовбурові клітини / induced pluripotent stem cells.*

У 2012 році було здійснено масштабніше клінічне дослідження застосування мононуклеарних СК кісткового мозку для лікування ЦД2. Впродовж спостереження (36 міс.) пацієнтам експериментальної групи (n = 52) вводили СК, а пацієнтам групи контролю (n = 62) здійснювали інтенсифікацію інсулінотерапії. В експериментальній групі спостерігали зниження рівня глюкози в плазмі крові, а в групі контролю – підвищення, яке вимагало збільшення доз інсуліну. Вісімнадцяти пацієнтам експериментальної групи вдалося досягти інсулінонезалежності. Учасникам експериментальної групи було також притаманне підвищення рівня С-пептиду та вірогідно менший рівень HbA1c порівняно з контрольною групою [108].

Дослідження A. Bhansali та співавт. також передбачало трансплантацію пацієнтам з ЦД2 автологічних СК кісткового мозку. Через 3, 6 та 12 міс. після виконаної трансплантації пацієнти експериментальної групи потребували вірогідно менших доз інсуліну, ніж хворі групи контролю. Через 12 міс. учасники, яким була виконана трансплантація СК, потребували в середньому на 66,7 % меншої дози інсуліну, ніж до проведення втручання. Цей результат супроводжувався підвищенням рівня С-пептиду та більшою часткою досягнення цільового рівня HbA1c < 7 %, зниженням артеріального тиску, покращенням показників ліпідограми. Вагомих побічних ефектів зафіксовано не було [109].

Застосування СК при ускладненнях ЦД

ЦД не лише порушує гомеостаз глюкози, а й впливає на всю систему обміну речовин, що, зрештою, призводить до мікро- та макроваскулярних ускладнень [111–113]. Мікроваскулярні ускладнення, які є наслідком ураження дрібних кровоносних судин у результаті тривалого перебування в умовах гіперглікемії, включають діабетичну ретинопатію, нейропатію та нефропатію. Натомість макроваскулярні ускладнення передбачають ураження великих артерій, що призводить до серцево-судинних захворювань, ішемічної хвороби серця, ураження периферійних артерій, інфаркту міокарда та інсульту. Вторинними ускладненнями ЦД є також остеопороз, остеоартрит, виразки стоп і діабетична кардіоміопатія [114–116].

Імуномодулювальні, самовідновлювальні та диференційні властивості СК дають можливість розглядати їх як потенційний засіб-кандидат для лікування та профілактики пов'язаних з ЦД ускладнень (рис. 5) [117]. У літературі описане лікування асоційованих із ЦД розладів за допомогою мезенхімальних і гематопоетичних СК, СК-попередників, тканиноспецифічних СК та плюрипотентних СК (ембріональних СК та індукованих плюрипотентних СК) [111, 113]. Для диференціації СК в ендотеліальні та периваскулярні клітини, які здатні усунути ускладнення ЦД, потрібно ретельно обирати відповідний тип СК [118].

Таблиця / Table
ДОСЛІДЖЕННЯ СК У ПАЦІЄНТІВ З ЦД2 / STUDY OF SCS IN PATIENTS WITH T2D [110]

Автори та рік публікації / Authors and year published	Характеристика та кількість учасників / Characteristics and number of participants	Лікування / Tretment Protocol	Тривалість спостереження / Followup duration (time)	Висновки / Treatment conclusions
E. J. Estrada et al., 2008	Пацієнти з ЦД2, що приймали метформін або кілька ПГЗП (n = 25) / Patients with T2D taking metformin or several oral hypoglycemic drugs (n = 25)	Трансплантація автологічних СК кісткового мозку + гіпербарична оксигенація / Transplantation of autologous bone marrow SCs + hyperbaric oxygenation	12 міс. / 12 months	Зменшення дози ПГЗП та потреби в інсуліні / Decreased oral hypoglycemic drug dosage and injected insulin requirements
L. Wang et al., 2011	Пацієнти з ЦД2 з невдачею потрійної терапії ПГЗП та інсулінозалежністю (n = 31) / Patients with T2D with ineffective oral hypoglycemic drugs therapy and insulin dependence (n = 31)	Трансплантація автологічних СК кісткового мозку + гіпербарична оксигенація / Transplantation of autologous bone marrow SCs + hyperbaric oxygenation	10 міс. / 10 months	Покращення глікемічного контролю, зменшення потреби в інсуліні/ПГЗП / Improvement of glycemic control, reduction of the need for insulin / oral glycemic drug requirements
J. Hu et al., 2012	Пацієнти з ЦД2, що лікуються метформіном, розіглітазоном та інсуліном (n = 118) / Patients with T2D treated with metformin, rosiglitazone and insulin (n = 118)	Трансплантація автологічних СК кісткового мозку; група контролю – інтенсифікація інсулінотерапії / Transplantation of autologous bone marrow SCs; control group – intensification of insulin therapy	33 міс. / 33 months	Лікування є ефективним і безпечним; частково відновлює функцію β-клітин та гомеостаз глюкози / Treatment is effective and safe; partially restores β-cell function and glucose homeostasis
A. Bhansali et al., 2014	Інсулінозалежні пацієнти з ЦД2, у яких мала місце невдача потрійної терапії ПГЗП (n = 21) / Insulin-dependent patients with T2D who have failed triple therapy (n = 21)	Трансплантація автологічних СК кісткового мозку / Transplantation of autologous bone marrow SCs	12 міс. / 12 months	Зменшення потреби в інсуліні та зростання С-пептиду / Decreased insulin requirements and increased C-peptide levels
A. Bhansali et al., 2014	Пацієнти з ЦД2 тривалістю > 5 років і задокументованою невдачею потрійної терапії ПГЗП, які отримують метформін і піоглітазон і є інсулінозалежними (n = 10) / Patients with T2D of > 5 years' duration and documented failure of triple therapy with oral hypoglycemic drugs therapy receiving metformin, pioglitazone and who are insulin dependent (n = 10)	Трансплантація автологічних СК кісткового мозку / Transplantation of autologous bone marrow SCs	15 міс. / 15 months	Сприятливий терапевтичний ефект / Favorable therapeutic effect

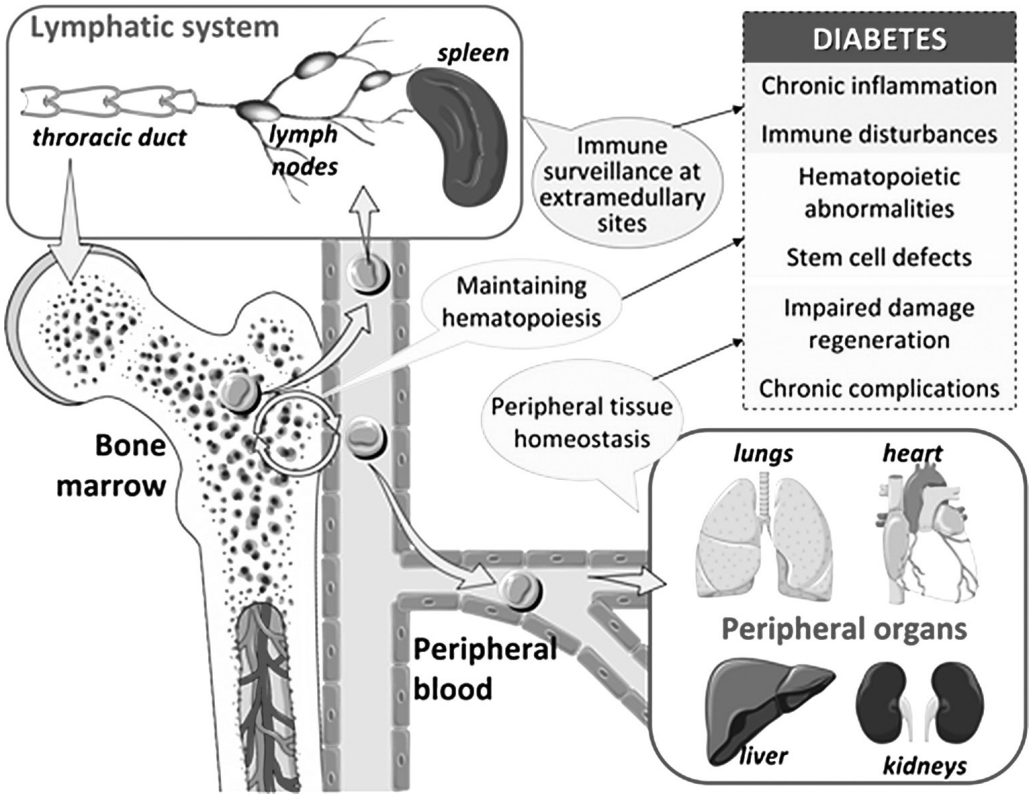

Рис. 5 / Fig. 5. Фізіологічні функції циркулюючих СК та клітин-попередників та їхнє застосування при ЦД і його ускладненнях / Physiological functions of circulating SCs and progenitor cells and their use in DM and its complications [119]

Критична ішемія кінцівок. Периферійна артеріопатія залишається суттєвою проблемою пацієнтів з ЦД, хоча як терапевтичні, так і хірургічні підходи до цього ускладнення протягом кількох останніх десятиліть значно удосконалили. Застосування СК може бути хорошою альтернативою ампутаціям, оскільки СК здатні сприяти відновленню кровотоку та зменшенню ішемії. Показано, що мезенхімальні СК, які походять з жирової тканини, секретують ангіогенні фактори та фактори, які покращують виживаність клітин, внаслідок чого їхнє застосування може бути дієвим методом лікування ішемічної хвороби серця та ускладнень ЦД [120, 121]. Було також повідомлено про створення продуктів на основі ембріональних клітин, які здатні покращувати перфузію ішемізованої кінцівки та локальний ангіогенез [122]. Продемонстровано, що введення мезенхімальних СК плацентарного походження мишам зі стрептозоцин-індукованим діабетом призводило до утворення нових капілярів, збільшення кількості артеріол і секреції проангіогенних факторів, що сприяло усуненню ішемії [123].

Нейропатія. Діабетична нейропатія є одним з найчастіших ускладнень ЦД1 і ЦД2 й може призводити до появи хронічних трофічних виразок та ампутацій кінцівок [124]. Трансплантація СК є ефективною при лікуванні діабетичної нейропатії, оскільки безпосередньо сприяє ангіогенезу судин, що кровопостачають периферичні нерви, має нейротрофічну дію та здатність відновлювати мієлінізацію [125].

Ступінь діабетичної нейропатії зазвичай наростає паралельно до збільшення гіперглікемії та тривалості захворювання [126, 127]. Ланками патогенезу діабетичної нейропатії виступають мікроваскулярні чинники, перебудова метаболічної регуляції, порушення гомеостазу глюкози, окисний і нітрозативний стрес, зменшення кровотоку тощо [126, 128]. Активні форми кисню та азоту спричиняють мікроваскулярну ішемію, яка, зрештою, викликає порушення функції нерва [129]. Своєю чергою, тривала гіперглікемія сприяє утворенню кінцевих продуктів глікації, які запускають запальну відповідь і підсилюють окисний стрес, викликаючи дегенерацію шваннівських клітин. Ці клітини не тільки забезпечують біоізоляцію нейрона, а й регулюють відновлення нервів, тому будь-яке окисне пошкодження цих клітин призводить до діабетичної нейропатії [129, 130].

У зв'язку з цим для ефективного лікування діабетичної нейропатії необхідний засіб подвійної дії: водночас нейротрофічний та ангіогенний. Оскільки СК здатні синтезувати як нейротрофічні, так і ангіогенні фактори, необхідні для відновлення нейронів і клітин судин, клітинна терапія має потенціал успішного лікування діабетичної нейропатії.

Показано, що мезенхімальні СК здатні зменшувати вираженість симптомів діабетичної нейропатії при стрептозоцин-індукованому ЦД в щурів. Застосування СК у цьому експерименті асоціювалося зі збільшенням рівня фактору росту ендотелію судин і фактору росту фібробластів-2 та з підвищенням відношення кількості капілярів до кількості м'язових волокон (за морфометрією камбалоподібного м'яза) [131]. Множинне внутрішньовенне введення мезенхімальних СК лабораторним щурам з індукованим ЦД вже через 9 тижнів забезпечувало контроль гіперглікемії, а також підвищення сироваткового вмісту інсуліну та С-пептиду [63]. У схожому експерименті призначення щурам із ЦД СК кісткового мозку сприяло відновленню рухової та чутливої функції нервів [132]. Наявні експериментальні дослідження на тваринах свідчать, що СК мають усі необхідні властивості для подолання діабетичної нейропатії. Однак відсутність відповідних клінічних протоколів, ризик пухлиноутворення та недосконаліть розуміння чіткого механізму дії СК у такому випадку сповільнюють їхнє широке впровадження в клінічну практику [18, 124].

Нефропатія. Діабетична нефропатія, яка є найчастішою причиною термінальних стадій хронічних хвороб нирок, характеризується змінами структури та функції нирки, зокрема змінами ниркових канальців і стромальних клітин, зменшенням швидкості клубочкової фільтрації [133–136]. За діабетичної нефропатії пошкоджуються та втрачаються подоцити – матриксні елементи мембрани ниркових клубочків, що призводить до протеїнурії, фіброзу і, зрештою, ниркової недостатності [137]. Протеїнурія спричиняє дисфункцію епітеліальних клітин проксимальних ниркових канальців внаслідок фіброзу та тубулоінтерстиційного запалення [138]. Діабетичній нефропатії притаманне також підвищення вмісту імунних клітин в інтерстиції тканини нирок, накопичення кінцевих продуктів глікації, окисний стрес і виражене запалення [134, 139, 140].

Доведено, що СК здатні зменшувати вираженість діабетичної нефропатії завдяки відновленню тканини нирки, модуляції імунної відповіді та антифібротичного ефекту [141]. За наявності необхідних факторів росту ембріональні та індуковані плюрипотентні СК можуть диференціюватися в клітини нирки [142–145]. Є також дослідження з трансплантації мезенхімальних СК щурам з експериментальним діабетом для усунення пошкодження нирок і регенерації інсулін-продукуючих клітин [146, 147]. K. Nagaishi та співавт. [148] продемонстрували, що СК кісткового мозку пригнічують виділення прозапального фактору росту пухлин-β1 та фіброз тубулярного інтерстиція, а також спричиняють антиапоптотичну дію в інтерстиційних клітинах ниркових канальців, запобігаючи розвитку діабетичної нефропатії. Зменшуючи втрати подоцитів, мезенхімальні СК зменшують гломерулосклероз [118].

Окрім безпосередньої диференціації в клітини нирок, СК притаманна низка паракринних ефектів, які пришвидшують регенерацію ураженої ЦД ниркової тканини [148]. У моделі стрептозоцин-індукованого ЦД на щурах екзосоми, що є похідними мезенхімальних СК, поліпшували функцію нирок і сприяли відновленню функції нирки внаслідок активації механізмів автофагії [111, 112]. Можливе також застосування СК у поєднанні з мікроРНК-124. Такий метод забезпечує зменшення ураження нирки та пригнічення апоптозу нефроцитів при діабетичній нефропатії [113]. Введення СК кісткового мозку на ранніх стадіях діабетичної нефропатії в лабораторних щурів з ЦД пригнічує макрофагальну інфільтрацію нирки та виділення прозапальних цитокінів, запобігаючи дисфункції нирки й ушкодженню ниркових клубочків [115].

Таким чином, застосування СК при діабетичній нефропатії є перспективним методом лікування, який, однак, потребує вдосконалення та подальшого вивчення.

Діабетична кардіоміопатія. Діабетична кардіоміопатія, у першу чергу, це наслідок апоптозу клітин. За такого ураження серця зменшується кількість тканиноспецифічних СК, наростає фіброз, зменшується перфузія капілярів [149, 150]. Показано, що мезенхімальні СК можуть допомогти в регенерації міокардіоцитів і відновленні нормального функціонування серця. Так, у щурів з експериментальним ЦД1 введення мезенхімальних СК зменшує вміст колагену та активність матриксної металопротеази-9 у міокарді, покращуючи стан серцевого м'яза [151]. Успішні досліди зі застосування інших видів СК (ембріональних, індукованих плюрипотентних і серцевих) за інфаркту міокарда [152–154] також є свідченням високого потенціалу клітинної терапії при діабетичній кардіоміопатії.

Мезенхімальні СК індукують міогенез та ангіогенез шляхом вивільнення ангіогенних, мітогенних та антиапоптотичних факторів (фактору росту ендотелію судин, інсуліноподібного фактору росту-1, адреномедуліну та фактору росту гепатоцитів). На моделі діабетичної кардіоміопатії на щурах було продемонстровано, що внутрішньовенне введення СК кісткового мозку покращувало функцію серця за рахунок диференціації трансплантованих СК у кардіоміоцити, збільшення густини розташування артеріол у міокарді та зменшення вмісту колагену в тканинах серця [155]. Показана також здатність СК стимулювати неоваскуляризацію [156–158]. Вагомими предикторами успішного результату терапії СК вважають ділянку введення та сумарне клітинне навантаження [159].

Макроваскулярні ускладнення. Пацієнти з ЦД схильні до атеросклерозу великих артерій з розвитком макроваскулярних ускладнень. Відомо, що тривала гіперглікемія та атеросклероз підвищують ризик інфаркту міокарда, ураження артерій, інсульту [160, 161]. Судинні СК-попередники,

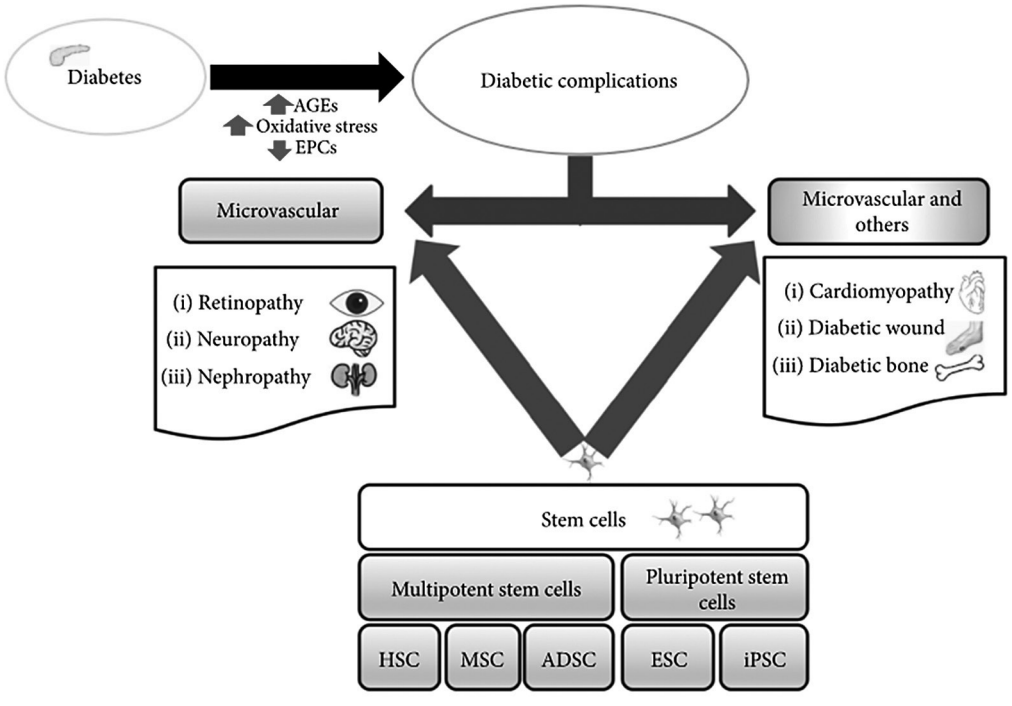

Рис. 6 / Fig. 6. Застосування різних видів СК при ускладненнях ЦД / Application of various types of stem cell therapy for diabetic complications [164]

***Примітка / Note**: AGEs – кінцеві продукти глікації / advanced glycated end products; EPCs – епітеліальні клітини-попередники / epithelial progenitor cells; MSC – мезенхімальні стромальні клітини / mesenchymal stromal cells; HSCs – гемопоетичні стовбурові клітини / hematopoietic stem cells; ADSC – стовбурові клітини жирового походження / adipose-derived stem cells; ESCs – ембріональні стовбурові клітини / embryonic stem cells; iPSCs – індуковані плюрипотентні стовбурові клітини / induced pluripotent stem cells.*

які ізольовані з гладеньком'язових клітин судин людини, за певних умов здатні розростатися з утворенням повноцінних судинних сіток [162]. Судинні СК, які є носіями маркеру $CD133^{+}$, можуть диференціюватися і в епітеліальні клітини-попередники, і в мезенхімальні клітини-попередники [163].

З урахуванням цих багатообіцяльних даних, можна розраховувати, що надалі СК можуть бути застосовані і для лікування макроваскулярних ускладнень ЦД (рис. 6).

Отже, застосування різних видів СК при ЦД та його ускладненнях – це перспективний метод лікування, але наразі ще потребує вдосконалення та подальшого вивчення.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. *Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al.* IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. Diabetes Res Clin Pract. 2022;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Erratum in: Diabetes Res Clin Pract. 2023;204:110945.

2. *Kumar A, Gangwar R, Zargar AA, Kumar R, Sharma A.* Prevalence of diabetes in India: A review of IDF Diabetes Atlas 10th Edition. Curr Diabetes Rev. 2024;20(1):e130423215752. doi: 10.2174/1573399819666230413094200.

3. *Gan J, Wang Y, Zhou X.* Stem cell transplantation for the treatment of patients with type 1 diabetes mellitus: A meta-analysis. Exp Ther Med. 2018;16(6):4479-92. doi: 10.3892/etm.2018.6769.

4. *Herold KC, Vignali DA, Cooke A, Bluestone JA.* Type 1 diabetes: translating mechanistic observations into effective clinical outcomes. Nat Rev Immunol. 2013;13(4):243-56. doi: 10.1038/nri3422.

5. *Nolan CJ, Damm P, Prentki M.* Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. Lancet. 2011;378(9786):169-81. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60614-4.

6. *Bonnefond A, Unnikrishnan R, Doria A, Vaxillaire M, Kulkarni RN, Mohan V, et al.* Monogenic diabetes. Nat Rev Dis Primers. 2023;9(1):12. doi: 10.1038/s41572-023-00421-w.

7. *Yang Y, Chan L.* Monogenic diabetes: What it teaches us on the common forms of type 1 and type 2 diabetes. Endocr Rev. 2016;37(3):190-222. doi: 10.1210/er.2015-1116.

8. *Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G*. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. Nature. 2010;464(7293):1293-1300. doi: 10.1038/nature08933.

9. *Couri CE, Voltarelli JC*. Potential role of stem cell therapy in type 1 diabetes mellitus. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2008;52(2):407-15. doi: 10.1590/s0004-27302008000200029.

10. *Böni-Schnetzler M, Thorne J, Parnaud G, Marselli L, Ehses JA, Kerr-Conte J, et al*. Increased interleukin (IL)-1beta messenger ribonucleic acid expression in beta -cells of individuals with type 2 diabetes and regulation of IL-1beta in human islets by glucose and autostimulation. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93(10):4065-74. doi: 10.1210/jc.2008-0396.

11. *Donath MY, Størling J, Berchtold LA, Billestrup N, Mandrup-Poulsen T*. Cytokines and beta-cell biology: from concept to clinical translation. Endocr Rev. 2008;29(3):334-50. doi: 10.1210/er.2007-0033.

12. *Hotamisligil GS*. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006;444(7121):860-67. doi: 10.1038/nature05485.

13. *Schenk S, Saberi M, Olefsky JM*. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. J Clin Invest. 2008;118(9):2992-3002. doi: 10.1172/JCI34260.

14. *Voltarelli JC, Couri CE, Oliveira MC, Moraes DA, Stracieri AB, Pieroni F, et al*. Stem cell therapy for diabetes mellitus. Kidney Int Suppl. 2011;1(3):94-8. doi: 10.1038/kisup.2011.22.

15. *Tiwari P*. Recent trends in therapeutic approaches for diabetes management: A comprehensive update. J Diabetes Res. 2015;2015:340838. doi: 10.1155/2015/340838.

16. *Bourgeois S, Sawatani T, Van Mulders A, De Leu N, Heremans Y, Heimberg H, et al*. Towards a functional cure for diabetes using stem cell-derived beta cells: Are we there yet? Cells. 2021;10(1):191. doi: 10.3390/cells10010191.

17. *Lilly MA, Davis MF, Fabie JE, Terhune EB, Gallicano GI*. Current stem cell based therapies in diabetes. Am J Stem Cells. 2016;5(3):87-98.

18. *Peng BY, Dubey NK, Mishra VK, Tsai FC, Dubey R, Deng WP, et al*. Addressing stem cell therapeutic approaches in pathobiology of diabetes and its complications. J Diabetes Res. 2018;2018:7806435. doi: 10.1155/2018/7806435.

19. *Posselt AM, Szot GL, Frassetto LA, Masharani U, Tavakol M, Amin R, et al*. Islet transplantation in type 1 diabetic patients using calcineurin inhibitor-free immunosuppressive protocols based on T-cell adhesion or costimulation blockade. Transplantation. 2010;90(12):1595-1601. doi: 10.1097/TP.0b013e3181fe1377.

20. *Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, et al*. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. N Engl J Med. 2000;343(4):230-38. doi: 10.1056/NEJM200007273430401.

21. *McCall M, Shapiro AM*. Update on islet transplantation. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(7):a007823. doi: 10.1101/cshperspect.a007823.

22. *Jeong JH, Yook S, Hwang JW, Jung MJ, Moon HT, Lee DY, et al*. Synergistic effect of surface modification with poly(ethylene glycol) and immunosuppressants on repetitive pancreatic islet transplantation into antecedently sensitized rat. Transplant Proc. 2013;45(2):585-90. doi: 10.1016/j.transproceed.2012.02.028.

23. *Evgenov NV, Medarova Z, Pratt J, Pantazopoulos P, Leyting S, Bonner-Weir S, et al*. In vivo imaging of immune rejection in transplanted pancreatic islets. Diabetes. 2006;55(9):2419-28. doi: 10.2337/db06-0484.

24. *Ryan EA, Paty BW, Senior PA, Shapiro AM*. Risks and side effects of islet transplantation. Curr Diab Rep. 2004;4(4):304-9. doi: 10.1007/s11892-004-0083-8.

25. *Gruessner RW, Gruessner AC*. The current state of pancreas transplantation. Nat Rev Endocrinol. 2013;9(9):555-62. doi: 10.1038/nrendo.2013.138.

26. *Lombardo C, Perrone VG, Amorese G, Vistoli F, Baronti W, Marchetti P, et al*. Update on pancreatic transplantation on the management of diabetes. Minerva Med. 2017;108(5):405-18. doi: 10.23736/S0026-4806.17.05224-7.

27. *Bretzel RG, Hering BJ, Schultz AO, Geier C, Federlin K*. International islet transplant registry report. In: Lanza RP, Chick WL, editors. Yearbook of cell and tissue transplantation 1996–7. Dordrecht: Springer; 1996. Available from: https://doi.org/10.1007/978-94-009-0165-0_15.

28. *de Klerk E., Hebrok M*. Stem cell-based clinical trials for diabetes mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2021;12:631463. doi:10.3389/fendo.2021.631463.

29. *Niclauss N, Meier R, Bédat B, Berishvili E, Berney T*. Beta-cell replacement: Pancreas and islet cell transplantation. Endocr Dev. 2016;31:146-62. doi: 10.1159/000439412.

30. *Dean PG, Kukla A, Stegall MD, Kudva YC*. Pancreas transplantation. BMJ. 2017 Apr 3;357:j1321. doi: 10.1136/bmj.j1321.

31. *Shapiro AM, Pokrywczynska M, Ricordi C*. Clinical pancreatic islet transplantation. Nat Rev Endocrinol. 2017;13(5):268-77. doi: 10.1038/nrendo.2016.178.

32. *Rickels MR, Robertson RP*. Pancreatic islet transplantation in humans: Recent progress and future directions. Endocr Rev. 2019;40(2):631-68. doi: 10.1210/er.2018-00154.

33. *Chen S, Du K, Zou C*. Current progress in stem cell therapy for type 1 diabetes mellitus. Stem Cell Res Ther. 2020;11(1):275. doi: 10.1186/s13287-020-01793-6.

34. *Pagliuca FW, Millman JR, Gürtler M, Segel M, Van Dervort A, Ryu JH, et al*. Generation of functional human pancreatic β cells in vitro. Cell. 2014;159(2):428-39. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.040.

35. *Mu XP, Ren LQ, Yan HW, Zhang XM, Xu TM, Wei AH, et al*. Enhanced differentiation of human amniotic fluid-derived stem cells into insulin-producing cells in vitro. J Diabetes Investig. 2017;8(1):34-43. doi: 10.1111/jdi.12544.

36. *Yabe SG, Fukuda S, Takeda F, Nashiro K, Shimoda M, Okochi H*. Efficient generation of functional pancreatic β-cells from human induced pluripotent stem cells. J Diabetes. 2017;9(2):168-79. doi: 10.1111/1753-0407.12400.

37. *Päth G, Perakakis N, Mantzoros CS, Seufert J*. Stem cells in the treatment of diabetes mellitus - Focus on mesenchymal stem cells. Metabolism. 2019;90:1-15. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.005.

38. *Tao T, Wang Y, Chen W, Li Z, Su W, Guo Y, et al*. Engineering human islet organoids from iPSCs using an organ-on-chip platform. Lab Chip. 2019;19(6):948-58. doi: 10.1039/c8lc01298a.

39. *Memon B, Abdelalim EM*. Stem cell therapy for diabetes: Beta cells versus pancreatic progenitors. Cells. 2020;9(2):283. doi: 10.3390/cells9020283.

40. *Staels W, De Groef S, Heremans Y, Coppens V, Van Gassen N, Leuckx G, et al*. Accessory cells for β-cell transplantation. Diabetes Obes Metab. 2016;18(2):115-24. doi: 10.1111/dom.12556.

41. *Carlsson PO, Palm F, Mattsson G*. Low revascularization of experimentally transplanted human pancreatic islets. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(12):5418-23. doi: 10.1210/jc.2002-020728.

42. *Davalli AM, Scaglia L, Zangen DH, Hollister J, Bonner-Weir S, Weir GC*. Vulnerability of islets in the immediate posttransplantation period. Dynamic changes in structure and function. Diabetes. 1996;45(9):1161-7. doi: 10.2337/diab.45.9.1161.

43. *Keymeulen B, Gillard P, Mathieu C, Movahedi B, Maleux G, Delvaux G, et al*. Correlation between beta cell mass and glycemic control in type 1 diabetic recipients of islet cell graft. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(46):17444-9. doi: 10.1073/pnas.0608141103.

44. *Bourgeois S, Sawatani T, Van Mulders A, De Leu N, Heremans Y, Heimberg H, et al*. Towards a functional cure for diabetes using stem cell-derived beta cells: Are we there yet? Cells. 2021;10(1):191. doi: 10.3390/cells10010191.

45. *Newman RG, Ross DB, Barreras H, Herretes S, Podack ER, Komanduri KV, et al*. The allure and peril of hematopoietic stem cell transplantation: overcoming immune challenges to improve

success. Immunol Res. 2013;57(1-3):125-39. doi: 10.1007/s12026-013-8450-7.

46. *Chhabra P, Brayman KL*. Stem cell therapy to cure type 1 diabetes: from hype to hope. Stem Cells Transl Med. 2013;2(5):328-36. doi: 10.5966/sctm.2012-0116.

47. *Archibald PR, Williams DJ*. Using the cost-effectiveness of allogeneic islet transplantation to inform induced pluripotent stem cell-derived β-cell therapy reimbursement. Regener Med. 2015;10(8):959-73. doi: 10.2217/rme.15.59

48. *Bandeiras C, Cabral JMS, Gabbay RA, Finkelstein SN, Ferreira FC*. Bringing stem cell-based therapies for type 1 diabetes to the clinic: Early insights from bioprocess economics and cost-effectiveness analysis. Biotechnol J. 2019;14(8):e1800563. doi: 10.1002/biot.201800563.

49. *Nair GG, Tzanakakis ES, Hebrok M*. Emerging routes to the generation of functional β-cells for diabetes mellitus cell therapy. Nat Rev Endocrinol. 2020;16(9):506-18. doi: 10.1038/s41574-020-0375-3

50. *Wallner K, Pedroza RG, Awotwe I, Piret JM, Senior PA, Shapiro AMJ, et al*. Stem cells and beta cell replacement therapy: a prospective health technology assessment study. BMC Endocr Disord. 2018;18(1):6. doi: 10.1186/s12902-018-0233-7.

51. *Wallner Zang L, Hao H, Liu J, Li Y, Han W, Mu Y*. Mesenchymal stem cell therapy in type 2 diabetes mellitus. Diabetol Metab Syndr. 2017;9:36. doi: 10.1186/s13098-017-0233-1.

52. *Wallner Wu XH, Liu CP, Xu KF, Mao XD, Zhu J, Jiang JJ, et al*. Reversal of hyperglycemia in diabetic rats by portal vein transplantation of islet-like cells generated from bone marrow mesenchymal stem cells. World J Gastroenterol. 2007;13(24):3342-9. doi: 10.3748/wjg.v13.i24.3342.

53. *Wallner Oh SH, Muzzonigro TM, Bae SH, LaPlante JM, Hatch HM, Petersen BE*. Adult bone marrow-derived cells trans-differentiating into insulin-producing cells for the treatment of type I diabetes. Lab Invest. 2004;84(5):607-17. doi: 10.1038/labinvest.3700074.

54. *Wallner Paz AH, Salton GD, Ayala-Lugo A, Gomes C, Terraciano P, Scalco R, et al*. Betacellulin overexpression in mesenchymal stem cells induces insulin secretion in vitro and ameliorates streptozotocin-induced hyperglycemia in rats. Stem Cells Dev. 2011;20(2):223-32. doi: 10.1089/scd.2009.0490.

55. *Wallner Moriscot C, de Fraipont F, Richard MJ, Marchand M, Savatier P, Bosco D, et al*. Human bone marrow mesenchymal stem cells can express insulin and key transcription factors of the endocrine pancreas developmental pathway upon genetic and/or microenvironmental manipulation in vitro. Stem Cells. 2005;23(4):594-603. doi: 10.1634/stemcells.2004-0123.

56. *Wallner Chandra V, G S, Phadnis S, Nair PD, Bhonde RR*. Generation of pancreatic hormone-expressing islet-like cell aggregates from murine adipose tissue-derived stem cells. Stem Cells. 2009;27(8):1941-53. doi: 10.1002/stem.117.

57. *Wallner Chao KC, Chao KF, Fu YS, Liu SH*. Islet-like clusters derived from mesenchymal stem cells in Wharton's Jelly of the human umbilical cord for transplantation to control type 1 diabetes. PLoS One. 2008;3(1):e1451. doi: 10.1371/journal.pone.0001451.

58. *Wallner Kadam SMS, Nair P, Bhonde R*. Human placenta-derived mesenchymal stem cells and islet-like cell clusters generated from these cells as a novel source for stem cell therapy in diabetes. Rev Diabet Stud. 2010;7(2):168-82. doi: 10.1900/RDS.2010.7.168.

59. *Wallner Hess D, Li L, Martin M, Sakano S, Hill D, Strutt B, Thyssen S, et al*. Bone marrow-derived stem cells initiate pancreatic regeneration. Nat Biotechnol. 2003;21(7):763-70. doi: 10.1038/nbt841.

60. *Wallner Caplan AI, Dennis JE*. Mesenchymal stem cells as trophic mediators. J Cell Biochem. 2006;98(5):1076-84. doi: 10.1002/jcb.20886.

61. *Ianus A, Holz GG, Theise ND, Hussain MA*. In vivo derivation of glucose-competent pancreatic endocrine cells from bone marrow without evidence of cell fusion. J Clin Investig. 2003;111(6):843-50. doi: 10.1172/JCI200316502.

62. *Si Y, Zhao Y, Hao H, Liu J, Guo Y, Mu Y, et al*. Infusion of mesenchymal stem cells ameliorates hyperglycemia in type 2 diabetic rats: identification of a novel role in improving insulin sensitivity. Diabetes. 2012;61(6):1616-25. doi: 10.2337/db11-1141.

63. *Hao H, Liu J, Shen J, Zhao Y, Liu H, Hou Q, et al*. Multiple intravenous infusions of bone marrow mesenchymal stem cells reverse hyperglycemia in experimental type 2 diabetes rats. Biochem Biophys Res Commun. 2013;436(3):418-23. doi: 10.1016/j.bbrc.2013.05.117.

64. *Gao X, Song L, Shen K, Wang H, Qian M, Niu W, et al*. Bone marrow mesenchymal stem cells promote the repair of islets from diabetic mice through paracrine actions. Mol Cell Endocrinol. 2014;388(1-2):41-50. doi: 10.1016/j.mce.2014.03.004.

65. *Lee RH, Seo MJ, Reger RL, Spees JL, Pulin AA, Olson SD, et al*. Multipotent stromal cells from human marrow home to and promote repair of pancreatic islets and renal glomeruli in diabetic NOD/scid mice. Proc Natl Acad Sci U S A. 2006;103(46):17438-43. doi: 10.1073/pnas.0608249103.

66. *Chen L, Tredget EE, Wu PY, Wu Y*. Paracrine factors of mesenchymal stem cells recruit macrophages and endothelial lineage cells and enhance wound healing. PLoS One. 2008;3(4):e1886. doi: 10.1371/journal.pone.0001886.

67. *Hematti P, Kim J, Stein AP, Kaufman D*. Potential role of mesenchymal stromal cells in pancreatic islet transplantation. Transplant Rev (Orlando). 2013;27(1):21-9. doi: 10.1016/j.trre.2012.11.003.

68. *Wang Y, Chen X, Cao W, Shi Y*. Plasticity of mesenchymal stem cells in immunomodulation: pathological and therapeutic implications. Nat Immunol. 2014;15(11):1009-16. doi: 10.1038/ni.3002.

69. *Muraro PA, Douek DC, Packer A, Chung K, Guenaga FJ, Cassiani-Ingoni R, et al*. Thymic output generates a new and diverse TCR repertoire after autologous stem cell transplantation in multiple sclerosis patients. J Exp Med. 2005;201(5):805-16. doi: 10.1084/jem.20041679.

70. *de Kleer I, Vastert B, Klein M, Teklenburg G, Arkesteijn G, Yung GP, et al.* Autologous stem cell transplantation for autoimmunity induces immunologic self-tolerance by reprogramming autoreactive T cells and restoring the CD4+CD25+ immune regulatory network. Blood. 2006;107(4):1696-1702. doi: 10.1182/blood-2005-07-2800.

71. *Chandravanshi B, Bhonde RR*. Shielding engineered islets with mesenchymal stem cells enhance survival under hypoxia. J Cell Biochem. 2017;118(9):2672-83. doi: 10.1002/jcb.25885.

72. *Olefsky JM, Glass CK*. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. Annu Rev Physiol. 2010;72:219-46. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135846.

73. *Zhang QZ, Su WR, Shi SH, Wilder-Smith P, Xiang AP, Wong A, et al*. Human gingiva-derived mesenchymal stem cells elicit polarization of m2 macrophages and enhance cutaneous wound healing. Stem Cells. 2010;28(10):1856-68. doi: 10.1002/stem.503.

74. *Geng Y, Zhang L, Fu B, Zhang J, Hong Q, Hu J, et al*. Mesenchymal stem cells ameliorate rhabdomyolysis-induced acute kidney injury via the activation of M2 macrophages. Stem Cell Res Ther. 2014;5(3):80. doi: 10.1186/scrt469.

75. *Xie Z, Hao H, Tong C, Cheng Y, Liu J, Pang Y, et al*. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells elicit macrophages into an anti-inflammatory phenotype to alleviate insulin resistance in type 2 diabetic rats. Stem Cells. 2016;34(3):627-39. doi: 10.1002/stem.2238.

76. *Shree N, Bhonde RR*. Conditioned media from adipose tissue derived mesenchymal stem cells reverse insulin resistance in cellular models. J Cell Biochem. 2017;118(8):2037-43. doi: 10.1002/jcb.25777.

77. *Smithies O, Gregg RG, Boggs SS, Koralewski MA, Kucherlapati RS*. Insertion of DNA sequences into the human chromosomal beta-globin locus by homologous recombination. Nature. 1985;317(6034):230-4. doi: 10.1038/317230a0.

78. *Jennings RE, Scharfmann R, Staels W*. Transcription factors that shape the mammalian pancreas. Diabetologia. 2020;63(10):1974-80. doi: 10.1007/s00125-020-05161-0.

79. *Hattersley AT, Patel KA*. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. Diabetologia. 2017;60(5):769-77. doi: 10.1007/s00125-017-4226-2.

80. *Edghill EL, Bingham C, Ellard S, Hattersley AT*. Mutations in hepatocyte nuclear factor-1beta and their related phenotypes. J Med Genet. 2006;43(1):84-90. doi: 10.1136/jmg.2005.032854.

81. *Teo AK, Lau HH, Valdez IA, Dirice E, Tjora E, Raeder H, et al*. Early developmental perturbations in a human stem cell model of MODY5/HNF1B pancreatic hypoplasia. Stem Cell Reports. 2016;6(3):357-67. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.01.007.

82. *Cardenas-Diaz FL, Osorio-Quintero C, Diaz-Miranda MA, Kishore S, Leavens K, Jobaliya C, et al*. Modeling monogenic diabetes using human ESCs reveals developmental and metabolic deficiencies caused by mutations in HNF1A. Cell Stem Cell. 2019;25(2):273-89.e5. doi: 10.1016/j.stem.2019.07.007.

83. *McGrath PS, Watson CL, Ingram C, Helmrath MA, Wells JM*. The basic helix-loop-helix transcription factor NEUROG3 is required for development of the human endocrine pancreas. Diabetes. 2015;64(7):2497-2505. doi: 10.2337/db14-1412.

84. *Saarimäki-Vire J, Balboa D, Russell MA, Saarikettu J, Kinnunen M, Keskitalo S, et al*. An activating STAT3 mutation causes neonatal diabetes through pPremature induction of pancreatic differentiation. Cell Rep. 2017;19(2):281-94. doi: 10.1016/j.celrep.2017.03.055.

85. *Shimomura K, Girard CA, Proks P, Nazim J, Lippiat JD, Cerutti F, et al*. Mutations at the same residue (R50) of Kir6.2 (KCNJ11) that cause neonatal diabetes produce different functional effects. Diabetes. 2006;55(6):1705-12. doi: 10.2337/db05-1640.

86. *Massa O, Iafusco D, D'Amato E, Gloyn AL, Hattersley AT, Pasquino B, et al*. KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. Hum Mutat. 2005;25(1):22-7. doi: 10.1002/humu.20124.

87. *Proks P, Antcliff JF, Lippiat J, Gloyn AL, Hattersley AT, Ashcroft FM*. Molecular basis of Kir6.2 mutations associated with neonatal diabetes or neonatal diabetes plus neurological features. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(50):17539-44. doi: 10.1073/pnas.0404756101.

88. *Zeng H, Guo M, Zhou T, Tan L, Chong CN, Zhang T, et al*. An isogenic human ESC platform for functional evaluation of genome-wide-association-study-identified diabetes genes and drug discovery. Cell Stem Cell. 2016;19(3):326-40. doi: 10.1016/j.stem.2016.07.002.

89. *Allen HL, Flanagan SE, Shaw-Smith C, De Franco E, Akerman I, Caswell R, et al*. GATA6 haploinsufficiency causes pancreatic agenesis in humans. Nat Genet. 2011;44(1):20-2. doi: 10.1038/ng.1035.

90. *Shaw-Smith C, De Franco E, Lango Allen H, Batlle M, Flanagan SE, Borowiec M, et al.* GATA4 mutations are a cause of neonatal and childhood-onset diabetes. Diabetes. 2014;63(8):2888-94. doi: 10.2337/db14-0061.

91. *Tiyaboonchai A, Cardenas-Diaz FL, Ying L, Maguire JA, Sim X, Jobaliya C, et al*. GATA6 plays an important role in the induction of human definitive endoderm, development of the pancreas, and functionality of pancreatic β cells. Stem Cell Reports. 2017;8(3):589-604. doi: 10.1016/j.stemcr.2016.12.026.

92. *Shi ZD, Lee K, Yang D, Amin S, Verma N, Li QV, et al*. Genome editing in hPSCs reveals GATA6 haploinsufficiency and a genetic interaction with GATA4 in human pancreatic development. Cell Stem Cell. 2017;20(5):675-88.e6. doi: 10.1016/j.stem.2017.01.001.

93. *Huopio H, Miettinen PJ, Ilonen J, Nykanen P, Veijola R, Keskinen P, et al*. Clinical, genetic, and biochemical characteristics of early-onset diabetes in the Finnish population. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(8):3018-26. doi: 10.1210/jc.2015-4296.

94. *Støy J, Steiner DF, Park SY, Ye H, Philipson LH, Bell GI*. Clinical and molecular genetics of neonatal diabetes due to mutations in the insulin gene. Rev Endocr Metab Disord. 2010;11(3):205-15. doi: 10.1007/s11154-010-9151-3. Erratum in: Rev Endocr Metab Disord. 2012;13(1):79-81.

95. *Colombo C, Porzio O, Liu M, Massa O, Vasta M, Salardi S, et al*. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. J Clin Invest. 2008;118(6):2148-56. doi: 10.1172/JCI33777.

96. *Liu M, Hodish I, Haataja L, Lara-Lemus R, Rajpal G, Wright J, et al*. Proinsulin misfolding and diabetes: mutant INS gene-induced diabetes of youth. Trends Endocrinol Metab. 2010;21(11):652-59. doi: 10.1016/j.tem.2010.07.001.

97. Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, et al. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science. 1996;271(5254):1423-27. doi: 10.1126/science.271.5254.1423.

98. *Urano F*. Wolfram syndrome: Diagnosis, management, and treatment. Curr Diab Rep. 2016;16(1):6. doi: 10.1007/s11892-015-0702-6.

99. *Marshall BA, Permutt MA, Paciorkowski AR, Hoekel J, Karzon R, Wasson J, et al*. Phenotypic characteristics of early Wolfram syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2013;8:64. doi: 10.1186/1750-1172-8-64.

100. *Maxwell KG, Augsornworawat P, Velazco-Cruz L, Kim MH, Asada R, Hogrebe NJ, et al.* Gene-edited human stem cell-derived β cells from a patient with monogenic diabetes reverse preexisting diabetes in mice. Sci Transl Med. 2020;12(540):eaax9106. doi: 10.1126/scitranslmed.aax9106.

101. *Al-Mahdawi S, Pinto RM, Ismail O, Varshney D, Lymperi S, Sandi C, et al*. The Friedreich ataxia GAA repeat expansion mutation induces comparable epigenetic changes in human and transgenic mouse brain and heart tissues. Hum Mol Genet. 2008;17(5):735-46. doi: 10.1093/hmg/ddm346.

102. *Babcock M, de Silva D, Oaks R, Davis-Kaplan S, Jiralerspong S, Montermini L, et al.* Regulation of mitochondrial iron accumulation by Yfh1p, a putative homolog of frataxin. Science. 1997;276(5319):1709-12. doi: 10.1126/science.276.5319.1709.

103. *Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, et al.* Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. Science. 1996;271(5254):1423-27. doi: 10.1126/science.271.5254.1423.

104. *Rötig A, de Lonlay P, Chretien D, Foury F, Koenig M, Sidi D, et al.* Aconitase and mitochondrial iron-sulphur protein deficiency in Friedreich ataxia. Nat Genet. 1997;17(2):215-7. doi: 10.1038/ng1097-215.

105. *Igoillo-Esteve M, Oliveira AF, Cosentino C, Fantuzzi F, Demarez C, Toivonen S, et al.* Exenatide induces frataxin expression and improves mitochondrial function in Friedreich ataxia. JCI Insight. 2020;5(2):e134221. doi: 10.1172/jci.insight.134221.

106. *Estrada EJ, Valacchi F, Nicora E, Brieva S, Esteve C, Echevarria L, et al.* Combined treatment of intrapancreatic autologous bone marrow stem cells and hyperbaric oxygen in type 2 diabetes mellitus. Cell Transplant. 2008;17(12):1295-1304. doi: 10.3727/096368908787648119.

107. *Wang L, Zhao S, Mao H, Zhou L, Wang ZJ, Wang HX.* Autologous bone marrow stem cell transplantation for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Chin Med J (Engl). 2011;124(22):3622-28.

108. *Zhao Y, Jiang Z, Zhao T, Ye M, Hu C, Yin Z, et al.* Reversal of type 1 diabetes via islet β cell regeneration following immune modulation by cord blood-derived multipotent stem cells. BMC Med. 2012;10:3. doi: 10.1186/1741-7015-10-3.

109. *Bhansali A, Asokumar P, Walia R, Bhansali S, Gupta V, Jain A, et al.* Efficacy and safety of autologous bone marrow-derived stem cell transplantation in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized placebo-controlled study. Cell Transplant. 2014;23(9):1075-85. doi: 10.3727/096368913X665576.

110. *Abdullah H, Alshammary S.* Therapeutic application of stem cells in diabetes. J Stem Cell Res Ther. 2020;6(1):23-30. doi: 10.15406/jsrt.2020.06.00137

111. *Ebrahim N, Ahmed IA, Hussien NI, Dessouky AA, Farid AS, Elshazly AM, et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorated diabetic nephropathy by autophagy induction through the mTOR signaling pathway. Cells. 2018;7(12):226. doi: 10.3390/cells7120226.

112. *Rashed LA, Elattar S, Eltablawy N, Ashour H, Mahmoud LM, El-Esawy Y.* Mesenchymal stem cells pretreated with melatonin ameliorate kidney functions in a rat model of diabetic nephropathy. Biochem Cell Biol. 2018;96(5):564-71. doi: 10.1139/bcb-2017-0230.

113. *Sun J, Zhao F, Zhang W, Lv J, Lv J, Yin A.* BMSCs and miR-124a ameliorated diabetic nephropathy via inhibiting notch signalling pathway. J Cell Mol Med. 2018;22(10):4840-55. doi: 10.1111/jcmm.13747.

114. *Ezquer M, Urzua CA, Montecino S, Leal K, Conget P, Ezquer F.* Intravitreal administration of multipotent mesenchymal stromal cells triggers a cytoprotective microenvironment in the retina of diabetic mice. Stem Cell Res Ther. 2016;7:42. doi: 10.1186/s13287-016-0299-y.

115. *Li H, Rong P, Ma X, Nie W, Chen C, Yang C, et al.* Paracrine effect of mesenchymal stem cell as a novel therapeutic strategy for diabetic nephropathy. Life Sci. 2018;215:113-8. doi: 10.1016/j.lfs.2018.11.001.

116. *Oses C, Olivares B, Ezquer M, Acosta C, Bosch P, Donoso M, et al.* Preconditioning of adipose tissue-derived mesenchymal stem cells with deferoxamine increases the production of pro-angiogenic, neuroprotective and anti-inflammatory factors: Potential application in the treatment of diabetic neuropathy. PLoS One. 2017;12(5):e0178011. doi: 10.1371/journal.pone.0178011.

117. *Katuchova J, Harvanova D, Spakova T, Kalanin R, Farkas D, Durny P, et al.* Mesenchymal stem cells in the treatment of type 1 diabetes mellitus. Endocr Pathol. 2015;26(2):95-103. doi: 10.1007/s12022-015-9362-y.

118. *Ezquer F, Giraud-Billoud M, Carpio D, Cabezas F, Conget P, Ezquer M.* Proregenerative microenvironment triggered by donor mesenchymal stem cells preserves renal function and structure in mice with severe diabetes mellitus. Biomed Res Int. 2015;2015:164703. doi: 10.1155/2015/164703.

119. *Fadini GP, Ciciliot S, Albiero M.* Concise review: Perspectives and clinical implications of bone marrow and circulating stem cell defects in diabetes. Stem Cells. 2017;35:106-116. doi:10.1002/stem.2445.

120. *Kim SW, Han H, Chae GT, Lee SH, Bo S, Yoon JH, et al.* Successful stem cell therapy using umbilical cord blood-derived multipotent stem cells for Buerger's disease and ischemic limb disease animal model. Stem Cells. 2006;24(6):1620-6. doi: 10.1634/stemcells.2005-0365.

121. *Williams AR, Trachtenberg B, Velazquez DL, McNiece I, Altman P, Rouy D, et al.* Intramyocardial stem cell injection in patients with ischemic cardiomyopathy: functional recovery and reverse remodeling. Circ Res. 2011;108(7):792-6. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.242610.

122. *MacAskill MG, Saif J, Condie A, Jansen MA, MacGillivray TJ, Tavares AAS, et al.* Robust revascularization in models of limb ischemia using a clinically translatable human stem cell-derived endothelial cell product. Mol Ther. 2018;26(7):1669-84. doi: 10.1016/j.ymthe.2018.03.017.

123. *Liang L, Li Z, Ma T, Han Z, Du W, Geng J, et al.* Transplantation of human placenta-derived mesenchymal stem cells alleviates critical limb ischemia in diabetic nude rats. Cell Transplant. 2017;26(1):45-61. doi: 10.3727/096368916X692726.

124. *Zhou JY, Zhang Z, Qian GS.* Mesenchymal stem cells to treat diabetic neuropathy: a long and strenuous way from bench to the clinic. Cell Death Discov. 2016;2:16055. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.55.

125. *Xia N, Xu JM, Zhao N, Zhao QS, Li M, Cheng ZF.* Human mesenchymal stem cells improve the neurodegeneration of femoral nerve in a diabetic foot ulceration rats. Neurosci Lett. 2015;597:84-9. doi: 10.1016/j.neulet.2015.04.038.

126. *Han JW, Sin MY, Yoon YS.* Cell therapy for diabetic neuropathy using adult stem or progenitor cells. Diabetes Metab J. 2013;37(2):91-105. doi: 10.4093/dmj.2013.37.2.91.

127. *Verrotti A, Loiacono G, Mohn A, Chiarelli F.* New insights in diabetic autonomic neuropathy in children and adolescents. Eur J Endocrinol. 2009;161(6):811-8. doi: 10.1530/EJE-09-0710.

128. *Lupachyk S, Shevalye H, Maksimchyk Y, Drel VR, Obrosova IG.* PARP inhibition alleviates diabetes-induced systemic oxidative stress and neural tissue 4-hydroxynonenal adduct accumulation: correlation with peripheral nerve function. Free Radic Biol Med. 2011;50(10):1400-9. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.01.037.

129. *Cameron NE, Cotter MA.* Effects of antioxidants on nerve and vascular dysfunction in experimental diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 1999;45(2-3):137-46. doi: 10.1016/s0168-8227(99)00043-1.

130. *Sugimoto K, Yasujima M, Yagihashi S.* Role of advanced glycation end products in diabetic neuropathy. Curr Pharm Des. 2008;14(10):953-61. doi: 10.2174/138161208784139774.

131. *Shibata T, Naruse K, Kamiya H, Kozakae M, Kondo M, Yasuda Y, et al.* Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves diabetic polyneuropathy in rats. Diabetes. 2008;57(11):3099-3107. doi: 10.2337/db08-0031.

132. *Han JW, Choi D, Lee MY, Huh YH, Yoon YS.* Bone marrow-derived mesenchymal stem cells improve diabetic neuropathy by direct modulation of both angiogenesis and myelination in peripheral nerves. Cell Transplant. 2016;25(2):313-26. doi: 10.3727/096368915X688209.

133. *Zhou JY, Zhang Z, Qian GS.* Mesenchymal stem cells to treat diabetic neuropathy: a long and strenuous way from bench to the clinic. Cell Death Discov. 2016;2:16055. doi: 10.1038/cddiscovery.2016.55.

134. *Solis MA, Moreno Velásquez I, Correa R, Huang LLH.* Stem cells as a potential therapy for diabetes mellitus: a call-to-action in Latin America. Diabetol Metab Syndr. 2019;11:20. doi: 10.1186/s13098-019-0415-0.

135. *Liu Y, Tang SCW.* Recent progress in stem cell therapy for diabetic nephropathy. Kidney Diseases. 2016;2(1):20-7. doi: 10.1159/000441913

136. *Nagaishi K, Mizue Y, Chikenji T, Otani M, Nakano M, Konari N, et al*. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates diabetic nephropathy via the paracrine effect of renal trophic factors including exosomes. Sci Rep. 2016;6:34842. doi: 10.1038/srep34842.

137. *Tang SC, Chan GC, Lai KN*. Recent advances in managing and understanding diabetic nephropathy. F1000Res. 2016;5:F1000 Faculty Rev-1044. doi: 10.12688/f1000research.7693.1.

138. *Mathieson PW*. The podocyte as a target for therapies-new and old. Nat Rev Nephrol. 2012;8(1):52-6. doi: 10.1038/nrneph.2011.171

139. *Gilbert RE, Cooper ME*. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? Kidney Int. 1999;56(5):1627-37. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00721.x

140. *Grgic I, Campanholle G, Bijol V, Wang C, Sabbisetti VS, Ichimura T, et al*. Targeted proximal tubule injury triggers interstitial fibrosis and glomerulosclerosis. Kidney Int. 2012;82(2):172-83. doi: 10.1038/ki.2012.20.

141. *Fukami K, Yamagishi S, Ueda S, Okuda S*. Role of AGEs in diabetic nephropathy. Curr Pharm Des. 2008;14(10):946-52. doi: 10.2174/138161208784139710.

142. *Li Y, Liu J, Liao G, Zhang J, Chen Y, Li L, et al*. Early intervention with mesenchymal stem cells prevents nephropathy in diabetic rats by ameliorating the inflammatory microenvironment. Int J Mol Med. 2018;41(5):2629-39. doi: 10.3892/ijmm.2018.3501.

143. *Kim D, Dressler GR*. Nephrogenic factors promote differentiation of mouse embryonic stem cells into renal epithelia. J Am Soc Nephrol. 2005;16(12):3527-34. doi: 10.1681/ASN.2005050544.

144. *Lam AQ, Freedman BS, Morizane R, Lerou PH, Valerius MT, Bonventre JV*. Rapid and efficient differentiation of human pluripotent stem cells into intermediate mesoderm that forms tubules expressing kidney proximal tubular markers. J Am Soc Nephrol. 2014;25(6):1211-25. doi: 10.1681/ASN.2013080831.

145. *Narayanan K, Schumacher KM, Tasnim F, Kandasamy K, Schumacher A, Ni M, et al.* Human embryonic stem cells differentiate into functional renal proximal tubular-like cells. Kidney Int. 2013;83(4):593-603. doi: 10.1038/ki.2012.442.

146. *Song B, Smink AM, Jones CV, Callaghan JM, Firth SD, Bernard CA, et al.* The directed differentiation of human iPS cells into kidney podocytes. PLoS One. 2012;7(9):e46453. doi: 10.1371/journal.pone.0046453.

147. *Ezquer ME, Ezquer FE, Arango-Rodríguez ML, Conget PA.* MSC transplantation: a promising therapeutic strategy to manage the onset and progression of diabetic nephropathy. Biol Res. 2012;45(3):289-96. doi: 10.4067/S0716-97602012000300010.

148. *Ezquer FE, Ezquer ME, Parrau DB, Carpio D, Yañez AJ, Conget PA.* Systemic administration of multipotent mesenchymal stromal cells reverts hyperglycemia and prevents nephropathy in type 1 diabetic mice. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(6):631-40. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.01.006.

149. *Nagaishi K, Mizue Y, Chikenji T, Otani M, Nakano M, Saijo Y, et al.* Umbilical cord extracts improve diabetic abnormalities in bone marrow-derived mesenchymal stem cells and increase their therapeutic effects on diabetic nephropathy. Sci Rep. 2017;7(1):8484. doi: 10.1038/s41598-017-08921-y.

150. *Yoon YS, Uchida S, Masuo O, Cejna M, Park JS, Gwon HC, et al.* Progressive attenuation of myocardial vascular endothelial growth factor expression is a seminal event in diabetic cardiomyopathy: restoration of microvascular homeostasis and recovery of cardiac function in diabetic cardiomyopathy after replenishment of local vascular endothelial growth factor. Circulation. 2005;111(16):2073-85. doi: 10.1161/01.CIR.0000162472.52990.36.

151. *Toffoli B, Bernardi S, Candido R, Zacchigna S, Fabris B, Secchiero P*. TRAIL shows potential cardioprotective activity. Invest New Drugs. 2012;30(3):1257-60. doi: 10.1007/s10637-010-9627-8.

152. *Zhang N, Li J, Luo R, Jiang J, Wang JA*. Bone marrow mesenchymal stem cells induce angiogenesis and attenuate the remodeling of diabetic cardiomyopathy. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2008;116(2):104-11. doi: 10.1055/s-2007-985154.

153. *Glass CE, Singal PK, Singla DK*. Stem cells in the diabetic infarcted heart. Heart Fail Rev. 2010;15(6):581-8. doi: 10.1007/s10741-010-9172-8.

154. *Min JY, Yang Y, Converso KL, Liu L, Huang Q, Morgan JP, et al*. Transplantation of embryonic stem cells improves cardiac function in postinfarcted rats. J Appl Physiol (1985). 2002;92(1):288-96. doi: 10.1152/jappl.2002.92.1.288.

155. *Nelson TJ, Martinez-Fernandez A, Yamada S, Perez-Terzic C, Ikeda Y, Terzic A.* Repair of acute myocardial infarction by human stemness factors induced pluripotent stem cells. Circulation. 2009;120(5):408-16. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.865154.

156. *Kourembanas S*. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy. Annu Rev Physiol. 2015;77:13-27. doi: 10.1146/annurev-physiol-021014-071641.

157. *Amin AH, Abd Elmageed ZY, Nair D, Partyka MI, Kadowitz PJ, Belmadani S, et al*. Modified multipotent stromal cells with epidermal growth factor restore vasculogenesis and blood flow in ischemic hind-limb of type II diabetic mice. Lab Invest. 2010;90(7):985-96. doi: 10.1038/labinvest.2010.86.

158. *Volarevic V, Arsenijevic N, Lukic ML, Stojkovic M*. Concise review: Mesenchymal stem cell treatment of the complications of diabetes mellitus. Stem Cells. 2011;29(1):5-10. doi: 10.1002/stem.556.

159. *Wang X, Zhao T, Huang W, Wang T, Qian J, Xu M, et al*. Hsp20-engineered mesenchymal stem cells are resistant to oxidative stress via enhanced activation of Akt and increased secretion of growth factors. Stem Cells. 2009;27(12):3021-31. doi: 10.1002/stem.230.

160. *Suncion VY, Ghersin E, Fishman JE, Zambrano JP, Karantalis V, Mandel N, et al*. Does transendocardial injection of mesenchymal stem cells improve myocardial function locally or globally?: An analysis from the Percutaneous Stem Cell Injection Delivery Effects on Neomyogenesis (POSEIDON) randomized trial. Circ Res. 2014;114(8):1292-1301. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.302854.

161. *Beckman JA, Creager MA, Libby P*. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. JAMA. 2002;287(19):2570-81. doi: 10.1001/jama.287.19.2570

162. *Bernardi S, Severini GM, Zauli G, Secchiero P*. Cell-based therapies for diabetic complications. Exp Diabetes Res. 2012;2012:872504. doi: 10.1155/2012/872504.

163. *Cheung C, Sinha S*. Human embryonic stem cell-derived vascular smooth muscle cells in therapeutic neovascularisation. J Mol Cell Cardiol. 2011;51(5):651-64. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.014.

164. *Peng BY, Dubey NK, Mishra VK, Tsai FC, Dubey R, Deng WP, et al*. Addressing stem cell therapeutic approaches in pathobiology of diabetes and its complications. J Diabetes Res. 2018;2018:7806435. doi: 10.1155/2018/7806435.

УДК 615.38+614.39:616.9
DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-4
«Журнал НАМН України» | 2024 | т. 30 | № 1 | С. 50–60

Служба донорства крові в умовах пандемії COVID-19: новий світовий досвід роботи

Т. О. Калиниченко, Н. В. Горяінова

Державна установа «Інститут гематології та трансфузіології Національної академії медичних наук України», вул. Максима Берлинського, 12, Київ 04060, Україна

Підтримка достатніх рівнів запасів крові та її компонентів є надзвичайно важливою для будь-якої системи охорони здоров'я, навіть в умовах стабільного її функціонування, а надто – при виникненні кризових ситуацій, зокрема таких, що пов'язані з пандеміями. У разі виникнення загрози надзвичайної ситуації в майбутньому для правильного прогнозування та своєчасного впровадження ефективних антикризових дій вкрай необхідною є оцінка функціонального стану сервісів системи донорства крові під час пандемії (у порівняльному аспекті з ситуацією, що передувала виникненню події). Завдання цього огляду: за даними наукових джерел простежити наслідки шокового впливу пандемії коронавірусної хвороби COVID-19 на роботу сервісів системи крові; вивчити заходи, що були застосовані національними регуляторними органами у відповідь на катастрофічні виклики цієї глобальної надзвичайної ситуації, а також дослідити нові тенденції в роботі трансфузіологічних служб у громадах, які знаходились в умовах значного дефіциту компонентів і препаратів крові внаслідок перебування в гострій фазі пандемії. Аналіз практичних наслідків впливу умов пандемії на роботу сервісів системи донорства крові на прикладі COVID-19 засвідчив наступне. З одного боку, прогностичні побоювання щодо значного зниження донорської активності внаслідок високої захворюваності, існування серйозних ризиків для особистого здоров'я, а також необхідності дотримання правил соціального дистанціювання справдилися. Усе це дійсно спричинило значні перешкоди для активності донорів крові в найпостраждаліших регіонах протягом перших тижнів розвитку пандемії. З іншого боку, стимуляція внутрішньої альтруїстичної мотивації в періоди виникнення надзвичайних ситуацій зіграла свою роль як теоретична

Blood donation service during the COVID-19 pandemic: a new global work experience

Tetiana O. Kalynychenko, Nadiia V. Horiainova

State Institution «Institute of Hematology and Transfusiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 12 Maksym Berlynsky Str., Kyiv 04060, Ukraine

Maintaining sufficient levels of blood supplies and its components is extremely important for any healthcare system, even under conditions of its stable functioning, and especially in the event of crisis situations, in particular those associated with pandemics. In the event of a threat of an emergency in the future, for correct forecasting and timely implementation of effective anti-crisis actions, it is extremely necessary to assess the functional state of the blood donation system services during a pandemic (in a comparative aspect with the previous situation). The objectives of this review were: based on scientific sources, to trace the consequences of the shock impact of the coronavirus disease (COVID-19) pandemic on the operation of blood system services; to study the measures taken by national regulatory authorities in response to the catastrophic challenges faced by this global emergency, and also explore new trends in the transfusion services working in communities, that were experiencing significant shortages of blood components and products due to being in the acute phase of the pandemic. An analysis of the practical consequences of the pandemic conditions' impact on the operation of blood donation system services using the example of COVID-19 proved the following. On the one hand, prognostic fears about a significant donor activity decrease due to high morbidity, the existence of serious risks for personal health, as well as the need to comply with the rules of social distancing, were justified. All of this really caused significant barriers to the blood donors' activity in the most affected regions during the first pandemic weeks. On the other hand, stimulation of internal altruistic motivation during periods of emergency situations played its role as a theoretical prerequisite for its further growth at later stages. The catastrophic consequences of the lack of blood and its components were avoided thanks to the

© Т. О. Калиниченко, Н. В. Горяінова, 2024

передумова для її зростання надалі на більш пізніх етапах. Катастрофічних наслідків нестачі крові та її компонентів вдалось уникнути завдяки запровадженим адаптаційним заходам трансфузіологічної служби зі скасуванням планових госпіталізацій і оперативних втручань, введенню проспективного сортування замовлень крові та її компонентів, запровадженню безпрецедентних методів запобігання розповсюдженню інфекції у відділеннях забору крові, а також започаткованим ініціативам, що полягали в об'єднанні професійних спілок і громадських організацій задля мобілізації потенційних донорів, ретельного планування їхніх візитів, зміни стратегій щодо донорства компонентів крові тощо.

Ключові слова: COVID-19, запас крові, трансфузіологічна служба, плазма реконвалесцентів, пандемія.

Для цитування: *Калиниченко ТО, Горяінова НВ. Служба донорства крові в умовах пандемії COVID-19: новий світовий досвід роботи. Журнал Національної академії медичних наук України. 2024;30(1);50-60. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-4.*

implemented adaptation measures of the transfusion service with the cancellation of planned hospitalizations and surgical operations, the introduction of prospective sorting of orders for blood and its components, the introduction of unprecedented methods of preventing the spread of infection in blood collection departments, as well as the initiated that consisted of in the union of professional unions and public organizations in order to mobilize potential donors, carefully plan their visits, change strategies for donating blood components, etc.

Keywords: COVID-19, blood supply, transfusion services, convalescent plasma, pandemic.

For citation: *Kalynychenko TO, Horiainova NV. Blood donation service during the COVID-19 pandemic: a new global work experience. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2024;30(1):50-60. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-4.*

Стаття надійшла до редакції 12.04.2023
Направлена на рецензування 15.04.2023
Прийнята до публікації 10.05.2024

The article was received 12.04.2023
For review, 15.04.2023
Accepted for publication 10.05.2024

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Калиниченко Тетяна Олексіївна – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка лабораторії кріоконсервування гемопоетичних клітин Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0002-4905-3256*

Горяінова Надія Валеріївна – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувачка відділення захворювань системи крові, в. о. директора Державної установи «Інститут гематології та трансфузіології Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0003-2123-4140*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tetiana O. Kalynychenko – Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of the Hemopoietic Cell Cryopreservation Laboratory of the State Institution «Institute of Hematology and Transfusiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0002-4905-3256*

Nadiia V. Horiainova – Dr. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of the Blood System Diseases Department, Acting Director of the State Institution «Institute of Hematology and Transfusiology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0003-2123-4140*

Tetiana O. Kalynychenko
ORCID: 0000-0002-4905-3256
kalynychenko_tetiana@ukr.net

Nadiia V. Goriainova
ORCID: 0000-0003-2123-4140
goryainova@gmail.com

ВСТУП

Рамкова програма Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на 2020–2023 роки щодо розширення загального доступу до безпечних, ефективних і якісних продуктів крові [1] визначає шість стратегічних цілей для досягнення, а саме: належним чином структуровані, добре скоординовані та забезпечені ресурсами національні системи служби крові; нормативний потенціал для забезпечення якості та безпеки крові; функціонування та ефективне управління службами крові; ефективне впровадження «управління кров'ю пацієнтів» для оптимізації практики переливання крові, ефективного спостереження, гемонагляду та фармаконагляду, що підтримується комплексними та точними системами збору даних; а також партнерство, співробітництво та обмін інформацією для досягнення ключових пріоритетів, спільного вирішення викликів і нових загроз на глобальному, регіональному та національному рівнях [1]. У цьому зв'язку слід зазначити, що питання підтримки достатніх рівнів щодо запасів крові та її компонентів є надзвичайно актуальним навіть в умовах стабільного функціонування систем охорони здоров'я, а надто – під час виникнення кризових ситуацій.

Зважаючи на високу трансмісивність і вірулентність коронавірусу 2, а також значну ймовірність розвитку тяжкого гострого респіраторного синдрому в результаті інфікування цим вірусом [severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 (SARS-CoV-2)], 30 березня 2020 року Генеральним директором ВООЗ була оголошена надзвичайна ситуація у сфері охорони здоров'я міжнародного значення [2]. Одними з етапів відновлення надання медичної допомоги та зменшення ризиків того, що стихійні лиха [до яких належать і пандемії, зокрема коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19)] можуть призвести до катастрофи у сфері громадського здоров'я, є оцінка її поточного функціонального стану, а також порівняння з результатами останньої оцінки, здійсненої станом до моменту виникнення події [3]. Головними цілями досліджень, пов'язаних із кризовими ситуаціями такого масштабу, є насамперед зменшення ризику спричинення катастрофи, зменшення смертності й захворюваності, пов'язаних з цими ситуаціями, а також підкріплення можливостей щодо відновлення постраждалих громад [4]. Отримані докази використовуються для посилення відповідних можливостей реагування на територіях громад, які знаходяться в зоні ризику.

Дійсно, кризова ситуація пандемії COVID-19, що охопила більшість країн світу в останні три роки, суттєвим чином вплинула на глобальну охорону громадського здоров'я та спричинила масштабні негативні зміни в повсякденному житті [5]. Так, за даними ВООЗ, навіть країни, які зазвичай мають високі оцінки щодо традиційних заходів безпеки охорони здоров'я та загального охоплення медичними послугами, під час пандемії COVID-19 також мали значні проблеми з реагуванням на ризики, а також керування ними [6].

Найгострішими з таких проблемних питань виявились небезпеки, що пов'язані із забезпеченням закладів охорони здоров'я достатніми запасами компонентів крові під час активної фази пандемії. Слід згадати, що Резолюція Всесвітньої асамблеї охорони здоров'я WHA63.12 містить заклик до всіх держав-членів щодо розвитку національних систем служби крові на основі добровільних безоплатних донацій і досягнення мети самозабезпечення [7]. Нині, за даними ВООЗ, у 79 країнах понад 90 % крові постачається саме коштом добровільного безоплатного донорства. За рівнем доходу 38 з цих країн мають високий рівень, 33 – середній і 8 – низький. Водночас 64 країни отримують повне (100 % або більш як 99 %) забезпечення кров'ю та її компонентами від такого типу донорства [7].

Таким чином, сучасні системи донорства крові багато в чому підтримуються внутрішньою мотивацією добровільних донорів, і тому пандемія стала особливим викликом для ефективної роботи цих систем [8].

Отже, на початок пандемії існували цілком обґрунтовані негативні прогнози щодо ризиків значного падіння донорства крові в усьому світі з її дефіцитом у різних банках, спричиненого запровадженням урядами заходів щодо обов'язкового соціального дистанціювання із закриттям частини бізнесу, закладів громадського харчування, освіти тощо, посилені побоюванням пересічного громадянина за особисте здоров'я [9].

Оцінка кризового впливу від COVID-19 на кількісні показники сервісів системи донорства крові

Дослідження перших місяців активної фази розвитку пандемії підтвердили справедливість негативних прогнозів щодо забезпечення донорською кров'ю та її компонентами для більшості країн.

У цій надзвичайній ситуації аналіз досвіду засвідчив важливість розробки та впровадження так званих «програм управління кров'ю пацієнтів», що сприяли підтримці достатніх запасів крові та відстеженню наслідків [10]. Загалом повідомлялося, що пандемія COVID-19 негативно вплинула на управління продуктами крові в усьому світі та додала напруги й у без того напружену систему охорони здоров'я, призвела до кризи в доступності продуктів крові зі зменшенням активності донорів [11].

Здебільшого в перші місяці 2020 року спостерігалося зменшення заготівлі донорської крові, оскільки донори дуже побоювалися щодо своєї безпеки, а методи ізоляції, що були застосовані для стримування поширення вірусу, перешкоджали здійсненню донорської функції. На рівні країн та їхніх окремих регіонів масово повідомлялося про найсуттєвіше зниження донорської активності саме протягом перших тижнів розвитку пандемії. Так, за даними

університетської лікарні, регіонального центру крові Bloodworks Northwest (BWNW) штату Вашингтон (США) і лікарняних служб переливання крові протягом першого тижня кількість кровоздавань значно впала [12]. З метою уникнення кризи забезпечення центри крові з різних штатів США відправляли продукти до BWNW, збільшуючи запаси найпостраждаліших регіонів на початку другого тижня пандемії. І вже на третьому тижні, відповідно до того, як діяльність лікарень стала переходити від рутинних процедур до орієнтованої на пандемію роботи із забезпечення невідкладної допомоги, відбулась відповідна адаптація трансфузіологічної служби. Для цього лікарняні служби переливання крові почала проспективне сортування замовлень крові. З часом ситуація стала загальною для більшості штатів. Окрім того, державні установи, національні та регіональні центри крові США були змушені збирати плазму реконвалесцентів COVID-19 (ПРК), що також стало вагомим навантаженням на персонал з мобілізацією значних ресурсів для збору безпрецедентних 500 тис. одиниць [13].

Також за даними Центру крові Північної Індії, що підтримує роботу багатопрофільної академічної лікарні третинної медичної допомоги на 1200 ліжок, у подібній епідемічній ситуації відбувалось значне (на 64 %) падіння середньої частоти донацій крові [14]. Збіжні дані були отримані в дослідженні, яке було проведене в одній з китайських провінцій [15]. В останньому, на підставі порівняння інформації з 38 центрів крові, які забезпечують населення чисельністю близько 60 млн осіб, було повідомлено, що через пандемію кількість донорів цільної крові скоротилася аж на 67 %. Водночас рівень успішності вербування для донацій впав на 60 %. За даними опитування респондентів це відбулось здебільшого (81–82 %) через хвилювання щодо «можливості заразитися COVID-19 під час здачі крові». Такі повідомлення про скорочення донорства крові лунали з багатьох країн, серед яких – Греція, Іспанія, країни Східного Середземномор'я та інші [16, 17]. Зокрема, у більшості центрів з країн Східного Середземномор'я протягом першого місяця пандемії спостерігалося зниження запасів крові в межах від 10 % і аж до 75 % [17].

Американська асоціація банків крові [під цією назвою організація існувала з 1947 по 2021 рік, коли назву було змінено на Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB)] за загальним фактажем, отриманим від проведення опитування своїх членів, що базуються в лікарнях, повідомила про нестачу крові протягом усього 2020 року [18]. Водночас 19 % членів AABB назвали саме це причиною відкладання планових операцій. 28 травня 2020 року AABB, Американські центри крові та Американський Червоний Хрест виступили зі спільною заявою щодо стану кровопостачання в країні [19]. Ці організації об'єдналися, щоб закликати громадян здавати кров у своїх місцевих центрах крові, оскільки на момент спільної заяви рівень запасів крові по всій країні впав до найнижчого рівня, починаючи з ранніх стадій пандемії, через скасування збору крові (оскільки багато підприємств, шкіл і громадських організацій були закритими).

Пізніше був здійснений вкрай важливий аналіз впливу ситуації зі зменшенням кількості донорів і виготовлення компонентів крові на здатність задовольнити попит щодо цих лікарських засобів у центрах крові, розташованих у регіонах, які найбільше постраждали від пандемії [20]. Так, зазначається, що завдяки зменшенню запиту на компоненти крові, що відбулось у результаті низки процесів і впроваджених запобіжних заходів (добровільні затримки або відмови пацієнтів від медичної допомоги, відкладання на невизначений період планових госпіталізацій медичними службами), зниження їхнього виробництва не обов'язково впливало на ефективність задоволення потреб у переливанні [21, 22]. За період найгострішого етапу пандемії значно зменшились також і втрати прострочених продуктів крові (до 2,4 % порівняно з 30 % у період, що передував пандемії) [14].

Водночас було показано, що низька потреба в компонентах крові в госпіталізованих пацієнтів саме з COVID-19, як не парадоксально, сама по собі також могла сприяти зменшенню попиту щодо загального забезпечення кров'ю під час пандемії [23, 24]. Обґрунтування полягає в цифрах середніх гематологічних показників для більшості пацієнтів з COVID-19, що відповідають нормальним або помірно зниженим рівням гемоглобіну й тромбоцитів [25].

Отже, у результаті скасування планових госпіталізацій відбулось суттєве зниження попиту на компоненти крові (для пакованих еритроцитів – до 14,0–19,5 %, а в період найсуворіших карантинних заходів з обмеженням проведення планових операцій – аж до 31 %; для свіжозамороженої плазми падіння запитів становило 11 %, для тромбоцитів – до 1,6 %) [14, 20, 26].

Для розв'язання проблеми дефіциту крові та її компонентів більшістю центрів крові, розташованих на територіях, охоплених спалахом коронавірусної хвороби, були започатковані ініціативи з донорства крові. Наприклад, розроблялись плани з організації медичного персоналу та членів родин, мобілізація потенційних донорів за допомогою адресної розсилки анкет. Друзі та колеги пацієнтів здавали кров, що за деякими даними досягало 44–46 % від загальної її кількості [15]. Згідно з тимчасовими рекомендаціями ВООЗ від 20 березня 2020 року [27], були запропоновані такі варіанти розв'язання проблеми, як «оперативна зміна установи, в якій проводиться заготівля крові, перевезення донорів, більш ретельне планування візитів донорів або внесення коригувань до графіка роботи установи». Також було започатковано «адресний характер збору крові, наприклад, шляхом регулярного звернення до

здорових донорів, які здають кров повторно». «…У разі гострої нестачі донорської крові допускалося скорочення періоду часу до чергової донації в донорів зі стабільно високим рівнем гемоглобіну, які переносять частіший забір крові», хоча при цьому не було надано рекомендації «вносити зміни до рутинної практики роботи з донорами та тестування на інфекційні захворювання». Окремі центри крові мали успішні спеціальні стратегії підтримки залучення донорів з одночасним уникненням збору надлишків будь-якого з компонентів крові. Наприклад, складання «списків фокусування» відповідно до потреб лікарень дозволяли централізовано контролювати пріоритетність збору від донора тільки одного компоненту шляхом аферезу. Успіх такого підходу мав вираз у підвищенні комплаєнсу донорів і зниженні рівня старіння компонентів крові. Водночас підкреслювалася важливість підтримки ініціативності та звички до добровільного донорства, що збільшує частоту процедур аферезу, а також кількість одиниць зібраних компонентів (за даними авторів [28] відповідно на 9,3 % та 9,5 %, порівняно з попереднім до пандемії періодом). Така модель ґрунтується на даних спеціальних досліджень про те, що кожна додаткова відстрочка від донорства демотивує майбутню поведінку добровільних донорів [29]. Для залучення донорів проводились спеціальні кампанії, як, наприклад, у Бразилії – кампанія, що пов'язана з національним днем донорства крові [20].

Внаслідок започаткованих антикризових ініціатив деякі з країн Європи повідомляли про відносне збільшення активності нових донорів. Зокрема, дослідження, проведені італійськими науковцями, виявили, що в окремому регіоні Тоскана в 2020 році вплив шоку від COVID-19 відгукнувся значним збільшенням кількості нових донорів (приблизно на 78 % порівняно з відповідним періодом, що передував початку пандемії) [8]. Водночас суттєвих змін у більшості індивідуальних характеристик таких донорів (стать, група крові, тип донорства – крові чи плазми) помічено не було, окрім вікових [відсоткове збільшення числа донорів старших за 50 років відносно інших категорій, а також донорів середнього віку (40–49 і 30–39 років) було вищим порівняно з відсотковою зміною, виявленою для наймолодшої категорії донорів (18–29 років)]. Окрім того, було констатовано, що відбулось збільшення ймовірності повторних донацій нових донорів під час пандемії. Аналіз такої поведінки не мав пояснення лише в зовнішніх мотиваціях на кшталт таких, як доступність проходження безплатних серологічних тестів на антитіла до вірусу SARS-CoV-2, а також отримання дозволів виходу на вулицю для здачі крові. Такий висновок був зроблений на тлі порівняння даних у період послаблення заходів самоізоляції та покращення доступу до безплатних тестів [8]. Інші дослідження також підтвердили відносне зростання середнього віку донорів під час пандемії. Так, за даними дослідників з Китаю основу добровільного донорства (80–82 %) становили постійні донори віком від 36 років, тоді як у відповідний період на рік раніше більшість осіб, молодших за 36 років (58,5 %), були первинними донорами крові (62,7 %) [15]. Подібні дані були отримані з Регіонального центру крові узбережжя Мексиканської затоки США. За цим повідомленням частота пожертвувань на одного добровільного донора протягом пандемії збільшилась на 12 % і становила 1,6 разу в січні 2020 року та 1,8 разу в березні 2021 року [28].

Разом з тим, мали місце й поодинокі повідомлення про зростання активності донорів уже на початку першої фази пандемії. Так, за даними національного закладу служби крові в Нідерландах уже починаючи з першого тижня суворого соціального дистанціювання відбувся відчутний зліт у кількості донацій. Це пов'язують з кампанією, яка була проведена в національних засобах масової інформації з промоуту донорства крові, а також з повідомленнями для донорів про початок проведення досліджень щодо тестування на антитіла до SARS-CoV-2 безпосередньо перед здаванням крові, що на той момент не було доступним в інших обставинах [30].

У результаті заклику до громадян США здавати кров у зв'язку зі зниженням кількості донорів у перші дні пандемії вже в наступні за цим дні (період з 17 по 20 березня 2020 року) спостерігався різкий сплеск волонтерства. Це, своєю чергою, змусило запровадити практику донорства «тільки за попереднім записом», зокрема й з метою дотримання протиепідемічних заходів. Водночас були повністю скасовані мобільні пункти заготівлі крові, а дефіцит крові поповнювали тільки у фіксованих пунктах збору [28].

Окрім того, з плином часу ситуація із забезпеченням кров'ю покращувалась завдяки запровадженню безпрецедентних заходів щодо запобігання розповсюдженню інфекції у відділеннях забору крові, що полягали в здійсненні перевірки донорів на симптоми COVID-19, їхньому опитуванні щодо історії подорожей, запровадженні системи електронного запису на кровоздавання, соціального дистанціювання, частої дезінфекції обладнання тощо. Крім того, було подовжено робочий час, збільшено кількість пунктів донорства та створено зони збору за межами лікарняних служб крові [18].

Слід зазначити, що відсутність варіантів лікування COVID-19 спричинила ранній ентузіазм щодо застосування ПРК. Міжнародне товариство переливання крові [The International Society of Blood Transfusion (ISBT)] заснувало Робочу групу з членами з усіх 6 регіонів ВООЗ для розгляду теперішньої практики та надання рекомендацій щодо збору та використання цього компонента донорської крові [31]. Згідно з даними зазначеної робочої групи, більшість установ збирали ПРК методом аферезу [32]. Понад половина (60 %) закладів проводили її переливання у рамках національних програм як для клінічних випробувань, так і для милосердного/екстреного використання. Необхідність

ініціювати випробування та програми донорства ПРК та її клінічного застосування також додала додаткових проблем у роботі закладів донорства крові та трансфузійної допомоги. Так, Робоча група шляхом опитування членів ISBT в 95 країнах виявила широкі розбіжності у правах донорів, методах донорства, типах донорів, залучених до донорства ПРК, а також методологіях, які використовуються для отримання згоди. Попри те, що більшість повідомили про виконання вимог, були виділені певні місцеві проблеми, основними з яких стали відсутність стандартизації в маркуванні одиниць ПРК, варіації терміну придатності заморожених одиниць і плани використання надлишків [32].

Таким чином, аналіз даних щодо наслідків впливу пандемії COVID-19 на роботу сервісів систем донорства крові та її компонентів засвідчив, що, з одного боку, прогностичні побоювання щодо значного зниження донорської активності внаслідок високої захворюваності, існування серйозних ризиків для особистого здоров'я, необхідності дотримання правил соціального дистанціювання стали значними перешкодами для активності донорів крові в перші тижні розвитку пандемії в найпостраждаліших регіонах, з іншого – стимуляція внутрішньої альтруїстичної мотивації в періоди виникнення надзвичайних ситуацій зіграла свою роль як теоретична передумова для її зростання надалі на більш пізніх етапах. Катастрофічних наслідків нестачі крові та її компонентів вдалось уникнути завдяки запровадженим адаптаційним заходам трансфузіологічної служби зі скасовуванням планових госпіталізацій і оперативних втручань з проспективним сортуванням замовлень крові та її компонентів, запровадженню безпрецедентних методів запобігання розповсюдженню інфекції у відділеннях забору крові, започаткованим ініціативам з донорства крові (об'єднанні професійних спілок і громадських організацій для антикризових дій, зокрема з мобілізації потенційних донорів, ретельного планування їхніх візитів, зміни стратегії щодо донорства компонентів крові тощо).

Ризики передачі вірусу SARS-CoV-2 трансмісивним шляхом

Загроза можливої передачі вірусу від донора реципієнтові стала ще однією значною проблемою для закладів громадського здоров'я та їхніх регуляторів як на глобальному, так і на регіональних рівнях. Це потенційно становило серйозну небезпеку з додатковими напруженнями в роботі сервісів донорства крові та трансфузійної допомоги.

На початку пандемії повідомлялося про виявлення вірусної РНК у цільній крові та інших біологічних рідинах пацієнтів із симптоматикою хвороби COVID-19 [33–37]. W. Chen зі співавт. [38] знайшли РНК SARS-CoV-2 в крові шести з 57 китайських пацієнтів, водночас РНК-емія була пов'язаною з тяжким клінічним перебігом COVID-19. Такі випадки виявлення РНК вірусу SARS-CoV-2 в плазмі або сироватці крові не були рідкістю, що викликало значне занепокоєння. Результати не були розцінені як однозначне підтвердження можливості трансмісивної передачі хвороби COVID-19, оскільки, як відомо, виявлення вірусної РНК за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) не є рівнозначним існуванню в матеріалі повноцінного (спроможного спричинити інфекційний процес) вірусу. Про наявність або відсутність у крові, плазмі або сироватці крові саме «живого» інфекційного вірусу на той час не повідомлялося. Також існувала невизначеність щодо можливої наявності вірусу в крові та тілесних рідинах безсимптомних донорів, що могло б вважатися потенційною загрозою щодо вірусної безпеки зазначених біологічних матеріалів [39].

Тобто, вірогідність передачі респіраторних вірусів трансмісивним шляхом на початку пандемії не була визначеною. Разом з тим, було визнано, що всі коронавіруси як одноланцюгові РНК-віруси за своєю фізіологією є вразливими до кислотного pH, основного pH і нагрівання, але можуть бути стійкими до дії помірно низьких температур (4 ± 2) °C. До того ж навіть після здійснення 25 циклів заморожування-відтавання не спостерігалося значного зниження інфекційного титру вірусу [35]. Тому, у зв'язку з загрозою пошкодження компонентів крові ААВВ на початку пандемії не рекомендувала установам збору крові проведення жодних конкретних заходів у напрямі застосування спеціальних виробничих технологій інактивації SARS-CoV-2 [40].

Слід зазначити, що ВООЗ ще в 2017 році надала проміжні вказівки щодо управління у сфері забезпечення кров'ю з можливістю їхнього оновлення в разі появи додаткових даних. Документ був адаптований для національних служб крові, національних органів охорони здоров'я та інших відповідальних осіб в умовах забезпечення кров'ю під час спалахів інфекційних захворювань та оцінки ризику передачі COVID-19 [41]. У ньому наголошувалось, що спалах вірусу COVID-19 в основному передається дихальним шляхом і лише суто теоретично може бути переданий шляхом переливання, оскільки «ніколи (раніше) не повідомлялося про те, що респіраторні віруси передаються через кров або компоненти крові». З цього приводу було рекомендованим здійснення низки запобіжних заходів, спрямованих на зменшення ризику передачі, таких як: просвітницька робота серед донорів щодо необхідності тимчасового відтермінування від здачі крові за наявності факторів ризику для COVID-19 або в разі їхнього поганого самопочуття; відстрочка для донорів групи ризику (утримання від здачі крові не менше ніж 28 днів для осіб, які повністю одужали від підтвердженого COVID-19, а також тих, у кого був можливий прямий контакт з COVID-19 у разі підтвердженого випадку; тих, хто подорожував у районах, де існувала постійна колективна передача (хоча

відстрочка могла бути скороченою згідно з місцевими ситуаціями з наявністю крові для критичної трансфузійної терапії); карантин для компонентів крові, що базувався на повідомленні про хворобу протягом 28 днів після донорства, скринінг донорів за допомогою лабораторних тестів. Такими заходами також підтримувався збір ПРК COVID-19 з метою лікування хворих, оскільки дані спостережень демонстрували, що цей компонент крові може відігравати позитивну роль для хворих з ослабленим імунітетом, які нездатні до адекватного напрацювання антитіл, а також для подолання критичного періоду часу, доки в інфікованого пацієнта не буде встановлено достатню імунну відповідь [42–45]. Попри те, що використання ПРК для лікування пацієнтів з COVID-19 привернуло широку увагу, спеціальні дослідження не виявили остаточних доказів її ефективності [46]. За даними цього систематичного огляду та метааналізу низки рандомізованих контрольованих досліджень лікування реконвалесцентною плазмою пацієнтів з COVID-19 не виявило зв'язку зі зниженням загальної смертності або покращенням прогресування захворювання порівняно з контролем, незалежно від тяжкості захворювання та початкового рівня антитіл. Більш пізнє опрацювання, що включає метааналіз, який проведений на основі 34 досліджень, підтвердило наявність потенційних переваг лікування реконвалесцентною плазмою пацієнтів з COVID-19 у разі раннього застосування для запобігання прогресуванню тяжкої хвороби [47]. Амбулаторні пацієнти з COVID-19, які отримували ПРК, мали статистично значно нижчий ризик потреби в стаціонарному лікуванні порівняно з тими, хто отримував плацебо або стандартне лікування. Однак, згідно із загальним аналізом у госпіталізованих популяціях, таке лікування не було статистично пов'язане з подовженою виживаністю або покращенням клінічних результатів порівняно з плацебо або стандартним лікуванням. Як уже зазначалося, доволі широке впровадження цього методу та набуття ним статусу «рекомендованого засобу лікування» спричинило додаткове навантаження на сервіси заготівлі крові та трансфузійної допомоги.

На початку пандемії також не були відомими спричинені COVID-19 ризики для реципієнтів трансплантатів. Проблема полягає в тому, що в умовах лікарні імуносупресивний реципієнт трансплантата може бути беззахисним до SARS-CoV-2. Це значно збільшує ризик зараження або розвитку тяжкої хвороби. Існувало побоювання, що COVID-19 може збільшити смертність серед таких пацієнтів. Однак наразі аналіз низки клінічних випадків можна вважати цілком обнадійливим. Так, було повідомлено про позитивний досвід трансфузії тромбоцитів 21-річному реципієнтові з важкою апластичною анемією від донора, якому згодом було поставлено діагноз COVID-19 [48]. На щастя статус реципієнта щодо цієї хвороби залишився негативним. У цьому випадку переливання компонента крові, отриманого від інфікованої особи, яка на момент донації ще не мала розвинених ознак і симптомів COVID-19, не призвело до передачі захворювання, хоча реципієнт тромбоцитів мав дуже важку апластичну анемію та приймав імуносупресивні препарати при підготовці до трансплантації гематопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). Іще два випадки з повідомлення M. Leclerc зі співавт. [49] свідчать про те, що, навіть за відсутності обробок для зменшення патогенності, що зазвичай використовується для продуктів переливання, стовбурові клітини периферичної крові, які були зібрані в донорів із позитивним результатом SARS-CoV-2, не призвели до трансмісії реципієнтові. Також є повідомлення про випадок відсутності передачі 7-річній дівчинці з ТГСК від донора-сиблінга, який був безсимптомним, але позитивним на SARS-CoV-2 [50].

Отже, пандемія COVID-19 створила значні перешкоди для своєчасної оцінки стану донора, збору клітин і транспортування трансплантата. Це стало викликом для здійснення програм з ТГСК, а також клітинної терапії. Отже, були розроблені рекомендації щодо програм трансплантації та лікарів, які доглядають за такими пацієнтами [51].

Так, уже в першій половині 2020 року були опубліковані перші версії керівництв щодо ТГСК [NG164] [52, 53]. Такі інституції, як Національний інститут досконалості здоров'я [National Institute for Health and Care Excellence (NICE)], Британське товариство з трансплантації крові, кісткового мозку та клітинної терапії [British Society for Blood and Marrow Transplantation and Cell Therapy (BSBMTCT)], Європейське товариство з трансплантації крові та кісткового мозку [European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)] наголошували на важливості забезпечення безпеки реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК), а також впровадження за допомогою програм трансплантації заходів щодо зменшення ризику потенційного зриву термінів запланованої трансплантації. З цією метою розпочався розгляд можливостей застосування кріоконсервованих продуктів ГСК як альтернативи використанню свіжих продуктів під час процедури алогенної трансплантації. Наголошувалось на тому, що такий підхід, перш за все, дозволяє запобігати потенційному ризику зриву термінів трансплантації. Водночас здійснене заздалегідь планове поглиблене обстеження донора із заготівлею кріоконсервованого матеріалу дозволяє уникнути проблем, що можуть виникнути в умовах обмеження пересування, а також карантинних обставин і заходів щодо самого донора (безпосередній збір клітин, терміни їхнього транспортування тощо) [54, 55]. Серед заходів щодо зменшення ризиків для пацієнтів і донорів під час пандемії на всіх стадіях ТГСК, що запропоновані консенсусом експертних груп, окремої уваги заслуговує нова рекомендація реєстрів донорів піддавати ГСК кріоконсервуванню ще до початку процедури кондиціювання

реципієнта. Таким чином, внесення таких клітинних біотехнологій у програми з трансплантації виключає виникнення додаткових труднощів, особливо для країн, що створюють і розвивають національні системи забезпечення таких трансплантацій.

У звіті Європейського центру з профілактики та контролю захворюваності[European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)] [39] також наголошувалось на тому, що віремії в інкубаційному періоді при безсимптомному перебігу інфекції та після усунення симптомів не було зафіксовано. За результатами ПЛР-тестування зразків сироватки крові у віремічних пацієнтів констатувалося вірусне навантаження дуже низького рівня [34]. Однак, оскільки теоретичний ризик передачі COVID-19 з субстанціями людського походження на той період не міг бути повністю виключений, пропонувалося вжити ряд заходів, зокрема щодо особливого порядку відбору донора, що наведений нижче. «Планові заходи щодо скринінгу донорів мають бути перешкодою для осіб з клінічними проявами інфекції щодо донорства будь-яких субстанцій людського походження (зокрема крові, кісткового мозку, стовбурових гемопоетичних клітин периферичної крові тощо). Донори крові, клітин і тканин повинні бути відстрочені щонайменше на 14 днів після останнього контакту з підтвердженим випадком COVID-19 або поверненням з країни зі стійкою передачею COVID-19, а також у разі підтвердженого COVID-19 – після усунення симптомів та негативного результату повторного тестування. Визначення терміну базується на подвійному середньому періоді інкубації в шість днів. Заклади заготівлі мають також заохочувати донорів надавати інформацію про їхнє здоров'я (включно з інфекціями дихальних шляхів) телефоном або за допомогою інших засобів зв'язку протягом 14 днів після донації. Карантин крові та її компонентів із затримкою в разі широкої та тривалої передачі COVID-19 порушує теперішні процеси та може вплинути на стабільність необхідного забезпечення субстанціями людського походження, тому такий підхід не рекомендується» [39]. У цьому звіті ECDC також було підтверджено, що спалах COVID-19 не вважається загрозою для безпеки терапії білками плазми зі застосуванням налагоджених методів фракціонування у зв'язку з тим, що SARS-CoV-2 підлягає видаленню та/або інактивації під час виготовлення похідних плазми (як вірус ліпідно-оболонкової моделі, для яких раніше була підтверджена така можливість) [39, 56, 57].

У всіх випадках наголошується, що подальші спостереження та ретельний моніторинг нададуть підстави для корекції рекомендацій. За необхідності можуть бути застосовані більш жорсткі заходи, такі як вірусна РНК-діагностика і пов'язаний з вірусом скринінг антитіл при здачі крові.

Завдяки регулярному оновленню даних про пандемію COVID-19 в оперативних оцінках ризиків компетентними організаціями, такими як ВООЗ, ECDC та інші, здійснювалася оцінка, уточнення та перегляд усіх параметрів. Було впроваджено протоколи гемонагляду, а також спостереження за будь-яким випадком COVID-19, що зареєстрований після переливання крові. Так, за повідомленням французької мережі гемонагляду щодо понад 1000 звітів про випадки захворювання донорів до 15 днів після здавання крові, отриманих протягом майже року, РНК SARS-CoV-2 у дуже низьких рівнях виявляється в малої кількості таких донорів. За висновком цього дослідження відповідна плазма, імовірно, не є інфекційною [58]. Отже, поступове накопичення даних, зокрема й опис випадку щодо реципієнта з імунодепресією, що отримав цільну кров від донора, у якого згодом було діагностовано захворювання COVID-19, посилювало гіпотезу про те, що вірус SARS-CoV-2 не передається через переливання крові та її компонентів [59]. Сьогодні не було жодного великомасштабного дослідження, яке б повідомляло про інфекційність SARS-CoV-2-РНК-позитивної плазми донорів крові [58, 60]. Хоча можливість передачі вірусу SARS-CoV-2 від донора біологічного матеріалу реципієнтові навіть станом натепер не є остаточно виключеною, вона вважається мало ймовірною.

Звичайно, викладені вище положення є вкрай актуальними й для вітчизняної охорони здоров'я, де також через карантин на перших його етапах у низці регіонів спостерігались проблеми із забезпеченням донорською кров'ю [61]. Громадським центром охорони здоров'я Міністерства охорони здоров'я України були розроблені рекомендації, що сприяли виправленню поточної ситуації. Водночас були вжиті дієві заходи для організації роботи відділень забору крові з дотриманням відповідних правил із захисту донорів і медичного персоналу. Серед іншого були впроваджені дії, що сприяли мотивації до донорства з одночасним запобіганням розповсюдженню інфекції, заходи з оптимізації роботи лікувальних закладів щодо потреб і розподілу крові та її компонентів, а також такі, що посилювали безпеку крові відповідно до епідемічної ситуації [62]. Сьогодні, у кризовій ситуації надмірного перевантаження з причини повномасштабних воєнних дій, в яких знаходиться служба крові України, система заходів із забезпечення військових і населення безпечною кров'ю та її компонентами потребує чіткої координації роботи всіх підрозділів, постійної альтруїстичної мотивації до донорства, партнерської взаємодії, зокрема й з іншими ланками сфери охорони здоров'я та громадянського суспільства, підтримки можливостей швидкого реагування. Отже, деякі з викладених положень, отриманих з досвіду роботи в особливих умовах пандемії, також можуть знадобитися в надскладних умовах воєнного стану.

ВИСНОВКИ

1. Практичний досвід перенесеної пандемії COVID-19 показав, що національним регуляторним органам громадської охорони здоров'я та сервісам системи крові слід бути готовими до запровадження екстрених заходів, мати чіткий план дій на випадок виникнення катастрофічних ситуацій подібної природи та масштабу.
2. Не дивлячись на прогностичні побоювання щодо передачі вірусу SARS-CoV-2 трансмісивним шляхом, практичного підтвердження передачі захворювання від донора реципієнту зафіксовано не було.
3. Впровадження терапії хворих на COVID-19 з використанням ПРК спричинило додаткове навантаження на сервіси заготівлі крові та трансфузійної допомоги, що й без того виявились значно перевантаженими під час активної фази пандемії. Розвиток інфраструктури для забезпечення збору та використання подібних компонентів крові розглядається як частина плану готовності національних і регіональних сервісів системи служби крові до виникнення надзвичайних епідемічних ситуацій.
4. Надзвичайно складні умови, в яких опинилась служба крові України під час воєнного стану, вимагають швидкого реагування на ризики у сфері громадського здоров'я, а також керування ними. Для посилення відповідних можливостей може бути використаний досвід, отриманий під час пандемії COVID-19.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. *World Health Organization (WHO).* WHO Action framework to advance universal access to safe, effective and quality assured blood products 2020–2023 [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [updated 2020 Feb 19; cited 2023 Mar 25]. Available from: https://www.who.int/news/item/19-02-2020-who-action-framework-to-advance-universal-access-to-safe-effective-and-quality-assured-blood-products-2020--2023.

2. *World Health Organization (WHO).* Timeline: WHO's COVID-19 response [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [updated 2023 Mar 26; cited 2023 Mar 26]. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/interactive-timeline#!.

3. *Birnbaum ML, Daily EK, O'Rourke AP.* Research and Evaluations of the Health Aspects of Disasters, Part VII: The Relief/Recovery Framework. Prehosp Disaster Med. 2016;31(2):195-210. doi: 10.1017/S1049023X16000029.

4. *Birnbaum ML, Daily EK, O'Rourke AP, Loretti A.* Research and Evaluations of the Health Aspects of Disasters, Part I: An Overview. Prehosp Disaster Med. 2015;30(5):512-22. doi: 10.1017/S1049023X15005129.

5. *da Silva SJR, do Nascimento JCF, Germano Mendes RP, Guarines KM, Targino Alves da Silva C, da Silva PG, et al.* Two years into the COVID-19 pandemic: lessons learned. ACS Infect Dis. 2022;8(9):1758-1814. doi: 10.1021/acsinfecdis.2c00204.

6. *World Health Organization (WHO).* Building health systems resilience for universal health coverage and health security during the COVID-19 pandemic and beyond: WHO position paper [Internet]. Geneva: WHO/UHL/PHC-SP/2021.01; COVID-19: Essential health services; 2023 [updated 2021 Oct 19; cited 2023 Mar 26]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UHL-PHC-SP-2021.01.

7. *World Health Organization (WHO).* Blood safety and availability [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [updated 2022 Mar 26; cited 2023 Mar 25]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability.

8. *Bilancini E, Boncinelli L, Di Paolo R, Menicagli D, Pizziol V, Ricciardi E, et al.* Prosocial behavior in emergencies: Evidence from blood donors recruitment and retention during the COVID-19 pandemic. Soc Sci Med. 2022;314:115438. doi: 10.1016/j.socscimed.2022.115438.

9. *Chiem C, Alghamdi K, Nguyen T, Han JH, Huo H, Jackson D.* The impact of COVID-19 on blood transfusion services: a systematic review and meta-analysis. Transfus Med Hemother. 2021;30(2):1-12. doi: 10.1159/000519245.

10. *Grandone E, Mastroianno M, di Mauro L, Caroli A, Tiscia G, Ostuni A.* Blood supply, transfusion demand and mortality in Italian patients hospitalised during nine months of COVID-19 pandemic. Blood Transfus. 2022;20(4):292-8. doi: 10.2450/2021.0173-21.

11. *Abdullah SM.* Blood products management and safety during COVID-19: a public health challenge. Clin Lab. 2022;68(8). doi:10.7754/Clin.Lab.2021.211123.

12. *Pagano MB, Hess JR, Tsang HC, Staley E, Gernsheimer T, Sen N, et al.* Prepare to adapt: blood supply and transfusion support during the first 2 weeks of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) pandemic affecting Washington State. Transfusion. 2020;60(5):908-11. doi: 10.1111/trf.15789.

13. *Casadevall A, Dragotakes Q, Johnson PW, Senefeld JW, Klassen SA, Wright RS, et al.* Convalescent plasma use in the USA was inversely correlated with COVID-19 mortality. Elife. 2021;10:e69866. doi: 10.7554/eLife.69866.

14. *Raturi M, Kusum A.* The blood supply management amid the COVID-19 outbreak. Transfusion Clinique et Biologique. 2020;27(3):147-51. doi: 10.1016/j.tracli.2020.04.002.

15. *Wang Y, Han W, Pan L, Wang C, Liu Y, Hu W, et al.* Impact of COVID-19 on blood centres in Zhejiang province China. Vox Sang. 2020;115(6):502-6. doi: 10.1111/vox.12931.

16. *Politis C, Richardson C, Hassapopoulou-Matamis H, Politi L, Hatziagapiou K, Grouzi E, et al.* Strategies for blood collection and optimization of the blood supply chain during the COVID-19 pandemic in Greece. VOXS. 2020;15:386-92. doi: 10.1111/voxs.12607.

17. *Al-Riyami AZ, Abdella YE, Badawi MA, Panchatcharam SM, Ghaleb Y, Maghsudlu M, et al.* The impact of COVID-19 pandemic on blood supplies and transfusion services in Eastern Mediterranean Region. Transfus Clin Biol. 2021;28(1):16-24. doi: 10.1016/j.tracli.2020.11.002.

18. *Rajbhandary S, Shmookler A, Cohn CS, Nunes E, Karafin MS, Stubbs J, Pagano MB.* Hospital transfusion service operations during the SARS-CoV-2 pandemic: Lessons learned from the AABB hospital survey in preparation for the next infectious disease outbreak. Transfusion. 2021;61(11):3129-38. doi: 10.1111/trf.16643.

19. *The American National Red Cross.* AABB, America's Blood Centers, American Red Cross. Joint statement on the nation's blood supply [Internet]. The American National Red Cross; 2023. [updated 2020 Oct 19; cited 2023 Mar 28]. Available from: https://www.redcross.org/about-us/news-and-events/press-release/2020/joint-industry-statement-on-our-nation-s-blood-supply.html.

20. *Rodrigues DOW, Magalhães NNS, Silva-Malta MCF, Chaves DG, Freire de Carvalho RV, Ribeiro MA, et al.* Impact of COVID-19 on the efficacy of meeting the transfusion demand by a Brazilian blood banks network. Transfus Apher Sci. 2022;61(5):103439. doi: 10.1016/j.transci.2022.103439.

21. *Czeisler MÉ, Marynak K, Clarke KEN, Salah Z, Shakya I, Thierry JM, et al.* Delay or avoidance of medical care because of COVID-19-related concerns – United States, June 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(36):1250-57. doi: 10.15585/mmwr.mm6936a4.

22. *Hojaij FC, Chinelatto LA, Boog GHP, Kasmirski JA, Lopes JVZ,* Sacramento FM. Surgical practice in the current COVID-19 pandemic: a rapid systematic review. Clinics (Sao Paulo). 2020;75:e1923. doi: 10.6061/clinics/2020/e1923.

23. *Barriteau CM, Bochey P, Lindholm PF, Hartman K, Sumugod R, Ramsey G.* Blood transfusion utilization in hospitalized COVID-19 patients. Transfusion. 2020;60(9):1919-23. doi: 10.1111/trf.15947.

24. *Marín-Mori K, González-Gascón Y Marín I, Foncillas-García MÁ, Muñoz-Novas C, Infante M, Churruca-Sarasqueta J, et al.* Blood transfusion activity in a general hospital during the COVID-19 pandemic. Vox Sang. 2021;116(5):574-80. doi: 10.1111/vox.13024.

25. *Fan BE, Chong VCL, Chan SSW, Lim GH, Lim KGE, Tan GB, et al.* Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection [published correction appears in Am J Hematol. 2020 Nov;95(11):1442]. Am J Hematol. 2020;95(6):E131-4. doi: 10.1002/ajh.25774.

26. *Portela MC, de Aguiar Pereira CC, Lima SML, de Andrade CLT, Martins M.* Patterns of hospital utilization in the Unified Health System in six Brazilian capitals: comparison between the year before and the first six first months of the COVID-19 pandemic. BMC Health Serv Res. 2021;21(1):976. doi: 10.1186/s12913-021-07006-x.

27. *World Health Organization (WHO).* Maintaining a safe and adequate blood supply during the pandemic outbreak of coronavirus disease (COVID-19): interim guidance [Internet]. Geneva PP—Geneva: WHO; 2023 [updated 2020 Mar 20; cited 2023 Mar 25]. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/331523.

28. *Pina T, Lewis M, Garrison C, Razatos A.* Using automation to manage donor engagement and fine-tune supply and demand during the first year of the COVID-19 pandemic. Transfus Apher Sci. 2022;61(4):103420. doi: 10.1016/j.transci.2022.103420.

29. *Clement M, Shehu E, Chandler T.* The impact of temporary deferrals on future blood donation behavior across the donor life cycle. Transfusion. 2021;61(6):1799-808. doi: 10.1111/trf.16387.

30. *Syeldy Langi Sasongko P., Van den Hurk K., Thijssen-Timmer D.C.* Blood supply milestones in the Netherlands in the first weeks of COVID-19. ISBT Science Series. 2020;0:1–2. doi: 10.1111/voxs.12562.

31. *Wendel S, Land K, Devine DV, Daly J, Bazin R, Tiberghien P, et al.* Lessons learned in the collection of convalescent plasma during the COVID-19 pandemic. Vox Sang. 2021;116(8):872-9. doi: 10.1111/vox.13096.

32. *Al-Riyami AZ, Burnouf T, Wood EM, Devine DV, Oreh A, Apelseth TO, et al. ISBT COVID-19 Convalescent Plasma Working Group.* International Society of Blood Transfusion survey of experiences of blood banks and transfusion services during the COVID-19 pandemic. Vox Sang. 2022;117(6):822-30. doi: 10.1111/vox.13256.

33. *Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al.* Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore [published correction appears in JAMA. 2020;323(15):1510]. JAMA. 2020;323(15):1488-94. doi: 10.1001/jama.2020.3204.

34. *Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

35. *Chang L, Yan Y, Wang L.* Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. Transfus Med Rev. 2020;34(2):75-80. doi: 10.1016/j.tmrv.2020.02.003.

36. *Peng L, Liu J, Xu W, Luo Q, Chen D, Lei Z, et al.* SARS-CoV-2 can be detected in urine, blood, anal swabs, and oropharyngeal swabs specimens. J Med Virol. 2020;92(9):1676-80. doi: 10.1002/jmv.25936.

37. *Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al.* A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. N Engl J Med. 2020;382(8):727-33. doi:10.1056/NEJMoa2001017.

38. *Chen W, Lan Y, Yuan X, Deng X, Li Y, Cai X, et al.* Detectable 2019-nCoV viral RNA in blood is a strong indicator for the further clinical severity. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):469-73. doi:10.1080/22221751.2020.1732837.

39. *European Centre for Disease Prevention and Control.* Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and supply of substances of human origin in the EU/EEA – second update. 10 December 2020 [Internet]. Stockholm: ECDC; 2023 [updated 2020 Dec 10; cited 2023 Mar 27]. Available from: https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/coronavirus-disease-2019-covid-19-and-supply-substances-human-origin.

40. *Association for the Advancement of Blood & Biotherapies (AABB).* Update: impact of 2019 novel coronavirus and blood safety. American Association of Blood Banks (2020) [Internet]. [last updated 2020 Feb 25, by AABB's Transfusion Transmitted Diseases Committee; cited 2023 Mar 30]. Available from: http://www.aabb.org/advocacy/regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf.

41. *World Health Organization (WHO).* WHO Blood Regulators Network Position Paper on Use of Convalescent Plasma, Serum or Immune Globulin Concentrates as an Element in Response to an Emerging Virus (2017) [Internet]. Geneva: WHO; 2023 [updated 2017 Sep 13; cited 2023 Mar 25]. Available from: https://www.who.int/publications/m/item/2017_BRN_PositionPaper_ConvalescentPlasma

42. *Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y.* Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. Lancet Infect Dis. 2020;20(4):398-400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9.

43. *Clark E, Guilpain P, Filip IL, Pansu N, Le Bihan C, Cartron G et al.* Convalescent plasma for persisting COVID-19 following therapeutic lymphocyte depletion: a report of rapid recovery. Br J Haematol. 2020;190(3):e154-6. doi: 10.1111/bjh.16981.

44. *Thompson MA, Henderson JP, Shah PK, Rubinstein SM, Joyner MJ, Choueiri TK, et al.* Association of Convalescent Plasma Therapy With Survival in Patients With Hematologic Cancers and COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Jun 17] [published correction appears in JAMA Oncol. 2021 Aug 1;7(8):1249]. JAMA Oncol. 2021;7(8):1167-75. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1799.

45. *Ioannou P, Katsigiannis A, Papakitsou I, Kopidakis I, Makraki E, Milonas D, et al.* Convalescent plasma treatment of patients previously treated with B-cell-depleting monoclonal antibodies suffering COVID-19 is associated with reduced re-admission rates. Viruses. 2023;15(3):756. doi: 10.3390/v15030756.

46. *Jorda A, Kussmann M, Kolenchery N, Siller-Matula JM, Zeitlinger M, Jilma B, et al.* Convalescent plasma treatment in patients with Covid-19: A systematic review and meta-analysis. Front Immunol. 2022;13:817829. doi: 10.3389/fimmu.2022.817829.

47. *Filippatos C, Ntanasis-Stathopoulos I, Sekeri K, Ntanasis-Stathopoulos A, Gavriatopoulou M, Psaltopoulou T, et al.* Convalescent plasma therapy for COVID-19: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. Viruses. 2023;15(3):765. doi: 10.3390/v15030765.

48. *Cho HJ, Koo JW, Roh SK, Kim YK, Suh JS, Moon JH, et al.* COVID-19 transmission and blood transfusion: A case report. J Infect Public Health. 2020;13(11):1678-9. doi: 10.1016/j.jiph.2020.05.001.

49. *Leclerc M, Fourati S, Menouche D, Challine D, Maury S.* Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation from SARS-CoV-2 positive donors. Lancet Haematol. 2021;8(3):e167-69. doi: 10.1016/S2352-3026(21)00025-9.

50. *Anurathapan U, Apiwattanakul N, Pakakasama S, Pongphitcha P, Thitithanyanont A, Pasomsub E, Hongeng S.* Hematopoietic stem cell transplantation from an infected SARS-CoV2 donor sibling. Bone Marrow Transplant. 2020;55(12):2359-60. doi: 10.1038/s41409-020-0969-3.

51. *Ljungman P, Mikulska M, de la Camara R, Basak GW, Chabannon C, Corbacioglu S, et al. European Society for Blood and Marrow Transplantation.* The challenge of COVID-19 and hematopoietic cell transplantation; EBMT recommendations for management of hematopoietic cell transplant recipients, their donors, and patients undergoing CAR T-cell therapy. Bone Marrow Transplant. 2020;55(11):2071-6. doi: 10.1038/s41409-020-0919-0.

52. *Passamonti F, Cattaneo C, Arcaini L, Bruna R, Cavo M, Merli F, et al.* Clinical characteristics and risk factors associated with COVID-19 severity in patients with haematological malignancies in Italy: a retrospective, multicentre, cohort study. Lancet Haematol. 2020;7(10):e737-45. doi: 10.1016/S2352-3026(20)30251-9.

53. *Orchard K, Dignan FL, Lee J, Pearce R, Desai M, McFarlane E, et al.* The NICE COVID-19 rapid guideline on haematopoietic stem cell transplantation: development, implementation and impact. Br J Haematol. 2021;192(3):467-73. doi: 10.1111/bjh.17280.

54. *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).* COVID-19 rapid guideline: haematopoietic stem cell transplantation [Internet]. NICE; 2023 [published 2020 Apr 01; last updated 2022 Jul 20; cited 2023 Apr 10]. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/ng164. (accessed Feb 10, 2021).

55. *Kalynychenko TO.* Multidisciplinary Development Issues of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Program in Ukraine: Role of Auxiliary Cryopreservation Technologies. Journal of Hematology Research [Internet]. 2021.17;8:39-47. [cited 2021Oct.18]. Available from: http://savvysciencepublisher.com/index.php/jhr/article/view/745; http://dx.doi.org/10.12974/2312-5411.2021.08.4

56. *Rabenau HF, Biesert L, Schmidt T, Bauer G, Cinatl J, Doerr HW.* SARS-coronavirus (SARS-CoV) and the safety of a solvent/detergent (S/D) treated immunoglobulin preparation. Biologicals. 2005;33(2):95-9. doi: 10.1016/j.biologicals.2005.01.003.

57. *Gröner A, Broumis C, Fang R, Nowak T, Popp B, Schäfer W, et al.* Effective inactivation of a wide range of viruses by pasteurization. Transfusion. 2018;58(1):41-51. doi: 10.1111/trf.14390.

58. *Cappy P, Legrain-Jbilou S, Chabli L, N'Debi M, Gallian P, Brisbarre N, et al.* SARS-CoV-2 and post-donation information: a one-year experience of the French haemovigilance network. Blood Transfus. 2022;20(5):362-73. doi:10.2450/2022.0266-21.

59. *Politis C, Papadaki M, Politi L, Kourti G, Richardson C, Asariotou M, et al.* Post-donation information and haemovigilance reporting for COVID-19 in Greece: Information supporting the absence of SARS-CoV-2 possible transmission through blood components. Transfus Clin Biol. 2021;28(1):55-9. doi: 10.1016/j.tracli.2020.10.007.

60. *Andersson MI, Arancibia-Carcamo CV, Auckland K, Baillie JK, Barnes E, Beneke T, et al.* SARS-CoV-2 RNA detected in blood products from patients with COVID-19 is not associated with infectious virus. Wellcome Open Res. 2020;5:181. doi: 10.12688/wellcomeopenres.16002.2.

61. *Радіо Свобода : суспільство.* Шторін І. Через карантин є проблема з донорською кров'ю: у яких регіонах ситуація критична та як допомогти. 2020 Кві 02 [Internet]. Радіо Свобода; 2023 [updated 2020 Apr 02; cited 2023 Mar 25]. Available from: https://www.radiosvoboda.org/a/donor-krov-krytychna-sytuatsiya/30525792.html.

62. *МОЗ України: громадянам.* Здавати кров та її компоненти під час пандемії COVID-19 безпечно! 2020 Чер 12 [Internet]. Міністерство охорони здоров'я України; 2023 [updated 2020 June 02; cited 2023 Mar 25]. Available from: https://moz.gov.ua/article/health/zdavati-krov-ta-ii-komponenti-pid-chas-pandemii-covid-19-bezpechno.

УДК 159.91:616.6/.092
DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-5
«Журнал НАМН України» | 2024 | т. 30 | № 1 | С. 61–72

Effects of post-traumatic stress disorder on male sexual and reproductive performance (review of literature)

Hanna M. Shayakhmetova

State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 14 Anton Tsedik Str., Kyiv 03057, Ukraine

Вплив посттравматичного стресового розладу на чоловічу сексуальну та репродуктивну функції (огляд літератури)

Г. М. Шаяхметова

Державна установа «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», вул. Антона Цедіка, 14, Київ 03057, Україна

Post-traumatic stress disorder (PTSD) has been extensively studied for its psychological impacts, but its effects on male reproductive health have gained attention comparatively recently. This review generalizes basic scientific information and knowledge on the possible impact of PTSD on the male sexual and reproductive functions. We searched and analyzed all available information that discussed the relationship between PTSD, and sexual dysfunction, including erectile and ejaculation difficulties, male infertility, and effects on the offspring. Numerous studies indicate a connection between PTSD and aberrant sperm parameters, including concentration, morphology, and motility. Additionally, stress-related mental disorders like Borderline Personality Disorder and PTSD demonstrate changes in basal testosterone metabolism. Epigenetic modifications, specifically alterations in DNA methylation and histone modifications have been implicated in the transgenerational transmission of trauma effects. Animal models provide insights into the heritable changes in germ cell epigenetics, resulting in behavioral and metabolic alterations in offspring. Epidemiological evidence suggests that parental trauma exposure, including PTSD, can influence offspring outcomes, including altered facial emotion recognition and resilience. Mechanisms involving glucocorticoid receptor sensitivity and DNA methylation of stress-related genes in sperm have been implicated. These findings underscore the potential intergenerational

Психологічний вплив посттравматичного стресового розладу (ПТСР) було досить ретельно досліджено, але увагу його впливу на чоловіче репродуктивне здоров'я почали приділяти порівняно нещодавно. Цей огляд узагальнює основну наукову інформацію щодо можливого впливу ПТСР на чоловічу сексуальну та репродуктивну функцію. Було проаналізовано всю доступну інформацію стосовно взаємозв'язку між ПТСР і сексуальною дисфункцією, включаючи труднощі з ерекцією та еякуляцією, чоловіче безпліддя та вплив на потомство. Численні дослідження вказують на зв'язок між ПТСР і аномальними параметрами сперматозоїдів, включаючи їхню концентрацію, морфологію та рухливість. Крім того, за умов психічних розладів, що пов'язані зі стресом, таких як емоційно нестабільний розлад особистості та ПТСР, продемонстровано зміни основного метаболізму тестостерону. Показано, що епігенетичні модифікації, зокрема зміни в метилюванні ДНК і модифікації гістонів, були причетні до передачі ефектів травми через покоління. Моделі на тваринах дають зрозуміти спадкові зміни в епігенетиці зародкових клітин, які призводять до поведінкових і метаболічних змін у потомства. Епідеміологічні дані свідчать про те, що травма батьків, включаючи ПТСР, може вплинути на нащадків, включаючи зміну розпізнавання емоцій на обличчі та стійкість. Розглядається залучення механізмів, пов'язаних з чутливістю глюкокортикоїдних рецепторів і метилюванням ДНК генів у сперматозоїдах за умов стресу. Отримані висновки підкреслюють потенційну передачу від

© H. M. Shayakhmetova, 2024

transmission of stress-related vulnerabilities. However, the complex interactions between PTSD, sexual dysfunction, and comorbid conditions necessitate comprehensive investigation and treatment strategies. The universality of intergenerational effects and the importance of animal models in understanding the underlying mechanisms further emphasize the need for ongoing research in this field. In conclusion, this review highlights the multifaceted impact of PTSD and stress on male reproductive health, encompassing hormonal, epigenetic, and intergenerational dimensions. Understanding these connections not only contributes to addressing the reproductive health of individuals with PTSD but also sheds light on broader implications for offspring well-being.

Keywords: post-traumatic stress disorder, male reproductive system, sexual dysfunction, male infertility, testosterone, offspring.

For citation: *Shayakhmetova HM. Effects of post-traumatic stress disorder on male sexual and reproductive performance (review of literature). Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2024;30(1):61-72. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-5.*

покоління до покоління вразливості, пов'язаної зі стресом. Однак складна взаємодія між ПТСР, сексуальною дисфункцією та супутніми захворюваннями вимагає комплексного обстеження та стратегії лікування. Універсальність ефектів, що передаються між поколіннями, і важливість моделей з використанням тварин для розуміння основних механізмів ще більше підкреслюють необхідність постійних досліджень у цій галузі. У підсумку даний огляд підкреслює багатогранний вплив ПТСР і стресу на чоловіче репродуктивне здоров'я, охоплюючи гормональний, епігенетичний та міжгенераційний аспекти. Розуміння цих зв'язків не тільки сприяє вирішенню проблеми репродуктивного здоров'я осіб з ПТСР, але й проливає світло на наслідки для благополуччя потомства у більш широкому сенсі.

Ключові слова: посттравматичний стресовий розлад, чоловіча репродуктивна система, сексуальна дисфункція, чоловіче безпліддя, тестостерон, потомство.

Для цитування: *Шаяхметова ГМ. Вплив посттравматичного стресового розладу на чоловічу сексуальну та репродуктивну функції (огляд літератури). Журнал Національної академії медичних наук України. 2024;30(1);61-72. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-5.*

The article was received 01.09.2023
For review, 20.03.2024
Accepted for publication 11.05.2024

Стаття надійшла до редакції 01.09.2023
Направлена на рецензування 20.03.2024
Прийнята до публікації 11.05.2024

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Hanna M. Shayakhmetova – Dr. Sci. (Biology), Senior Scientist, Principal Research Fellow of the Department of Toxicology of the State Institution «Institute of Pharmacology and Toxicology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0002-6504-7067*

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРА

Шаяхметова Ганна Михайлівна – доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, головний науковий співробітник відділу токсикології Державної установи «Інститут фармакології та токсикології Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0002-6504-7067*

Hanna M. Shayakhmetova
ORCID: 0000-0002-6504-7067
anna_shayakhmetova@yahoo.com

INTRODUCTION

War is the result of stress complex effects of various physical, physiological, chemical, and biological stresses a direct impact on health, and the profound negative social and economic consequences of the war, which is an additional burden for society. Veterans and war refugees have been documented to regularly experience neuropsychiatric problems like depression, post-traumatic stress disorder (PTSD), and anxiety disorders that can have a permanent impact on their emotional response system. It is impossible to overstate the sheer stress, pain, and mental breakdown brought on by family separation, overnight relocation, and the murder of friends and loved ones. Victims frequently need years of mental health care because they have trouble falling or staying asleep and battle with recurring nightmares, anxiety, sadness, and rage [1]. War-related non-violent stress, such as being relocated and losing social support, also raised the likelihood of developing PTSD [2].

In people with PTSD, difficulties with sexual desire and performance are common, but there are still many unanswered questions about the mechanisms that underlie these issues [3]. Whether stress and infertility are strongly associated, or whether other factors that influence stress are significant influencers of fertility, is also still unknown. The hypothesis that stress is the only component in the etiology of infertility was rejected by the majority of investigations. But mounting data suggests that stress is another probable risk factor for infertility [4].

After the outbreak of hostilities in Ukraine, the problem of PTSD became especially relevant, because a very large number of people experienced many traumatic events as a result of the war, especially the combats, which are at risk of PTSD, the consequences for the reproductive system could be significant and globally all these can add to the demographic crisis. It should be noted that women show a higher incidence of trauma-related mental health disorders than their male counterparts. A recent review of the literature regarding the role of

neuroinflammation and sex hormones in war-related PTSD provides pieces of evidence that men and women present clear differences in susceptibility to disorders showing a marked immune component including PTSD [5]. In fact, women have a higher prevalence than men of many stress-associated conditions such as migraine, insomnia, and irritable bowel syndrome. Also, females suffering from traumatic stress show higher levels of drug abuse, mental health problems, and sex risk behaviors than stressed males and non-traumatized women [4]. These gender differences could be mediated by functional interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) and hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axes. A potential mechanism involved in this interaction is the glucocorticoid (GC) sensitivity of relevant target tissues for GC [6]. Also, the gender difference is at least partly due to the organizing effect of sex steroids during intrauterine development, while activating or inhibiting effects of circulating sex hormones in the postnatal period and adulthood also play a role. The consequence is modulation in the structure and function of neuronal networks, neurotransmitters, and neuropeptides. These are followed by increased defenseless of arousal- and stress-associated brain structures to environmental traumatic episodes in females [7]. Interestingly, differences by gender in the susceptibility to PTSD in subjects exposed to combat are still a controversial topic, with studies showing different outcomes [4]. Given these differences and a number of conflicting information, we decided not to combine two rather complex problems in our review and focus on PTSD-mediated reproductive dysfunction in men.

Review objectives and search methodology

Taking into account the above-mentioned, the purpose of this work was to generalize basic information and knowledge on the possible impact of PTSD on the male sexual and reproductive functions. We performed a literature search for relevant information on male sexual health complications due to PTSD with the use of the electronic databases: PubMed, Google Scholar, and Science Direct. No restriction for the time of publication was set. We searched and analyzed all available information that discussed the relationship between PTSD, and sexual dysfunction, including erectile and ejaculation difficulties, male infertility, and effects on the offspring. The search was last updated in May 2023. Among the keywords used in the search were «PTSD and reproductive disorders», «PTSD and female reproductive disorders», «PTSD and male reproductive disorders», «PTSD and fertility», «PTSD and infertility», «PTSD and sperm», «PTSD and sexual dysfunction», «PTSD and testosterone», «PTSD and offspring». The rationale for this review is therefore to reconcile previous research which would help to understand the extent how which this issue is studied and to highlight the prospects of scientific research that can be conducted for a better understanding of those aspects that are not sufficiently studied at the moment.

Understanding PTSD and its effects on sexual function

A stressful occurrence can expose a person to PTSD, a crippling neuropsychiatric illness. However, not everyone who encounters trauma will acquire PTSD. Even after accounting for the type and extent of stress exposure, women are still more likely than males to receive a PTSD diagnosis [8]. Reliving very traumatic experiences, such as those associated with war and combat, can result in PTSD, which is characterized by intrusive memories, nightmares, and extraordinarily vivid sights, sounds, and smells that recall the terrible experience [9]. Unique stress response profiles, such as a drop in plasma cortisol levels and an increase in noradrenergic and adrenergic activity, are what define PTSD [10]. The Diagnostic and Statistical Manual (DSM 5) has undergone a number of significant alterations in its most recent iteration. First off, PTSD is now included in a new classification called «Trauma and Stressor-Related Disorders», where every disorder's beginning is preceded by exposure to a traumatic or other unfavorable environmental experience. Second, a fourth group of symptoms – negative thoughts and mood – has been included. According to the «A» criterion, an incident qualifies as a trauma if it exposes a person to a catastrophic occurrence that involves actual or threatened death or harm, a threat to one's own or others' physical integrity (such as sexual assault). The «B» criterion (i.e. intrusive remembrance) covers symptoms like panic, terror, dread, grief, or despair that are distinct and obvious. These signs appear during the day as disturbing visions, terrifying nightmares, and flashbacks. The «C» criterion, often known as the avoidance criterion, refers to behavioral techniques PTSD sufferers employ to lessen traumatic occurrences. The «D» criteria symptoms (such as blame, wrath, guilt, or shame) reflect unpleasant thoughts and feelings that have arisen as a result of exposure to the traumatic event. The «E» criterion includes symptoms resulting from changes in arousal or reactivity, such as hypervigilance or paranoia. According to the «F» or duration criterion, symptoms must last for at least a month before PTSD may be declared to be present. The survivor must experience significant social, occupational, or other distress as a result of these symptoms in order to meet the «G» criterion (also known as the functional significance criterion), and in order to meet the «H» criterion (also known as the exclusion criterion), these symptoms cannot be caused by medication use, drug use, or other illnesses [11]. Many veterans and active duty soldiers are affected by PTSD, but diagnosis can be difficult because of biases in how symptoms are reported by patients, stigma among military groups, and difficulties identifying those who are at risk. What really matters PTSD might be a systemic disorder that affects the entire body in addition to the brain. Thus, illness signals are probably present throughout a variety of biological domains, including genes, proteins, cells, tissues, and physiological alterations at the level of the entire organism [12].

Although it is not a sign of PTSD, sexual dysfunction is a prevalent clinical issue among trauma survivors who have this illness. A number of neurochemical and endocrinological systems that are crucial for all facets of sexual behavior are disrupted by PTSD, it is vital to remember. It was proposed that the inability to control and reroute the physiological arousal required for optimal sexual function away from hyperarousal and aggressiveness circuits accounts for the sexual difficulties in PTSD. This is because PTSD already causes an overactive hormonal and neurological circuitry that results in worry, terror, and other PTSD symptoms instead of positively valenced sexual arousal and activity. When physiological arousal is coupled with dread or terror, it may suppress normal sexual function and indicate danger rather than pleasure. The biology of PTSD may stack the deck against sexual function and intimacy by impeding the inhibitory neurobiological processes necessary for sexual activity if it primes a person to associate arousal with trauma-related threat, guilt, or shame, or impairs their ability to downregulate or contain the fear response [3].

The scientific literature has focused a great deal of attention on the noradrenergic system's hyperactivity as one of the key physiological indicators of PTSD [13]. Another biological pathways disrupted in PTSD is the HPA axis [13]. As part of the physiological adaptation to stress, HPA axis mediates the functions of the HPG axis, which is responsible for the maturation of the reproductive organs and the reproductive competence of an organism. The HPG axis governs the reproductive system via endocrine signaling, commencing with the hypothalamic secretion of gonadotropin-releasing hormone, which prompts the forming and liberation of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone within gonadotroph cells in the pituitary. Subsequently, these hormones influence the ovary, balancing processes such as oocyte maturation, ovulation, and steroid hormone synthesis. Finally, the release of gonadotropins is governed by the feedback mode associated with activins, inhibins, and ovarian-derived steroid hormones, including estradiol and progesterone. Stress-related signaling systems have an impact on the HPG axis at all levels [14].

HPA and HPG axes may act as mechanistic mediators to explain the impacts of early childhood adversity across the lifespan. One of the studies looked at 50 male adolescents, between ages 12 to 18, who were housed in a maximum-security facility for correction and treatment. For two days, cortisol, testosterone, and dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in saliva were measured five times per day. To measure adversity, youth filled out semi-structured life stress interviews and self-reports of child abuse. Youth who had higher amounts of testosterone also had higher levels of cortisol and dehydroepiandrosterone, demonstrating a positive «coupling» of the HPA-HPG axes. Children who had faced more hardship in life also exhibited a stronger coupling of the HPA-HPG axes. The authors of that study stated that there is evidence of positive HPA-HPG axis coupling in teenagers who are incarcerated, particularly in those who are experiencing the most stress in their lives [15].

Most biological findings in PTSD are compatible with those of the chronic stress response, such as increased corticotropin-releasing factor concentrations, catecholamine depletion within the central nervous system, and reduced hippocampal volume. However, biological observations have been made in PTSD that was different from what has been typically associated with chronic stress, notably certain HPA axis findings. In particular, urinary and plasma cortisol levels are considerably lower in PTSD patients than in non-PTSD trauma survivors and normal controls. Additionally, the diurnal rhythm of cortisol secretion from the adrenal glands displays a wider variability in individuals with PTSD compared to those with major depression or healthy individuals. The decrease in cortisol levels is due to its heightened inhibitory effect being secondary to elevated responsiveness of GC receptors in destinated tissues [16]. The HPA axis in PTSD becomes highly sensitive to feedback inhibition from cortisol through the activation of GC receptors and other mechanisms in order to defend against the harmful effects of excessive cortisol. Low levels of adrenocorticotropic hormone and cortisol at rest and a strong dexamethasone-induced inhibition of these hormones production are indications of this. The neuroendocrine system may protect delicate neural regions like the hippocampus from cellular damage brought on by increased serum cortisol levels by tightly regulating cortisol release and acting quickly in response to acute elevations in cortisol levels [17].

PTSD and sexual problems: insights from veteran studies

An exploratory study was conducted on the association of PTSD and related neuroendocrine markers with sexual dysfunction in veterans. Major depressive disorder, which is highly associated with PTSD and sexual dysfunction, was also assessed. In individuals who are veterans and experienced PTSD, sexual difficulties were linked to DHEA and cortisol in plasma, catecholamines in urine, and GC sensitivity, even after adjusting for the impact of comorbid depression. When specifically examining a subset of the data, testosterone levels did not differentiate between PTSD or sexual dysfunction, indicating that the sexual problems reported by veterans in this study were not due to an organic disorder. However, PTSD was found to be a predictor of elevated dihydrotestosterone levels, which were connected to sexual problems [18]. There are biological parallels in the neuroendocrine processes underlying both PTSD and sexual behavior.

E. J. Letourneau et al. (1997) estimated the implicit relationship between PTSD and sexual problems. The Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction was administered to address the current issues faced by individuals undergoing treatment at an inpatient PTSD clinic. A total of 90 veterans (mainly from the Vietnam period) participated in the study by

completing the questionnaires. The findings revealed that more than 80 % of the participants were encountering significant sexual difficulties that required clinical attention. The most commonly reported problems were impotence and premature ejaculation, which were associated with specific psychological diagnoses [19]. Later D. J. Cosgrove et al. (2002) demonstrated a significantly higher rate of sexual dysfunction in combat veterans with PTSD compared to veterans without PTSD, and show impairment in certain, but not all, sexual function peculiar domains [20].

P. M. Kaplan was the first to identify the connection between PTSD and erectile dysfunction (ED) in the 1980s. P. M. Kaplan observed that a large number of Vietnam veterans with a diagnosis of PTSD also experienced ED [21]. L. P. Solursh et al. carried out one of the first sizable population studies in 1994 with 400 male Vietnam veterans. More than 80% of the participants in this study said they struggled to «achieve or maintain erection or experience premature ejaculation» [22]. Combat veterans receiving outpatient PTSD treatment were sent the Golombok Rust Inventory of Sexual Satisfaction. Ninety patients sent in completed questionnaires. According to the findings, more than 80% of the individuals had clinically significant sexual issues. The most often reported issues with matching psychological diagnoses were impotence and early ejaculation. The rates of sexual issues for this sample of PTSD-affected veterans were comparable to those in earlier research and higher than rates of comparable issues discovered in samples from community samples [19].

The medical records of Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom (OEF/OIF) veterans who entered the PTSD residential recovery program were retrospectively reviewed for presence of diminished libido, ED, and ejaculatory delay. Of 53 patients, 39 reported diminished libido, 26 reported ED, and 8 reported ejaculatory dysfunction. This rate of prevalence was comparable to that observed in prior studies of patients with chronic PTSD of many years duration, suggesting that the mechanism underlying such dysfunction is directly related to PTSD rather than age, other health concerns, chronicity of PTSD symptoms, or lifestyle [23]. Moreover, according to data from the U.S. Department of Veterans Affairs National Health Study for a New Generation of U.S. Veterans, a nationally representative survey of Veterans serving during OEF/OIF among the 20,370 Veterans (16,056 men; 4,314 women) in final analytic sample, the prevalence of lifetime history of infertility was 15.8% for women and 13.8% for men. After adjusting for age, ever married, education, race/ethnicity, component, branch of service, and deployment to OEF/OIF, compared with men, women Veterans exhibited comparable chances of experiencing infertility in their lifetime (odds ratio [OR] 1.07; 95% confidence interval [CI] 0.94, 1.20), yet they demonstrated a higher likelihood of pursuing medical assistance for infertility issues (OR 1.35; 95% CI 1.06, 1.72) [24]. The numbing cluster appears to be intimately tied to sexual functioning, assessment of which should be part of a comprehensive evaluation during the postdeployment readjustment phase [25].

In the United States, a retrospective chart review was performed on the first 158 consecutive patients seen for an initial assessment in the Veterans Affairs Medical Center post-deployment clinic. Medical records were reviewed and text of sexual health issues and relevant patient and care characteristics were abstracted and coded into variables. In the first 6 months of care, nearly 25% of patients had documented sexual health issues [26]. It should be highlighted that bivariate correlations between any sexual problem and being female (OR = 3.9), probably PTSD (OR = 2.4), depression (OR = 3.8), SSRI/SNRI Rx (OR = 3.2), black race (OR = 2.2), and age 30–39 (OR = 3.52) were documented.

A sample of Israeli veterans ex-prisoners of war n = 105 from the 1973 Yom Kippur War and a matched comparison group of veterans who fought in the same conflict but were not held hostage control n = 94 were compared in the study variables it was shown that PTSD symptoms were implicated in the marital problems of ex-prisoners of war a significant relationship was found between the traumatized ex-prisoners of wars capacity for intimacy and both their sexual satisfaction and dyadic adjustment [27].

The cross-sectional study included all male Iraq/Afghanistan veterans who presented for inpatient care and outpatient clinic encounters at the Veterans Affairs Medical Center, Houston, Texas between September 1, 2007, and August 31, 2009 was carried out. A total of 4,755 veterans sought treatment during this period. Results of this study suggest that a substantial number of veterans in this post-deployed Iraq/Afghanistan sample are experiencing sexual problems. They also highlight differences in prevalence and associated risk factors by age and psychosocial complications. The results obtained confirm previously identified risk factors for sexual dysfunction, such as PTSD, depression, and hypertension. It was clearly shown that the prevalence and risk factors of sexual dysfunction vary by age group though it was suspected an under-documentation of sexual dysfunction in that study [28].

The sexual dysfunction of Croatian war veterans with combat-related PTSD was studied. This study included two groups: 101 PTSD-affected combat veterans and 55 healthy control volunteers who received outpatient general health care in multiple Split clinics. From April to October 2007, professional interviewers performed structured interviews on many areas of sexual functioning. It was concluded that war veterans with PTSD had less sexual activity, hypoactive sexual desire, and erectile difficulties. According to the authors, antidepressant therapy in veterans with PTSD may be associated with hypoactive sexual desire [29]. What is interesting, another study with patients who suffered a traumatic experience and have the same level of sexual functioning (or the same incidence of sexual dysfunction) regardless of the severity of

PTSD demonstrated the efficacy of treatment with SSRIs for reducing sexual problems in patients with sub-threshold PTSD symptoms [30].

An exploratory cross-sectional investigation was carried out. 367 male active duty service members and recent veterans (military personnel) aged 40 or younger comprised the sample. The purpose of this study was to quantify the incidence and correlates of sexual functioning disorders in male military members across demographic and psychosocial variables, to investigate quality of life concomitants, and to assess barriers to treatment seeking. Sexual functioning issues were linked to a variety of demographic, physical, and psychosocial risk factors. For male military members aged 21–40, the rates of sexual dysfunction and ED were 8.45% and 33.24%, respectively. Those who were aged 36–40, non-married, nonwhite, and of lower educational attainment reported the highest rates of sexual functioning problems. The maximum possibility for sexual malfunction and ED was observed among males in the armed forces who had inadequate physical and psychosocial well-being. Sexual functioning issues were connected with lower quality of life and enjoyment, and treatment difficulties were mainly related to social barriers [31]. Simultaneously, among US combat veterans, mental health issues, notably PTSD, increased the chance of sexual dysfunction regardless of psychiatric medication use [32].

The study of the link between PTSD symptoms and sexual issues in the Iraq or Afghanistan wars was performed. In a sample of 197 OEF/OIF veterans, it was determined which of four PTSD clusters (numbing, avoidance, intrusiveness, and hyperarousal) were most strongly associated with sexual issues. It was clearly demonstrated that veterans with sexual problems had significantly higher PTSD symptom scores than veterans without sexual problems. The collection of PTSD symptoms conceptualized as numbing, which includes detachment from others, loss of interest, and a restricted range of affect, was of particular interest. When compared to the other three PTSD clusters, emotional numbing was the only significant predictor of sexual problems in that study. These findings emphasize the importance of emotional numbing in PTSD-related sexual functioning among young OEF/OIF veterans [25].

A 25-year-old single male was hospitalized in a mental polyclinic with PTSD symptoms and concomitant spontaneous ejaculations. The study's authors evaluated it in accordance with the literature and found that his re-experiencing (flashbacks, nightmares) and hyperarousal (PTSD-specific anxiety symptoms) increased adrenergic system activation and, as a result, spontaneous ejaculation without sexual stimulus. Paroxetine treatment was started, and PTSD symptoms and the frequency of spontaneous ejaculations were likely reduced by controlling PTSD symptoms and their negative consequences on ejaculation [33].

The effects of traumatization on sexual behavior also were demonstrated in animal models. The relationship between the memory for a traumatic event and changes in sexual and affective behaviors in male Long-Evans rats was evaluated. Traumatized males exhibited reduced sexual motivation and increased anxiety, signified by longer latencies to achieve their first mount on a post-stress test of sexual behavior, and longer latencies to begin feeding in a novel environment, respectively. Correlation analyses revealed that decreased sexual motivation and heightened anxiety were predicted by the memory of the trauma as indicated by the time spent freezing during the re-exposures [34].

In summary, the results of the listed above studies give evidence that persons sorrowing from PTSD incident sexual dysfunction and interpersonal relationship difficulties. Concerning the reproductive dysfunction in such patients, evidence of PTSD impacts is scarce. It is a result of several reasons. To begin with, unless a person is trying to conceive a child, the signs of reproductive failure may be clinically hushed. Furthermore, each person and their partners have their own baseline level of fertility; the environment and hazardous addictions can also have an impact. The information available on the effects of PTSD on male fertility is outlined below.

Impact of PTSD on semen characteristics and testosterone levels

We have discovered in the report that the semen characteristics of 324 Vietnam veterans were estimated and matched with indices of similar group of 247 veterans who did not serve in Vietnam. The work was performed as a part of an epidemiologic study of the health status of a randomly selected group of Vietnam veterans. Although the collection of data was methodologically challenging in this patient population, some unifying trends were observable. Examination of sperm concentration, movement characteristics, and head dimensions found that the Vietnam veterans had lower mean sperm concentration and a lower mean proportion of morphologically normal sperm heads compared with the control group. The ratio of motile cells, velocity, linearity, the amplitude of lateral head displacement, and beat frequency were not different between the two groups. Despite sperm variations, Vietnam and non-Vietnam veterans had an equal number of children [35].

The impact of the Lebanese civil war on sperm parameters was studied using a retrospective analysis of patient records. Males, with and without infertility in anamnesis, presented sperm to a university laboratory. Semen specimens acquired between 1985 and 1989 (before the war) were compared to those collected between 1991 and 1995 (after the war). When compared to the postwar period, sperm concentration was much lower throughout the conflict. Nevertheless, the percentage of anomalous sperm morphology rose in the postwar period. The war had little effect on sperm volume or motility. Postwar, the percentage azoospermic and those under 10 million stayed constant, while the count shifted from borderline (11–20 million) to normal (> 20 million) [36].

A cross-sectional study was conducted from January 1997 to January 1998, with 661 male individuals who had been stationed in the Persian Gulf between August 2, 1990 and December 31, 1997. A control group of 215 Danish military men, not deployed in the Gulf region, was chosen at random by age and job type. There were no changes in any of the reproductive hormones examined between Gulf War Veterans and controls, not in fertility or the occurrence of spontaneous abortions, congenital illnesses, or deformities among the offspring. Cohabitation traits were also similar. However, the study's low subject count and lack of attempts to corroborate any self-reported reproductive history constitute its main limitations [37].

A cross-sectional study was conducted on male Australian Gulf War veterans (n = 1,424) and a randomly selected military comparison group (n = 1,548). This study's findings do not indicate an increased risk of unfavorable reproductive outcomes in Australian male Gulf War veterans. They had a somewhat higher incidence of fertility problems after the Gulf War (OR 1.4; 95% CI 1.0–1.8), but were more successful in having children (OR 1.8; 95% CI 1.3–2.6). The study groups had comparable rates of pregnancies and live births. There was no increased risk of miscarriage, stillbirth, or termination. Children born after the Gulf War to male Gulf War soldiers were not at a higher risk of being born preterm, having a low birth weight, or having a birth defect or chromosomal abnormalities (OR 1.0; 95% CI 0.6–1.6). The number of cancers and fatalities among children was insufficient to draw any definite conclusions [38].

Another investigation using Austrian troops uncovered that stress caused by war, when exacerbated by differences in military rank, can change the levels of salivary cortisol and testosterone, possibly having an impact on reproductive health regardless of whether PTSD is present [39].

A total of 51 patients were treated for infertility in a private Hospital for gynecology, endocrinology, and infertility, IVF Center in Peja, and those who were outpatients treated for chronic PTSD in the Polyclinic, Biolab-Zafi, in Klina, Republic of Kosovo, from February 2013 to May 2014. All subjects were divided into two groups; the first comprised of 21 responders to the participants of the war in Kosovo, who had PTSD. The second group consists of 30 people who did not live in Kosovo during the Time War and show no evidence of PTSD. Patients with PTSD exhibited reduced (%) motility and sperm morphology ($p = 0.0001$), but no significant difference ($p = 0.132$) in total sperm concentration and the volume of ejaculate ($p = 0.268$). Patients with PTSD had considerably higher levels of prolactin than the control group. This could imply that long-term stress, as manifested in PTSD in war veterans, can have a deleterious impact on sperm production and male sex hormones in the testes and circulation. The study's authors found that variations in cortisol and prolactin release caused by stress result in a hormonal imbalance during the critical period following conception [4].

It has been found that mental stress causes spermiogram values to be aberrant. The effect of psychological stress on the L-arginine-nitric oxide (NO) pathway was studied by S. Eskiocak et al. (2006). Serum samples were taken from 29 healthy fourth semester medical students just before (stressed) and three months after (non-stressed) final exams. The State Anxiety Inventory questionnaire was used to assess psychological stress. There was a negative relationship between NO concentration and sperm concentration, the proportion of rapid progressive motility, and arginase activity during stress ($r = -0.622$, $p < 0.01$; $r = -0.425$, $p < 0.05$, and $r = -0.445$, $p < 0.05$, respectively). These findings suggest that psychological stress raises NO levels while decreasing arginase activity in the L-arginine-NO pathway. Furthermore, low sperm quality may be caused by an increase in NO production under psychological stress. Based on these findings, we propose that the arginine-NO pathway, together with arginase and NO synthase, is implicated in sperm quality under stress situations [40].The same authors demonstrated in another similar investigation that stress scores and SOD activity in seminal plasma increased greatly during the stress period compared to the non-stress period catalase activity remained unchanged under stress spermatozoa concentrations motility index and percentage of rapid progressive motility all reduced [40].

Gonadal hormone testosterone affects not only sexual behavior but also social behavior and cognition in both sexes. Changes in testosterone secretion have been documented in reply to stress. Furthermore, stress-related mental disorders such as borderline personality disorder and PTSD are characterized by changes in basal testosterone metabolism [41].

It is well known that often sexual dysfunction is associated with low testosterone levels, however, despite this testosterone has been shown to be higher in combat veterans with PTSD comparing to those with depression and normal controls. The concentrations of cortisol, thyroid hormones, testosterone, and gamma aminobutyric acid were measured in a blood plasma samples of combatants with an at least 10-year history of military psychological trauma (n = 74) divided in groups that either suffer from PTSD (n = 37) or are resistant (n = 37) as well as in a control group without traumatic experience in the anamnesis, (n = 34). The Clinician-Administered PTSD Scale was used to measure PTSD symptoms. The findings reveal that people exposed to war zone experiences, regardless of susceptibility or resistance to PTSD, had significantly higher blood cortisol levels than controls. Testosterone levels in PTSD patients were not different from those in PTSD-resistant or control groups. However, testosterone levels in the resistant group were considerably greater than in the controls. All thyroid hormone levels did not differ across research groups. When PTSD patients were compared to healthy controls, their gamma aminobutyric acid levels were considerably lower. Blood gamma aminobutyric acid levels in the resistant group were not significantly different from PTSD patients or

controls. The authors suggests that cortisol and to some extent testosterone may serve as biomarker of war zone stress per se, even if trauma was experienced at least ten years before [42]. Serum testosterone in soldiers with PTSD without the division according to comorbid disorders (n = 66) in comparison to the controls (n = 34), as well as testosterone in pure PTSD (n = 17), PTSD comorbid with major depressive disorder (n = 18), and PTSD comorbid with alcohol dependence (n = 31) were analyzed in another study. Any discrepancies in testosterone levels between the soldiers with PTSD without considering comorbid disorders and the controls were not uncovered. Regarding comorbid disorders, soldiers with PTSD without comorbid conditions exhibited more elevated testosterone levels compared to soldiers with PTSD with comorbid major depressive disorder or alcohol dependence, or the controls [43].

Stress-related reproductive failure has a complicated and mostly unknown biological mechanism. N. J. Stojkov et al. (2014) discovered a new role for α1-adrenergic receptors in stress-induced disruption of cAMP/cGMP signaling, as well as new mechanistic insights into the link between stress and mammalian reproduction. They found that giving a 1-ADR blocker orally before stress boosted cGMP and decreased stress-reduced cAMP production in Leydig cells. Stress-induced changes in cAMP/cGMP signaling pathway components were seen in the same cells. Sustained *in vivo* α1-adrenergic receptor blocking totally inhibited stress-induced transcription of the most abundantly expressed phosphodiesterase that removes cAMP (Pde4b) and potentiated stress-induced transcription of PRKA (the major activator of Leydig cell steroidogenesis). Stress-decreased NOS3 expression was abrogated in the same Leydig cells, although stress-increased GUCY1 (cGMP 'producer') and PRKG1 (cGMP 'effector') expression was potentiated. The authors considered that all of the chemicals indicated could help to restore Leydig cell testosterone synthesis, at least in part. Whether the effects of 1-blocker + stress are direct or indirect, the findings are significant in terms of human reproductive health and the widespread use of α1-adrenergic receptor antagonists, alone or in combination, to treat PTSD and other disorders [44].

Considering the above the impacts of PTSD on male fertility levels have not been adequately studied numerous scientific reports have shown an association between PTSD and aberrant sperm indices however, more investigation is needed to show the causality of that.

Transgenerational effects of stress and PTSD

Importantly, the effects of stress are transgenerational, with parental stress exposure influencing stress reactivity and PTSD risk in later generations. Potential molecular processes enabling this transfer have been investigated in mouse models that focus on the paternal lineage, with epigenetic markers in male germ cells identified as probable substrates of transgenerational programming [45]. Severe stress exposure in a parent – the kind that can result in mental disorders such as depression, anxiety, or PTSD – is a risk factor for a number of adverse outcomes, including psychopathology, in offspring. The mechanism(s) through which this risk is conferred, however, have not been fully elucidated. For instance, stress-exposed parents may confer vulnerability via genetic risk factors (i.e, their offspring may inherit the same or similar genetic risks that have an impact on their own stress vulnerability), or through behavioral alterations stemming from the development of stress-related psychopathology (i.e, affecting their ability to parent or the childhood environment of the offspring) [46]. Although there are ongoing disputes regarding certain aspects of the effect of intergenerational traumatic events, the discussion surrounding the presence of clinically noticeable changes in offspring has become less controversial in recent years. The growing acknowledgment of this phenomenon's universal character can explain this shift in perspective [47].

As reviewed by A. B. Rodgers and T. L. Bale (2015), the first evidence of the transgenerational effects of parental lifetime stress experience in an animal model was reported nearly half a century ago, where exposure of adult female rats to stress before mating altered offspring behavioral stress responses, increasing exploratory behavior in a novel environment through 2 subsequent generations [45].

Intergenerational transmission of stress exposures has been linked to endophenotypes of stress-related neuropsychiatric disorder in adult offspring in studies involving humans and animals, including disruption of the HPA stress axis. Following conception, stress can directly modify the fetus's epigenetic programming by interrupting the function of extra-embryonic organs, such as the placenta, to encourage modifications in important developmental signals throughout gestation. As a result, parental stress exposure during the preconception and perinatal periods can have long-term effects on offspring development and, ultimately, adult outcomes [48].

Transformations in the epigenome at the level(s) of DNA methylation, histone post-translational modifications, and/or short non-coding RNAs are one way by which germ cell abnormalities may be handed down through generations. Epigenetic programming is especially active in germ cells, where patterns are erased, re-established, and maintained, events that are potentially sensitive to prenatal and/or postnatal stressors [49]. The term «epigenetics» directs to a set of potentially heritable alterations in the genome that can be caused by environmental events, and these changes influence the function of genomic DNA, referred to as chromatin, but do not include a change in DNA sequence [39]. Epigenetic modifications affect gene function via changing gene regulatory regions, which regulate the activity of gene transcription factors. Such sperm alterations could influence gene expression and other biological processes in the developing embryo and fetus, setting the foundation for phenotypic variations in offspring [39]. The transport and incorporation of changed paternal histones into

the zygote by the spermatozoon have been reported, indicating another possible paternal impact in the epigenetic reprogramming of the zygote following fertilization which is autonomous of imprinting status [50].

Animal models provide substantial evidence of heritable epigenetic changes. It was shown that traumatic stress in childhood impacted mouse microRNA (miRNA) expression as well as behavioral and metabolic responses in the offspring. The injection of sperm RNAs from traumatized males into fertilized wild-type oocytes recreated the behavioral and metabolic changes in the offspring [51]. Later, the same authors acquired evidence indicating that sperm RNA is causally connected to the transfer of traumatic-experience-induced symptoms. They discovered that changes in long RNA in sperm lead to the transmission of specific trauma symptoms. Injection of the long RNA fraction from the sperm of males exposed to neonatal trauma mimics the effects on food intake, glucose sensitivity to insulin, and risk-taking in adulthood, but the small RNA fraction affects body weight and behavioral despair. Long RNA changes persist after conception, implying a direct relationship between sperm and embryo RNA [52].

Mice were disclosed to chronic stress for 6 weeks before mating to study the probable mechanisms through which paternal stress may contribute to offspring HPA axis dysfunction. Surprisingly, the offspring of males from paternal stress groups had much lower HPA stress axis responsivity. Gene set enrichment analyses in offspring stress-regulating brain regions, the paraventricular nucleus, and the bed nucleus of stria terminalis, revealed global transcriptional pattern changes consistent with altered offspring stress responsivity, including increased expression of GC-responsive genes in the paraventricular nucleus. When investigating putative epigenetic processes of germ cell transmission, researchers discovered significant changes in sperm miRNA content, with nine distinct miRs considerably enhanced in paternal stress groups. Altogether, these findings show that paternal experience over the lifespan can trigger germ cell epigenetic reprogramming and influence offspring HPA stress axis function, providing new insight into variables impacting neuropsychiatric disease risk [53].

Epidemiological studies have also provided data supporting changed offspring phenotypes as a result of the father's lifetime PTSD. For example, sixty-one veterans with and without lifetime PTSD, as well as 73 offspring, were assessed 40 years after veterans were exposed to war-related trauma for facial emotion recognition ability of seven basic facial emotion expressions. When compared to veterans without PTSD, veterans with lifetime PTSD had worse identification of all emotions, regardless of their kind. Offspring of combatants with long-term PTSD demonstrated distinct impairment in detecting happiness and contempt. These findings demonstrate that PTSD has a deleterious impact on the regulation of emotions and even in the following generation [54].

Another study looked at complex PTSD and resilience among Tutsi genocide survivors and their descendants (n = 60, mean age = 52.27 [SD = 6.27]). Children of PTSD or complex PTSD parents exhibited greater secondary traumatization symptoms than children of non-PTSD parents (p = 0.0001). Furthermore, parental complex PTSD was associated with reduced resilience in both survivors and offspring (p = 0.0001). The recent data show that parental complex PTSD may have broader effects personified in reduced resilience in kids [55].

Differential effects of maternal and paternal PTSD on GC receptor sensitivity and vulnerability to psychiatric disease have been documented in adult descendants of Holocaust survivors. The impact of maternal and paternal PTSD on DNA methylation of the exon 1F promoter of the GC receptor (GR-1F) gene (NR3C1) in peripheral blood mononuclear cells, as well as its link to GC receptor sensitivity in Holocaust survivors, were investigated. In the absence of maternal PTSD, progeny with paternal PTSD had higher methylation of the GR-1F promoter, but progeny with maternal and paternal PTSD had declined methylation. More down methylation of the GR-1F promoter was related to more robust post-dexamethasone cortisol suppression. According to the clustering analysis results maternal and paternal PTSD impacts were related to clinical markers and GR-1F promoter methylation in distinct ways. This was the first investigation to exhibit that GR-1F promoter methylation changes were linked to parental PTSD and neuroendocrine consequences. The fact that maternal PTSD changes the consequences of paternal PTSD shows that various pathways exist for the intergenerational transmission of trauma-related susceptibilities [56].

Afterward, the methylation patterns of sperm DNA in traumatized Vietnam soldiers were studied. Three CpG sites related to PTSD in sperm were discovered at the genome-wide level, including two intergenic and one CpG within the CCDC88C gene. Among those linked to PTSD in sperm at a nominal level, 1868 CpGs were also associated with PTSD in peripheral blood (5.6% overlap), including previously implicated PTSD genes RORA, CRHR1, and DOCK2. A total of ten CpG sites were shown to be strongly related to a history of a documented mental health disorder in progeny, with genome-wide significance. CpGs that correspond to a history of a reported mental health disorder in offspring were likewise enriched for genes previously shown to be resistant to demethylation (90 % of examined genes), making them good candidates for transgenerational inheritance. Finally, those data point to a distinct sperm-specific DNA methylation pattern linked to PTSD [57].

Summing up the above, it is necessary to note the excessive activity of the reaction to stress in men with PTSD, which leads to an increase in the level of stress hormones, such as cortisol and adrenaline. These hormones can interfere with the normal functioning of the hypothalamus and pituitary gland, and disrupt the delicate balance of hormones that control the male reproductive system. Men with PTSD are more likely to

experience sexual dysfunction, including ED, low libido, and difficulty achieving orgasm. These problems can be caused by physiological changes in the penis and other reproductive organs, as well as psychological factors such as anxiety and depression. In addition, PTSD can also affect sperm quality and quantity. It is especially necessary to note the changes in the spermatozoa of men with PTSD at the level of the epigenome, which may currently have an unpredictable effect on future generations.

CONCLUSIONS

The available from clinical and non-clinical research information on the effects of PTS on male sexual and reproductive health is summarized schematically in the Figure.

In addition the loss of libido and sexual function seen in PTSD could be also a consequence of the often co-occurring state of depression, secondary to a mental disorder, or iatrogenically induced by the antidepressants commonly prescribed for PTSD and depression, and these questions still need more complete investigation. The pathophysiology of PTSD involves many different neurotransmitters and neuroanatomical pathways, the identification of abnormalities in these chemical, structural, and neural systems will take time to be fully understood. Further studies, particularly those assessing impact of sexual dysfunction on quality of life, are needed to better understand the importance of this problem. Additionally, it is not apparent whether treating PTSD may alleviate sexual dysfunction symptoms even if they are not a treatment target or whether these issues should be treated sequentially or concurrently when they co-occur [11] There is the possibility that the observed result was triggered more by the co-morbid diseases of panic disorder, major depressive disorder, and anxiety in PTSD patients than by PTSD itself. During diagnostic and treatment strategy, clinicians should check for co-morbid conditions and educate patients and their mates.

Moreover, it is significant to note that mainly the studies described above primarily target war veterans. These results support the widely held belief that PTSD affects male sexual activity and reproductive function. At the same time, PTSD is not exclusively a war-related pathology. Data on the prevalence of reproductive disorders in PTSD owing to other various etiologies, as well as the effects of PTSD on offspring, are scarce. Prospective studies that use validated tools in the future would concentrate on learning more about these patient populations.

Furthermore, we believe that animal model researches are critical for a better understanding of the impacts of PTSD. Some symptoms, such as obsessive thinking, are obviously impossible or difficult to evaluate in the context of animal

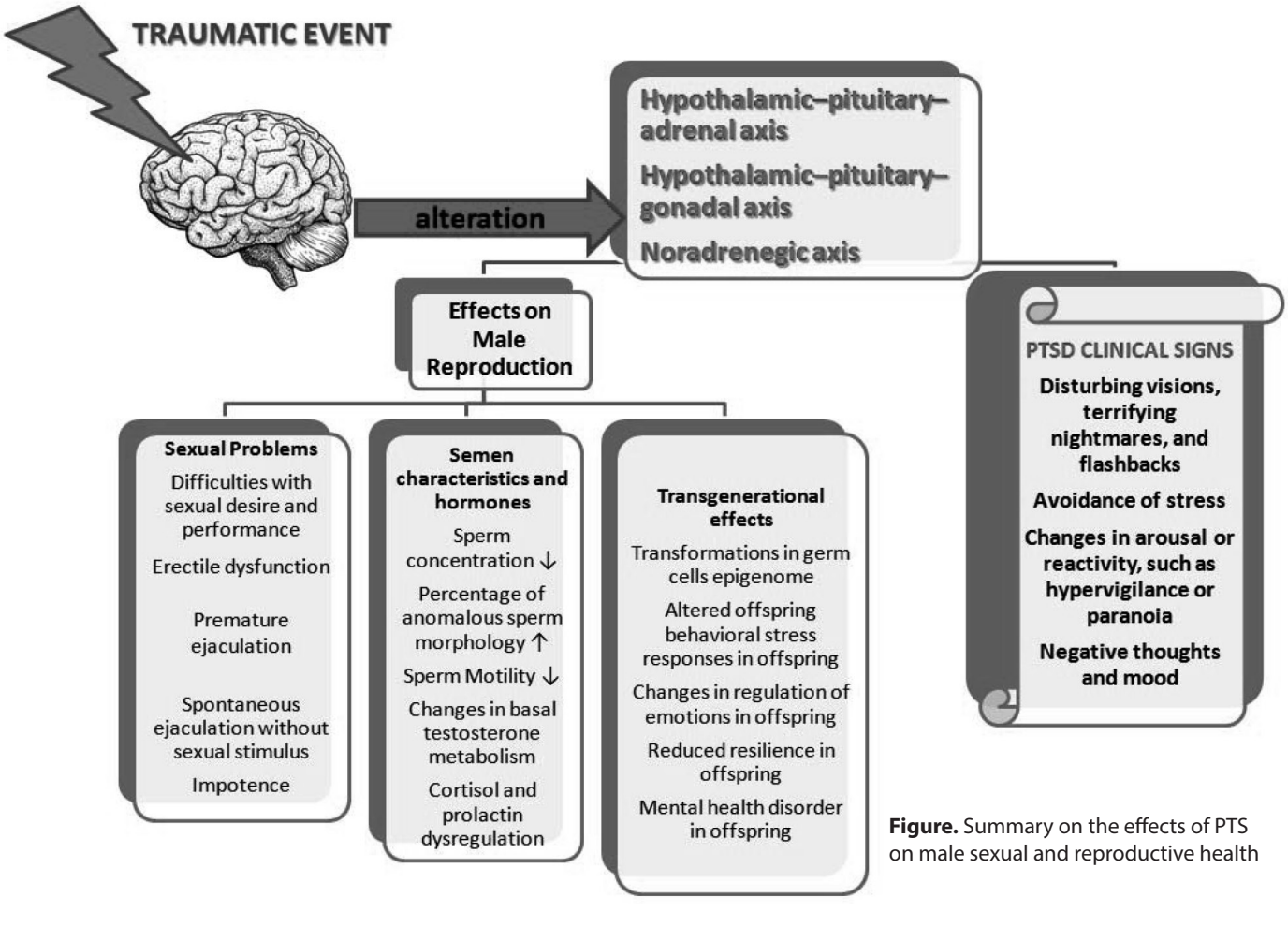

Figure. Summary on the effects of PTS on male sexual and reproductive health

simulations of PTSD. However, there are activities that are doable within animal models within each set of criteria. In rodents, for example, strong or protracted distress following exposure to traumatic reminders or notable physiological reaction following exposure to trauma-related stimuli can be assessed as part of the assessment of symptoms associated with re-experiencing a traumatic incident [58]. PTSD, on the other end of the spectrum, is largely a psychiatric disorder with adverse somatic comorbidities that can be successfully mimicked and explored in animal models, including investigation of potential pharmacotherapeutic approaches.

REFERENCES

1. *Jain N, Prasad S, Czárth ZC, Chodnekar SY, Mohan S, Savchenko E, et al.* War Psychiatry: Identifying and Managing the Neuropsychiatric Consequences of Armed Conflicts. J Prim Care Community Health. 2022;13:21501319221106625. doi: 10.1177/21501319221106625.

2. *Osokina O, Silwal S, Bohdanova T, Hodes M, Sourander A, Skokauskas N.* Impact of the Russian Invasion on Mental Health of Adolescents in Ukraine. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2023;62(3):335-43. doi: 10.1016/j.jaac.2022.07.845.

3. *Yehuda R, Lehrner A, Rosenbaum TY.* PTSD and Sexual Dysfunction in Men and Women. J Sex Med. 2015;12(5):1107-19. doi: 10.1111/jsm.12856.

4. *Schneid-Kofman N, Sheiner E.* Does stress effect male infertility?--a debate. Med Sci Monit. 2005;11(8):SR11-13.

5. *Mendoza C, Barreto GE, Ávila-Rodriguez M, Echeverria V.* Role of neuroinflammation and sex hormones in war-related PTSD. Mol Cell Endocrinol. 2016;434:266-77. doi: 10.1016/j.mce.2016.05.016.

6. *Rohleder N, Schommer NC, Hellhammer DH, Engel R, Kirschbaum C.* Sex differences in glucocorticoid sensitivity of proinflammatory cytokine production after psychosocial stress. Psychosom Med. 2001;63(6):966-72. doi: 10.1097/00006842-200111000-00016.

7. *Swaab DF, Bao AM.* Sex differences in stress-related disorders: Major depressive disorder, bipolar disorder, and posttraumatic stress disorder. Handb Clin Neurol. 2020;175:335-58. doi: 10.1016/B978-0-444-64123-6.00023-0.

8. *Rosenhauer AM, Owens B, Glover EM.* Using Translational Models of Fear Conditioning to Uncover Sex-Linked Factors Related to PTSD Risk. J Psychiatr Brain Sci. 2022;7(5):e220010. doi: 10.20900/jpbs.20220010.

9. *Elezaj S, Gashi Z, Zeqiraj A, Grabanica D, Shllaku A, Gruda B, et al.* Treatment of Infertility in Men with Post-traumatic Stress Disorder (PTSD) with the Method of Intrauterine Insemination. Med Arch. 2015;69(4):256-59. doi: 10.5455/medarh.2015.69.256-259.

10. *Fink G.* Stress controversies: post-traumatic stress disorder, hippocampal volume, gastroduodenal ulceration. J Neuroendocrinol. 2011;23(2):107-17. doi: 10.1111/j.1365-2826.2010.02089.x.

11. *Williams T, Phillips NJ, Stein DJ, Ipser JC.* Pharmacotherapy for post traumatic stress disorder (PTSD). Cochrane Database Syst Rev. 2022;3(3):CD002795. doi: 10.1002/14651858. CD002795.pub3.

12. *Dean KR, Hammamieh R, Mellon SH, Abu-Amara D, Flory JD, Guffanti G, et al.* Multiomic biomarker identification and validation for diagnosing warzone-related post-traumatic stress disorder. Mol Psychiatry. 2020;25(12):3337-49. doi: 10.1038/s41380-019-0496-z.

13. *Al Jowf GI, Ahmed ZT, Reijnders RA, de Nijs L, Eijssen LMT.* To Predict, Prevent, and Manage Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Review of Pathophysiology, Treatment, and Biomarkers. Int J Mol Sci. 2023;24(6):5238. doi: 10.3390/ijms24065238.

14. *Joseph DN, Whirledge S.* Stress and the HPA Axis: Balancing Homeostasis and Fertility. Int J Mol Sci. 2017;18(10):2224. doi: 10.3390/ijms18102224.

15. *Dismukes AR, Johnson MM, Vitacco MJ, Iturri F, Shirtcliff EA.* Coupling of the HPA and HPG axes in the context of early life adversity in incarcerated male adolescents. Dev Psychobiol. 2015;57(6):705-18. doi: 10.1002/dev.21231.

16. *Yehuda R.* Biology of posttraumatic stress disorder. J Clin Psychiatry. 2001;62(Suppl 17):41-6.

17. *Vedantham K, Brunet A, Neylan TC, Weiss DS, Mannar CR.* Neurobiological findings in posttraumatic stress disorder: a review. Dialogues Clin Neurosci. 2000;2(1):23-29. doi: 10.31887/DCNS.2000.2.1/kvedantham.

18. *Lehrner A, Flory JD, Bierer LM, Makotkine I, Marmar CR, Yehuda R.* Sexual dysfunction and neuroendocrine correlates of posttraumatic stress disorder in combat veterans: Preliminary findings. Psychoneuroendocrinology. 2016;63:271-5. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.015.

19. *Letourneau EJ, Schewe PA, Frueh BC.* Preliminary evaluation of sexual problems in combat veterans with PTSD. J Trauma Stress. 1997;10(1):125-32. doi: 10.1023/a:1024868632543.

20. *Cosgrove DJ, Gordon Z, Bernie JE, Hami S, Montoya D, Stein MB, et al.* Sexual dysfunction in combat veterans with post-traumatic stress disorder. Urology. 2002;60(5):881-4. doi: 10.1016/s0090-4295(02)01899-x.

21. *Kaplan PM.* Post-traumatic stress syndrome and sexual dysfunction. J Sex Marital Ther. 1989 Spring;15(1):74-7. doi: 10.1080/00926238908412849.

22. *Solursh LP, Solursh DS.* Male erectile disorders in Vietnam combat veterans with chronic post-traumatic stress disorder. Int J Adolesc Med Health. 2011;7(2):119-24. doi: 10.1515/IJAMH.1994.7.2.119.

23. *Hirsch KA.* Sexual dysfunction in male Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom patients with severe post-traumatic stress disorder. Mil Med. 2009;174(5):520-2. doi: 10.7205/milmed-d-03-3508.

24. *Katon J, Cypel Y, Raza M, Zephyrin L, Reiber G, Yano EM, et al.* Self-reported infertility among male and female veterans serving during Operation Enduring Freedom/Operation Iraqi Freedom. J Womens Health (Larchmt). 2014;23(2):175-83. doi: 10.1089/jwh.2013.4468.

25. *Nunnink SE, Goldwaser G, Afari N, Nievergelt CM, Baker DG.* The role of emotional numbing in sexual functioning among veterans of the Iraq and Afghanistan wars. Mil Med. 2010;175(6):424-8. doi: 10.7205/milmed-d-09-00085.

26. *Helmer DA, Beaulieu GR, Houlette C, Latini D, Goltz HH, Etienne S, et al.* Assessment and documentation of sexual health issues of recent combat veterans seeking VHA care. J Sex Med. 2013;10(4):1065-73. doi: 10.1111/jsm.12084.

27. *Zerach G, Anat BD, Solomon Z, Heruti R.* Posttraumatic symptoms, marital intimacy, dyadic adjustment, and sexual satisfaction among ex-prisoners of war. J Sex Med. 2010;7(8):2739-49. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01784.x.

28. *Hosain GM, Latini DM, Kauth M, Goltz HH, Helmer DA*. Sexual dysfunction among male veterans returning from Iraq and Afghanistan: prevalence and correlates. J Sex Med. 2013;10(2):516-23. doi: 10.1111/j.1743-6109.2012.02978.x.

29. *Anticević V, Britvić D*. Sexual functioning in war veterans with posttraumatic stress disorder. Croat Med J. 2008;49(4):499-505. doi: 10.3325/cmj.2008.4.499.

30. *Arbanas G*. Does post-traumatic stress disorder carry a higher risk of sexual dysfunctions? J Sex Med. 2010;7(5):1816-21. doi: 10.1111/j.1743-6109.2010.01704.x.

31. *Wilcox SL, Redmond S, Hassan AM*. Sexual functioning in military personnel: preliminary estimates and predictors. J Sex Med. 2014;11(10):2537-45. doi: 10.1111/jsm.12643.

32. *Breyer BN, Cohen BE, Bertenthal D, Rosen RC, Neylan TC, Seal KH*. Sexual dysfunction in male Iraq and Afghanistan war veterans: association with posttraumatic stress disorder and other combat-related mental health disorders: a population-based cohort study. J Sex Med. 2014;11(1):75-83. doi: 10.1111/jsm.12201.

33. *Oznur T, Akarsu S, Karaahmetoğlu B, Doruk A*. A rare symptom in posttraumatic stress disorder: Spontaneous ejaculation. Am J Case Rep. 2014;15:69-73. doi: 10.12659/AJCR.889658.

34. *Hawley WR, Grissom EM, Belkin MN, James TF, Dohanich GP*. Decreased sexual motivation and heightened anxiety in male Long-Evans rats are correlated with the memory for a traumatic event. Arch Sex Behav. 2013;42(4):659-68. doi: 10.1007/s10508-012-0017-5.

35. *DeStefano F, Annest JL, Kresnow MJ, Schrader SM, Katz DF*. Semen characteristics of Vietnam veterans. Reprod Toxicol. 1989;3(3):165-73. doi: 10.1016/0890-6238(89)90003-8.

36. *Abu-Musa AA, Nassar AH, Hannoun AB, Usta IM*. Effect of the Lebanese civil war on sperm parameters. Fertil Steril. 2007;88(6):1579-82. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.067.

37. *Ishøy T, Andersson AM, Suadicani P, Guldager B, Appleyard M, Gyntelberg F, et al*. Major reproductive health characteristics in male Gulf War Veterans. The Danish Gulf War Study. Dan Med Bull. 2001;48(1):29-32.

38. *Kelsall HL, Sim MR, Ikin JF, Forbes AB, McKenzie DP, Glass DC, et al*. Reproductive health of male Australian veterans of the 1991 Gulf War. BMC Public Health. 2007;7:79. doi: 10.1186/1471-2458-7-79.

39. *Siart B, Pflüger LS, Wallner B*. Pulling Rank: Military Rank Affects Hormone Levels and Fairness in an Allocation Experiment. Front Psychol. 2016;7:1750. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01750.

40. *Eskiocak S, Gozen AS, Taskiran A, Kilic AS, Eskiocak M, Gulen S*. Effect of psychological stress on the L-arginine-nitric oxide pathway and semen quality. Braz J Med Biol Res. 2006;39(5):581-8. doi: 10.1590/s0100-879x2006000500003.

41. *Deuter CE, Duesenberg M, Hellmann-Regen J, Metz S, Roepke S, Wolf OT, et al*. Psychosocial stress increases testosterone in patients with borderline personality disorder, post-traumatic stress disorder and healthy participants. Borderline Personal Disord Emot Dysregul. 2021;8(1):3. doi: 10.1186/s40479-021-00145-x.

42. *Feklicheva I, Boks MP, de Kloet ER, Chipeeva N, Maslennikova E, Pashkov A, et al.* Biomarkers in PTSD-susceptible and resistant veterans with war experience of more than ten years ago: FOCUS ON cortisol, thyroid hormones, testosterone and GABA. J Psychiatr Res. 2022;148:258-63. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.11.032.

43. *Karlović D, Serretti A, Marčinko D, Martinac M, Silić A, Katinić K*. Serum testosterone concentration in combat-related chronic posttraumatic stress disorder. Neuropsychobiology. 2012;65(2):90-5. doi: 10.1159/000329556.

44. *Stojkov NJ, Baburski AZ, Bjelic MM, Sokanovic SJ, Mihajlovic AI, Drljaca DM, et al*. In vivo blockade of α1-adrenergic receptors mitigates stress-disturbed cAMP and cGMP signaling in Leydig cells. Mol Hum Reprod. 2014;20(1):77-88. doi: 10.1093/molehr/gat052.

45. *Rodgers AB, Bale TL*. Germ Cell Origins of Posttraumatic Stress Disorder Risk: The Transgenerational Impact of Parental Stress Experience. Biol Psychiatry. 2015;78(5):307-14. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.03.018.

46. *Bowers ME, Yehuda R*. Intergenerational Transmission of Stress in Humans. Neuropsychopharmacology. 2016;41(1):232-44. doi: 10.1038/npp.2015.247.

47. *Yehuda R, Lehrner A*. Intergenerational transmission of trauma effects: putative role of epigenetic mechanisms. World Psychiatry. 2018;17(3):243-57. doi: 10.1002/wps.20568.

48. *Chan JC, Nugent BM, Bale TL*. Parental Advisory: Maternal and Paternal Stress Can Impact Offspring Neurodevelopment. Biol Psychiatry. 2018;83(10):886-94. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.10.005.

49. *Ly L, Chan D, Trasler J*M. Developmental windows of susceptibility for epigenetic inheritance through the male germline. Semin Cell Dev Biol. 2015;43:96-105. doi: 10.1016/j.semcdb.2015.07.006.

50. *Miller D, Brinkworth M, Iles D*. Paternal DNA packaging in spermatozoa: more than the sum of its parts? DNA, histones, protamines and epigenetics. Reproduction. 2010;139(2):287-301. doi: 10.1530/REP-09-0281.

51. *Gapp K, Jawaid A, Sarkies P, Bohacek J, Pelczar P, Prados J, et al*. Implication of sperm RNAs in transgenerational inheritance of the effects of early trauma in mice. Nat Neurosci. 2014;17(5):667-9. doi: 10.1038/nn.3695.

52. *Gapp K, van Steenwyk G, Germain PL, Matsushima W, Rudolph KLM, Manuella F, et al*. Alterations in sperm long RNA contribute to the epigenetic inheritance of the effects of postnatal trauma. Mol Psychiatry. 2020;25(9):2162-74. doi: 10.1038/s41380-018-0271-6.

53. *Rodgers AB, Morgan CP, Bronson SL, Revello S, Bale TL*. Paternal stress exposure alters sperm microRNA content and reprograms offspring HPA stress axis regulation. J Neurosci. 2013;33(21):9003-12. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0914-13.2013.

54. *Castro-Vale I, Severo M, Carvalho D.* Lifetime PTSD is associated with impaired emotion recognition in veterans and their offspring. Psychiatry Res. 2020;284:112666. doi: 10.1016/j.psychres.2019.112666.

55. *Shrira A, Mollov B, Mudahogora C*. Complex PTSD and intergenerational transmission of distress and resilience among Tutsi genocide survivors and their offspring: A preliminary report. Psychiatry Res. 2019;271:121-3. doi: 10.1016/j.psychres.2018.11.040.

56. *Yehuda R, Daskalakis NP, Lehrner A, Desarnaud F, Bader HN, Makotkine I, et a*l. Influences of maternal and paternal PTSD on epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor gene in Holocaust survivor offspring. Am J Psychiatry. 2014;171(8):872-80. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13121571.

57. *Mehta D, Pelzer ES, Bruenig D, Lawford B, McLeay S, Morris CP, et a*l. DNA methylation from germline cells in veterans with PTSD. J Psychiatr Res. 2019;116:42-50. doi: 10.1016/j.jpsychires.2019.06.001.

58. *Richter-Levin G, Stork O, Schmidt MV*. Animal models of PTSD: a challenge to be met. Mol Psychiatry. 2019;24(8):1135-56. doi: 10.1038/s41380-018-0272-5.

УДК 616-008.9-002-036-092.4
DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-6
«Журнал НАМН України» | 2024 | т. 30 | № 1 | С. 73–83

Клініко-експериментальне обґрунтування патогенетичних механізмів розвитку компонентів метаболічного синдрому

В. М. Коваленко, Т. В. Талаєва

Державна установа «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України"», вул. Святослава Хороброго, 5, Київ 03151, Україна

Clinical and experimental justification of pathogenetic mechanisms for development of metabolic syndrome components

Volodymyr M. Kovalenko, Tetiana V. Talaieva

State Institution «National Scientific Center "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"», 5 Svyatoslava Khorobroho Str., Kyiv 03151, Ukraine

Вступ. Попри значний прогрес у діагностиці та лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС), включаючи інвазивні методи, кардіальна патологія залишається провідною в структурі смертності населення України та в світі. Водночас спостерігається тенденція до зростання її поширеності та розвитку в ранньому віці. Сьогодні визначено близько 250 факторів ризику атеросклерозу, до переліку найвагоміших з яких відносять порушення ліпідного спектра крові, артеріальну гіпертензію (АГ), системне запалення, цукровий діабет, куріння. Як правило, вищевказані фактори не виникають ізольовано, а поєднуються в комплекс, що багаторазово збільшує їхню патогенетичну значущість. В останні роки для характеристики цього симптомокомплексу використовують термін «метаболічний синдром» (МС), проте й дотепер немає єдності щодо його патогенетичної основи. Встановлено, що ураження суглобів, які набули сьогодні широкої розповсюдженості, супроводжується активацією системного запалення різної градації, що може лежати в основі розвитку в цієї категорії хворих інсулінорезистентності та МС й значно підвищує ризик розвитку кардіальної патології. Останнім часом

Introduction. Despite significant progress in the diagnosis and treatment of patients with coronary heart disease, including invasive methods, cardiac pathology remains the leader in the mortality structure of the population of Ukraine and the world. Moreover, there is a tendency to an increase in its prevalence and development at an early age. To date, about 250 risk factors for atherosclerosis have been identified, the list of the most important of which includes disorders of the blood lipid spectrum, arterial hypertension, systemic inflammation, diabetes mellitus, and smoking. As a rule, the above-mentioned factors do not occur in isolation, but are combined into a complex, which greatly increases their pathogenetic significance. In recent years, the term «metabolic syndrome» (MS) has been used to characterize this symptom complex, but there is still no consensus regarding its pathogenetic basis. It has been established that joint damages, which have recently become widespread, is accompanied by the activation of systemic inflammation of various degrees, that may underlie the development of insulin resistance and MS in this category of patients, which significantly increases the risk of developing cardiac pathology. Recently, the attention of scientists has been

© В. М. Коваленко, Т. В. Талаєва, 2024

увагу вчених привертає проблема частого поєднання МС та раннього розвитку атеросклерозу судин з хронічним запальним ураженням опорно-рухового апарату, таким як остеоартроз (ОА).
Мета: в умовах експерименту на моделі компонентів МС, відтвореного тривалим ліпідним навантаженням, і у хворих з МС у поєднанні з ОА визначити роль системного запалення та характер порушень, що лежать в основі його розвитку та атерогенної дії.
Матеріали та методи. Експериментальну частину дослідження проведено в хронічному експерименті на 30 дорослих кролях породи шиншила обох статей з середньою масою тіла 2,5 кг, які протягом 8 тижнів знаходились на дієті, збагаченій ліпідами. У клінічній частині дослідження обстежено 109 хворих з МС у поєднанні з ОА. Групи контролю склали: перша – 16 осіб з МС без ознак ОА; друга – 14 осіб з ОА без встановленого МС. Групою зіставлення були 21 відносно здорові особи, порівнянні за віком. Лабораторне обстеження полягало у визначенні показників системного запалення (вміст С-реактивного протеїну, активність моноцитів крові). Досліджували активність вільнорадикальних процесів у крові та ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ). Паралельно визначали характер змін обміну ліпідів і ліпопротеїнів (ЛП), вираженість модифікації ЛП крові шляхом біотестування зі застосуванням мишачих макрофагів. Для визначення чутливості до інсуліну використовували підшкірний інсуліновий тест. Визначали рівень глюкози в крові натще та глікованого гемоглобіну (HbA1c), показники активності імунного процесу – вміст у плазмі циркулюючих імунних комплексів, концентрацію в них холестерину (ХС) та тригліцеридів (ТГ). Для оцінки функції ендотелію проводили пробу з реактивною гіперемією. При оцінці екстракраніального відділу зовнішньої сонної артерії вимірювали діаметр судини, товщину інтима-медіа, показники Vps і Ved. Визначали кісточково-плечовий індекс.
Результати. Перебування кролів на високоліпідній дієті супроводжувалось поступовим розвитком комплексу біохімічних порушень, які відповідали критеріям МС. Через 8 тижнів спостерігалось зростання концентрації С-реактивного протеїну та малонового діальдегіду в моноцитах крові у 18 і 5 разів відповідно ($p < 0{,}001$). Рівень малонового діальдегіду в плазмі крові в кінці експерименту перевищував початковий рівень у 7,4 разу, активність АПФ зросла на 150 % ($p < 0{,}001$). Паралельно відмічено розвиток метаболічних розладів: вміст глюкози в кінці 8-го тижня зріс на 90 %, ТГ – у 3,4 разу, ХС – на 137 % ($p < 0{,}001$). У досліджуваних хворих в групі поєднання МС та ОА відмічалось помірне підвищення вмісту загального ХС, на 95 % підвищення вмісту ТГ і ХС ЛПДНЩ ($p < 0{,}001$). Атерогенний характер дисліпідемії підтверджено високим вмістом апо В, який в основній групі був збільшений на 29 % ($p < 0{,}01$) та зменшенням вмісту апо А-І на 40 % ($p < 0{,}01$). Крім того, в основній групі встановлено вірогідно вищі рівні модифікованих ЛПНЩ та ЛПДНЩ. У обстежених хворих встановлено порушення структурно-функціонального складу периферичних артерій, вираженість яких була найбільшою в групі поєднання МС та ОА, про що свідчить наявність функціонального та структурного ремоделювання артеріальних судин.
Висновки. Встановлено, що перебування кролів на високоліпідній дієті супроводжувалось активацією системного запалення в поєднанні з розвитком гіперглікемії, дисліпідемії, характерних для МС, зі зростанням модифікації ЛП та набуттям ними імуногенних властивостей. Хворі з МС у поєднанні з ОА характеризувалися як більш вираженою інтенсивністю системного запалення й оксидативного стресу, так і більш значущими порушеннями обміну ліпідів і глюкози порівняно з особами з ізольованими МС та ОА. Як результат вищезазначених змін, в обстежених хворих встановлено функціональне та структурне ремоделювання артеріальних судин, вираженість якого була найбільшою в групі поєднання МС та ОА.

drawn to the problem of the frequent combination of MS and the early development of vascular atherosclerosis with chronic inflammatory damage to the musculoskeletal system, such as osteoarthritis (OA).
The aim: to determine the role of systemic inflammation and the nature of the disorders underlying its development and atherogenic effect in an experimental setting on a model of MS components reproduced by a long-term lipid load, and in patients with MS in combination with OA.
Materials and methods. The experimental part of the study was carried out in a chronic experiment on 30 adult chinchilla rabbits of both sexes with an average weight of 2.5 kg, which were fed a lipid-enriched diet for 8 weeks. In the clinical part of the study, 109 patients with MS combined with OA were examined. The control groups consisted of: 16 people – group 1 with MS without signs of OA; 14 people with OA without established MS – group 2. The comparison group consisted of 21 relatively healthy individuals comparable in age. The laboratory examination consisted in determining the indicators of systemic inflammation (the content of C-reactive protein, the activity of blood monocytes). The activity of free radical processes and angiotensin-converting enzyme (ACE) in the blood were studied. In parallel, the nature of changes in lipid and lipoprotein metabolism and the severity of blood lipid modification were determined by biotesting with using murine macrophages. A subcutaneous insulin test was used to determine insulin sensitivity. The level of fasting blood glucose, glycated hemoglobin and indicators of the immune process activity – the content of circulating immune complexes in the plasma, the concentration of cholesterol and triglycerides (TG) in them were determined. To assess endothelial function, a reactive hyperemia test was performed. When evaluating the extracranial part of the external carotid artery, the vessel diameter, intima-media thickness, Vps and Ved values were measured. The humeral index was determined.
Results. The stay of rabbits on a high-lipid diet was accompanied by the gradual development of a complex of biochemical disorders that met the criteria of MS. After 8 weeks there was an 18- and 5-fold increase in the concentration of C-reactive protein and malondialdehyde (MDA) in monocytes, respectively ($p < 0.001$). The level of MDA in blood plasma at the end of the experiment exceeded the initial level by 7.4 times, the activity of ACE increased by 150% ($p < 0.001$). In parallel, the development of metabolic disorders was noted: glucose content at the end of the 8th week increased by 90%, TG – by 3.4 times, cholesterol – by 137% ($p < 0.001$). In the studied patients in the group of combination of MS and OA, the lipid metabolism was characterized by a moderate increase in the content of total cholesterol, a 95% increase in the content of TG and cholesterol in very low density lipoprotein (VLDL) ($p < 0.001$). The atherogenic character of dyslipidemia was confirmed by the high content of apo B, which in the main group was increased by 29% ($p < 0.01$) and by the decrease in the content of apo A-I by 40% ($p < 0.01$). In addition, significantly higher levels of modified low density lipoprotein (LDL) and VLDL were found in the main group. In the examined patients, a violation of the structural and functional composition of the peripheral arteries was found, the severity of which was the greatest in the group of combination of MS and OA, which is evidenced by the presence of functional and structural remodeling of arterial vessels.
Conclusions. It was established that the stay of rabbits on a high-lipid diet was accompanied by the activation of systemic inflammation in combination with the development of permanent hyperglycemia, dyslipidemia, characteristic of MS, with an increase in the modification of lipoproteins and their acquisition of immunogenic properties. Patients with MS in combination with OA were characterized by a more pronounced intensity of systemic inflammation and oxidative stress, as well as more significant disturbances in lipid and glucose metabolism when compared with individuals with isolated MS and OA. As a result of the above-mentioned changes, functional and

Ключові слова: інсулінорезистентність, метаболічний синдром, системне запалення, остеоартроз, моноцити, ліпіди.

Для цитування: Коваленко ВМ, Талаєва ТВ. Клініко-експериментальне обґрунтування патогенетичних механізмів розвитку компонентів метаболічного синдрому. Журнал Національної академії медичних наук України. 2024;30(1); 73-83. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-6.

Стаття надійшла до редакції 06.04.2023
Направлена на рецензування 15.04.2023
Прийнята до публікації 13.05.2024

structural remodeling of arterial vessels was established in the examined patients, the severity of which was greatest in the group of combination of MS and OA.

Keywords: insulin resistance, metabolic syndrome, systemic inflammation, osteoarthritis, monocytes, lipids.

For citation: *Kovalenko VM, Talaieva TV. Clinical and experimental justification of pathogenetic mechanisms for development of metabolic syndrome components. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2024;30(1):73-83. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-6.*

The article was received 06.04.2023
For review, 15.04.2023
Accepted for publication 13.05.2024

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Коваленко Володимир Миколайович – доктор медичних наук, професор, академік НАМН України, в. о. генерального директора Державної установи «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України"», *ORCID: 0000-0003-3802-9207*

Талаєва Тетяна Володимирівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка відділу клінічної фізіології та генетики Державної установи «Національний науковий центр "Інститут кардіології, клінічної
та регенеративної медицини імені академіка М. Д. Стражеска Національної академії медичних наук України"», *ORCID: 0000-0002-9598-5281*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Volodymyr M. Kovalenko – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Academician of the NAMS of Ukraine, Acting General Director of the State Institution «NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"», *ORCID: 0000-0003-3802-9207*

Tetiana V. Talaieva – Dr. Sci. (Medicine), Prof., Head of the Department of Clinical Physiology and Genetics of the State Institution «NSC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology, Clinical and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"», *ORCID: 0000-0002-9598-5281*

Tetiana V. Talaieva
ORCID: 0000-0002-9598-5281
talaieva.t@gmail.com

ВСТУП

Попри значний прогрес у діагностиці та лікуванні хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС), включаючи інвазивні методи, кардіальна патологія залишається провідною в структурі смертності населення України та в світі [1]. Щобільше спостерігається тенденція до зростання її поширеності та розвитку в ранньому віці.

Значною мірою це пов'язано з тим, що профілактика атеросклерозу та ІХС починається на пізній стадії та вже за наявних виражених клінічних симптомів. За таких умов усі заходи, які спрямовані на запобігання прогресуванню ІХС та запобігання розвитку її гострих форм, виявляються недостатньо ефективними. У той самий час рання діагностика та своєчасне втручання на доклінічному етапі, коли порушення ще мають функціональний і оборотний характер, можуть блокувати основні ланки патогенезу атеросклерозу та попередити подальший його розвиток і прогресування тяжкості клінічного перебігу. У зв'язку з цим оптимальною є тактика початку терапевтичного впливу на стадії виявлення факторів ризику.

Сьогодні визначено близько 250 факторів ризику атеросклерозу, до переліку найвагоміших з яких відносять порушення ліпідного спектра крові, артеріальну гіпертензію (АГ), системне запалення, цукровий діабет, куріння. Як правило, вищевказані фактори не виникають ізольовано, а поєднуються в комплекс, що багаторазово збільшує їхню патогенетичну значущість.

Комплексний характер патогенезу атеросклерозу вперше був описаний у 1923 році на основі частого поєднання АГ, гіперглікемії та гіперурикемії. У 1988 році G. Reaven систематизував цю концепцію в поняття «синдром Х», і висунув припущення, що в його основі лежить інсулінорезистентність (ІР) і компенсаторна гіперінсулінемія. В останні роки для характеристики цього симптомокомплексу використовують термін «метаболічний синдром» (МС),

проте й дотепер нема єдності щодо його патогенетичної основи [2]. Частина фахівців вважає МС простим об'єднанням факторів ризику й відкидає їхню патогенетичну поєднаність, і на цій основі запропоновано симптоматичний підхід до терапії синдрому з корекцією кожного з його компонентів. Негативною стороною цього принципу є те, що вплив тільки на один з компонентів МС без урахування впливу на інші може бути не тільки недостатньо ефективним, але й здійснювати негативний ефект. Проте більшість дослідників схиляється до думки, що компоненти МС є ланками єдиного процесу, в основі якого лежить зниження чутливості тканин до інсуліну.

Результати більшості епідеміологічних досліджень свідчать, що поширеність МС серед дорослого населення високорозвинених країн у середньому становить 20–25 %, проте ці дані значно різняться залежно від віку, статі, расових та етнічних чинників, адже відомо, що частка осіб з ознаками МС зростає з віком і досягає в середньому 40 % серед осіб старше 60 років [3–5]. Проблема виявлення, профілактики та лікування МС серед широких верств населення набула сьогодні надзвичайно високої актуальності, наукової та практичної значущості. Це зумовлює необхідність більш удосконаленої діагностики МС, поглибленого визначення його етіологічних чинників, питань патогенезу та можливостей запобігати виникненню ускладнень у вигляді маніфестованих форм ІХС та цукрового діабету ІІ типу [6].

Дослідженнями останнього часу встановлено, що провідною причиною розвитку ІР є розвиток системного запалення з накопиченням у крові медіаторів запалення, у першу чергу – інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлин-α (ФНП-α) [7–9]. Прямий пригнічуючий ефект на інсуліновий сигнал у клітину має білок гострої фази – С-реактивний протеїн (СРП), а також ФНП-α та ІЛ-6, які активують ліполіз зі зростанням циркулюючого та внутрішньоклітинного рівня вільних жирних кислот (ВЖК), яким властива цитотоксична дія з наступним розвитком ІР. У тканинах печінки медіатори запалення пригнічують експресію GLUT-4 – переносника глюкози на мембрані інсулінозалежних клітин і призводять до ІР гепатоцитів і розвитку компенсаторної гіперінсулінемії [10]. Своєю чергою підвищений рівень інсуліну активує вивільнення ендотеліоцитами ендотеліну-1, що призводить до вазоконстрикції та зростання артеріального тиску. Підвищений рівень циркулюючих прозапальних цитокінів, окрім впливу на розвиток ІР та АГ, має безпосередній вплив на формування атерогенного профілю ліпідів крові [11]. Під їхньою дією в печінці активується ліпогенез і пригнічується окиснення ВЖК, що посилює продукцію білка апо В і секрецію ЛПДНЩ. Поряд з цим, медіатори запалення пригнічують активність ліпопротеїнової ліпази, затримують катаболізм хіломікронів і ЛПДНЩ, що й призводить до розвитку гіпертригліцеридемії. В умовах підвищеної активності системного запального процесу відбувається заміщення ефірів холестерину (ХС) в ЛПВЩ на тригліцериди (ТГ), що пригнічує їхні антиатерогенні властивості. Під дією прозапальних цитокінів та активних форм кисню в крові підвищується концентрація високоатерогенних дрібних щільних ЛППНЩ [12]. Вищеописані метаболічні порушення створюють умови для атеросклеротичного ураження стінки артеріальних судин.

Останнім часом увагу вчених привертає проблема частого поєднання МС та раннього розвитку атеросклерозу судин з хронічним запальним ураженням опорно-рухового апарату, таким як остеоартроз (ОА) [13, 14]. Так, автори зазначають, що наявність ознак МС зустрічається вдвічі частіше в пацієнтів з ОА, ніж у загальній популяції [14]. В іншому дослідженні за участю 7714 хворих на ОА було встановлено зв'язок між наявністю ОА і частотою МС, що була більш вираженою в осіб молодого віку. МС спостерігався в 59 % випадків хворих на ОА, тоді як в категорії досліджуваних без ОА його поширеність становила 23 %. Крім того, досліджувані хворі незалежно від статі та раси характеризувались на 37 % більшою частотою АГ, на 25 % більшою частотою гіперглікемії, вищим рівнем ТГ і зниженим рівнем ЛПВЩ порівняно з особами без ознак ОА [15].

Встановлено, що ураження суглобів, які набули останнім часом широкої розповсюдженості, супроводжуються активацією системного запалення різної градації, що може лежати в основі розвитку в цієї категорії хворих ІР та МС, що значно підвищує ризик розвитку кардіальної патології. Так, у дослідженні, проведеному із залученням 70 пацієнтів з ОА порівняно з 81 особами контрольної групи був встановлений кореляційний зв'язок між кількістю метаболічних порушень, тяжкістю гіпертонічної хвороби та вираженістю симптомів ОА. Наявність гіпертонічної хвороби та зниження вмісту ХС ЛПВЩ розглядались як позитивні фактори ризику посилення симптомів ОА [16].

Метою дослідження було в умовах експерименту на моделі компонентів МС, відтвореного тривалим ліпідним навантаженням, та у хворих з МС у поєднанні з ОА визначити роль системного запалення та характер порушень, що лежать в основі його розвитку та атерогенної дії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під час дослідження дотримувалися принципів біоетики: 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, належної клінічної практики (Good Clinical Practice, GCP) від 1996 року, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта

дослідження», прийнятої в червні 1964 року та переглянутої в 1975–2008 роках, 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» від 13.02.2006 № 66 і змінами за 2006–2008 роки. Усі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні. Експериментальна частина дослідження проводилась відповідно до етичних принципів у сфері біоетики, викладених у «Європейській конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.).

Експериментальну частину дослідження проведено у хронічному експерименті на 30 дорослих кролях породи шиншила обох статей з середньою масою тіла 2,5 кг, які знаходились протягом 8 тижнів на дієті, збагаченій ліпідами. Для цього до стандартної дієти додавали сухі молочні вершки, що містять 80 % насичених жирних кислот, з розрахунку 0,75 г/кг маси. Забір крові здійснювали у вихідному стані через 2, 4, 6 і 8 тижнів після початку експерименту.

У клінічній частині дослідження обстежено 109 хворих з МС у поєднанні з ОА: 49 чоловіків – середній вік (46,4 ± 2,0) років, і 60 жінок – середній вік (46,5 ± 2,1) років. Усі пацієнти власноруч підписали інформовану згоду. МС був установлений відповідно до консенсусу з діагностики МС 2009 року для європейської популяції при наявності трьох із п'яти компонентів. У всіх хворих було діагностовано ОА одного або обох колінних суглобів (згідно з клінічними критеріями для гонартрозу Американського Коледжу Ревматології) з клінічно-маніфестованим (за вираженістю больового синдрому та порушення функції колінних суглобів за анкетою Візуальної аналогової шкали та всіх шкал індексу WOMAC) легким перебігом (за результатами оцінки альгофункціонального індексу M. Lequensne). Середня тривалість захворювання на ОА становила (12,7 ± 1,1) міс. Групи контролю склали: перша – 16 осіб з МС без ознак ОА; друга – 14 осіб з ОА без встановленого МС. Групою зіставлення були 21 відносно здорові особи – 13 чоловіків і 8 жінок, порівнянні за віком. У дослідження не включали хворих з ІХС, цукровим діабетом, АГ II і III ступеня.

Лабораторне обстеження полягало у визначенні показників системного запалення (вміст СРП, активність моноцитів крові (МЦ) за концентрацією в них малонового діальдегіду (МДА) – кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів. З метою отримання суспензії МЦ використовували метод H. Recalde. Відносно чисті (90 % чистоти) суспензії МЦ отримували шляхом флотації в градієнті щільності (1,077–1,078) «фікол–верографін» (Serva, USA)». Досліджували активність вільнорадикальних процесів у крові за вмістом МДА та активністю каталази крові. Визначали активність ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) за допомогою FAPGG (Sigma, USA) на спектрофотометрі. Паралельно визначали характер змін обміну ліпідів і ліпопротеїнів (ЛП) за вмістом у крові ВЖК, загального ХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ХС ЛПВЩ на біохімічному аналізаторі «BTS-330» (Іспанія). Розрахунковим методом визначався коефіцієнт атерогенності (КА) за загальноприйнятою формулою: КА = (ХС ЛПНП + ХС ЛПДНЩ) / ХС ЛПВЩ. Вираженість модифікації ЛП крові та її проатерогенний характер визначали шляхом біотестування із застосуванням макрофагів мишей (ММ). За рівнем у них ХС після інкубації з плазмою судили про інтенсивність модифікації ЛПНЩ, за рівнем ТГ – ЛПДНЩ. Для визначення чутливості до інсуліну використовували підшкірний інсуліновий тест: за вмістом глюкози в крові через 30 хв після введення інсуліну (0,2 МО на 1 кг маси) оцінювали системну чутливість до інсуліну, за вмістом ВЖК – чутливість адипоцитів. Визначали рівень глюкози в крові натще та глікованого гемоглобіну (HbA1c). Визначали також показники активності імунного процесу – вміст у плазмі циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), концентрацію в ЦІК ХС та ТГ як показник аутоімунного характеру запалення.

Обстеження периферичних артерій проводили на апараті Imagic-5000 (Kontron Medical, Франція), датчиком 7 МГц у триплексному режимі (В-режим, кольорове доплерівське картування потоку). Для оцінки функції ендотелію проводили пробу з реактивною гіперемією та визначали ендотелійзалежну вазодилатацію (ЕЗВД), розраховували коефіцієнт чутливості до напруження зсуву (К), вимірювали приріст пікової систолічної швидкості (Vps) та кінцевої діастолічної швидкості кровотоку (Ved). При оцінці екстракраніального відділу ЗСА вимірювали діаметр судини, товщину інтим-медія (ТКІМ), показники Vps і Ved. Визначали кісточково-плечовий індекс.

Отримані дані обробляли за допомогою методів варіаційної статистики з використанням програми SPSS 10.0. Для кількісних змінних висновки про наявність неоднорідності зроблені на основі порівняння за допомогою критерію Стьюдента для нормально розподілених даних або критерію Манна-Уітні, якщо дані хоча б в одній групі не підлягали нормальному розподілу. Кількісні показники наведені у вигляді середньої величини (M) з відповідною помилкою середнього (m).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Експериментальні дослідження

Перебування кролів на високоліпідній дієті супроводжувалось поступовим розвитком комплексу біохімічних порушень, які відповідали критеріям МС, і патогенетичною основою цих змін був розвиток системного запалення. Вміст у крові СРП – маркера гострої фази запалення та

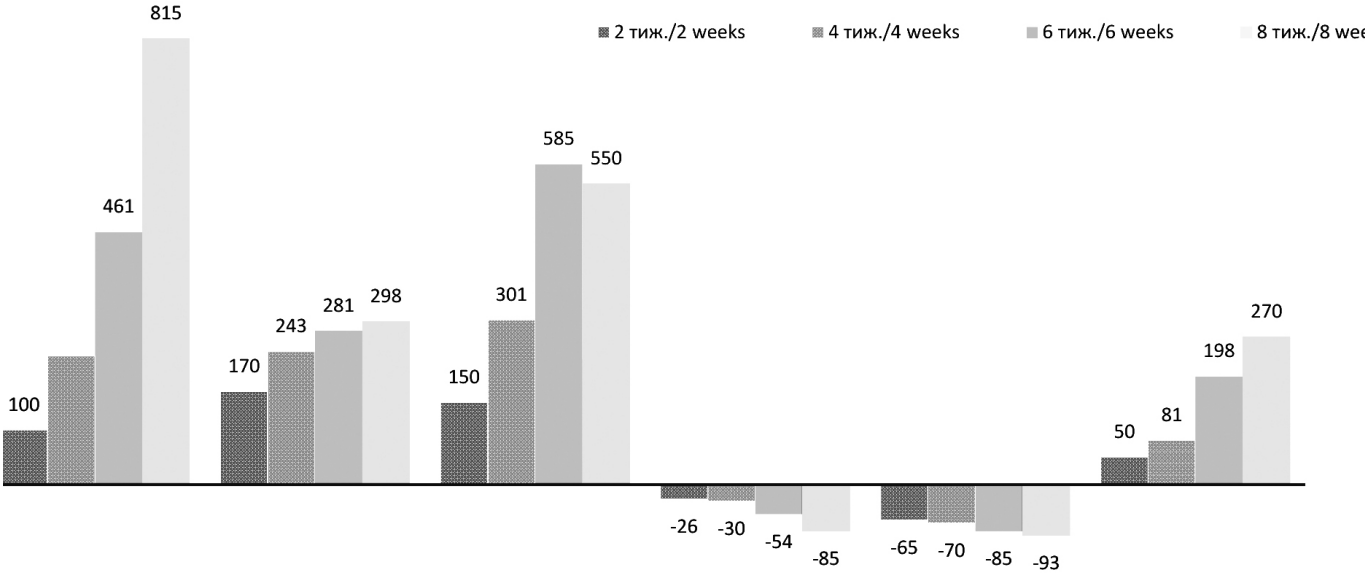

Рисунок / Figure. Зміни показників системного запалення, активності МЦ, вільнорадикального окиснення та чутливості до інсуліну (у відсотках до вихідного значення) у піддослідних тварин, які знаходились протягом 8 тижнів на дієті, збагаченій ліпідами / Changes in indicators of systemic inflammation, MC activity, free radical oxydation and insulin sensitivity (as a percentage of the initial value) in experimental animals that were on a lipid-enriched diet for 8 weeks

одного з найважливіших білків гострої фази – зросло в кінці 20-го тижня експерименту практично в 2 рази (від (1,75 ± 0,11) до (3,58 ± 0,36) мг/л, $p < 0,001$). Інтенсивність запалення прогресивно зростала в динаміці спостереження, і через 8 тижнів вміст СРП був збільшений більш ніж у 18 разів порівняно з вихідним значенням ($p < 0,001$). Значно зросла активність МЦ крові, її показник – внутрішньоклітинний вміст МДА – був збільшений через 2 тижні майже в 4 рази (від (0,98 ± 0,06) до (3,63 ± 0,19) мкмоль/мг білка, $p < 0,001$), прогресивно зростав у ході дослідження й через 8 тижнів перевищував вихідне значення в 5 разів ($p < 0,001$) (рисунок).

Паралельно відмічалась виражена активація вільнорадикального окиснення і вміст у плазмі крові МДА – його кінцевого продукту – був збільшений через 2 тижні у 2,5 разу (від (0,45 ± 0,03) до (1,58 ± 0,06) ммоль/л, $p < 0,001$), у кінці 8-го тижня – у 6,5 разу ($p < 0,001$). Одним з найважливіших факторів, що визначає як розвиток запалення, так і зростання інтенсивності вільнорадикального окиснення, було зростання активності АПФ. Її активність перевищувала контрольне значення на 16 % через 2 тижні ($p < 0,05$), на 62, 95 і 250 % через 4, 6 і 8 тижнів відповідно ($p < 0,001$). Наслідком цього було поступове зниження активності каталази – одного з найважливіших антиоксидантних ферментів плазми, відповідно на 20 % ($p < 0,05$), 34, 48 і 50 % ($p < 0,01$).

Розвиток і прогресування системного запалення супроводжувались розвитком ІР та характерних для неї метаболічних порушень. Результати підшкірного інсулінового тесту свідчили про зниження системної чутливості до інсуліну на 26 % через 2 тижні ($p < 0,05$), на 54 % через 6 тижнів ($p < 0,01$), на 85 % – через 8 тижнів ($p < 0,001$). Про розвиток ІР адипоцитів свідчило підвищення концентрації ВЖК у крові більш ніж у 3 рази (від (0,11 ± 0,01) до (0,37 ± 0,02) ммоль/л, $p < 0,001$) через 2 тижні проведення експерименту та в 5 разів на останньому етапі дослідження ($p < 0,001$). У результаті розвитку ІР відбувалось закономірне зростання вмісту в плазмі HbA1c на 50 % (від (2,83 ± 0,18) до (4,28 ± 0,22) мкмоль фруктози/1 г Hb, $p < 0,01$) через 2 тижні, у 3,7 разу – через 8 тижнів ($p < 0,001$), а також глюкози: на 16,5 % через 2 тижні та на 88 % (від (7,34 ± 0,56) до (13,8 ± 1,1) ммоль/л, $p < 0,001$) – через 8 тижнів.

Ці зміни поєднувались з розвитком проатерогенної дисліпідемії, найважливішим показником якої була гіпертригліцеридемія в результаті зростання вмісту в крові ЛПДНЩ. Рівень ТГ у плазмі крові підвищився на першому етапі дослідження практично в 2 рази (від (0,74 ± 0,05) до (1,45 ± 0,08) ммоль/л, $p < 0,001$), на останньому – у 3,4 разу ($p < 0,001$); аналогічним чином збільшувався і вміст ХС ЛПДНЩ. Це поєднувалось зі значним зменшенням вмісту ХС ЛПВЩ – на 30 % (від (0,49 ± 0,03) до (0,35 ± 0,02) ммоль/л, $p < 0,01$) через 2 тижні та на 41 % – через 8 тижнів ($p < 0,001$). У результаті індекс атерогенності, який розраховували як відношення ТГ/ХС ЛПВП, зріс через 2 тижні більш ніж у 2,5 разу ($p < 0,001$), через 8 тижнів – у 5,7 разу ($p < 0,001$). Збільшувався також вміст у крові загального ХС – на 70 % (від (0,98 ± 0,06) до (1,68 ± 0,08), $p < 0,01$) на першому етапі дослідження та майже в 2,5 разу – на заключному етапі.

Окрім кількісних змін спектра ЛП крові, відмічені також якісні їхні порушення у вигляді модифікації. Це проявлялось прогресуючим зростанням вмісту в крові проатерогенних мЛППНЩ на 120 % через 2 тижні ($p < 0,001$), та більш ніж на 450 % – через 8 тижнів ($p < 0,001$). Вміст мЛПДНЩ зріс на цих етапах відповідно в 2,0 та в 3,7 разу ($p < 0,001$). Модифіковані ЛП набували також антигенних властивостей і викликали розвиток імунної реакції, у результаті чого вміст у плазмі крові ЦІК зріс у 2,5 разу через 2 тижні, і більше ніж у 12 разів – у кінці дослідження ($p < 0,001$). Значно збільшився також вміст ХС в ЦІК (у 2,0 та у 4,5 разу, $p < 0,001$), а також ТГ (у 2,0 та 5,6 разу, $p < 0,001$) через 2 та 8 тижнів відповідно. Ці дані свідчать про включення мЛППНЩ та мЛПДНЩ до складу ЦІК як аутоантигенів.

Результати парного кореляційного аналізу свідчили про наявність прямого зв'язку між системним запаленням і найважливішими проявами МС. Так, встановлена сильна пряма залежність між вмістом у плазмі крові СРП, кількістю мЛППНЩ та мЛПДНЩ, вмістом ТГ у ЦІК з коефіцієнтом кореляції, що перевищує 0,8. Прямий сильний кореляційний зв'язок встановлено також між рівнем СРП та активністю МЦ ($r = 0,86$), вмістом у крові HbA1c ($r = 0,73$), глюкози ($r = 0,6$), ВЖК ($r = 0,43$), а також індексом атерогенності ($r = 0,52$).

Таким чином, отримані дані свідчать про розвиток у кролів системного запалення високої градації та комплексу метаболічних змін, що є компонентами МС і зумовлюють його проатерогенну дію. Результати також вказують на провідну роль запалення в розвитку вищевказаних змін.

Клінічні дослідження

Хворі основної та обох контрольних груп характеризувались активним системним запальним процесом з найбільшою вираженістю в основній групі порівняно з практично здоровими особами ($p < 0,05$) (табл. 1).

Так, концентрація СРП в крові у хворих з МС у поєднанні з ОА перевищувала цей показник у групі з МС на 77 % ($p < 0,05$), у групі ОА на 31 % ($p < 0,05$) та в середньому в 5 разів порівняно з середнім показником у практично здорових осіб ($p < 0,001$). Разом з тим, у досліджуваних хворих було виявлено підвищену активність МЦ крові. Так, вміст МДА в МЦ у хворих з МС та ОА був на 56 % і 29 % більше, ніж у групах з МС та ОА відповідно. Ці зміни в усіх групах хворих поєднувались з високою інтенсивністю оксидативного стресу. Концентрація МДА у плазмі крові хворих з МС та ОА перевищувала нормальний рівень у 3,5 разу, на 26 % – у групі з МС та вірогідно не відрізнялась від значення в групі з ОА. На тлі підвищеної активності вільнорадикальних реакцій у досліджених хворих встановлено в середньому на 30 % нижчу від нормального значення активність каталази крові, що характеризувало пригнічення механізмів антиоксидантного захисту. У групі з МС та ОА відмічалось підвищення активності АПФ: у 2,8 разу порівняно з нормою, на 50 % – порівняно з групою з МС і на 18 % – з групою з ОА ($p < 0,05$).

Середній рівень глюкози в крові натще був вірогідно підвищеним у хворих групи ОА на 29 % ($p < 0,05$), на 39 % – в групі МС ($p < 0,05$) та особливо виразно – більш ніж на 50 % у групі поєднання МС та ОА ($p < 0,001$).

ТАБЛИЦЯ 1 / TABLE 1

ПОКАЗНИКИ АКТИВНОСТІ ЗАПАЛЕННЯ В ОСНОВНІЙ І КОНТРОЛЬНИХ ГРУПАХ / INDICATORS OF INFLAMMATION ACTIVITY IN THE MAIN AND CONTROL GROUPS

Показник / Indicator	Практично здорові / Practically healthy n = 21	МС та ОА (основна група) / MS and OA (main group) n = 109	МС / MS n = 16	ОА / OA n = 14
СРП, мг/дл / CRP, mg/dl	1,25 ± 0,10	6,53 ± 0,31	3,70 ± 0,24*	5,01 ± 0,43*
МДА МЦ, мкмоль/мг білка / MDA of MC, μmol/mg of protein	1,21 ± 0,09	3,59 ± 0,11	2,31 ± 0,09*	2,78 ± 0,08
МДА плазми, мкмоль/л / MDA in plasma, μmol/l	0,89 ± 0,05	3,13 ± 0,17	2,49 ± 0,09*	2,97 ± 0,08
АПФ, мккат/л / ACE, μkat/l	16,12 ± 2,77	45,40 ± 2,56	30,18 ± 1,97*	38,61 ± 2,18*
Акт. каталази, мккат/л / Activity of blood catalase, μkat/l	10,11 ± 0,38	6,99 ± 0,17	8,47 ± 0,28***	7,74 ± 0,21**

Примітка / Note: *Усі показники в досліджуваних групах вірогідно відрізнялись від таких у групі практично здорових осіб ($p < 0,01$). Різниця показників вірогідна порівняно з основною групою: $^{*}p < 0,05$, $^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$ / All indicators in the studied groups were significantly different from those in the group of practically healthy individuals ($p < 0.01$). The difference in indicators is significant compared to the main group: $^{*}p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$, $^{***}p < 0.001$.*

Перманентний характер порушень гомеостазу глюкози підтверджувався підвищеним більш як на 40 % вмістом у крові HbA1c у групах поєднання МС та ОА та ізольованого МС ($p < 0,001$). У групі ОА рівень HbA1c був підвищеним меншою мірою та вірогідно не відрізнявся від нормального значення.

Поряд з описаними змінами хворі основної та обох контрольних груп характеризувались порушеннями ліпідного обміну з розвитком дисліпідемії (табл. 2).

Рівень ТГ у крові був на 95 % вище значення в практично здорових осіб у групі МС та ОА, на 53 % – у групі МС і на 43 % – у групі ОА ($p < 0,001$). Аналогічні зміни відмічались щодо вмісту ЛПДНЩ за вираженістю та вірогідністю. Характерним для досліджених хворих було помірне підвищення рівня загального ХС на 19 % у групі МС та ОА, на 15 % – у групі МС і на 12 % – у групі ОА ($p < 0,05$). Рівень ХС ЛПНЩ був на 33 % вище, ніж у практично здорових осіб в групі МС та ОА, на 29 % – у групі МС та на 17 % – у групі ОА ($p < 0,05$). У всіх досліджених хворих спостерігався знижений вміст ХС ЛПВЩ у крові, у групі МС та ОА він був на 31 % меншим, ніж у практично здорових осіб, у пацієнтів з МС – на 29 % меншим, з ОА – на 18 % ($p < 0,01$). Проатерогенний характер дисліпідемії у хворих підтверджувався більш високим вмістом білка апо В, який у групі МС був збільшений на 21 % ($p < 0,001$), у групі ОА – на 18 % ($p < 0,05$) і досягав максимального значення в основній групі МС та ОА з перевищенням середнього показника в здорових осіб на 29 % ($p < 0,001$). Водночас у хворих у контрольних та, особливо, в основній групах спостерігалось пригнічення антиатерогенних механізмів, що проявлялось на 40 % зниженим вмістом апо А-І у групі поєднання МС та ОА ($p < 0,001$), а також на 29 % і 24 % нижчими його рівнями в групі МС і групі ОА відповідно ($p <0,05$).

Крім того, в основній групі встановлено вірогідно вищі рівні в крові модифікованих ЛПНЩ та ЛПДНЩ, які значно перевищували відповідні показники в обох контрольних групах (табл. 3).

Найвища концентрація модифікованих ЛПНЩ спостерігалась у хворих з поєднанням МС та ОА. Так, вміст ХС в ММ після інкубації з плазмою цих хворих більше ніж у 2 рази перевищував нормальний показник ($p < 0,001$). Хворі з ізольованим МС та ізольованим ОА також характеризувались високою активністю процесів модифікації ліпідів, про що судили по збільшенню вмісту ХС в ММ на 82 % і 73 % відповідно ($p < 0,001$). Ще більш значним було підвищення рівня в плазмі крові модифікованих ЛПДНЩ: вміст ТГ в ММ у хворих основної групи був вищим у 5,7 разу відносно групи здорових донорів ($p < 0,001$), на 18 % перевищував значення в групі МС ($p < 0,001$) і на 47 % був більшим порівняно з групою ОА ($p < 0,001$). Разом з цим, як в основній групі, так і в групах контролю спостерігалося значне підвищення вмісту ХС та ТГ в ЦІК, що було свідченням наявності підвищеної аутоантигенності в модифікованих ЛП. Так, вміст ХС в ЦІК у хворих з МС у поєднанні з ОА більше ніж у 5 разів перевищував

ТАБЛИЦЯ 2 / TABLE 2
ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ОБМІНУ ЛІПІДІВ І ЛІПОПРОТЕЇНІВ КРОВІ В ДОСЛІДЖУВАНИХ ХВОРИХ / COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF INDICATORS OF LIPID METABOLISM AND BLOOD LIPOPROTEINS IN THE STUDIED PATIENTS

Показник / Indicator	Практично здорові / Practically healthy n = 21	МС та ОА (основна група) / MS and OA (main group) n = 109	МС / MS n = 16	ОА / OA n = 14
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,42 ± 0,09	2,77 ± 0,20	2,18 ± 0,19*	2,03 ± 0,12*
ХС, ммоль/л / CH, mmol/l	5,00 ± 0,22	6,13 ± 0,21	5,82 ± 0,12	5,58 ± 0,14*
ЛПДНЩ, ммоль/л / VLDL, mmol/l	0,65 ± 0,02	1,26 ± 0,11	0,99 ± 0,08	0,92 ± 0,06*
ЛПНЩ, ммоль/л / LDL, mmol/l	2,99 ± 0,14	3,95 ± 0,16	3,86 ± 0,14	3,53 ± 0,15*
ЛПВЩ, ммоль/л / HDL, mmol/l	1,37 ± 0,07	0,94 ± 0,02	0,97 ± 0,03	1,12 ± 0,05*
Апо А-І, мг/л / Apo A-I, mg/l	136,20 ± 7,50	81,25 ± 3,39	97,30 ± 4,80*	103,30 ± 5,40**
Апо В, мг/л / Apo B, mg/l	98,11 ± 3,20	125,51 ± 3,30	117,11 ± 3,1*	113,20 ± 2,41*

Примітка / Note: *Усі показники в досліджуваних групах вірогідно відрізнялись від таких у групі практично здорових осіб ($p < 0,01$). Різниця показників вірогідна порівняно з основною групою: $^{*}p < 0,05$, $^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$ / All indicators in the studied groups were significantly different from those in the group of practically healthy individuals ($p < 0.01$). The difference in indicators is significant compared to the main group: $^{*}p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$, $^{***}p < 0.001$.*

показник у здорових ($p < 0,001$), на 33 % – у хворих з МС ($p < 0,05$) та на 39 % – у хворих з ОА ($p < 0,05$). Ще більшою мірою був збільшений вміст ТГ в ЦІК, який у групі МС у поєднанні з ОА перевищував нормальне значення більше ніж у 5,5 разу ($p < 0,001$), і був на 28 % і 54 % більшим, ніж у групах контролю – групи МС та групи ОА відповідно ($p < 0,05$).

За результатами проби з гіперемією в основній групі виявлено на 54 % меншу ЕЗВД плечової артерії порівняно з групою здорових осіб, тоді як в групі МС та в групі ОА вона була меншою на 37 % і 31 % відповідно ($p < 0,01$), що поєднувалось зі зниженням приросту Vps і Ved з найбільшою вираженістю в основній групі. Ці дані підтверджувались нижчим рівнем інтегрального показника – К, який у групі МС та групі ОА був знижений на 27 % і 30 % відповідно ($p < 0,05$), і на 44 % – у групі поєднання МС та ОА ($p < 0,01$). Разом з цим, хворі всіх груп характеризувались збільшеною ТКІМ, середнє значення якої в основній групі було більшим, ніж у здорових на 33 % справа та на 29 % – зліва ($p < 0,05$).

Результати кореляційного аналізу свідчили про наявність залежності між активністю системного запалення та вираженістю порушень вуглеводного, ліпідного обмінів, атерогенністю плазми крові. Виявлено взаємозв'язки між рівнем СРП в крові та HbA1c ($r = 0,67$, $p < 0,01$), рівнем ТГ крові ($r = 0,61$), вмістом апо А-І ($r = -0,55$, $p < 0,01$) та апо В ($r = 0,87$, $p < 0,05$). Про пов'язаність запалення та модифікації ЛП свідчила наявність залежності між СРП та вмістом ХС в ММ ($r = 0,73$, $p < 0,01$) і вмістом ТГ в ММ ($r = 0,71$, $p < 0,01$). Було також встановлено наявність прямого зв'язку між вмістом СРП та вираженістю ЕЗВД ($r = –0,64$, $p < 0,01$) та К ($r = –0,77$, $p < 0,05$), що дозволяє судити про значущість активності запального процесу в пригніченні механізмів регуляції тонусу плечової артерії. Дослідження останніх років свідчать про часте поєднання в клінічних умовах МС з хронічними запальними захворюваннями, особливо – з ревматологічними ураженнями опорно-рухової системи. Щобільше, результати досліджень останніх років демонструють залежність між активністю запального процесу в суглобах, кількістю компонентів МС та їхньою вираженістю, незалежно від інших факторів, зокрема підвищеної маси тіла. Крім того, хворі з таким поєднанням характеризуються більш раннім розвитком атеросклерозу та більшою частотою кардіоваскулярної патології [17]. Причиною розвитку та прогресування МС та його наслідків у пацієнтів із захворюваннями суглобів може бути хронічне підвищення активності імунозапальних процесів. Результати експериментальних і клінічних досліджень свідчать про здатність медіаторів запалення, зокрема ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6, СРП та інших спричиняти розвиток ІР з усім каскадом пов'язаних метаболічних порушень [7–9].

Утримання кролів на високоліпідній дієті вже на перших етапах дослідження призводило до вираженого зростання активності запального процесу, інтенсивності вільнорадикальних реакцій, підвищення активності

ТАБЛИЦЯ 3/ TABLE 3

ПОКАЗНИКИ ПРОАТЕРОГЕННОГО ТА ІМУНОГЕННОГО ПОТЕНЦІАЛУ ПЛАЗМИ КРОВІ У ХВОРИХ ОСНОВНОЇ ГРУПИ (МС У ПОЄДНАННІ З ОА), ГРУП КОНТРОЛЮ ТА У ПРАКТИЧНО ЗДОРОВИХ ОСІБ / INDICATORS OF THE PROATHEROGENIC AND IMMUNOGENIC POTENTIAL OF BLOOD PLASMA IN PATIENTS OF THE MAIN GROUP (MS IN COMBINATION WITH OA), CONTROL GROUPS AND PRACTICALLY HEALTHY INDIVIDUALS

Показник / Indicator	Практично здорові / Practically healthy n = 21	МС та ОА (основна група) / MS and OA (main group) n = 109	МС / MS n = 16	ОА / OA n = 14
ХС ЦІК, мг/дл / CH in CIC, mg/dl	12,80 ± 0,80	68,39 ± 2,79	51,43 ± 3,89*	49,32 ± 3,11*
ТГ ЦІК, мг/дл / TG in CIC, mg/dl	10,30 ± 0,60	57,44 ± 1,43	44,56 ± 3,03*	37,11 ± 2,45*
ХС ММ, мкг/мг білка / CH in MM, μg/mg of protein	101,10 ± 3,60	220,66 ± 7,83	184,50 ± 5,48***	175,30 ± 6,14***
ТГ ММ, мкг/мг білка / TG in MM, μg/mg of protein	38,70 ± 1,20	221,88 ± 8,10	184,20 ± 6,74***	147,60 ± 5,67***

Примітка / Note: *Усі показники в досліджуваних групах вірогідно відрізнялись від таких у групі практично здорових осіб ($p < 0,01$). Різниця показників вірогідна порівняно з основною групою: $^{*}p < 0,05$, $^{**}p < 0,01$, $^{***}p < 0,001$ / All indicators in the studied groups were significantly different from those in the group of practically healthy individuals ($p < 0.01$). The difference in indicators is significant compared to the main group: $^{*}p < 0.05$, $^{**}p < 0.01$, $^{***}p < 0.001$.*

моноцитів, активності АПФ та зниження антиоксидантного захисту. Підвищення градації системного запалення в піддослідних тварин поєднувалось з комплексом метаболічних порушень у вигляді прогресуючої гіперглікемії та дисліпідемії, в основі яких лежав розвиток вираженої ІР.

Отримані результати відповідають даним вітчизняної та закордонної літератури, де описано здатність гіперліпідемії індукувати розвиток хронічного системного запалення [18, 19]. Зростання концентрації медіаторів запалення в умовах гіперліпідемії ймовірно пов'язане з прямою активацією циркулюючих прозапальних клітин крові, а також з міграцією та активацією моноцитів у вісцеральну жирову тканину з розвитком у ній інтенсивного запалення та секрецією його медіаторів у плазму крові [13, 19–22]. Це підтверджується результатами дослідження, проведеного із залученням осіб з центральним типом ожиріння, у яких аліментарне ліпідне навантаження призводило до розвитку вираженої ліпідемії та значного зростання концентрації в крові медіаторів запалення [23]. Показано, що рівні лептину в сироватці/плазмі крові та синовіальній рідині були пов'язані з болем у суглобах, рентгенографічним прогресуванням ОА, біомаркерами кісткоутворення, об'ємом хряща, частотою ОА колінного суглоба та повним ендопротезуванням суглоба в пацієнтів з ОА [24, 25]. Крім того, суттєву роль у розвитку системного запалення та наступного виникнення ІР відіграє активація ренін-ангіотензинової системи, а саме здатність ангіотензину II підвищувати експресію ядерного фактору транскрипції-κB, стимулювати NADPH-оксидазу ендотеліоцитів і запальних клітин крові [18].

У клінічних умовах подібна ситуація може спостерігатись у хворих на хронічні захворювання з вираженим запальним компонентом, таким як остеоартроз, що за відсутності своєчасного патогенетичного лікування закономірно може призвести до прискореного атерогенезу та його клінічних проявів. Проведена оцінка лабораторних показників у досліджуваних хворих з ОА та МС свідчила про наявність підвищеної активності системного запалення та вільнорадикальних реакцій, що супроводжувалось вираженими метаболічними порушеннями у вигляді гіперглікемії та розвитку атерогенної дисліпідемії. Як і в експериментальному фрагменті роботи, ці зміни характеризувались зростанням вмісту в крові ТГ, ХС ЛПДНЩ, апо В та зниженням вмісту ХС ЛПВЩ та апо А-І. Відомо, що в умовах системного запалення та оксидативного стресу, гіпертригліцеридемії та гіперглікемії виражено зростає модифікація ЛП з набуттям ними проатерогенних властивостей у результаті високої спорідненості зі скевенджер-рецепторами макрофагів. Значущість саме модифікованих, а не нативних ЛП у розвитку та прогресуванні атеросклерозу неодноразово підтверджено результатами експериментальних і клінічних досліджень [26].

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що перебування кролів на високоліпідній дієті супроводжувалось активацією системного запалення в поєднанні з розвитком перманентної гіперглікемії, дисліпідемії, характерних для МС. Комплекс метаболічних порушень в умовах активного запалення асоціювався зі зростанням модифікації ЛП і набуттям ними імуногенних властивостей.
2. Хворі з МС у поєднанні з ОА характеризувалися як більш вираженою інтенсивністю системного запалення й оксидативного стресу, так і більш значущими порушеннями обміну ліпідів і глюкози порівняно з особами з ізольованими МС та ОА. Поєднання системного запального процесу з метаболічними порушеннями асоціювалось зі зростанням активності модифікації ЛП та їхньої імуногенності.
3. Як результат вищезазначених змін в обстежених хворих встановлено порушення структурно-функціонального складу периферичних артерій, вираженість яких була найбільшою в групі поєднання МС та ОА, про що свідчить наявність функціонального та структурного ремоделювання артеріальних судин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. *Kovalenko VM, Lutai MI, Sirenko YuM, Sychov OS.* [Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment]. Kyiv: MORION; 2021. 320 p. Ukrainian.

2. *Matfin G.* The metabolic syndrome: what's in a name? Ther Adv Endocrinol Metab. 2010;1(2):39-45. doi: 10.1177/2042018810374290.

3. *Mattsson N, Rönnemaa T, Juonala M, Viikari JS, Raitakari OT.* The prevalence of the metabolic syndrome in young adults. The Cardiovascular Risk in Young Finns Study. J Intern Med. 2007;261(2):159-69. doi: 10.1111/j.1365-2796.2006.01752.x.

4. *Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F.* Metabolic syndrome in young people. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2014;21(1):56-63. doi: 10.1097/01.med.0000436414.90240.2c.

5. *Saklayen MG.* The global epidemic of the metabolic syndrome. Curr Hypertens Rep. 2018;20(2):12. doi: 10.1007/s11906-018-0812-z.

6. *Tune JD, Goodwill AG, Sassoon DJ, Mather KJ.* Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. Transl Res. 2017;183:57-70. doi: 10.1016/j.trsl.2017.01.001.

7. *Glund S, Deshmukh A, Long YC, Moller T, Koistinen HA, Caidahl K, et al.* Interleukin-6 directly increases glucose metabolism in resting human skeletal muscle. Diabetes. 2007;56(6):1630-37. doi: 10.2337/db06-1733.

8. *Bardaweel SK, Gul M, Alzweiri M, Ishaqat A, ALSalamat HA, Bashatwah RM.* Reactive oxygen species: the dual role in physiological and pathological conditions of the human body. Eurasian J Med. 2018;50(3):193-201. doi: 10.5152/eurasianjmed.2018.17397.

9. *Shields HJ, Traa A, Van Raamsdonk JM.* Beneficial and detrimental effects of reactive oxygen species on lifespan: A comprehensive review of comparative and experimental studies. Front Cell Dev Biol. 2021;9:628157. doi: 10.3389/fcell.2021.628157.

10. *Holt V, Morén B, Fryklund C, Colbert RA, Stenkula KG.* Acute cytokine treatment stimulates glucose uptake and glycolysis in human keratinocytes. Cytokine. 2023 Jan;161:156057. doi: 10.1016/j.cyto.2022.156057.

11. *Shi J, Fan J, Su Q, Yang Z.* Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:703. doi: 10.3389/fendo.2019.00703.

12. *Chen Y, Yu CY, Deng WM.* The role of pro-inflammatory cytokines in lipid metabolism of metabolic diseases. Int Rev Immunol. 2019;38(6):249-66. doi: 10.1080/08830185.2019.1645138.

13. *Qizhao Tan, Ai Jiang, Weishi Li, Chunli Song, Huijie Leng.* Metabolic syndrome and osteoarthritis: Possible mechanisms and management strategies. Medicine in Novel Technology and Devices. 2021;9(2):100052.https://doi.org/10.1016/j.medntd.2020.100052.

14. *Pavelka K.* Osteoartróza jako součást metabolického syndromu? [Osteoarthritis as part of metabolic syndrome?]. Vnitr Lek. 2017 Fall;63(10):707-11. Czech. PMID: 29127754.

15. *Puenpatom RA, Victor TW.* Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. Postgrad Med. 2009;121(6):9-20. doi: 10.3810/pgm.2009.11.2073.

16. *Li H, George DM, Jaarsma RL, Mao X.* Metabolic syndrome and components exacerbate osteoarthritis symptoms of pain, depression and reduced knee function. Ann Transl Med. 2016;4(7):133. doi: 10.21037/atm.2016.03.48.

17. *Reid JL, Morton DJ, Wingard DL, Garrett MD, von Muhlen D, Slymen D.* Obesity and other cardiovascular disease risk factors and their association with osteoarthritis in Southern California American Indians, 2002-2006. Ethn Dis. 2010;20(4):416-22. PMID: 21305831.

18. *Yu R, Kim CS, Kwon BS, Kawada T.* Mesenteric adipose tissue-derived monocyte chemoattractant protein-1 plays a crucial role in adipose tissue macrophage migration and activation in obese mice. Obesity (Silver Spring). 2006;14(8):1353-62. doi: 10.1038/oby.2006.153.

19. *Dickson BM, Roelofs AJ, Rochford JJ, Wilson HM, De Bari C.* The burden of metabolic syndrome on osteoarthritic joints. Arthritis Res Ther. 2019;21(1):289. doi: 10.1186/s13075-019-2081-x.

20. *Wang X, Hunter D, Xu J, Ding C.* Metabolic triggered inflammation in osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2015;23(1):22-30. doi: 10.1016/j.joca.2014.10.002.

21. *Courties A, Sellam J, Berenbaum F.* Metabolic syndrome-associated osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017 Mar;29(2):214-22. doi: 10.1097/BOR.0000000000000373.

22. *Courties A, Berenbaum F, Sellam J.* The phenotypic approach to osteoarthritis: A look at metabolic syndrome-associated osteoarthritis. Joint Bone Spine. 2019;86(6):725-30. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005.

23. *Sellam J, Berenbaum F.* Is osteoarthritis a metabolic disease? Joint Bone Spine. 2013;80(6):568-73. doi: 10.1016/j.jbspin.2013.09.007.

24. *Gao YH, Zhao CW, Liu B, Dong N, Ding L, Li YR, Liu JG, Feng W, Qi X, Jin XH.* An update on the association between metabolic syndrome and osteoarthritis and on the potential role of leptin in osteoarthritis. Cytokine. 2020;129:155043. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155043.

25. *Strand MP, Neogi T, Niu J, Felson DT, Haugen IK.* Association Between Metabolic Syndrome and Radiographic Hand Osteoarthritis: Data From a Community-Based Longitudinal Cohort Study. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(3):469-74. doi: 10.1002/acr.23288.

26. *Hansson GK.* Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. N Engl J Med. 2005;352(16):1685-95. doi: 10.1056/NEJMra043430.

УДК 616-005.4-092:616.379-008.64:577.216.3:577.112.6
DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-7
«Журнал НАМН України» | 2024 | т. 30 | № 1 | С. 84–96

Циркулюючі мікроРНК-126, -146а і прозапальні цитокіни при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2-го типу

С. А. Серік, В. В. Рябуха, Т. М. Бондар, Т. О. Ченчик

Державна установа «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», пров. Любові Малої, 2-а, Харків 61039, Україна

Вступ. У хворих на хронічну ішемічну хворобу серця (ІХС) супутній цукровий діабет (ЦД) незалежно асоціюється з підвищенням ризику смерті та інфаркту міокарда. МікроРНК-126 і -146а залучені до патофізіології і ІХС, і ЦД 2-го типу (ЦД2). Згідно з експериментальними даними, ці мікроРНК справляють антиатеросклеротичні, протизапальні ефекти та безпосередньо контролюють сигнальні шляхи інсуліну.

Метою дослідження було вивчення особливостей експресії циркулюючих мікроРНК-126 та -146а при ІХС та її поєднанні з ЦД2 і з'ясування значущості їхніх взаємозв'язків з глюкометаболічними показниками та активністю прозапальних цитокінів [інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-18, моноцитарного хемоатрактантного протеїну-1 (МХП-1)].

Матеріали та методи. У дослідження включено 25 хворих на стабільну ІХС без ЦД, 68 хворих на ІХС з ЦД2. Групу контролю склали 18 здорових осіб. МікроРНК-126-3р і -146а-5р визначали в плазмі крові методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням малої ядерної РНК U6 як ендогенний контроль. Глюкозу крові натще визначали глюкозооксидазним методом, глікований гемоглобін (HbA1c) – фотометричним іонообмінним методом. Рівні інсуліну, ІЛ-6, ІЛ-18, МХП-1 вимірювали імуноферментним методом.

© С. А. Серік, В. В. Рябуха, Т. М. Бондар, Т. О. Ченчик, 2024

Circulating microRNAs-126, -146a and pro-inflammatory cytokines in the combination of ischemic heart disease with type 2 diabetes

Serhii A. Serik, Vladyslav V. Riabukha, Tetiana M. Bondar, Tetiana O. Chenchyk

State Institution «L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 2a Lyubovi Maloy ave., Kharkiv 61039, Ukraine

Introduction. In patients with chronic ischemic heart disease (IHD), concomitant diabetes mellitus (DM) is independently associated with the increased risk of death and myocardial infarction. MicroRNA-126 and -146a are involved in the pathophysiology of both IHD and type 2 diabetes (T2D). According to the experimental data these microRNAs have anti-atherosclerotic, anti-inflammatory effects and directly target insulin signaling pathway.

The aim of the study was to investigate the features of the expression of circulating microRNAs-126 and -146a in the combination of IHD with T2D and to clarify the significance of their relationships with glucometabolic parameters and the activity of pro-inflammatory cytokines [interleukin (IL)-6, IL-18, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1)].

Materials and methods. The study included 25 patients with stable IHD without diabetes, 68 patients with IHD and T2D, and 18 healthy control individuals. MicroRNAs-126-3p and -146a-5p were determined in blood plasma by real time polymerase chain reaction using U6 small nuclear RNA as an endogenous control. Fasting blood glucose was determined by the glucose oxidase method and glycated hemoglobin (HbA1c) by the photometric ion exchange method. Insulin, IL-6, IL-18, and MCP-1 levels were measured by the enzyme-linked immunosorbent assay.

Результати. Рівні циркулюючих мікроРНК-126 і -146а у пацієнтів з ІХС без ЦД {(109,46 [49,52; 211,11]) в. о.; (35,59 [19,10; 70,04]) в. о.}, і у хворих на ІХС з ЦД2 {(50,32 [19,54; 93,82]) в. о.; (20,22 [11,40; 40,99]) в. о.} вірогідно перевищували показники в контрольній групі {(17,95 [13,74; 35,01]) в. о., $p < 0,001$, $p < 0,001$; (5,64 [3,54; 7,63]) в. о., $p < 0,001$, $p < 0,001$}. Але у хворих на ІХС з ЦД2 рівні і мікроРНК-126, і мікроРНК-146а були вірогідно нижчими, ніж у пацієнтів без ЦД ($p < 0,001$, $p = 0,017$). ROC-аналіз виявив значущу здатність обох мікроРНК диференціювати хворих на ІХС з ЦД2 від пацієнтів з ІХС без ЦД [AUC для мікроРНК-126 склала 0,734 (95 % ДІ: 0,631–0,822, $p = 0,0001$), AUC для мікроРНК-146а дорівнювала 0,661 (95 % ДІ: 0,555–0,757, $p = 0,0127$)]. У хворих на ІХС з ЦД2 мікроРНК-126 зворотно корелювала з рівнем глюкози крові натще (R = -0,26, $p = 0,037$), а також з пограничною статистичною значущістю з HbA1c (R = -0,246, $p = 0,056$) та індексом HOMA-IR (R = 0,229, $p = 0,082$). МікроРНК-146а зворотно корелювала з глюкозою крові натще (R = -0,27, $p = 0,033$), інсуліном (R = -0,25, $p = 0,049$) та з HOMA-IR (R = -0,28, $p = 0,032$). Рівень ІЛ-6 у хворих на ІХС без ЦД {(2,84 [2,28; 3,81]) пг/мл}був вірогідно вищим, ніж в контрольній групі {(2,01 [1,83; 2,98]) пг/мл, $p = 0,039$}, а у хворих на ІХС з ЦД2 {(4,50 [2,58; 6,46]) пг/мл} відзначалось його подальше зростання в значуще більшому ступені відносно хворих без ЦД ($p = 0,012$). Збільшення рівнів ІЛ-18 порівняно з контролем {(238,35 [199,50; 274,85]) пг/мл} було вірогідним лише у хворих на ІХС з ЦД2 {(308,93 [223,40; 499,52]) пг/мл, $p = 0,038$}. Рівень МХП-1 у хворих на ІХС з ЦД2 {(347,21 [286,37; 422,52]) пг/мл} зростав відносно й контрольної групи {(253,15 [187,14; 328,43]) пг/мл, $p < 0,001$}, і хворих на ІХС без ЦД {(287,63 [215,35; 329,17]) пг/мл, $p = 0,003$}. У пацієнтів без ЦД встановлено зворотну кореляцію мікроРНК-126 з МХП-1 (R = -0,45, $p = 0,040$), у хворих на ІХС з ЦД2 типу обидві мікроРНК негативно корелювали з ІЛ-6 (мікроРНК-126: R = -0,28, $p = 0,029$; мікроРНК-146а: R = -0,36, $p = 0,004$) та ІЛ-18 [(мікроРНК-126: R = -0,21, $p = 0,097$ (пограничні статистична значущість); мікроРНК-146а: R = -0,28, $p = 0,028$)].

Висновки. Рівні циркулюючих протизапальних мікроРНК-126 і -146а у хворих на стабільну ІХС як з ЦД2, так і без ЦД зростали відносно контролю, але в різному ступені. Відзнакою поєднання ІХС з ЦД2 порівняно з пацієнтами без ЦД стало значуще зменшення обох мікроРНК, що супроводжувалось появою негативних кореляцій обох мікроРНК з глюкометаболічними показниками, зростанням активності прозапальних ІЛ-6, ІЛ-18, МХП-1 та перебудовою зворотних взаємозалежностей між мікроРНК і активністю цих запальних медіаторів.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, мікроРНК, інсулінорезистентність, інтерлейкін-6, інтерлейкін-18, моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1.

Для цитування: *Серік СА, Рябуха ВВ, Бондар ТМ, Ченчик ТО. Циркулюючі мікроРНК-126, -146а і прозапальні цитокіни при поєднанні ішемічної хвороби серця з цукровим діабетом 2-го типу. Журнал Національної академії медичних наук України. 2024;30(1);84-96. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-7.*

Results. Circulating microRNAs-126 and 146a levels in IHD patients without DM {(109,46 [49.52; 211.11]) r. u. and (35.59 [19.10; 70.04]) r. u.}, and in patients with IHD and T2D {(50,32 [19.54; 93.82]) r. u., and (20.22 [11.40; 40.99]) r. u.} were significantly higher than indices in the control group {(17.95 [13.74; 35.01]) r. u., $p < 0.001$, $p < 0.001$}. In patients with IHD and T2D both microRNA-126 and microRNA-146a levels were significantly decreased in comparison with patients without diabetes ($p < 0.001$, $p = 0,017$). ROC-analysis revealed the significant ability of both microRNAs to differentiate IHD patients with T2D from non-diabetic IHD patients {AUC for microRNA-126 was 0,734 (95 % CI: 0.631-0.822, $p = 0.0001$), AUC for microRNA-146a was 0,661 (95 % CI: 0.555-0.757, $p = 0.0127$)}. In IHD patients with T2D microRNA-126 was inversely correlated with fasting glucose (R = -0.26, p = 0.037) and with borderline statistical significance with glycosylated hemoglobin level (R = -0.246, $p = 0.056$) and HOMA-IR index (R = -0.229, $p = 0.082$). MicroRNA-146a was inversely correlated with fasting glucose (R = -0.27, $p = 0.033$), insulin (R = -0.25, $p = 0.049$) and HOMA-IR (R = -0.28, $p = 0.032$). IL-6 level in patients with IHD without DM {(2.84 [2.28; 3.81]) pg/mL} were significantly higher than in the control group {(2.01 [1.83; 2.98]) pg/mL, $p = 0.039$}, and in patients with IHD and with T2DM {(4.50 [2.58; 6.46]) pg/mL} its further growth was noted to a much greater extent in relation to patients without DM ($p = 0.012$). The increase in IL-18 levels compared to controls {(238.35 [199.50; 274.85] pg/mL} was significant only in patients with IHD and T2D {(308.93 [223.40; 499.52]) pg/mL, $p = 0.038$}. The level of MHP-1 in patients with IHD and T2D {(347.21 [286.37; 422.52]) pg/mL} increased in comparison with the control group {(253.15 [187.14; 328.43]) pg/mL, $p < 0.001$}, and in patients with IHD without DM {(287.63 [215.35; 329.17]) pg/mL, $p = 0.003$}. In patients without DM, an inverse correlation between microRNA-126 and MHP-1 (R = -0.45, $p = 0.040$) was revealed. In patients with IHD and T2D both microRNAs were negatively correlated with IL-6 (microRNA-126: R = -0.28, $p = 0.029$; microRNA-146a: R = -0.36, $p = 0.004$) and IL-18 [microRNA-126: R = -0.21, $p = 0.097$ (borderline statistical significance); microRNA-146a: R = -0.28, $p = 0.028$].

Conclusion. The circulating anti-inflammatory microRNAs-126 and 146a levels in patients with IHD both with and without T2D increased compared to the controls, but to different degrees. The sign of the combination of IHD with T2D compared to patients without T2D became a significant decrease in both microRNAs, accompanied by the appearance of negative correlations of microRNAs with glucometabolic indicators, an increase in pro-inflammatory IL-6, IL-18, MHP-1 activity, and a rearrangement of inverse associations between microRNAs and these inflammatory mediator activity.

Keywords: ischemic heart disease, type 2 diabetes, microRNA, insulin resistance, interleukin-6, interleukin-18, monocyte chemoattractant protein-1.

For citation: *Serik SA, Riabukha VV, Bondar TM, Chenchyk TO. Circulating microRNAs-126, -146a and pro-inflammatory cytokines in patients with ischemic heart disease with type 2 diabetes. Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2024;30(1):84-96. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-7.*

Стаття надійшла до редакції 08.12.2023
Направлена на рецензування 20.03.2024
Прийнята до публікації 13.05.2024

The article was received 08.12.2023
For review, 20.03.2024
Accepted for publication 13.05.2024

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Серік Сергій Андрійович – доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу ішемічної хвороби серця, метаболічних і кардіопульмональних порушень Державної установи «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0001-6257-3566*

Рябуха Владислав Валерійович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу ішемічної хвороби серця, метаболічних і кардіопульмональних порушень Державної установи «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0002-1850-1845*

Бондар Тетяна Миколаївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень Державної установи «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0002-2501-317X*

Ченчик Тетяна Олександрівна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень Державної установи «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0001-7170-5313*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Serhii A. Serik – Dr Sci. (Medicine), Senior Researcher, Head of Department of Ischemic Heart Disease, Metabolic and Cardiopulmonary Disorders of the State Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0001-6257-3566*

Vladyslav V. Riabukha – Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher of Department of Ischemic Heart Disease, Metabolic and Cardiopulmonary Disorders of the State Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0002-1850-1845*

Tetiana M. Bondar – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular-Genetic Research of the State Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0002-2501-317X*

Tetiana O. Chenchyk – Cand. Sci. (Biology), Senior Researcher of Laboratory of Immuno-Biochemical and Molecular-Genetic Research of the State Institution «L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0001-7170-5313*

Serhii A. Serik
ORCID: 0000-0001-6257-3566
serik123@ukr.net

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) є однією з глобальних надзвичайних проблем у сфері охорони здоров'я в XXI сторіччі. Згідно з останньою доповіддю Міжнародної діабетичної федерації (International Diabetes Federation, IDF), у світі в 2021 році ЦД мали 537 млн людей [1]. Передбачається, що до 2030 року кількість хворих на ЦД збільшиться до 643 млн, а до 2045 року – до 783 млн. ЦД є однією з основних причин смертності в усьому світі. За оцінювальними даними в 2021 році приблизно 6,7 млн дорослих померли внаслідок ЦД або його ускладнень, що відповідає 12,2 % усіх смертей. На ЦД 2-го типу (ЦД2) припадає близько 90 % усіх випадків ЦД, а серцево-судинні події в осіб із ЦД2 є основною причиною підвищеного ризику передчасної смерті та є дедалі більшою загрозою для здоров'я людей [2].

Захворюваність пацієнтів з ЦД2 на серцево-судинні захворювання в 2–3 рази більша, ніж осіб без ЦД. Відповідно до даних багатонаціонального, перехресного дослідження CAPTURE зважена поширеність серцево-судинних захворювань у 2019 році в 13 країнах Австралії, Азії, Європи та Латинської Америки становила 34,8 %, атеросклеротичних серцево-судинних захворювань – 31,8 %, а ішемічної хвороби серця (ІХС) – 17,7 % [3]. З іншого боку, у разі стабільної ІХС відомий ЦД2 зустрічається в 30–40 % хворих і ще в 9 % пацієнтів ЦД діагностується вперше [4–6]. У хворих на хронічну ІХС супутній ЦД асоціюється з підвищенням ризику смерті та інфаркту міокарда на 39–49 %, попри використання доказово обґрунтованої медикаментозної терапії та застосування інвазивної стратегії при переважно багатосудинних і тяжчих ураженнях коронарних артерій у пацієнтів з ЦД [5, 7]. Цукрознижувальна терапія, гіполіпідемічні препарати, протизапальні засоби показали певну ефективність у зниженні прогресування атеросклерозу, що пов'язаний з ЦД. Проте необхідні подальші дослідження механізмів тісного взаємозв'язку між ЦД і серцево-судинними захворюваннями, щоб визначити специфічні цілі профілактики та лікування [8].

В останні роки ключовими гравцями в різних фізіологічних і патологічних процесах усе більше визнаються мікроРНК, що належать до постійно зростаючого сімейства некодуючих молекул РНК [9]. Порушення їхньої експресії тісно пов'язане з патофізіологією численних захворювань, включаючи ЦД та ІХС. Доклінічні дані свідчать про атерогенний і атеропротективний вплив різних мікроРНК на кожному етапі індукованого ЦД2 атерогенезу, як найважливіших регуляторів, що зв'язують ЦД з ІХС. Хоча більшість мікроРНК знаходяться й функціонують

внутрішньоклітинно, значна їхня кількість селективно та органоспецифічно може секретуватись у позаклітинний простір різними шляхами та стабільно перебувати в біологічних рідинах, таких як кров (плазма, сироватка), сеча, слина тощо [10, 11]. Останні дані свідчать, що позаклітинні циркулюючі мікроРНК функціонують як сигнальні молекули та впливають на фенотипи клітин-реципієнтів. Циркулюючі мікроРНК можуть відображати молекулярні зміни в клітинах, з яких вони походять, тому їхні профілі відрізняються залежно від фізіологічних і патологічних станів. Стабільність циркулюючих мікроРНК у біологічних рідинах, клітинна специфічність їхньої експресії роблять мікроРНК перспективними кандидатами в діагностичні та прогностичні біомаркери при ІХС, що пов'язана з ЦД2 [9, 11]. Враховуючи визнану регуляторну роль мікроРНК на всіх етапах атерогенезу, вони можуть не тільки прокласти шлях для нових діагностичних стратегій при ЦД2 та ІХС, але й бути привабливими терапевтичними мішенями.

Одним з механізмів, що опосередковує тісний зв'язок між ЦД2 та атеросклеротичними судинними захворюваннями, є низькорівневе хронічне запалення, яке відіграє ключову роль як у патогенезі ЦД, так і у виникненні й прогресуванні атеросклерозу та сприяє серцево-судинним ускладненням [12–15]. Переконливі докази свідчать, що важливим чинником контролю аномальних запальних реакцій є мікроРНК, які регулюють експресію запальних генів на багатьох рівнях [16, 17]. Нещодавні дослідження вказують на безпосередню участь мікроРНК у регулюванні різних запальних каскадів та імунологічних процесів у контексті ЦД і атеросклерозу [18].

Серед мікроРНК, що пов'язані спільно з патофізіологією і ЦД, і атеросклерозу, та залучених до регуляції запальних процесів при прогресуванні метаболічних порушень і судинних уражень, в експериментальних і клінічних дослідженнях ЦД2, атеросклерозу та ІХС активно вивчаються мікроРНК-126 і -146а [9, 18]. Мішенями кожної з цих мікроРНК є декілька імунних генів, контролюючи які мікроРНК-126 і -146а зменшують секрецію прозапальних цитокінів і хемокінів у різних клітинах, що пов'язані із запаленням [16, 19, 20]. В експериментальних дослідженнях продемонстровані антиатеросклеротичні ефекти мікроРНК-126 і -146а, що асоційовані з їхньою протизапальною дією [21–23]. МікроРНК-126 і -146а безпосередньо залучені в регуляцію сигнальних шляхів інсуліну, через різні гени й з протилежними ефектами [24–26]. Відповідно до експериментальних даних мікроРНК-126 може сприяти інсулінорезистентності через зниження експресії IRS-1 (субстрату інсулінового рецептора 1), а мікроРНК-146а як супресор PTPN1 (протеїн-тирозин-фосфатази нерецепторного типу 1) навпаки забезпечує безперебійну передачу сигналів інсуліну. Проте припускається, що мікроРНК-126 може зменшувати резистентність до інсуліну через регулювання секреції запальних медіаторів [20]. У клінічних дослідженнях циркулюючих мікроРНК-126 і -146а в різних біологічних рідинах (плазма, сироватка, цільна кров) отримано суперечливі дані. Є повідомлення як про підвищення, так і про зменшення їхніх рівнів і при ЦД2, і при ІХС [9, 24, 27].

Отже, **метою** цього дослідження було вивчення особливостей експресії циркулюючих мікроРНК-126 і -146а при ІХС та її поєднанні з ЦД2 та з'ясування значущості їхніх взаємозв'язків з глюкометаболічними показниками та активністю прозапальних цитокінів (інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-18, МХП-1).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України від 23.09.2009 № 690. Усі включені в дослідження особи підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

У дослідження включено 25 пацієнтів зі стабільною ІХС без ЦД, 68 хворих на стабільну ІХС у поєднанні з ЦД2. Групу контролю склали 18 практично здорових осіб. Діагноз ІХС верифікували за наявністю в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда або коронарного атеросклерозу (за даними інвазивної коронароангіографії або комп'ютерної ангіографічної томографії). Усім хворим проводили тест з дозованим фізичним навантаженням (тредміл-тест). Діагноз ЦД2 було верифіковано за критеріями ВООЗ (1999 р., 2019 р.) та згідно з наказом МОЗ України від 21.12.2012 № 1118 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2 типу» (зі змінами, внесеними згідно з наказом МОЗ України від 08.05.2014 № 310).

Критеріями виключення з дослідження були: гострий коронарний синдром (інфаркт міокарда або нестабільна стенокардія) менше ніж за 30 днів до включення в дослідження, фракція викиду лівого шлуночка ≤ 40 %, гемодинамічно значущі вади серця; ревматизм, системні захворювання сполучної тканини; ниркова недостатність зі зниженням розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) < 30 мл/хв/1,73 м^2; печінкова недостатність; хронічне обструктивне захворювання легень і бронхіальна астма; онкологічні захворювання; ЦД 1-го типу або інсулінозалежний; рівень тригліцеридів крові ≥ 4,5 ммоль/л; рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) ≥ 11 %.

Усі хворі на ІХС отримували не менше 3 місяців стандартну терапію: ацетилсаліцилову кислоту або її комбінацію з клопідогрелем, статини, бета-адреноблокатори,

інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту/блокатори рецепторів ангіотензину II. Пацієнти з ЦД2 отримували метформін та/або інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, або їхню комбінацію з препаратами сульфонілсечовини.

Лабораторні дослідження виконувались в лабораторії імунобіохімічних і молекулярно-генетичних досліджень та клініко-діагностичній лабораторії Державної установи «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України». МікроРНК-126-3p і мікроРНК-146a-5p визначали в плазмі крові методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Кров для дослідження мікроРНК у пацієнтів брали вранці натще з ліктьової вени з мінімальною перетяжкою джгутом у вакутайнери VACUTEST з антикоагулянтом K3EDTA. Плазму крові зберігали до аналізу при –20 °С не довше 1 місяця. Виділення та очищення мікроРНК проводилось методом сорбції з плазми крові з використанням набору реактивів «NucleoSpinRmiRNA plasma» (Macherey-Nagel, Німеччина). Концентрацію мікроРНК визначали на флуорометрі «Qubit 3.0 Quantification» (Life Technologies Pte Ltd, Сінгапур) за допомогою набору реактивів «QubitRmicroRNA Assay Kits» (ThermoFisherScientific, США) відповідно до інструкції виробника. Зворотна транскрипція мікроРНК-126-3p і -146a-5p проводилась з використанням набору реактивів «TaqManRMicro RNA Reverse Transcription Kit» (Applied Biosystems) та RM праймерів hsa-miR-126-3p і hsa-miR-146a-5p зі складу TaqMan MicroRNA Assays (мікроРНК-126-3p – assay ID 002228; мікроРНК-146a-5p – assay ID 000468) (Applied Biosystems, США) за допомогою апарату для детекції продуктів полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі «Система детекції «CFX96 Touch» (BioRad Laboratories Pte.Ltd., Сінгапур) відповідно до інструкції виробника. Як ендогенний контроль для зворотної транскрипції та ампліфікації використовували малу ядерну РНК U6 (U6 snRNA assay ID 001973, Applied Biosystems, США). Контроль та аналіз експресії мікроРНК проводився з використанням набору реактивів «TaqMan microRNA Assay» (ThermoFisher-Scientific, США) і «TaqMan® Universal PCR Master Mix» (ThermoFisherScientific, США). Відносний рівень мікроРНК-126-3p і -146a-5p розраховували у відносних одиницях (в.о.) за стандартною методикою ΔΔCt (програмне забезпечення «CFX Manager Software» (BioRad Laboratories Pte.Ltd., Сінгапур).

ІЛ-6 і ІЛ-18, МХП-1 визначали у сироватці крові імуноферментним методом з використанням наборів реактивів «IL-6 Human ELISA Kit» виробництва «Thermo Fisher Scientific» (США), «Human IL-18 (Interleukin-18) ELISA Kit» виробництва «Wuhan Fine Biotech Co., Ltd» (КНР), «Human MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein 1) ELISA Kit» виробництва «Wuhan Fine Biotech Co., Ltd» (КНР). Вимірювання оптичної щільності проводили на напівавтоматичному імуноферментному аналізаторі «Immunochem-2100» (США).

Глюкозу крові натще визначали глюкозооксидазним методом з використанням біохімічного аналізатора «Humalyzer 2000» (Німеччина). Рівень HbA1c (у відсотках) у крові визначали фотометричним іонообмінним методом з використанням тест-систем фірми Human GmbH (Німеччина). Вміст інсуліну в сироватці крові вимірювали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів «Insulin ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина). Індекс інсулінорезистентності (HOMA-IR) розраховували за стандартною формулою: HOMA-IR = [інсулін натще (мкМЕ/мл) • глюкоза натще (ммоль/л)]/22,5. Для визначення рівнів загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) і холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) у крові застосовували ферментативний метод і набори реактивів Human (Німеччина) з використанням фотометра загального призначення «Humalyzer 2000» (Німеччина). Вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Фрідвальда: ХС ЛПНЩ = ЗХС – (ХС ЛПВЩ + ТГ/5). Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле: ІМТ = вага (кг)/зріст^2 (м^2).

Статистичний аналіз даних проводили з використанням електронних таблиць Microsoft Excel за допомогою програми JASP (Університет Амстердама, Нідерланди). Нормальність розподілу кількісних показників перевіряли з використанням критерію Шапіро-Уілка. У разі нормального розподілу дані представляли у вигляді середнього (M) ± середньоквадратичне відхилення (σ) і при розподілах, відмінних від нормального у вигляді медіани (Me) з квартильним розмахом – 25-й і 75-й квартиль [Q1–Q3]. Для парного порівняння двох груп при нормальному розподілі використовували t-критерій Стьюдента, в інших випадках застосовували U-тест Манна-Уїтні з корекцією безперервності. Для множинного міжгрупового порівняння використовували тест Краскела-Уолліса. Кореляційний аналіз проводили з визначенням коефіцієнта лінійної кореляції Пірсона та рангової кореляції Спірмена. Категоріальні групи порівнювали за методом χ^2 з поправкою Йейтса. Проводили ROC-аналіз. Критичний рівень вірогідності нульової статистичної гіпотези (про відсутність відмінностей і впливів) вважали рівним < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Група хворих на стабільну ІХС з ЦД2 не відрізнялась від хворих без ЦД за віком і статтю (табл. 1). Між групами хворих з ЦД2 і без ЦД не було відмінностей за фактором куріння натепер або в минулому, супутньою артеріальною гіпертензією, перенесеним в минулому інфарктом міокарда та перкутанним коронарним втручанням. Пацієнти

з ІХС та ЦД2 мали більший ІМТ. Фракція викиду лівого шлуночка, рШКФ у хворих на ІХС без ЦД і з ЦД2 не відрізнялись. У порівнянні з обома групами пацієнтів група контролю мала такий же розподіл за статтю та частку осіб, які курили. За віком особи контрольної групи були молодші, індекс маси тіла у них був меншим, фракція викиду лівого шлуночка та рШКФ – більшими, ніж у включених у дослідження хворих.

У пацієнтів з ЦД2 рівні ТГ були вищими, а ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ – нижчими, ніж у хворих на ІХС без ЦД (табл. 2). Відносно контрольної групи в обох групах хворих були більшими рівні ТГ. Крім того, у хворих з ЦД2 меншими виявились ЗХС, ХС ЛПВЩ та ХС ЛПНЩ. Глюкоза натще, HbA1c та індекс інсулінорезистентності HOMA-IR у хворих з ЦД2 були більшими, ніж у пацієнтів без ЦД, а рівень інсуліну не відрізнявся. В обох групах хворих на ІХС всі показники вуглеводного обміну перевищували значення контрольної групи.

Рівні циркулюючих мікроРНК-126 і мікроРНК-146а у хворих на ІХС і з ЦД2, і без ЦД порівняно з групою контролю були значуще вищими (табл. 3). Разом з цим у хворих на ІХС з ЦД2 відносно хворих без ЦД експресія обох мікроРНК вірогідно зменшувалась. Відзначені розбіжності між групами підтверджувались і при множинному міжгруповому порівнянні з використанням тесту Краскела-Уолліса: мікроРНК-126 - H(2) = 20,56; $p < 0,0001$; мікроРНК-146а – H(2) = 23,36; $p < 0,0001$.

Для оцінки діагностичної значущості та специфічності дисрегуляції досліджуваних мікроРНК у хворих на ІХС був проведений ROC-аналіз, який показав значущу здатність і мікроРНК-126, і мікроРНК-146а диференціювати хворих на ІХС як без ЦД, так і з ЦД2 від здорових осіб групи контролю. За рівнями мікроРНК-126 для пацієнтів без ЦД площа під кривою (AUC) склала 0,871 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,731–0,954, $p < 0,001$) (рис. 1А). Для пацієнтів з ЦД2 AUC була меншою й становила 0,686 (95 % ДІ: 0,574–0,784, $p = 0,007$) (рис. 1А). Різниця в AUC для хворих без ЦД і з ЦД2 виявилась вірогідною й склала 0,185 (95 % ДІ: 0,012–0,357, $p = 0,036$). Необхідно підкреслити, що встановлене зменшення мікроРНК-126 також високо вірогідно виявляло наявний ЦД2 у хворих на ІХС: AUC для хворих на ІХС з ЦД2 порівняно з хворими без ЦД дорівнювала 0,734 (95 % ДІ: 0,631–0,822, $p < 0,001$), що відповідає критеріям гарної якості моделі (рис. 1В).

ТАБЛИЦЯ 1 / TABLE 1
КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ОБСТЕЖЕНИХ ГРУП /
CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS OF THE EXAMINED GROUPS

Показник / Indicator	Контроль / Controls (n = 18)	ІХС без ЦД / IHD without DM (n = 25)	ІХС з ЦД2 / IHD with T2D (n = 68)
Вік, роки / Age, years (M ± σ)	36,67 ± 9,85	58,84 ± 9,08 $p < 0,001^{*}$	62,07 ± 8,82 $p < 0,001^{*}$
Стать (чоловіки) / Gender (male), n (%)	11 (61,11)	18 (72,00)	49 (72,06)
Куріння / Smoking, n (%)	5 (27,78)	11 (44,00)	25 (36,76)
Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension, n (%)	0 (0)	24 (96,00) с $p < 0,001^{*}$	68 (100,00) $p < 0,001^{*}$
Інфаркт міокарда в анамнезі / Myocardial infarction in the anamnesis, n (%)	0 (0)	14 (56,00) $p < 0,001^{*}$	40 (58,82) $p < 0,001^{*}$
Перкутанне коронарне втручання / Percutaneous coronary intervention, n (%)	0 (0)	10 (40,00) $p < 0,001^{*}$	24 (35,29) $p < 0,001^{*}$
Індекс маси тіла, кг/м^2 / Body mass index, kg/m^2 (M ± σ)	23,49 ± 3,52	27,87 ± 3,30 $p < 0,001^{*}$	33,89 ± 5,04 $p < 0,001^{*}$ $p < 0,001^{**}$
Фракція викиду лівого шлуночка, % / Left ventricular ejection fraction, % (M ± σ)	65,99 ± 2,04	55,61 ± 9,22 $p < 0,001^{*}$	52,83 ± 7,98 $p < 0,001^{*}$
рШКФ (CKD-EPI) мл/хв/1,73 м^2 / eGFR (CKD-EPI), mL/min/1,73 m^2 (M ± σ)	89,06 ± 19,27	72,73 ± 17,48 $p = 0,007^{*}$	70,57 ± 17,01 $p < 0,001^{*}$

Примітка / Note: **вірогідність різниці порівняно з контрольною групою; **вірогідність різниці порівняно з групою ІХС без ЦД; рШКФ (CKD-EPI) – розрахована швидкість клубочкової фільтрації за формулою CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) / *probability of difference compared to the control group; **the probability of a difference compared to the CHD group without DM; DM – diabetes mellitus; IHD – ischemic heart disease; eGFR – estimated glomerular filtration rate with CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) formula; T2D – type 2 diabetes.*

ТАБЛИЦЯ 2 / TABLE 2

ЛІПІДНІ ТА ГЛЮКОМЕТАБОЛІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ БЕЗ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ / LIPID AND GLUCOMETABOLIC PARAMETERS IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITHOUT DIABETES MELLITUS AND WITH TYPE 2 DIABETES

Показник / Indicator	Контроль / Controls (n = 18)	ІХС без ЦД / IHD without DM (n = 25)	ІХС з ЦД2 / IHD with T2DM (n = 68)
ЗХС, ммоль/л / TC, mmol/L (Me [Q25; Q75])	4,50 [3,82; 4,81]	4,17 [3,38; 5,81]	3,77 [3,13; 4,75] $p = 0{,}049^{*}$
ХС ЛПВЩ, ммоль/л / HDL-C, mmol/L (Me [Q25; Q75])	1,29 [1,03; 1,39]	1,07 [0,98; 1,30]	0,99[0,83; 1,18] $p < 0{,}001^{*}$ $p = 0{,}027^{**}$
ТГ, ммоль/л / TGs, mmol/L (Me [Q25; Q75])	1,02 [0,80; 1,31]	1,44 [1,15; 1,76] $p = 0{,}004^{*}$	1,85 [1,42; 2,61] $p < 0{,}001^{*}$ $p = 0{,}029^{**}$
ХС ЛПНЩ, ммоль/л / LDL-C, mmol/L (Me [Q25; Q75])	2,67 [2,52; 3,33]	2,40 [1,66; 3,95]	1,89 [1,36; 3,00] $p = 0{,}007^{*}$ $p = 0{,}039^{**}$
Глюкоза крові натще, ммоль/л / Fasting blood glucose, mmol/L (Me [Q25; Q75])	4,99 [4,79; 5,57]	5,85 [5,19; 6,30] $p = 0{,}002^{*}$	7,90 [6,59; 10,74] $p < 0{,}001^{*}$ $p < 0{,}001^{**}$
HbA1c, % (Me [Q25; Q75])	5,00 [4,70; 5,40]	5,70 [5,46; 6,00] $p < 0{,}001^{*}$	7,12 [6,02; 7,88] $p < 0{,}001^{*}$ $p < 0{,}001^{**}$
Інсулін, мкОд/мл / Insulin, μU/mL (Me [Q25; Q75])	13,31 [11,16; 14,54]	18,64 [15,70; 21,96] $p_{1\text{-}2} = 0{,}001$	19,34 [13,45; 26,41] $p = 0{,}005^{*}$
HOMA-IR (Me [Q25; Q75])	2,86 [2,37; 3,68]	4,71 [3,99; 6,30] $p < 0{,}001^{*}$	7,04 [4,62; 10,53] $p < 0{,}001^{*}$ $p = 0{,}026^{**}$

Примітка / Note: **вірогідність різниці порівняно з контрольною групою, **вірогідність різниці порівняно з групою ІХС без ЦД; ЗХС – загальний холестерин; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності; ТГ – тригліцериди; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; HOMA-IR – індекс інсулінорезистентності / *probability of difference compared to the control group; **the probability of a difference compared to the CHD group without DM; DM – diabetes mellitus; HbA1c – glycated hemoglobin; HOMA-IR – insulin resistance index; IHD – ischemic heart disease; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low-density lipoprotein cholesterol; T2D – type 2 diabetes; TC – total cholesterol; TGs – triglycerides.*

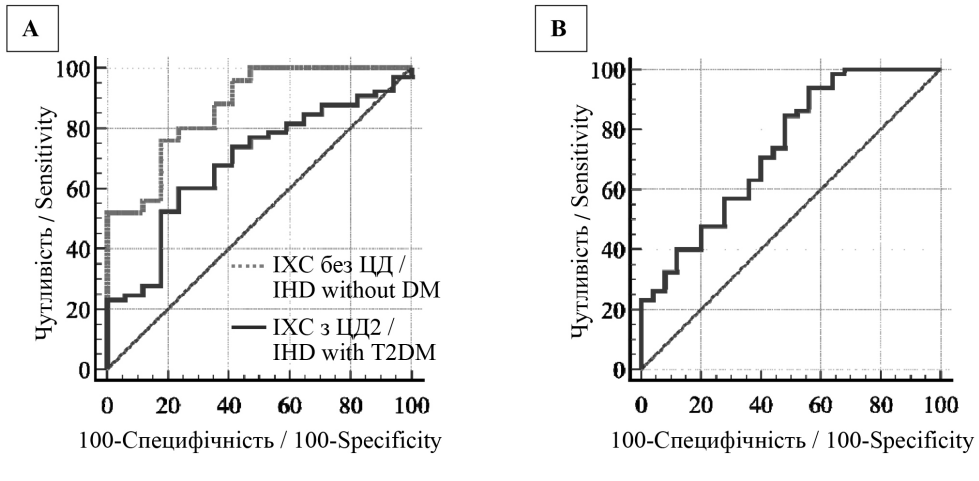

Рис. 1 / Fig. 1. ROC-аналіз рівнів мікроРНК-126-3p у хворих на ІХС без ЦД та з ЦД2 порівняно з контролем (**A**); у хворих на ІХС з ЦД2 порівняно з хворими на ІХС без ЦД (**B**) / ROC-analysis of microRNA-126-3p levels in patients with ischemic heart disease without diabetes mellitus and with type 2 diabetes compared to controls (**A**); in patients with ischemic heart disease with type 2 diabetes compared to patients with ischemic heart disease without diabetes mellitus (**B**)

Примітка / Note: *IHD – ischemic heart disease; DM* – diabetes mellitus; *T2D* – type 2 diabetes.

ТАБЛИЦЯ 3 / TABLE 3

РІВНІ ЦИРКУЛЮЮЧИХ МІКРОРНК-126-3P, -146A-5P ТА ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ БЕЗ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ / LEVELS OF CIRCULATING MICRORNA-126-3P, -146A-5P AND PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITHOUT DIABETES MELLITUS AND WITH TYPE 2 DIABETES

Показник / Indicator	Контроль / Controls (n = 18)	ІХС без ЦД / IHD without DM (n = 25)	ІХС з ЦД2 / IHD with T2D (n = 68)
МікроРНК-126-3р, в. о. / MicroRNA-126-3p, r. u. (Me [Q25; Q75])	17,95 [13,74; 35,01]	109,46 [49,52; 211,11] $p < 0{,}001^{*}$	50,32 [19,54; 93,82] $p = 0{,}018^{*}$ $p < 0{,}001^{**}$
МікроРНК-146а-5р, в. о. / MicroRNA-146a-5p, r. u. (Me [Q25; Q75])	5,64 [3,54; 7,63]	35,59 [19,10; 70,04] $p < 0{,}001^{*}$	20,22 [11,40; 40,99] $p < 0{,}001^{*}$ $p = 0{,}017^{**}$
Інтерлейкін-6, пг/мл / Interleukin-6, pg/mL (Me [Q25; Q75])	2,01 [1,83; 2,98]	2,84 [2,28; 3,81] $p = 0{,}039^{*}$	4,50 [2,58; 6,46] $p < 0{,}001^{*}$ $p = 0{,}012^{**}$
Інтерлейкін-18, пг/мл / Interleukin-18, pg/mL (Me [Q25; Q75])	238,35 [199,50; 274,85]	294,00 [213,92; 352,42]	308,93 [223,40; 499,52] $p = 0{,}038^{*}$
МХП-1, пг/мл / MCP-1, pg/mL (Me [Q25; Q75])	253,15 [187,14; 328,43]	287,63 [215,35; 329,17]	347,21 [286,37; 422,52] $p < 0{,}001^{*}$ $p = 0{,}003^{**}$

Примітка / Note: **вірогідність різниці порівняно з контрольною групою, **вірогідність різниці порівняно з групою ІХС без ЦД; в. о. – відносна одиниця; МХП-1 – моноцитарний хемоатрактантний протеїн-1 / *probability of difference compared to the control group; **the probability of a difference compared to the CHD group without DM; DM – diabetes mellitus; IHD – ischemic heart disease; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1; r. u. – relative unit; T2D – type 2 diabetes.*

ROC-крива рівнів мікроРНК-146а у хворих на ІХС без ЦД відносно контрольної групи мала AUC = 0,906 (95 % ДІ: 0,775–0,974, $p < 0{,}0001$) (рис. 2А). У хворих з ЦД2 AUC склала 0,798 (95 % ДІ: 0,696–0,878, $p < 0{,}0001$). На відміну від мікроРНК-126 різниця у AUC для мікроРНК-146а між пацієнтами без ЦД і з ЦД2 була статистично незначущою – 0,108 (95 % ДІ: -0,0344–0,250, $p = 0{,}1374$). ROC-аналіз рівнів мікроРНК-146а при порівнянні хворих з ЦД2 з пацієнтами без ЦД продемонстрував значущу спроможність цієї мікроРНК диференціювати пацієнтів з ЦД2 від хворих без ЦД – AUC = 0,661 (ДІ: 0,555–0,757, $p = 0{,}0127$) (рис. 2В). І хоча якість моделі для мікроРНК-146а була дещо гіршою, ніж для мікроРНК-126, різниця між AUC ROC-кривих рівнів досліджуваних мікроРНК при порівнянні хворих з ЦД2 з пацієнтами без ЦД була невірогідною – 0,054 (95 % ДІ: -0,0269–0,134, $p = 0{,}1922$).

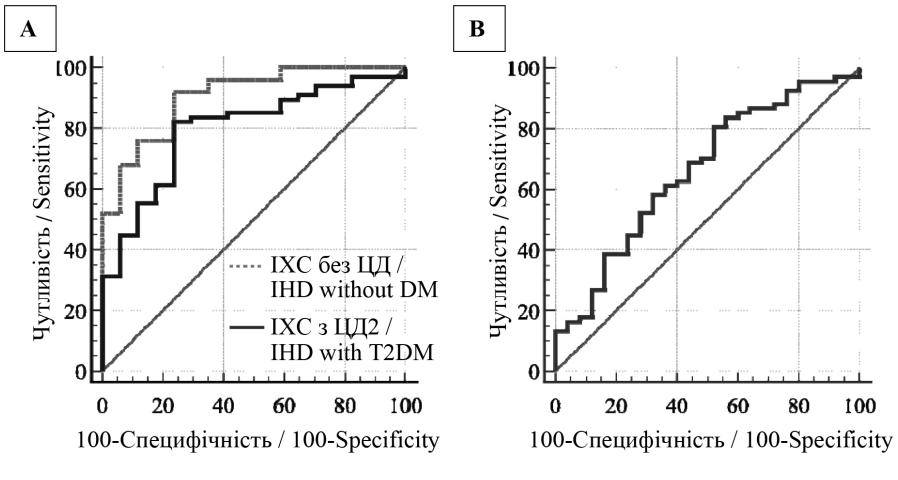

Рис. 2 / Fig. 2. ROC-аналіз рівнів мікроРНК-146-5р у хворих на ІХС без ЦД та з ЦД2 порівняно з контролем (**A**); у хворих на ІХС з ЦД2 порівняно з хворими на ІХС без ЦД (**B**) / ROC-analysis of microRNA-146-5p levels in patients with ischemic heart disease without diabetes mellitus and with type 2 diabetes mellitus in comparison with controls (**A**); in patients with ischemic heart disease with type 2 diabetes in comparison with patients with c ischemic heart disease without diabetes mellitus (**B**)

Примітка / Note: *IHD – ischemic heart disease; DM* – diabetes mellitus; *T2DM* – type 2 diabetes.

Кореляційний аналіз зв'язків досліджуваних мікроРНК з глюкометаболічними показниками у хворих на ІХС з ЦД2 виявив вірогідний зворотний зв'язок мікроРНК-126 з рівнем глюкози крові натще (коефіцієнт рангової кореляції Спірмена – R = -0,26, p = 0,037), а також зворотні кореляції з HbA1c (R = -0,246, p = 0,056) та HOMA-IR (R = -0,229, p = 0,082), які були в межах пограничної статистичної значущості. МікроРНК-146а зворотно корелювала з глюкозою крові натще (R = -0,27, p = 0,033), з інсуліном (R = -0,25, p = 0,049), з HOMA-IR (R = -0,28, p = 0,032). У хворих на ІХС без ЦД, як і в контрольній групі, статистично підтверджуваних кореляційних зв'язків рівнів мікроРНК-126 і -146а з жодним глюкометаболічним показником не виявлено. Будь-яких значущих асоціацій між мікроРНК і ліпідними показниками не відзначено ні в контрольній групі, ні у хворих на ІХС з ЦД2 і без ЦД.

Дотепер циркулюючі мікроРНК-126 і -146а достатньо широко досліджувались при інфаркті міокарда, нестабільній стенокардії, стабільній ІХС. Як свідчать метааналізи та систематичні огляди результати цих досліджень суперечливі [9, 24, 28]. Встановлене нами підвищення рівнів мікроРНК-126 і мікроРНК-146а у хворих на стабільну ІХС узгоджується з даними низки авторів [29–32]. У дослідженні Kahya Eren N. зі співавт. [33] плазмова експресія мікроРНК-126 була збільшена в пацієнтів із раннім початком ІХС порівняно зі здоровими особами контролю та подібною в пацієнтів із пізнім початком ІХС. А рівень мікроРНК-146а у цьому самому дослідженні в пацієнтів із раннім початком ІХС навпаки значно знижувався. Патогенетичні чинники, механізми встановленого нами підвищення циркулюючих протизапальних мікроРНК-126 і -146а є не зовсім зрозумілими. Не можна виключити, що експресія цих мікроРНК при ІХС може зростати через багатокомпонентні механізми негативного зворотного зв'язку, що спрямований на протективне пригнічення прозапальних генів в умовах надлишкової активності запальних медіаторів при розвитку та прогресуванні атеросклеротичних уражень судинної стінки.

Отримані нами результати свідчать, що у хворих на стабільну ІХС супутній ЦД2 сприяв зниженню експресії мікроРНК-126 і -146а, проте їхні рівні, залишались більшими, ніж у контрольній групі. Ці дані певною мірою відповідають низці досліджень мікроРНК-126 і -146а у хворих на ЦД2 порівняно з нормоглікемічним контролем. МікроРНК-126 є однією з найдосліджуваніших при ЦД2 циркулюючою мікроРНК [9, 27]. У разі наявності декількох повідомлень про зростання рівнів мікроРНК-126 або відсутність їхніх змін переважна більшість досліджень та їхні метааналізи відзначають зниження експресії мікроРНК-126 при ЦД2 та її негативну кореляцію з глікемією натще [27, 34]. Циркулююча мікроРНК-146а також досить активно досліджувалась при ЦД2, але з дуже неоднорідними результатами, що підкреслюється в метааналізах [9, 27]. В цілому наші дані узгоджуються з одним з останніх досліджень мікроРНК-126 і -146а при ЦД2, проведеному F. Zeinali зі співавт. [20], які встановили зменшення рівнів мікроРНК-126 і -146а порівняно зі здоровим контролем і пацієнтами з переддіабетом, відзначивши негативну кореляцію обох мікроРНК з індексом HOMA-IR.

Рівень прозапального ІЛ-6 у хворих на ІХС без ЦД був вірогідно вищим, ніж у контрольній групі, а в пацієнтів з поєднанням ІХС з ЦД2 відзначалось його зростання відносно хворих без ЦД у вірогідно більшому ступені (див. табл. 3). ІЛ-18 у пацієнтів без ЦД був чисельно, але статистично незначуще більшим порівняно з контролем, а у хворих з ЦД2 рівень цього цитокіну вірогідно перевищував його значення в контролі. На відміну від ІЛ-6 різниця за ІЛ-18 між хворими без ЦД і з ЦД2 була несуттєвою. Рівень МХП-1 у хворих з поєднанням ІХС та ЦД2, як і ІЛ-6 та ІЛ-18, був найвищим. У пацієнтів з ЦД2 він вірогідно зростав порівняно й з контрольною групою, і з хворими на ІХС без ЦД. У хворих на ІХС без ЦД порівняно з контрольною групою МХП-1 збільшувався статистично незначуще.

Відповідно до результатів кореляційного аналізу характер взаємозв'язків ІЛ-6, ІЛ-18 і МХП-1 з метаболічними параметрами в обстежених групах мав певні особливості, що властиві кожному окремому досліджуваному цитокіну. Будь-яких статистично значущих кореляцій ІЛ-6 з ліпідними або глюкометаболічними показниками ні в контрольній групі, ні в групах хворих на ІХС без ЦД і з ЦД2 не виявлено. ІЛ-18 у хворих на ІХС з ЦД2 корелював негативно зі зниженим рівнем ХС ЛПВЩ (R = -0,35, p = 0,003) та позитивно з підвищеним рівнем ТГ (R = 0,38, p = 0,001). Щодо глюкометаболічних показників, то в обох групах хворих на ІХС ІЛ-18 мав прямий кореляційний зв'язок з інсуліном (у пацієнтів без ЦД – R = 0,36, p = 0,019, у пацієнтів з ЦД2 – R = 0,31, p = 0,011) та індексом HOMA-IR (у пацієнтів без ЦД – R = 0,33, p = 0,035, у пацієнтів з ЦД2 – R = 0,37, p = 0,002). Крім того, у хворих з поєднанням ІХС та ЦД2 ІЛ-18 позитивно корелював з глюкозою натще (R = 0,23, p = 0,049). МХП-1 лише в пацієнтів з ІХС без ЦД прямо корелював з ХС ЛПНЩ (R = 0,31, p = 0,047).

Визначення кореляційних залежностей між досліджуваними мікроРНК та прозапальними цитокінами (ІЛ-6, ІЛ-18 і МХП-1) виявило суттєві розбіжності між хворими на ІХС без ЦД і з ЦД2. У групі пацієнтів без ЦД при найвищих рівнях мікроРНК-126 і -146а встановлено лише 1 кореляцію – зворотну між мікроРНК-126 і МХП-1 (табл. 4). При поєднанні ІХС з ЦД2 на тлі зменшення експресії мікроРНК та паралельного зростання рівнів цитокінів будь-яких статистично підтверджуваних зв'язків з МХП-1 не відзначено, водночас обидві мікроРНК негативно корелювали з ІЛ-6 і ІЛ-18. Правда, зворотна кореляція мікроРНК-126 з ІЛ-18 була лише в межах пограничної статистичної значущості (p = 0,097). Сила негативних

ТАБЛИЦЯ 4 / TABLE 4
КОРЕЛЯЦІЇ ЦИРКУЛЮЮЧИХ МІКРОРНК-126-3P ТА МІКРОРНК-146A-5P З ПРОЗАПАЛЬНИМИ ЦИТОКІНАМИ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ БЕЗ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ТА З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-го ТИПУ / CIRCULATING MICRORNA-126-3P AND MICRORNA-146A-5P CORRELATIONS WITH PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE WITHOUT DIABETES MELLITUS AND WITH TYPE 2 DIABETES

Показник / Indicator	ІХС без ЦД / IHD without DM (n = 25)		ІХС з ЦД2 / IHD with T2D (n = 68)	
	МікроРНК-126-3p / MicroRNA-126-3p	МікроРНК-146a-5p / MicroRNA-146a-5p	МікроРНК-126-3p / MicroRNA-126-3p	МікроРНК-146a-5p / MicroRNA-146a-5p
Інтерлейкін-6 / Interleukin-6	R = -0,11	R = +0,24	R = -0,28, p = 0,029	R = -0,36, p = 0,004
Інтерлейкін-18 / Interleukin-18	R = -0,07	R = -0,02	R = -0,21, p = 0,097	R = -0,28, p = 0,028
МХП-1 / MCP-1	R = -0,45, p = 0,040	R = -0,17	R = +0,06	R = +0,006

Примітка / Note: *IHD – ischemic heart disease; MCP-1 – monocyte chemoattractant protein-1.*

кореляційних зв'язків мікроРНК-146а з ІЛ-6 і ІЛ-18 була більшою, ніж мікроРНК-126.

Прозапальним цитокінам ІЛ-6, ІЛ-18, хемокіну МХП-1 (CCL2) відводиться важлива роль в ініціації та прогресуванні атеросклеротичних уражень, у розвитку інсулінорезистентності, ЦД2 і його судинних ускладнень [35–39]. Підвищені їхні рівні, що маркують системне хронічне запалення, розглядаються як предиктори смерті та несприятливих серцево-судинних подій. У нашому дослідженні у хворих на ІХС без ЦД виявлено вірогідне зростання рівня лише ІЛ-6, а ІЛ-18 і МХП-1 збільшувались не суттєво. У хворих на ІХС з ЦД рівні не тільки ІЛ-6, але й ІЛ-18 і МХП-1 перевищували показники групи контролю зі статистичною значущістю. Водночас збільшення ІЛ-6 і МХП-1 було вірогідним і порівняно з пацієнтами без ЦД. Привертає до себе увагу той факт, що за результатами кореляційного аналізу серед досліджуваних запальних медіаторів лише ІЛ-18 проявив асоціації з глюкометаболічними показниками: у хворих на ІХС без ЦД цей цитокін позитивно корелював з інсуліном і індексом HOMA-IR, а в пацієнтів з ЦД2 крім прямих, подібних за силою до хворих без ЦД, кореляцій з інсуліном і HOMA-IR виявлено позитивний кореляційний зв'язок ІЛ-18 з глюкозою натще. Відзначені зв'язки можна розглядати як свідчення участі ІЛ-18 у розвитку та прогресуванні глюкометаболічних порушень, що узгоджується з думкою про потенційну роль ІЛ-18 у патофізіологічних механізмах метаболічних розладів, які асоціюються з прискореним прогресуванням атеросклерозу [40]. Метаболічне, атерогенне значення ІЛ-18 при ЦД2 може бути також опосередковане його зв'язками з порушеннями ліпідного обміну. На користь цього свідчать встановлені нами лише у хворих на ІХС з ЦД2 пряма кореляція ІЛ-18 з ТГ та зворотна з ХС ЛПВЩ. Адже відзначені в нашому дослідженні збільшення ТГ і зниження ХС ЛПВЩ у хворих з ЦД2 є одними з визнаних ознак діабетичної дисліпідемії та факторами підвищеного серцево-судинного ризику [41].

У даному дослідженні у хворих на ІХС з ЦД2 виявлено зворотну кореляцію між мікроРНК-126, -146а та підвищеними рівнями ІЛ-6, ІЛ-18, а у хворих на ІХС без ЦД при вищих рівнях обох мікроРНК та менших ІЛ-6 і ІЛ-18 значущих асоціацій не встановлено, водночас мікроРНК-126 зворотно корелювала з МХП-1. Ці дані дозволяють припустити, що мікроРНК-126 і -146а можуть відігравати суттєву роль у регуляції системної секреції ІЛ-6 і ІЛ-18 саме при поєднанні ІХС з ЦД2, і зростання активності прозапальних цитокінів у таких хворих може бути зумовлено зменшенням відносно хворих без ІХС експресії цих протизапальних мікроРНК. В експериментальних дослідженнях продемонстрована здатність мікроРНК-126 і -146а справляти атеропротективну дію, асоційовану з інгібуванням секреції запальних цитокінів. Таргетними генами запальних сигнальних шляхів для мікроРНК-126 є SPRED1, PI3KR2, VCAM-1, TRAF6 [16, 20]. У мишачій моделі коронарного атеросклерозу та в культурі ендотеліальних клітин мікроРНК-126 гальмувала прогресування атеросклеротичних уражень і знижувала індуковану окисненими ЛПНЩ експресію фактору некрозу пухлин-α (ФНП-α) та ІЛ-1β і значно підвищувала експресію протизапального ІЛ-10 [21]. Для мікроРНК-146а відомими сьогодні

мішенями є такі гени запальної відповіді – TRAF6, IRAK1, IRAK2, FADD, IRAK4, RNF11 [16, 19, 20]. У тваринній моделі атеросклерозу та в моделі пінистих клітин гіперекспресія мікроРНК-146а сприяла стабільності бляшок, пригнічувала їхні утворення, інгібувала апоптоз моноцитів і вивільнення ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП-α [22]. В ендотеліальних клітинах мікроРНК-146а, бувши модулятором TRAF6 і IRAK1, негативно регулювала індуковану ліпополісахаридами продукцію ІЛ-1β, ІЛ-6 та ФНП-α [23]. Отримані нами дані щодо зворотної кореляції мікроРНК-126 і -146а з прозапальними цитокінами узгоджуються з результатами дослідження H. A. Al-Rawaf зі співавт. [42], які у хворих на ЦД2 виявили негативну кореляцію мікроРНК-126 і -146а з ІЛ-6, ІЛ-18, ІЛ-8, ІЛ-1β та ФНП-α. F. Zeinali зі співавт. [20] встановили негативну асоціацію між рівнями мікроРНК-126 і -146а і ІЛ-6 і ФНП-α. H. Wu зі співавт. [43], T. Pereira-da-Silva зі співавт. [44] відзначено зворотні кореляційні зв'язки мікроРНК-126 і -146 із прозапальними цитокінами у хворих на ІХС, проте без урахування наявності супутнього ЦД2. У нашому дослідженні виявлено лише кореляційні зв'язки між мікроРНК і цитокінами, однак специфічні регуляторні механізми впливу мікроРНК-126 і мікроРНК-146а на секрецію запальних цитокінів у разі ІХС, її поєднанні з ЦД2 потребують подальшого вивчення.

Таким чином, отримані нами результати свідчать про зростання експресії циркулюючих протизапальних мікроРНК-126 і -146а у хворих на ІХС відносно здорових осіб контрольної групи. Поєднання ІХС з ЦД2 призводило до значущого зниження рівнів мікроРНК-126 і -146а, які все одно були вищими, ніж у контролі. Дані ROC-аналізу свідчать про перспективність використання циркулюючих мікроРНК-126 і мікроРНК-146а для діагностичного обстеження при стабільній ІХС. Відповідно до результатів ROC-аналізу встановлене відносне зниження рівнів мікроРНК-126 і -146а високо вірогідно виявляло наявність супутнього ЦД2 у хворих на стабільну ІХС, що вказує на потенційну клінічну користь цих мікроРНК як біомаркерів глюкометаболічних розладів. У хворих на ІХС з ЦД2 на відміну від осіб контрольної групи та хворих без ЦД встановлено значущі зв'язки досліджуваних мікроРНК з глюкометаболічними параметрами: обидві мікроРНК зворотно корелювали з глюкозою натще та індексом інсулінорезистентності, крім того, рівні мікроРНК-126 зворотно корелювали з HbA1c, а мікроРНК-146а – з інсуліном. При відносно знижених рівнях мікроРНК-126 і -146а хворі на ІХС з ЦД2 мали ознаки більш вираженої системної запальної активації, ніж хворі без ЦД, про що свідчить суттєве зростання сироваткової активності прозапальних ІЛ-6, ІЛ-18 і МХП-1. Водночас лише в пацієнтів з поєднанням ІХС та ЦД2 мікроРНК-126 та в більшому ступені мікроРНК-146а негативно корелювали з ІЛ-6 і ІЛ-18. Отже, отримані дані дозволяють припустити, що асоційоване з ЦД2 зменшення експресії циркулюючих, протизапальних, атеропротективних мікроРНК-126 і -146а у хворих на ІХС може мати не тільки потенційне діагностичне значення, але й бути одним з чинників надлишкової запальної активності, як ключової ланки прискореного атерогенезу при ЦД2.

ВИСНОВКИ

1. Рівні циркулюючих протизапальних мікроРНК-126 і -146а у хворих на стабільну ІХС і з ЦД2, і без ЦД зростали відносно контролю, але в різному ступені. Відзнакою поєднання ІХС з ЦД2 при зіставленні з хворими на ІХС без ЦД стало значуще зменшення цих потенційно атеропротективних мікроРНК з появою негативних кореляцій обох мікроРНК з глюкометаболічними показниками.
2. Проведений ROC-аналіз показав достатньо потужну здатність мікроРНК-126 і мікроРНК-146а визначати супутній ЦД2 у хворих на ІХС, що дозволяє розглядати циркулюючі мікроРНК-126 і -146а як перспективні біомаркери в скринінгу, діагностиці ЦД2 при ІХС.
3. Рівні прозапальних цитокінів ІЛ-6, ІЛ-18 і МХП-1 у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД2 зростали в більшому ступені, ніж у пацієнтів без ЦД. Серед запальних медіаторів у хворих на ІХС з ЦД2 лише ІЛ-18 був тісно взаємопов'язаний з метаболічними порушеннями. Зростання його рівнів асоціювалось з гіперглікемією, посиленням інсулінорезистентності, формуванням діабетичної дисліпідемії зі збільшенням рівнів ТГ та зниженням ХС ЛПВЩ.
4. У хворих на ІХС взаємозв'язки циркулюючих мікроРНК-126 і -146а з прозапальними цитокінами специфічно визначались наявністю супутнього ЦД2. У пацієнтів з ЦД2 мікроРНК-126 і -146а негативно корелювали з ІЛ-6 і ІЛ-18, водночас зменшення мікроРНК-146а асоціювалось зі збільшенням рівнів обох цих цитокінів у більшому ступені, ніж мікроРНК-126. У хворих на ІХС без ЦД мікроРНК-126 була зворотно пов'язана з МХП-1, а при приєднанні ЦД2 ця залежність нівелювалась.
5. Діагностичне, прогностичне значення циркулюючих мікроРНК-126 і -146а при поєднанні ІХС з ЦД2, причини й механізми їхньої аберантної експресії, патофізіологічні наслідки, терапевтичні можливості та значущість корекції патологічних порушень цих циркулюючих мікроРНК при ІХС потребують подальших досліджень.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. *Magliano DJ, Boyko EJ, IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee*. IDF DIABETES ATLAS [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf.

2. *Ma CX, Ma XN, Guan CH, Li YD, Mauricio D, Fu SB.* Cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus: progress toward personalized management. Cardiovasc Diabetol. 2022;21(1):74. doi: 10.1186/s12933-022-01516-6.

3. *Mosenzon O, Alguwaihes A, Leon JLA, Bayram F, Darmon P, Davis TME, et al.* CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):154. doi: 10.1186/s12933-021-01344-0.

4. *Ferrannini G, De Bacquer D, De Backer G, Kotseva K, Mellbin L, Wood D, et al.* Screening for glucose perturbations and risk factor management in dysglycemic patients with coronary artery disease-A persistent challenge in need of substantial improvement: A report from ESC EORP EUROASPIRE V. Diabetes Care. 2020;43(4):726-33. doi: 10.2337/dc19-2165.

5. *Mak KH, Vidal-Petiot E, Young R, Sorbets E, Greenlaw N, Ford I, et al.* Prevalence of diabetes and impact on cardiovascular events and mortality in patients with chronic coronary syndromes, across multiple geographical regions and ethnicities. Eur J Prev Cardiol. 2022;28(16):1795-1806. doi: 10.1093/eurjpc/zwab011.

6. *Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Alexander KP, Senior R, et al.* Baseline characteristics and risk profiles of participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. JAMA Cardiol. 2019;4(3):273-86. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0014. doi: https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0014.

7. *Newman JD, Anthopolos R, Mancini GBJ, Bangalore S, Reynolds HR, Kunichoff DF, et al.* Outcomes of participants with diabetes in the ISCHEMIA Trials. Circulation. 2021;144(17):1380-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054439.

8. *Ye J, Li L, Wang M, Ma Q, Tian Y, Zhang Q, et al.* Diabetes mellitus promotes the development of atherosclerosis: the role of NLRP3. Front Immunol. 2022 Jun 29;13:900254. doi: 10.3389/fimmu.2022.900254.

9. *Szydełko J, Matyjaszek-Matuszek B.* MicroRNAs as biomarkers for coronary artery disease related to type 2 diabetes mellitus-from pathogenesis to potential clinical application. Int J Mol Sci. 2023;24(1):616. Published 2022 Dec 29. doi:10.3390/ijms24010616.

10. *Pozniak T, Shcharbin D, Bryszewska M.* Circulating microRNAs in medicine. Int J Mol Sci. 2022;23(7):3996. doi: 10.3390/ijms23073996.

11. *Mahjoob G, Ahmadi Y, Fatima Rajani H, Khanbabaei N, Abolhasani S.* Circulating microRNAs as predictive biomarkers of coronary artery diseases in type 2 diabetes patients. J Clin Lab Anal. 2022;36(5):e24380. doi: 10.1002/jcla.24380.

12. *Girard D, Vandiedonck C.* How dysregulation of the immune system promotes diabetes mellitus and cardiovascular risk complications. Front Cardiovasc Med. 2022;9:991716. doi: 10.3389/fcvm.2022.991716.

13. *Zakir M, Ahuja N, Surksha MA, Sachdev R, Kalariya Y, Nasir M, et al.* Cardiovascular complications of diabetes: from microvascular to macrovascular pathways. Cureus. 2023;15(9):e45835. doi: 10.7759/cureus.45835.

14. *Guo H, Wu H, Li Z.* The pathogenesis of diabetes. Int J Mol Sci. 2023;24(8):6978. doi: 10.3390/ijms24086978.

15. *Morrison AM, Sullivan AE, Aday AW.* Atherosclerotic disease: pathogenesis and approaches to management. Med Clin North Am. 2023;107(5):793-805. doi: 10.1016/j.mcna.2023.04.004.

16. *Das K, Rao LVM.* The role of microRNAs in inflammation. Int J Mol Sci. 2022;23(24):15479. doi: 10.3390/ijms232415479.

17. *Ashrafizadeh M, Zarrabi A, Mostafavi E, Aref AR, Sethi G, Wang L, et al.* Non-coding RNA-based regulation of inflammation. Semin Immunol. 2022;59:101606. doi: 10.1016/j.smim.2022.101606.

18. *Chatterjee B, Sarkar M, Bose S, Alam MT, Chaudhary AA, Dixit AK, et al.* MicroRNAs: Key modulators of inflammation-associated diseases. Semin Cell Dev Biol. 2024;154(Pt C):364-73. doi: 10.1016/j.semcdb.2023.01.009.

19. *Nejad C, Stunden HJ, Gantier MP.* A guide to miRNAs in inflammation and innate immune responses. FEBS J. 2018;285(20):3695-716. doi: 10.1111/febs.14482.

20. *Zeinali F, Aghaei Zarch SM, Jahan-Mihan A, Kalantar SM, Vahidi Mehrjardi MY, Fallahzadeh H, et al.* Circulating microRNA-122, microRNA-126-3p and microRNA-146a are associated with inflammation in patients with pre-diabetes and type 2 diabetes mellitus: A case control study. PLoS One. 2021;16(6):e0251697. doi: 10.1371/journal.pone.0251697.

21. *Fan JL, Zhang L, Bo XH.* MiR-126 on mice with coronary artery disease by targeting S1PR2. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2020 Jan;24(2):893-904. doi: 10.26355/eurrev_202001_20074.

22. *Chu T, Xu X, Ruan Z, Wu L, Zhou M, Zhu G.* miR-146a contributes to atherosclerotic plaque stability by regulating the expression of TRAF6 and IRAK-1. Mol Biol Rep. 2022;49(6):4205-16. doi: 10.1007/s11033-022-07253-z.

23. *Hou J, Deng Q, Deng X, Zhong W, Liu S, Zhong Z.* MicroRNA-146a-5p alleviates lipopolysaccharide-induced NLRP3 inflammasome injury and pro-inflammatory cytokine production via the regulation of TRAF6 and IRAK1 in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs). Ann Transl Med. 2021;9(18):1433. doi: 10.21037/atm-21-3903.

24. *Theofilis P, Oikonomou E, Vogiatzi G, Sagris M, Antonopoulos AS, Siasos G, et al.* The role of MicroRNA-126 in atherosclerotic cardiovascular diseases. Curr Med Chem. 2023;30(17):1902-21. doi: 10.2174/0929867329666220830100530.

25. *Macvanin M, Obradovic M, Zafirovic S, Stanimirovic J, Isenovic ER.* The role of miRNAs in metabolic diseases. Curr Med Chem. 2023;30(17):1922-44. doi: 10.2174/0929867329666220801161536.

26. *Mendonca A, Thandapani P, Nagarajan PS, Venkatesh S, Sundaresan S.* Role of microRNAs in regulation of insulin secretion and insulin signaling involved in type 2 diabetes mellitus. J Biosci. 2022;47:58. DOI: 10.1007/s12038-022-00295-2.

27. *Grieco GE, Besharat ZM, Licata G, Fignani D, Brusco N, Nigi L, et al.* Circulating microRNAs as clinically useful biomarkers for Type 2 diabetes mellitus: miRNomics from bench to bedside. Transl Res. 2022;247:137-57. doi: 10.1016/j.trsl.2022.03.008.

28. *Kaur A, Mackin ST, Schlosser K, Wong FL, Elharram M, Delles C, et al.* Systematic review of microRNA biomarkers in acute coronary syndrome and stable coronary artery disease. Cardiovasc Res. 2020;116(6):1113-24. doi: 10.1093/cvr/cvz302.

29. *Quan X, Ji Y, Zhang C, Guo X, Zhang Y, Jia S,* et al. Circulating MiR-146a May be a potential biomarker of coronary heart disease in patients with subclinical hypothyroidism. Cell Physiol Biochem. 2018;45(1):226-36. doi: 10.1159/000486769.

30. *Trusinskis K, Lapsovs M, Paeglite S, Knoka E, Caunite L, Mazule M, et al.* Plasma circulating microRNAs in patients with stable coronary artery disease – Impact of different cardiovascular risk profiles and glomerular filtration rates. J Clin Transl Res. 2021;7(2):270-6.

31. *Abdallah HY, Hassan R, Fareed A, Abdelgawad M, Mostafa SA, Mohammed EA.* Identification of a circulating microRNAs biomarker panel for non-invasive diagnosis of coronary artery disease: case-control study. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):286. doi: 10.1186/s12872-022-02711-9.

32. *Chen D, Liang M, Jin C, Sun Y, Xu D, Lin Y.* Expression of inflammatory factors and oxidative stress markers in serum of patients with coronary heart disease and correlation with coronary artery calcium score. Exp Ther Med. 2020 Sep;20(3):2127-33. doi: 10.3892/etm.2020.8958.

33. *Kahya Eren N, Karaca E, Şirin FB, Levent F, Gündüz C, Özdemir E, et al.* Does MicroRNA Profile Differ in Early Onset Coronary Artery Disease? Turk Kardiyol Dern Ars. 2022 Sep;50(6):407-14. doi: 10.5543/tkda.2022.22408.

34. *Athira SV, Bhaskar A, Misra P, Sibin MK.* Circulatory miR-126 expression as an epigenetic marker in diabetes mellitus; a systematic review & meta-analysis. Gene Reports. 2022;26: 101502. doi: 10.1016/j.genrep.2022.101502.

35. *Barbu E, Popescu MR, Popescu AC, Balanescu SM.* Inflammation as a precursor of atherothrombosis, diabetes and early vascular aging. Int J Mol Sci. 2022;23(2):963. doi: 10.3390/ijms23020963.

36. *Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY.* Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. Immunity. 2022;55(1):31-55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013.

37. *Haybar H, Bandar B, Torfi E, Mohebbi A, Saki N.* Cytokines and their role in cardiovascular diseases. Cytokine. 2023;169:156261. doi: 10.1016/j.cyto.2023.156261.

38. *García RD, Asensio JA, Perdicaro DJ, de Los Ángeles Peral M.* The Role of Inflammation as a preponderant risk factor in cardiovascular diseases. Curr Vasc Pharmacol. 2022;20(3):44-259. doi: 10.2174/1570161120666220201160038.

39. *Bahrami A, Sathyapalan T, Sahebkar A.* The role of interleukin-18 in the development and progression of atherosclerosis. Curr Med Chem. 2021;28(9):1757-74. doi: 10.2174/0929867327666200427095830.

40. *Somm E, Jornayvaz FR.* Interleukin-18 in metabolism: From mice physiology to human diseases. Front Endocrinol (Lausanne). 2022;13:971745. doi: 10.3389/fendo.2022.971745.

41. *Goldberg RB.* Dyslipidemia in diabetes: when and how to treat? Endocrinol Metab Clin North Am. 2022;51(3):603-24. doi: 10.1016/j.ecl.2022.02.011.

42. *Al-Rawaf HA, Alghadir AH, Gabr SA.* Expression of circulating microRNAs and myokines and interactions with serum osteopontin in type 2 diabetic patients with moderate and poor glycemic control: A biochemical and molecular study. Biomed Res Int. 2021;2021:7453000. doi: 10.1155/2021/7453000.

43. *Wu H, Zhang J.* miR-126 in peripheral blood mononuclear cells negatively correlates with risk and severity and is associated with inflammatory cytokines as well as intercellular adhesion molecule-1 in patients with coronary artery disease. Cardiology. 2018;139(2):110-8. doi: 10.1159/000484236.

44. *Pereira-da-Silva T, Napoleão P, Costa MC, Gabriel AF, Selas M, Silva F,* et al. Association between miR-146a and tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in stable coronary artery disease. Medicina (Kaunas). 2021;57(6):575. doi: 10.3390/medicina57060575.

УДК 616-008.9-002-036-092.4
DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-8
«Журнал НАМН України» | 2024 | т. 30 | № 1 | С. 97–104

Компенсація хронічної хвороби нирок із фібриляцією передсердь шляхом корекції антигіпертензивної та антикоагулянтної терапії в пацієнта, що перебував під окупацією (клінічний випадок)

О. М. Зборовський[1], С. Б. Норейко[1, 2], Д. Ю. Ковальчук[1, 2], А. М. Кравець[1], О. М. Кульбака[1]

[1]Державна установа «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В. К. Гусака Національної академії медичних наук України», вул. Юрія Іллєнка, 53, м. Київ 04050, Україна
[2]Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульв. Тараса Шевченка, 13, м. Київ 01601, Україна

Compensation of chronic kidney disease with atrial fibrillation by correction of antihypertensive and anticoagulant therapy in a patient who was under occupation (clinical case)

Oleksandr M. Zborovskyi[1], Serhii B. Noreiko[1,2], Dmytro Yu. Kovalchuk[1,2], Anatoly M. Kravets[1], Olena M. Kulbaka[1]

[1]State Institution «V. K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 53 Yuriia Illienka Str., Kyiv 04050, Ukraine
[2]Bogomolets National Medical University, 13 Taras Shevchenko Blvd, Kyiv 01601, Ukraine

Вступ. У даній статті розглянуто клінічний випадок пацієнта, що перебував під окупацією російськими військовими на території Київщини. У пацієнта відбулося погіршення загального стану, а саме розвинувся нефротичний синдром на фоні хронічної хвороби нирок і серцевої недостатності з постійною формою фібриляції передсердь. Проведено корекцію антикоагулянтної та антигіпертензивної терапії, а саме: препаратів групи блокаторів рецепторів ангіотензину, петльових діуретиків, блокаторів бета-адренорецепторів, блокаторів кальцієвих каналів, антикоагулянтів і статинів. Завдяки використанню препаратів із нефропротекторною дією та мінімальною ренальною елімінацією й корекцією дози вдалося досягнути покращення загального стану.

Introduction. This article discusses the clinical case of a patient who was under occupation by the Russian military in the territory of Kyiv region. The patient's general condition worsened, namely, nephrotic syndrome developed against the background of chronic kidney disease and heart failure with a permanent form of atrial fibrillation. After correction of anticoagulant and hypotensive therapy with drugs from the group of angiotensin receptor blockers, loop diuretics, beta-adrenoceptor blockers, calcium channel blockers, anticoagulants, and statins. Thanks to the use of drugs with a nephroprotective effect, minimal real elimination and dose correction, managed to achieve an improvement in the general condition. Correction of anticoagulant and antihypertensive therapy was carried out, namely drugs from the

© О. М. Зборовський, С. Б. Норейко, Д. Ю. Ковальчук, А. М. Кравець, О. М. Кульбака, 2024

Мета. На основі аналізу клінічних рекомендацій Національного фонду нирки США (National Kidney Foundation, NKF), Всесвітньої організації захворювань нирки (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO), Європейської асоціації серцевого ритму (European Heart Rhythm Association, EHRA), Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) провести корекцію схеми лікування в пацієнта з нирковою недостатністю та постійною формою фібриляції передсердь шляхом підбору препаратів, що проявляють нефропротекторну дію, з метою компенсації ниркової та серцево-судинної недостатності.

Матеріали та методи. Проведено медичний огляд, лабораторні та інструментальні методи обстеження пацієнта, що перебував в умовах окупації російськими військовими терористами на території Київщини внаслідок повномасштабного вторгнення російських окупантів. Відповідно до сучасних рекомендацій NKF, KDIGO, EHRA та ESC проведено дообстеження та корекцію схеми лікування пацієнта.

Результати. У наведеному клінічному випадку розглянуто приклад корекції схеми лікування та підбір ефективних терапевтичних доз препаратів пацієнту, що перебував під окупацією російськими військовими на території Київщини. У пацієнта розвинувся нефротичний синдром на фоні хронічної хвороби нирок і серцевої недостатності з постійною формою фібриляції передсердь. Корекція схеми лікування призвела до компенсації загального стану пацієнта. Вибір препаратів із більш вираженою нефропротекторною дією та контроль артеріальної гіпертензії призвели до субкомпенсації серцевої недостатності та зниження нефротичного синдрому. Пацієнту призначили схему лікування, що включала: блокатор рецепторів ангіотензину кандесартан, діуретик торасемід, блокатор бета-адренорецепторів небіволол, блокатор кальцієвих каналів лерканідипін 10 мг, антикоагулянт апіксабан, статин (інгібітор ГМГ-КоА-редуктази) розувастатин. Як наслідок, відбулась компенсація ниркової недостатності та покращення загального стану пацієнта, зник нефротичний синдром. Отже, одужання пацієнта та покращення загального стану пацієнта можливі лише за наявності лікарських препаратів, доступу до кваліфікованої медичної допомоги, інструментальних і лабораторних методів обстеження, що нездійсненно в умовах геноцидних дій рф на територіях, що окуповані російськими терористами.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, нефротичний синдром, протеїнурія, швидкість клубочкової фільтрації, серцева недостатність, фібриляція передсердь, антикоагулянтна терапія, нові оральні антикоагулянти, блокатори рецепторів ангіотензину, ривароксабан, апіксабан, кандесартан.

Для цитування: *Зборовський ОМ, Норейко СБ, Ковальчук ДЮ, Кравець АМ, Кульбака ОМ. Компенсація хронічної хвороби нирок із фібриляцією передсердь шляхом корекції антигіпертензивної та антикоагулянтної терапії в пацієнта, що перебував під окупацією. Журнал Національної академії медичних наук України. 2024;30(1);97-104. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-8.*

group of angiotensin receptor blockers, loop diuretics, beta-adrenergic receptor blockers, calcium channel blockers, anticoagulants and statins. Thanks to the use of drugs with a nephroprotective effect and minimal renal elimination, and dose correction, it was possible to achieve an improvement in the general condition.

The aim is to correct the treatment regimen in a patient with kidney failure and permanent atrial fibrillation by selecting drugs that exhibit a nephroprotective effect in order to compensate for kidney and cardiovascular failure based on an analysis of clinical guidelines from the National Kidney Foundation, the World Kidney Disease Organization, the European Heart Rhythm Association and the European Society of Cardiology.

Materials and methods. A medical examination, laboratory and instrumental methods were carried out in the patient, who was under occupation by Russian military terrorists on the territory of the Kiev region, as a result of a full-scale invasion of Russian occupiers. According to the current guidelines of the National Kidney Foundation, the World Kidney Disease Organization, the European Heart Rhythm Association and the European Society of Cardiology an additional examination and correction of the patient's treatment scheme were carried out.

Results. In the given clinical case, an example for correcting the treatment scheme and selection of effective therapeutic doses of drugs to the patient who was under occupation by the Russian military in the territory of Kyiv region was considered. The patient developed nephrotic syndrome on the background of chronic kidney disease and heart failure with permanent atrial fibrillation. Correction of the treatment regimen led to compensation of the patient's general condition. The choice of drugs with a more pronounced nephroprotective effect and control of arterial hypertension led to subcompensation of heart failure and a decrease in nephrotic syndrome. The patient was prescribed a treatment regimen that included: angiotensin receptor blocker candesartan, diuretic torasemide, beta-adrenoceptor blocker nebivolol, calcium channel blocker lercanidipine 10 mg, anticoagulant apixaban, statin (HMG-CoA reductase inhibitor) rosuvastatin. As a result, the renal failure was compensated and the general patient condition improved, the nephrotic syndrome disappeared. Therefore, the patient's recovery and the improvement of its general condition are possible only with the availability of medications, access to qualified medical care, instrumental and laboratory examination methods, which is impossible in the conditions of genocidal RF actions in the territories occupied by Russian terrorists.

Keywords: chronic kidney disease, nephrotic syndrome, proteinuria, glomerular filtration rate, heart failure, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, new oral anticoagulants, angiotensin receptor blockers, rivaroxaban, apixaban, candesartan.

For citation: *Zborovskyi OM, Noreiko SB, Kovalchuk DYu, Kravets AM, Kulbaka OM. Compensation of chronic kidney disease with atrial fibrillation by correction of antihypertensive and anticoagulant therapy in a patient who was under occupation (clinical case). Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. 2024;30(1):97-104. DOI: 10.37621/JNAMSU-2024-1-8.*

Стаття надійшла до редакції 18.05.2023
Направлена на рецензування 05.06.2023
Прийнята до публікації 14.05.2024

The article was received 18.05.2023
For review, 05.06.2023
Accepted for publication 14.05.2024

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Зборовський Олександр Михайлович – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу відновного лікування Державної установи «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В. К. Гусака Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0003-4367-7399*

Норейко Сергій Борисович – доктор медичних наук, професор кафедри фтизіатрії та пульмонології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, завідувач відділу загальної хірургії Державної установи «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В. К. Гусака Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0003-3139-5968*

Ковальчук Дмитро Юрійович – кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу термічних уражень Державної установи «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В. К. Гусака Національної академії медичних наук України», доцент кафедри травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, *ORCID: 0000-0003-3106-6048*

Кравець Анатолій Миколайович – в. о. вченого секретаря, науковий співробітник відділу загальної хірургії Державної установи «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В. К. Гусака Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0009-0004-5929-5760*

Кульбака Олена Миколаївна – голова Ради молодих вчених, науковий співробітник відділу загальної хірургії Державної установи «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В. К. Гусака Національної академії медичних наук України», *ORCID: 0000-0001-9434-2367*

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Oleksandr M. Zborovskyi – Cand. Sci. (Medicine), Senior Research Scientist of the Department of Recovery Treatment of the State Institution «V. K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0003-4367-7399*

Serhii B. Noreiko – Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Department of Phthisiology and Pulmonology of the Bogomolets National Medical University, Head of the Department of General Surgery of the State Institution «V. K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0003-3139-5968*

Dmytro Yu. Kovalchuk – Cand. Sci. (Medicine), Research Scientist of the Department of Thermal Injuries of the State Institution «V. K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Associate Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics of the Bogomolets National Medical University, *ORCID: 0000-0003-3106-6048*

Anatoly M. Kravets – Acting Academic Secretary, Research Scientist of the Department of General Surgery of the State Institution «V. K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0009-0004-5929-5760*

Olena M. Kulbaka – Head of the Council of Young Scientists, Research Scientist of the Department of General Surgery of the State Institution «V. K. Gusak Institute of Urgent and Recovery Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», *ORCID: 0000-0001-9434-2367*

Oleksandr M. Zborovskyi
ORCID: 0000-0003-4367-7399
iurs.new@gmail.com

ВСТУП

У даній статті розглянуто клінічний випадок пацієнта, що перебував під окупацією російськими військовими на території Київщини. У пацієнта відбулося погіршення загального стану, а саме розвинувся нефротичний синдром на фоні хронічної хвороби нирок (ХХН) і серцевої недостатності з постійною формою фібриляції передсердь. Проведено корекцію антикоагулянтної та антигіпертензивної терапії, а саме: препаратів групи блокаторів рецепторів ангіотензину (БРА), петльових діуретиків, блокаторів бета-адренорецепторів (ББ), блокаторів кальцієвих каналів (БКК), антикоагулянтів і статинів. Завдяки використанню препаратів із нефропротекторною дією та мінімальною ренальною елімінацією, а також корекції схеми лікування вдалося досягнути покращення загального стану [1–3].

Мета дослідження – на основі аналізу клінічних рекомендацій Національного фонду нирки США (National Kidney Foundation, NKF), Всесвітньої організації захворювань нирки (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO), Європейської асоціації серцевого ритму (European Heart Rhythm Association, EHRA), Європейського товариства кардіологів (European Society of Cardiology, ESC) провести аналіз та корекцію схеми лікування в пацієнта з нирковою недостатністю та постійною формою фібриляції передсердь шляхом підбору препаратів, що проявляють нефропротекторну дію, з метою компенсації ниркової та серцево-судинної недостатності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Перед початком обстеження від пацієнта, що перебував в умовах окупації російськими військовими терористами на території Київщини після повномасштабного вторгнення Російської Федерації, була отримана «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення і на присутність або участь учасників освітнього процесу».

Проведено медичний огляд, лабораторні та інструментальні методи обстеження пацієнта. Обстеження, дообстеження та корекцію схеми лікування пацієнта проводили

відповідно до сучасних рекомендацій NKF, KDIGO, EHRA та ESC [4–9].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Війна, що розв'язала рф, чинить згубний вплив на психічне та соматичне здоров'я населення: терористичні ракетні та артилерійські обстріли мирного населення, дефіцит медичної допомоги та ліків, постійний психотравмувальний вплив. Перелічені вище фактори призводять до виникнення нових і декомпенсації вже наявних хвороб. На базі Державної установи «Інститут невідкладної і відновної хірургії імені В. К. Гусака Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНВХ ім. В. К. Гусака НАМН України») проводили науково-дослідну роботу «Мультидисциплінарний аналіз та оцінка якості життя пацієнтів зони операції об'єднаних сил та внутрішньо переміщених осіб (ВПО), які зазнали хірургічних втручань, травм та перенесли гострі соматичні порушення здоров'я», було отримано статистичні дані, що вказували на зростання рівня захворюваності серцево-судинної системи: гіпертонічна хвороба – 38,1 %; серцева недостатність – 17,1 %; атеросклероз – 15,1 %; ішемічна хвороба серця (ІХС) – 13,8 %. Зростання цих показників у структурі захворюваності населення підвищує ризик кардіоваскулярних ускладнень, а, отже, підвищує показники смертності населення від даних нозологій [1–3].

Спеціалістами Національної академії медичних наук України, включно з ДУ «ІНВХ ім. В. К. Гусака НАМН України», у рамках виїзних консультацій в деокуповані зони (території, які повернені під контроль України) на волонтерських засадах надавались медичні консультації ВПО та проводились профілактичні медичні огляди пацієнтів, які перебували під окупацією російськими терористами. Під час одного з чергових виїздів була обстежена пацієнтка 63 років із діагнозом: ІХС, дифузний кардіосклероз, атеросклероз аорти та вінцевих судин. Гіпертонічна хвороба ІІ ступінь, стадія 2, ризик високий. Постійна форма фібриляції передсердь (оцінка ризику інсульту та системної тромбоемболії в пацієнтів з фібріляцією передсердь за шкалою CHA2DS2-VASc – 4 бали, оцінка ризику кровотеч при миготливій аритмії за шкалою HAS-BLED – 2 бали), серцева недостатність ІІБ із систолічною дисфункцією за класифікацією вираженості хронічної серцевої недостатності NYHA III функціональний клас захворювання. Гіпертензивний нефросклероз. ХХН С3а А1. Тромбофлебіт нижніх кінцівок. Посттромбофлеботичний синдром [2, 3].

У пацієнтки внаслідок декомпенсації сукупних нозологій різко почав погіршуватися загальний стан. Було виявлено нефротичний синдром, що прогресував на фоні погіршення роботи нирок, зокрема й завдяки нераціональному фармакологічному навантаженню та неефективним дозам лікувальних препаратів. Під час медичного огляду пацієнтки було виявлено пастозність нижніх кінцівок, одутлість обличчя, прогресувала задишка, що могла виникати навіть при незначних навантаженнях. При огляді хворої: маса тіла – 85 кг; зріст – 168 см; шкіра тілесного кольору, суха.

Загальний стан: середнього ступеня тяжкості, температура: 36,8 °С; SpO_2 – 93 %; ротова порожнина: без особливостей; серцево-судинна система: тони серця аритмічні, глухі, артеріальний тиск (АТ) на лівій руці 170/100, частота серцевих скорочень (ЧСС) 80–90 уд./хв; пульс 80–90 уд./хв; пастозність нижніх кінцівок; дихальна система: аускультативно – дихання везикулярне ослаблене з обох сторін, відмічаються поодинокі вологі хрипи, частота дихальних рухів – 20 за хвилину; травна система: випорожнення в межах норми; живіт м'який, безболісний; нервова система: свідомість ясна, орієнтована в просторі та часі, емоційно – лабільна, стійкий виражений церебростенічний синдром, обличчя симетричне, рефлекс Маринеско позитивний з обох боків, субкортикальні рефлекси позитивні, у позі Ромберга хитний, рефлекси D=S, Бабинського – негативний; сечовивідна система: сечовиділення – відмічається зниження добового об'єму сечі (зі слів – менше ніж 500 мл/добу) [2].

Як антигіпертензивну терапію на постійній основі хвора приймала: блокатор рецепторів ангіотензину: лозартан 50 мг/добу. Каптопрес 25 мг 1–2 рази на день. Діуретик – індапамід 2,5 мг вранці. Блокатори бета-адренорецепторів – бісопролол 5 мг 1 раз на день (нерегулярно). Блокатори кальцієвих каналів – амлодипін 5 мг 1 раз на день (ввечері). Антикоагулянт – ривароксабан 20 мг 1 раз на день (ввечері). Статини (інгібітор ГМГ-КоА-редуктази) – розувастатин 10 мг/добу [2].

Під час медичного огляду проводились лабораторні дослідження та підрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за методом (Modification of Diet in Renal Disease, MDRD) і за даними (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI), а також визначався кліренс креатиніну (формула Кокрофта-Голта) [7, 10, 11]. Результати наведено в таблиці.

Електрокардіографія: ритм фібриляції передсердь, аритмічний, нормосистолічний варіант, ЧСС – 80–90 уд./хв, електрична вісь серця (ЕВС) – лівограма. Гіпертрофія лівого шлуночка. Неповна блокада лівої ніжки пучка Гіса.

З метою профілактики тромботичних ускладнень на фоні фібриляції передсердь пацієнтці було призначено прямий пероральний антикоагулянт (DOAC, НОАК) – ривароксабан. За результатами проспективного обсерваційного дослідження XANTUS, що включало 6784 пацієнтів, які отримували лікування ривароксабаном у 311 центрах Європи, Ізраїлю та Канади, ризик виникнення інсульту був низьким у пацієнтів, які отримували терапію [12, 13]. Також по рекомендації EHRA – пацієнтам з фібриляцією

Таблиця / Table

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ПАЦІЄНТА ПРИ КОМПЕНСАЦІЇ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК ІЗ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ ШЛЯХОМ КОРЕКЦІЇ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТА АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ / CLINICAL AND LABORATORY INDICATORS OF THE PATIENT IN COMPENSATION FOR CHRONIC KIDNEY DISEASE WITH ATRIAL FIBRILLATION BY CORRECTION OF ANTIHYPERTENSIVE AND ANTICOAGULANT THERAPY

Показники / Indicators	Референтні значення / Reference values	До лікування / Before treatment	Після лікування / After treatment
Загальні показники / General indicators			
Артеріальний тиск, мм рт. ст. / Blood pressure, mm Hg	120–139 / 80–89	170/100	130/80
Частота серцевих скорочень, уд./хв / Heart rate, beats/min	93–100	80–90	65–75
Частота дихальних рухів, дих./хв / Frequency of respiratory movements, breath/min (bpm)	16–20	20	18
SpO_2, %	93–100	93	96
Аналіз крові / Blood analysis			
Еритроцити, $\times 10^{12}$/л / Erythrocytes, $\times 10^{12}$/L	3,85–5,20	4,1	4,3
Гемоглобін, г/л / Hemoglobin, g/L	118–158	116	120
Лейкоцити, $\times 10^9$/л / Leukocytes, $\times 10^9$/L	3,6–10,5	7,1	8,1
Лімфоцити, % / Lymphocytes, %	20–44	53	53
Моноцити, % / Monocytes, %	2,0–9,5	33	33
Швидкість осідання еритроцитів, мм/год / Erythrocyte sedimentation rate, mm/h	< 20	20	15
Аланінамінотрансфераза, Од/л / Alanine aminotransferase, U/L	< 31	37	32
Аспартатамінотрансфераза, Од/л / Aspartate aminotransferase, U/L	< 32	28	29
Гамма-глютамілтранспептидаза, Од/л / Gamma-glutamyl transpeptidase, U/L	6–42	35	29
Лужна фосфатаза, Од/л / Alkaline phosphatase, U/L	0–240	87	81
Білірубін загальний, мкмоль/л / Total bilirubin, μmol/L	3,4–17,1	5,3	15,4
Білірубін прямий, мкмоль/л / Direct bilirubin, μmol/L	0–7,9	2,5	2,6
Білірубін непрямий, мкмоль/л / Indirect bilirubin, μmol/L	< 16,2	2,8	12,8
Альбумін, г/л / Albumin, g/L	34–38	30	55
Креатинін, мкмоль/л / Creatinine, μmol/L	53–97	122	95
Сечовина, ммоль/л / Urea, mmol/L	2,2–6,7	13	7
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	3,3–5,5	4,5	5,5
Аналіз сечі / Urine analysis			
Добовий об'єм сечі, мл / Daily volume of urine, mL	800–1500	< 500	1500–1700
Колір / Color	Жовтий або солом'яно-жовтий / Yellow or straw yellow	Світло-жовтий / Light yellow	Світло-жовтий / Light yellow
pH	5,5–7,0	Кислий / Sour	Кислий / Sour
Питома вага / Specific weight	1,005–1,025	1,014	1,014
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/L	< 0,8	Негативний / Negative	Негативний / Negative
Білок, г/л / Protein, g/L	< 0,033	+++	Негативний / Negative
Лейкоцити, у полі зору / Leukocytes, in the field of vision	0–10	5–7	2-3
Епітелій, у полі зору / Epithelium, in the field of vision	0–9	Поодинокий / Lonely	Поодинокий / Lonely
Еритроцити, у полі зору / Erythrocytes, in the field of view	< 3	0–1–2	0–1–2
Функція нирок / Kidney function			
Швидкість клубочкової фільтрації за методом MDRD, мл/хв/1,73 м^2 / Glomerular filtration rate according to the MDRD method, mL/min/1.73 m^2	61–113	31	53
Швидкість клубочкової фільтрації за методом CKD-EPI, мл/хв/1,73 м^2 / Glomerular filtration rate according to the CKD-EPI method, ml/min/1.73 m^2	61–113	41	55
Кліренс креатиніну, мл/хв / Creatinine clearance, mL/min	75–128	55	65

передсердь та ІХС комбінація фібриляції передсердь та ІХС є показанням до антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії. Згідно з рекомендаціями ESC 2020, у пацієнтів з миготливою аритмією в сукупності з ІХС, які мають щонайменше 1 бал по шкалі CHA2DS2-VASc, є прямі показання до приймання НОАК [4, 8, 12, 14, 15].

Фармакодинаміка НОАК полягає в прямому блокуванні Х-го фактору гемокоагуляції. Блокування активності фактору Ха перериває внутрішній і зовнішній каскади коагуляції, внаслідок чого пригнічується формування тромбіну та утворення тромбу. НОАК проявляють дозозалежний ефект на протромбіновий час, що вірогідно корелює коагуляцію. Механізм дії НОАК полягає у високоселективному інгібуванні фактору Ха, що може бути як зв'язаним із тромбом, так і вільним. НОАК пригнічують активність протромбінази при пероральному прийманні препарату і мають дозозалежний ефект. Антикоагулянтна дія НОАК не залежить від концентрації антитромбіну ІІІ. Ця група препаратів за механізмом дії не впливає на процес агрегації тромбоцитів. Блокування фактору Ха призводить до гіпокоагуляції, що лабораторно виявляється за даними коагулограми: подовжується протромбіновий час (ПТЧ), зростають показники активованого часткового тромбопластинового часу (АЧТВ), зростають показники міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). Дозозалежний ефект НОАК проявляється лінійним характером коагуляційного ефекту [5, 6, 10, 12, 16].

За механізмом елімінації нові пероральні антикоагулянти виводяться нирками в такому відношенні: дабігатран – 80 %; ривароксабан – 35 %; апіксабан – 27 %; едоксабан – 50 %. У цьому випадку на фоні ниркової недостатності провідним симптомом є нефротичний, який характеризується зниженням швидкості клубочкової фільтрації, що рекомендує вибір препаратів, які мають обмежений вплив на ренальну систему. Тому в підборі антикоагулянтної терапії рекомендовано обмеження екскреції препарату нирками та наявність нефропротекторної дії. Обмеження фармакологічної дії на нирки можливе завдяки вибору препарату, що має менші показники нефроелімінації, і шляхом зниження дози. У випадку НОАК зменшення дози препарату при дозозалежній дії на систему згортання крові може призвести до критичного зниження ефекту гіпокоагуляції, при якому повністю буде відсутня профілактика тромботичних ускладнень [7, 8, 15].

За рекомендацією ESC у пацієнтів із фібриляцією передсердь у сукупності з ХХН нирок І–ІІ ст. показано використання антикоагулянтів із групи антагоніста вітаміну К (АВК) – варфарину [4, 9, 12]. Терапевтичне вікно для варфарину контролюється показником коагулограми МНВ. Однак в умовах окупації російськими військовими-терористами пацієнтка не мала змоги виконувати лабораторні дослідження та отримати належний доступ до якісної медичної допомоги. У такій ситуації доцільне використання антикоагулянтів із групи НОАК, при якому можна не коригувати дозу відповідно до лабораторних показників коагулограми. Також недоліком препаратів групи антагоністів вітаміну К (АВК) є кальцифікація судин при тривалому прийманні препарату, що призводить до погіршення перфузії нирок як результату прогресування хронічної ниркової недостатності (ХНН). Вагомий недолік – це суворе дотримання дієти з обмеженим вмістом вітаміну К. За результатами дослідження AUGUSTUS (Відкрите факторіальне, рандомізоване, контрольоване випробування, метою якого було оцінка безпеки апіксабану проти антагоніста вітаміну К і аспірину, проти плацебо аспірину в пацієнтів з фібриляцією передсердь і гострим коронарним синдромом, чи крізьшкірним коронарним втручанням, що включало 88,284 дослідження) продемонструвало, що апіксабан у дозі 5 мг пов'язувався з вірогідно меншою частотою кровотеч ніж АВК (варфарин) [4, 8, 13–15, 17], що також схиляє вибір антикоагулянтної терапії на користь апіксабану. Терапевтична доза апіксабану при ШКФ 30–95 мл/хв становить 5–10 мг на добу, рекомендовано добову дозу препарату розділити на два приймання. При підрахунку ШКФ пацієнтки за методом (MDRD) становить 31 мл/хв/1,73 м^2; за даними (CKD-EPI) ШКФ становить 41 мл/хв/1,73 м^2; кліренс креатиніну (формула Кокрофта-Голта) – 55 мл/хв. Щоб залишався достатній антикоагуляційний ефект рекомендована доза апіксабану 10 мг на добу. У випадку пацієнта з наявністю ХНН було змінено схему антикоагулянтної терапії, пацієнту замінено ривароксабан на апіксабан 5мг 2 рази на день, вранці та ввечері [12].

Основною причиною прогресування ниркової недостатності (гіпертонічної нефропатії) є кардіоваскулярний синдром, що обумовлено гіпертонічною хворобою, фібриляцією передсердь і серцевою недостатністю й часто може ускладнюватися серцево-судинною патологією. Водночас ХХН призводить до прогресування ниркової недостатності та декомпенсації серцевої недостатності [16]. NKF, що функціонує у США з 2002 року, розробляє та впроваджує нові стратегії в лікуванні ХХН, рекомендує коригувати лікування та проводити дообстеження пацієта відразу після виявлення проблеми. За їхніми рекомендаціями встановлення діагнозу ХХН можливе без уточнення нозологічної форми ниркової недостатності, але з умовою найшвидшого подальшого дообстеження пацієнта. За визначенням NKF: ХХН – це захворювання, при якому структурні чи функціональні ниркові зміни (лабораторні, або інструментальні) тривають більше ніж 3 міс. та відсутні ознаки гострого процесу [5]. Функціонування нирок лікар може оцінити за показником ШКФ. У випадку пацієнта можна встановити ХХН ІІІ стадії: ураження нирок із ХНН з середнім ступенем зниження ШКФ (30–59 мл/хв/1,73 м^2). За рекомендаціями NKF пацієнт із ХХН ІІІ підлягає діагностиці та лікуванню ускладнень, також рекомендовано

застосування препаратів, що сповільнюють прогресування ХХН. KDIGO, яка розробляє та впроваджує клінічні та практичні рекомендації щодо захворювань нирок, рекомендує хворим із гіпертонічною нефропатією контролювати АТ препаратами групи інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту іАПФ, блокаторів рецепторів реніну БРА чи прямими інгібіторами реніну ПІР (аліскрен). Бета-блокатори (ББ) – небіволол. Блокатори кальцієвих каналів – лерканідипін (має більш виражену нефропротекторну дію порівняно з амлодипіном). Антагоністи імідазолових рецепторів (АІР): моксонідин. Діуретики в основі петльові: торасемід, фуросемід, ксипамід. Також використовуються антагоністи мінералокортикоїдного рецептора (АМКР): спіронолактон, еплеренон. Цільові рівні АТ для пацієнтів із ХХН становлять: систолічний до 130–140 мм рт. ст., діастолічний до 80–90 мм рт. ст. Стосовно діуретичних препаратів – відомо, що торасемід має переваги над фуросемідом, у зв'язку з меншою частотою серцево-судинних ускладнень. Але переваги фурасеміду проявляються при ХНН IV ст. (ШКФ < 30 мл/хв) [5–7, 16].

Зважаючи на вищесказане, пацієнтці рекомендована зміна схеми лікування з корекцією дози певних препаратів. Як антигіпертензивну терапію було рекомендовано підвищити дозу блокаторів рецепторів ангіотензину: лозартан 50 мг замінено на кандесартан 16 мг/добу. Діуретик змінено з індапаміду на торасемід 10 мг 1 раз на день (вранці). Блокатор бета-адренорецепторів змінено з бісопрололу 5 мг на небіволол 10 мг 1 раз на день (вранці). Блокатори кальцієвих каналів змінено з амлодипіну 5 мг на лерканідипін 10 мг (що має більш виражену нефропротекторну дію) 1 раз на день (ввечері). Антикоагулянт – ривароксабан 20 мг замінено на апіксабан 5 мг/ 2 рази на день (вранці та ввечері). Статини (інгібітор ГМГ-КоА-редуктази) – розувастатин 10 мг/добу. Каптопрес на постійне приймання скасовано.

Після корекції схеми лікування через 2 місяці пацієнтка відмічала покращення загального стану. Пастозність нижніх кінцівок знизилась, задишка також практично зникла й з'являлась лише при надмірному фізичному навантаженні. Контроль добового діурезу становив 1,5–1,7 л сечі на добу.

Нефротичний синдром компенсувався, що свідчило про покращення роботи нирок. Під час медичного огляду пастозність нижніх кінцівок – мінімальна, зі слів пацієнтки могла посилюватись після надмірних навантажень ввечері, одутлість обличчя зникла. При об'єктивному огляді відмічались: маса тіла – 79 кг; шкіра тілесного кольору, суха. Загальний стан: середнього ступеня тяжкості. Температура: 36,8 °С; SpO_2 – 96 %; ротова порожнина – б/о; серцево-судинна система: тони серця аритмічні, приглушені, АТ на лівій руці 130/80; ЧСС – 65–75 уд/хв; пульс: аритмічний 65–75 за хв; дихальна система: аускультативно – дихання везикулярне, хрипи відсутні, частота дихальних рухів – 18 за хвилину; травна система – випорожнення в межах норми, живіт м'який, безболісний; нервова система: свідомість ясна, орієнтована, емоційно – лабільна, стійкий виражений церебрастенічний синдром, обличчя симетричне, рефлекс Маринеско позитивний з обох боків, субкортикальні рефлекси слабко-позитивні, у позі Ромберга стійка, рефлекси D=S, симптом Бабинського – негативний; сечовивідна система: сечовиділення – 1500–1700 мл/добу.

Повторні лабораторні дослідження наведено в таблиці.

ВИСНОВКИ

На клінічному прикладі пацієнта, що описувався вище, явно відображається згубний вплив військово-терористичних дій окупаційного режиму рф. Під час волонтерських виїзних мультидисциплінарних медичних консультацій, що проводились співробітниками Національної академії медичних наук України включно з фахівцями ДУ «ІНВХ ім. В. К. Гусака НАМН України», на деокуповані (повернені під контроль України території) зони, було зібрано статистичну базу, яка в сукупності зі статистичними даними НДР «Мультидисциплінарний аналіз структури захворювань та оцінка якості життя пацієнтів на деокупованих територій і ВПО» вказує на катастрофічні показники захворюваності на тлі війни. В основі негативних, згубних факторів є: ракетні та артилерійські обстріли території України, пошкодження інфраструктури та закладів охорони здоров'я, обстріл лікарень, пологових будинків, мирного та військового населення, що збільшує кількість жертв надзвичайних ситуацій і катастроф внаслідок дій рф.

На вищеописаному епізоді можемо стверджувати, що рівень захворюваності та «якість життя» пацієнтів, що перебували під окупацією та зазнали значної психічної, фізичної, економічної шкоди, може компенсуватись тільки після швидкого відновлення інфраструктури деокупованих територій і виключення травмувальних факторів: соціально-економічних, матеріально-побутових, психогенних, виробничих. Забезпечення постраждалого населення доступною медичною допомогою та необхідними медичними препаратами може знизити показники захворюваності.

Конкретно в наведеному клінічному випадку корекція схеми лікування та підбір ефективних терапевтичних доз призвели до компенсації загального стану пацієнта. Вибір препаратів із більш вираженою нефропротекторною дією та контроль артеріальної гіпертензії призвели до субкомпенсації серцевої недостатності та зниження нефротичного синдрому. Пацієнту призначили схему лікування, що включала БРА кандесартан; діуретик торасемід; блокатор бета-адренорецепторів – небіволол; блокатори кальцієвих каналів – лерканідипін; антикоагулянт – апіксабан; статини (інгібітор ГМГ-КоА-редуктази) – розувастатин. Як на-

слідок відбулась компенсація ниркової недостатності та покращення загального стану пацієнта, зник нефротичний синдром, знизились ознаки СН. Важливо вказати, що якби окупація тривала довше, це могло б призвести до термінального стану пацієнта і навіть до летального результату. Одужання пацієнта та покращення загального стану можливі лише за наявності лікарських препаратів, доступу до кваліфікованої (якісної) медичної допомоги, наявності можливості інструментальних і лабораторних методів обстеження, що нездійсненно в умовах геноцидних дій на територіях, які окуповані російськими терористами.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. *Zborovsky O, Noreiko S, Danilova Y, Kravez A, Kulbaka O.* Multidisciplinary analysis of the structure of illness and assessment of the quality of life of patients in deoccupied territories and internal displacement of individuals. Proceedings of the VI International scientific and practical conference «Multidisciplinary scientific notes. Theory, history and practice». Canada, Edmonton, Nov 01–04, 2022. Edmonton: International Science Group; 2022. Art. 393. doi: 10.46299/ISG.2022.2.6.

2. *Zborovsky O, Noreiko S, Danilova Y, Kravez A, Kulbaka O.* Multidisciplinary analysis of the structure of cardiovascular diseases of Ukrainian patients from deoccupied territories and internal displacement of individuals. Proceedings of the VII International scientific and practical conference «Innovative areas of solving problems of science and practice». Norway, Oslo, November 08-11, 2022. International Science Group. 2022. 700 p. doi: 10.46299/ISG.2022.2.7.

3. *Zborovsky OM, Petrinska AG, Mikhailik VM, et al.* Multidisciplinary analysis and assessment of the cost of living of patients in the zone of operation of joint forces and internal displacements of individuals. Report at a scientific and practical conference with the international participation of «Multidisciplines Plenary approach in advanced and modern medicine», Kiev, May 27–28, 2021.

4. *Ding WY, Potpara TS, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Marin F, Fauchier L, et al.* Impact of renal impairment on atrial fibrillation: ESC-EHRA EORP-AF Long-Term General Registry. Eur J Clin Invest. 2022 Jun;52(6):e13745. doi: 10.1111/eci.13745.

5. *Inker LA, Ferrè S, Baliker M, Barr A, Bonebrake L, Chang AR, et al.* A National Registry for people with all stages of kidney disease: the National Kidney Foundation (NKF) patient network. Am J Kidney Dis. 2023 Feb;81(2):210-221.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2022.07.016.

6. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) diabetes work group.* KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int. 2022 Nov;102(5S):S1-S127. doi: 10.1016/j.kint.2022.06.008.

7. *Lamb EJ, Levey AS, Stevens PE.* The Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) guideline update for chronic kidney disease: evolution not revolution. Clin Chem. 2013;59(3):462-5. doi: 10.1373/clinchem.2012.184259.

8. *Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al.* EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J. 2013;34(27):2094-2106. doi: 10.1093/eurheartj/eht134.

9. *Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haeusler KG, et al.* 2021 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. Europace. 2021;23(10):1612-76. doi: 10.1093/europace/euab065.

10. *Wang H, Bowe B, Cui Z, Yang H, Swamidass SJ, Xie Y, et al.* A deep learning approach for the estimation of glomerular filtration rate. IEEE Trans Nanobioscience. 2022;21(4):560-9. doi: 10.1109/TNB.2022.3147957.

11. *Levey AS, Inker LA, Coresh J.* GFR estimation: from physiology to public health. Am J Kidney Dis. 2014;63(5):820-34. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.12.006.

12. *Pokorney SD, Chertow GM, Al-Khalidi HR, Gallup D, Dignacco P, Mussina K, et al.* Apixaban for patients with atrial fibrillation on hemodialysis: a multicenter randomized controlled trial. Circulation. 2022 Dec 6;146(23):1735-45. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054990.

13. *Kirchhof P, Radaideh G, Kim YH, Lanas F, Haas S, Amarenco P, et al.* Global prospective safety analysis of rivaroxaban. J Am Coll Cardiol. 2018;72(2):141-53. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.058.

14. *Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, Sepehri Shamloo A, Ackerman MJ, et al.* European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) expert consensus statement on the state of genetic testing for cardiac diseases. Heart Rhythm. 2022;19(7):e1-e60. doi: 10.1016/j.hrthm.2022.03.1225.

15. *Fischer U, Trelle S, Branca M, Salanti G, Paciaroni M, Ferrari C, et al.* Early versus Late initiation of direct oral Anticoagulants in post-ischaemic stroke patients with atrial fibrillatioN (ELAN): Protocol for an international, multicentre, randomised-controlled, two-arm, open, assessor-blinded trial. Eur Stroke J. 2022;7(4):487-95. doi: 10.1177/23969873221106043.

16. *Tuttle KR, Alicic RZ, Duru OK, Jones CR, Daratha KB, Nicholas SB, et al.* Clinical characteristics of and risk factors for chronic kidney disease among adults and children: an analysis of the CURE-CKD registry. JAMA Netw Open. 2019;2(12):e1918169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.18169.

17. *Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Hacke W, Oldgren J, et al.* EHRA practical guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary. Eur Heart J. 2013;34(27):2094-2106. doi: 10.1093/eurheartj/eht134.