

hormone (PTH), calcium, inorganic phosphorus, total and bone alkaline phosphatase, RANKL, and OPG were measured using the ELISA method. Statistical analysis was performed using ANOVA.

In the vitamin D₃ deficiency group (Group I), a significant increase in parathyroid hormone (PTH) levels was recorded (325.6±12.8 pg/mL; p<0.05), indicating the development of compensatory hyperparathyroidism against the background of hypocalcemia. The total calcium concentration decreased to 1.86±0.02 mmol/L (19% lower than control values; p<0.001), while the level of inorganic phosphate declined to 1.79±0.03 mmol/L (p<0.01), reflecting the phosphaturic effect of excessive PTH. The activity of total and bone alkaline phosphatase increased 1.5-fold compared with controls (p<0.001), suggesting osteoblast activation under conditions of reduced mineralization efficiency. Following cholecalciferol administration (Group II), a substantial improvement in the biochemical profile was observed: PTH levels decreased by approximately 18%, calcium concentration rose to 1.92±0.02 mmol/L, and phosphorus to 2.02±0.07 mmol/L. Alkaline phosphatase activity decreased by 25-30%, indicating reduced osteoresorption and stabilization of bone tissue remodeling. Simultaneously, significant alterations were detected in the RANKL/OPG system. Under vitamin D₃ deficiency, RANKL levels increased to 149.2±10.0 pg/mL (p<0.05), while OPG remained stable (≈ 1.6 ng/mL). This resulted in an elevated RANKL/OPG ratio (0.09±0.007 vs. 0.07±0.007 in controls), indicating enhanced osteoclastic activity. After cholecalciferol correction, these parameters normalized: RANKL decreased to 143.4±8.7 pg/mL, and the RANKL/OPG ratio dropped to 0.08±0.01, reflecting restoration of osteoimmune balance.

Vitamin D₃ deficiency leads to pronounced metabolic disturbances, activation of the RANKL/OPG system, and a hyperparathyroid response, whereas correction with cholecalciferol promotes normalization of calcium-phosphate balance, reduction of parathyroid hormone levels, and decreased enzymatic activity of alkaline phosphatase. The obtained results confirm the regulatory role of vitamin D₃ in maintaining mineral metabolism and may serve as experimental evidence for the development of preventive strategies against gestational complications.

Key words: pregnancy, rats, vitamin D₃, calcium-phosphate metabolism, parathyroid hormone, alkaline phosphatase, RANKL/OPG.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Poladych I. V.: <https://orcid.org/0000-0002-8494-2534> ^{ABCDEF}

Avramenko S. O.: <https://orcid.org/0000-0001-9079-4219> ^{ABEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Poladych Iryna Volodymyrivna / Поладич Ірина Володимирівна

Bogomolets National Medical University / Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Ukraine, 03150, Kyiv, 9 Predslavinska str. / Адреса: Україна, 03150, м. Київ, вул. Предславинська 9

Tel.: 0974668872 / Тел.: 0974668872

E-mail: iren.poladich@gmail.com

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article / A – концепція роботи та дизайн, B – збір та аналіз даних, C – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, E – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Received 17.07.2025 / Стаття надійшла 17.07.2025 року
Accepted 10.11.2025 / Стаття прийнята до друку 10.11.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-4-179-186-194

UDC 616.34-008.87-092

Pryjma M. O., Fedorov S. V.

IMMUNO-INFLAMMATORY INDICES IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE AND CONCOMITANT INTESTINAL DYSBIOSIS

State Institution “Ivano-Frankivsk National Medical University” (Ivano-Frankivsk, Ukraine)

markianpriyja91@gmail.com

Disturbance of gut microbiota balance is considered an important factor capable of modifying the course of cardiovascular diseases, particularly stable coronary artery disease (CAD). This paper presents the results of a study aimed at determining the relationship between intestinal dysbiosis and key immuno-inflammatory indices that reflect the activity of low-grade chronic inflammation, which in turn is a provoking factor for the development and progression of coronary atherosclerosis. The analysis included 49 individuals with stable CAD, among whom varying degrees of dysbiotic changes were detected in a subset of patients. The evaluation was based on complete blood count parameters with calculation of SIRI, NLR, and MLR, as well as assessment of gut microbiota composition. Comparison between groups demonstrated differences in systemic inflammatory response levels: patients with dysbiosis had higher SIRI and NLR values. Moreover, a gradual increase in SIRI was observed with increasing severity of microbial imbalance, indirectly indicating a dose-dependent influence of dysbiosis on the activation of immuno-inflammatory mechanisms. An interesting finding was the higher prevalence of prior myocardial infarction among patients

with dysbiosis, consistent with the hypothesis regarding the role of microbial metabolites and endotoxins in initiating pro-atherogenic processes. The presented results highlight the clinical significance of gut microbiota assessment in the comprehensive evaluation of patients with stable CAD, as the combination of dysbiosis and elevated immuno-inflammatory indices may indicate higher vulnerability to cardiovascular events. Including microbiota parameters in routine clinical assessment may improve risk stratification accuracy and allow earlier identification of patients with potentially unfavorable disease progression. The findings emphasize the need for further studies aimed at assessing whether correction of dysbiosis may serve as an additional therapeutic approach in preventing CAD complications.

Key words: stable coronary artery disease, intestinal dysbiosis, immuno-inflammatory indices, systemic inflammation response index (SIRI), low-grade chronic inflammation.

Connection of the publication with planned research work.

This study is part of the research work of the Department of Therapy, Family and Emergency Medicine of the IFNMU "Structural and functional changes in internal organs in chronic non-infectious diseases: possibilities of drug correction" (state registration number 0121U108893).

Introduction.

According to WHO data, the mortality rate from cardiovascular diseases in Ukraine remains consistently high, amounting to 772.1 per 100,000 men and 440.9 per 100,000 women. Importantly, in 70% of cardiovascular mortality cases, the cause is stable coronary artery disease [1].

An important component in the formation of an atherosclerotic plaque is the immunological aspect. Low-grade chronic inflammation is one of the main factors contributing to plaque development and its further progression [2]. Neutrophils, monocytes, and lymphocytes play a key role in such aseptic inflammation. Through cytokine signaling mechanisms and changes in gene expression on their membranes, these cells promote the aggregation of low-density and very-low-density lipoprotein cholesterol within the coronary arterial wall [3]. Both neutrophils and monocytes are essential in this process. Neutrophils are the first cells to respond to oxidative stress and endothelial injury occurring in ischemic myocardium, leading to the release of chemoattractants and promoting monocyte adhesion from the coronary circulation to the future atherosclerotic plaque zone, where they subsequently transform into foam cells – the structural core of the plaque [4, 5].

It is also known that intestinal dysbiosis leads to endotoxemia, which can further damage the coronary vascular wall and promote atherosclerotic plaque formation through oxidative stress and endothelial dysfunction. These mechanisms enhance immune activation, ultimately contributing to the development or progression of stable coronary artery disease (CAD) [6, 7].

Studying the potential influence of the Systemic Inflammatory Response Index (SIRI), neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) in patients with dysbiosis on the development and course of stable CAD may allow identification of novel predictors of atherosclerosis detectable in routine blood tests and establish the impact of dysbiosis on these indices.

The aim of the study.

To investigate the impact of the presence and severity of intestinal dysbiosis on immuno-inflammatory index levels in patients with stable CAD.

Object and research methods.

The study was conducted in accordance with ethical standards and the principles of the Declaration of Helsinki.

A total of 49 patients with confirmed stable CAD were enrolled, including 27 men and 22 women. The diagnosis was established according to the European Society of Cardiology guidelines (2024) [8]. Participants ranged from 36 to 82 years old, with a mean age of 64.3±13.5 years. Prior to the implementation of any procedures, all patients provided informed voluntary consent to participate.

The following immuno-inflammatory indices were calculated: Systemic Inflammatory Response Index (SIRI), monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR), and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR). Reference values for SIRI were considered to be 0.5-1.5 [9, 10].

Gut microbiota assessment included quantitative and qualitative analysis. Samples were cultured on selective and differential media: Sabouraud agar with glucose (for *Candida*), Endo agar and lactose agar (for enterobacteria and lactose fermentation), 5% blood agar (for hemolysis assessment), thioglycolate medium (for anaerobes), Simmons citrate agar (for citrate utilization), bismuth-sulfite agar and Wilson-Blair medium (selective for *Salmonella* and *Shigella*). Cultures were incubated at 35-37°C (Sabouraud at 25-28°C) for 24-72 hours depending on the medium.

Two groups were formed: group 1 – patients with stable CAD and dysbiosis (n=23), group 2 – patients with stable CAD without dysbiosis (n=26). Group 1 was subdivided into three subgroups based on the dysbiosis index (according to the Gromashevsky Institute method, Kyiv): DI = (\sum opportunistic flora + \sum pathogenic flora) / \sum normal flora. Accordingly, patients with stable CAD were categorized as follows: those with mild dysbiosis (DI 1–10), those with moderate dysbiosis (DI 10–100), and those with severe dysbiosis (DI >100) [11].

Statistical analysis was performed using Microsoft Excel and STATISTICA 11.0. For non-normally distributed data (Kolmogorov–Smirnov and Shapiro-Wilk tests), medians (Me) and interquartile ranges (IQR) were calculated. Comparisons between two independent groups used the Mann-Whitney test. Odds ratios (OR) with 95% CI were calculated using Fisher's exact test. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

To analyze the effect of dysbiosis severity on immunological indices, the Kruskal-Wallis test and pairwise Mann-Whitney tests with Bonferroni correction were used.

Research results and their discussion.

In the cohort with stable CAD and dysbiosis, SIRI and NLR values were significantly higher compared with patients without dysbiosis: 1.77-fold and 1.47-fold,

respectively (table 1). MLR did not differ significantly between groups.

Table 1 – Immuno-inflammatory indices in patients with stable CAD

Index	Patients with stable CAD and dysbiosis, n=23	Patients with stable CAD without dysbiosis, n=26	P
SIRI	1,59 (1,04; 4,63)	0,90 (0,67; 1,82)	0,03
MLR	0,24 (0,15; 0,5)	0,21 (0,16; 0,28)	0,24
NLR	3,6 (2,35; 5,95)	2,45 (1,96; 3,53)	0,04

Notes: the average values are presented as the median and the interquartile range Me (Q1; Q3).

Among the 23 patients with dysbiosis, 8 had severe, 8 moderate, and 7 mild dysbiosis according to the dysbiosis index (table 2).

Table 2 – Distribution of dysbiosis severity

Dysbiosis grade	Index value	n (%)
Mild	1,10 (0,905; 4,365)	7 (30,4%)
Moderate	26,8 (12,3; 50,0)	8 (34,8%)
Severe	309,5 (100,08; 1272,25)	8 (34,8%)

Notes: the average values are presented as the median and the interquartile range Me (Q1; Q3).

SIRI increased progressively with increasing dysbiosis severity (table 3).

Table 3 – SIRI by dysbiosis severity

Dysbiosis grade	SIRI
Mild, n=7	1,44 (0,63; 1,75)
Moderate, n=8	2,01 (1,01; 4,59)
Severe, n=8	4,66 (1,4; 6,74)

Notes: the probability of differences between the indicators is $p > 0.05$.

The median SIRI value was 1.44 (0.63; 1.75) in mild dysbiosis, 2.01 (1.01; 4.59) in moderate dysbiosis, and 4.66 (1.40; 6.74) in severe dysbiosis. According to the non-parametric Kruskal–Wallis test, no statistically significant differences were found between the mild,

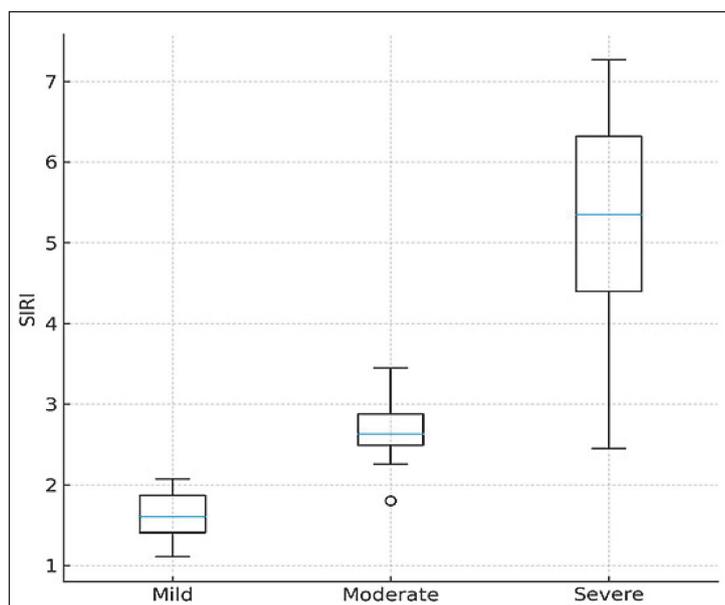


Figure – Distribution of the SIRI index depending on the degree of dysbiosis.

moderate, and severe dysbiosis groups ($H=4.74$; $p=0.09$). Pairwise post-hoc comparisons (Mann–Whitney test with Bonferroni correction) also did not reveal any significant differences between the groups. In the pairwise comparison between mild and severe dysbiosis, SIRI was higher in the severe dysbiosis group; a borderline statistical significance was observed ($p=0.056$). However, after correction for multiple comparisons (Bonferroni), this difference did not reach statistical significance ($p_{corr} > 0.05$).

A clear tendency toward increasing SIRI values with higher dysbiosis severity was identified, and the difference between mild and severe dysbiosis reached a borderline level of significance ($p=0.056$). These findings suggest a gradual, dose-dependent elevation of systemic inflammatory response with increasing severity of intestinal dysbiosis (fig.).

In the cohort of patients with stable CAD and a history of dysbiosis, myocardial infarction (MI) was more frequently observed. MI was detected in 7 patients (30.4%) in the dysbiosis group, compared with only one case in the group without intestinal dysbiosis (3.8%). Thus, the presence of intestinal dysbiosis in patients with stable CAD increases the risk of coronary atherosclerosis destabilization and leads to the development of MI ($OR=10.94$, 95% CI [1.23-97.46], $p=0.02$).

The obtained data indicate that in the dysbiosis group the median SIRI value of 1.59 (IQR 1.04; 4.63) exceeded the reference threshold ($SIRI < 1.5$), which is consistent with findings from a cohort of patients with rheumatoid arthritis, where an elevated systemic inflammation response index (SIRI) above 1.72 was associated with nearly a twofold increase in the risk of major adverse cardiovascular events (MACE) [12]. A significantly higher SIRI level in patients with dysbiosis and stable CAD may suggest that dysbiosis is an independent factor contributing to enhanced immuno-inflammatory activity, likely through increased production of lipopolysaccharides by pathogenic microbiota and their translocation into the bloodstream, subsequently activating the TLR4 signaling cascade and stimulating the release of pro-inflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6) [13].

It is well known that chronic low-grade inflammation is a key trigger of atherosclerotic plaque development and progression. For its comprehensive assessment, immunological indices such as MLR and NLR should be considered [14, 15]. The MLR reflects the mobilization of monocytes and their differentiation into macrophages and later into foam cells. In our study, MLR also demonstrated a tendency to increase in patients with dysbiosis, although the difference did not reach statistical significance based on median values ($p=0.24$). We observed a significant increase in NLR in the dysbiosis group with stable CAD ($p=0.04$). A study conducted in a cohort of patients with CAD showed that an elevated monocyte-to-lymphocyte ratio is an independent predictor of adverse cardiovascular and cerebrovascular events [16].

Analysis of subgroups with different degrees of dysbiosis demonstrated a gradual increase in SIRI levels from mild to severe

dysbiosis. Although the Kruskal-Wallis test did not reveal statistically significant differences across all three groups ($H=4.74$; $p=0.09$), pairwise comparison between mild and severe dysbiosis showed borderline significance ($p=0.056$), which may indicate a dose-dependent immune response to the degree of microbiocenosis disruption. This trend fully aligns with current concepts regarding the role of gut metabolites and endotoxins in enhancing low-grade chronic inflammation and increasing the risk of coronary disease progression [17].

Conclusions.

1. Patients with stable coronary artery disease (CAD) and intestinal dysbiosis exhibit a significant increase in systemic immuno-inflammatory activity, manifested by elevated SIRI and NLR levels.

2. Intestinal dysbiosis in patients with stable CAD contributes to its destabilization and increases the risk of myocardial infarction.

Prospects for further research.

Future studies should focus on an in-depth evaluation of the immuno-inflammatory response in patients with stable CAD and intestinal dysbiosis by assessing the concentrations of pro-inflammatory cytokines, particularly IL-6 and IL-18, as potential early biomarkers of systemic inflammation. Another important direction involves the investigation of gut microbiota-derived metabolites – levels of trimethylamine-N-oxide (TMAO) and short-chain fatty acids (SCFAs), which would provide a comprehensive understanding of the impact of dysbiosis on atherosclerosis progression through metabolic and inflammatory mechanisms. Integrating cytokine profiles with microbiome-associated markers may contribute to the development of more accurate models for predicting cardiovascular event risk.

DOI 10.29254/2077-4214-2025-4-179-186-194

УДК 616.34-008.87-092

Прийма М. О., Федоров С. В.

ІМУНОЗАПАЛЬНІ ІНДЕКСИ В ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА СУПУТНІЙ ДИСБІОЗ КИШКИ

Державна установа «Івано-Франківський національний медичний університет»
(м. Івано-Франківськ, Україна)

markianpriyja91@gmail.com

Порушення балансу кишкової мікробіоти розглядається як важливий фактор, який здатний змінювати перебіг серцево-судинних захворювань, зокрема стабільної ішемічної хвороби серця (ІХС). У роботі представлено результати дослідження, спрямованого на визначення взаємозв'язку між дисбіозом кишки та ключовими імунозапальними індексами, що відображають активність хронічного запалення низької інтенсивності, яке в свою чергу є провокуючим фактором до розвитку та прогресування атеросклерозу судин серця. До аналізу включено 49 осіб зі стабільною ІХС, серед яких у частини пацієнтів виявляли різні ступені дисбіотичних змін. Оцінювання проводили на основі показників загального аналізу крові із розрахунком SIRI, NLR та MLR, а також вивчення складу мікробіоти кишки. Порівняння між групами продемонструвало відмінності в рівнях системної запальної відповіді: пацієнти з дисбіозом мали вищі значення SIRI та NLR. Поряд із цим спостерігався поступовий приріст SIRI у міру підвищення інтенсивності порушення мікробного складу кишки, що опосередковано свідчить про дозозалежний вплив дисбіозу на активацію імунозапальних механізмів. Цікавою знахідкою стало зростання частоти перенесеного інфаркту міокарда серед хворих із дисбіозом, що узгоджується з гіпотезою про роль мікробних метаболітів і ендотоксинів у запуску проатерогенних процесів. Наведені результати підкреслюють клінічну значущість оцінки мікробіоти кишки в комплексному підході до пацієнтів зі стабільною ІХС, оскільки поєднання дисбіозу та підвищених імунозапальних індексів може вказувати на більшу уразливість щодо кардіоваскулярних подій. Також включення показників мікробіоти до стандартної оцінки стану пацієнтів може підвищити точність стратифікації ризику та дозволити раніше визначати хворих із потенційно несприятливим перебігом захворювання. Узагальнення результатів підкреслює важливість подальших досліджень, спрямованих на оцінку можливостей корекції дисбіозу як додаткового терапевтичного підходу в профілактиці ускладнень ІХС.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, кишковий дисбіоз, імунозапальні індекси, індекс системної запальної відповіді (SIRI), хронічне запалення низької інтенсивності.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.

Дане дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини ПО ІФНМУ «Структурні та функціональні зміни внутрішніх органів при хронічних неінфекційних захворюваннях: можливості медикаментозної корекції» (номер державної реєстрації 0121U108893).

Вступ.

За даними ВООЗ, рівень смертності від серцево-судинних захворювань в Україні залишається стабільно високим та складає 772,1 на 100000 населення серед чоловіків та 440,9 на 100000 населення серед жінок. Зокрема в 70% випадків смертності від серцево-судинних захворювань причиною є стабільна ішемічна хвороба серця [1].

Важливим аспектом у формуванні атеросклеротичної бляшки є імунологічний. Саме хронічне запалення

лення низької інтенсивності є одним із основних факторів, що сприяє розвитку атеросклеротичної бляшки та подальшому її прогресуванню [2]. Ключову роль у формуванні такого роду асептичного запалення відіграють такі формені елементи як: нейтрофіли, моноцити, лімфоцити. Дані клітини завдяки сигнальним цитокиновим механізмам та зміною експресії деяких генів на поверхні власних мембран сприяють агрегації холестерину ліпопротеїдів низької щільності та ліпопротеїдів дуже низької щільності в судинній стінці коронарного русла [3]. Важливу роль у цьому процесі відіграють як нейтрофіли, так і моноцити. Нейтрофіли є першими форменими елементами, що реагують на оксидативний стрес та пошкодження ендотелію, які відбуваються в ішемізованому міокарді, що призводить до виділення ними хемоатрактантів і сприяє адгезії моноцитів з коронарного русла в зону формування майбутньої атеросклеротичної бляшки з подальшою їх трансформацією у так звані «піняві клітини». Останні становлять собою ядро атеросклеротичної бляшки [4, 5].

Відомо також, що кишковий дисбіоз призводить до виникнення ендотоксимії, що також може слугувати як додатковий фактор ураження судинної стінки коронарного русла та сприяє утворенню атеросклеротичної бляшки через провокування оксидативного стресу та пошкодження ендотелію. Дані механізми сприяють більш активній імунологічній відповіді, що призводить в кінцевому розвитку до виникнення чи прогресування стабільної ІХС [6, 7].

Вивчення імовірного впливу індексу системної запальної відповіді (SIRI), нейтрофільно лімфоцитарного співвідношення (NLR), моноцитарно лімфоцитарного співвідношення (MLR) у пацієнтів із дисбіозом на розвиток та перебіг стабільної ІХС дозволить в майбутньому сформулювати нові предиктори розвитку атеросклерозу у загальному аналізі крові, а також встановити вплив на них кишкового дисбіозу.

Мета дослідження.

Дослідити вплив наявності дисбіозу та ступеня його вираженості на рівні імунозапальних індексів у хворих на стабільну ІХС.

Об'єкт і методи дослідження.

Дослідження проводили відповідно до етичних нормативів та принципів Гельсінської декларації з прав людини.

У дослідженні взяли участь 49 пацієнтів із підтвердженою діагнозом стабільної ішемічної хвороби серця, серед яких 27 чоловіків та 22 жінок. Діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій Європейського кардіологічного товариства (2024) [8]. Вік учасників коливався від 36 до 82 років; середній вік склав $(64,3 \pm 13,5)$ року. До початку будь-яких процедур усі пацієнти надали інформовану добровільну згоду на участь.

Обчислювали наступні імунозапальні індекси: індекс системної запальної відповіді (SIRI), моноцитарно лімфоцитарне співвідношення (MLR) та нейтрофільно лімфоцитарне співвідношення (NLR). За референтні значення індексу системної запальної відповіді прийнято (SIRI) значення 0,5-1,5 [9, 10].

Визначення стану мікробіому кишки проводилось як кількісно, так і якісно. Дана оцінка проводилась завдяки посіву зразків на селективні та диференціально-діагностичні поживні середовища: Сабуро агар

з глюкозою (для виділення грибів роду *Candida*), агар Ендо та лакто агар (для виявлення ентеробактерій та оцінки ферментації лактози), 5% кров'яний агар (для визначення гемолітичних властивостей мікроорганізмів), тіогліколеве середовище (для культивування анаеробів), цитратний агар Сімпсона (для визначення здатності до утилізації цитрату), вісмут-сульфіт агар та агар Вільсон-Блера (селективні середовища для *Salmonella* та *Shigella*). Посів виконували штриховим методом або шляхом інокуляції вглиб середовища (для напіврідких і рідких середовищ), далі інкубували при температурі 35–37 °С (Сабуро – 25–28 °С) протягом 24–72 год залежно від середовища.

Сформовано дві групи обстежених пацієнтів: перша група – хворі на стабільну ІХС із дисбіозом (23 пацієнти) та друга група – хворі на стабільну ІХС без дисбіозу (26 пацієнтів). В свою чергу, перша група поділялась на 3 підгрупи залежно від ступеня дисбіозу, який визначався значеннями індексу дисбіотичних зрушень за методикою Мікробіологічного інституту ім. Громашевського, Київ: $ID3 = \frac{\sum(\text{умовно-патогенна флора}) + \sum(\text{патогенна флора})}{\sum(\text{нормальна флора})}$. Відповідно для пацієнтів з легким ступенем дисбіозу і стабільною ІХС ($ID3 < 1-10$), пацієнтів з помірним ступенем дисбіозу і стабільною ІХС ($ID3 10-100$), пацієнтів з вираженим ступенем дисбіозу ($ID3 > 100$) [11].

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою програми Microsoft Excel та програми STATISTICA 11.0. Для вибірок, що не відповідали нормальному розподілу за тестами Колмогорова-Смирнова та Шапіро-Уїлка, обчислювали медіани (Me) та міжквартильний розмах (IQR). Порівняння між двома незалежними групами виконували за допомогою непараметричного критерію Манна-Уїтні. Для оцінки асоціації між дисбіозом кишки та ризиком інфаркту міокарда було проведено розрахунок відношення шансів (Odds Ratio, OR) sp 95% довірчим інтервалом, який базувався на результатах точного тесту Фішера. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Для аналізу впливу ступеня дисбіозу на рівні імунологічних індексів використовували непараметричний однофакторний дисперсійний аналіз Краскала-Уолліса з подальшими попарними post-hoc порівняннями за критерієм Манна-Уїтні з корекцією Бонферроні. Статистичну значущість визначали при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Відмічено, що серед когорти хворих на стабільну ІХС та дисбіоз кишки значення імунозапальних індексів SIRI та NLR були вірогідно вищими, ніж у когорті обстежених пацієнтів без верифікованого дисбіозу: у 1,77 раза та в 1,47 раза, відповідно (**табл. 1**). Середні значення індексу MLR вірогідно не відрізнялися між групами спостереження.

Нами визначено, що серед 23 хворих на стабільну ІХС із дисбіозом – 8 мали важкий ступінь дисбіозу, 8 – помірний та 7 легкий ступінь, виходячи з обчислених значень індексу дисбіозу для даних груп (**табл. 2**).

У пацієнтів з різним ступенем дисбіозу відзначено поступове зростання рівня SIRI (**табл. 3**).

Таблиця 1 – Показники імунозапальних індексів у обстежених пацієнтів із стабільною ІХС

Показник	Хворі на стабільну ІХС із дисбіозом кишки, n=23	Хворі на стабільну ІХС без дисбіозу кишки, n=26	p
SIRI	1,59 (1,04; 4,63)	0,90 (0,67; 1,82)	0,03
MLR	0,24 (0,15; 0,5)	0,21 (0,16; 0,28)	0,24
NLR	3,6 (2,35; 5,95)	2,45 (1,96; 3,53)	0,04

Примітки: середні значення подані в вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q1; Q3).

Таблиця 2 – Розподіл хворих на стабільну ІХС залежно від ступеня дисбіозу кишки

Ступінь дисбіозу	Середні значення показника	Кількість осіб в підгрупі, абс. (%)
Легкий	1,10 (0,905; 4,365)	7 (30,4%)
Помірний	26,8 (12,3; 50,0)	8 (34,8%)
Тяжкий	309,5 (100,08; 1272,25)	8 (34,8%)

Примітки: середні значення подані в вигляді медіани та міжквартильного розмаху Me (Q1; Q3).

Таблиця 3 – Показники індексу SIRI в хворих на стабільну ІХС залежно від ступеня дисбіозу

Ступінь дисбіозу	Величина SIRI
Легкий, n=7	1,44 (0,63; 1,75)
Помірний, n=8	2,01 (1,01; 4,59)
Тяжкий, n=8	4,66 (1,4; 6,74)

Примітки: вірогідність різниці між показниками $p > 0,05$.

Середнє значення SIRI становила 1,44 (0,63; 1,75) при легкому дисбіозі, 2,01 (1,01; 4,59) – при помірному та 4,66 (1,4; 6,74) – при тяжкому ступені дисбіозу. За результатами непараметричного критерію Краскела-Уолліса не виявлено статистично значимих відмінностей між групами легкого, помірнього та тяжкого дисбіозу ($H=4,74$ $p=0,09$). Попарні post-hoc порівняння (Манна-Уїтні з корекцією Бонферроні) також не показали достовірних відмінностей між групами. У попарному порівнянні між легким та тяжким ступенями дисбіозу SIRI був вищим у групі тяжкого дисбіозу; спостерігалася межа статистично значущість ($p=0,056$). Однак, після корекції за множинні порівняння (Bonferroni) різниця не досягла статистичної значущості ($p_{corr} > 0,05$).

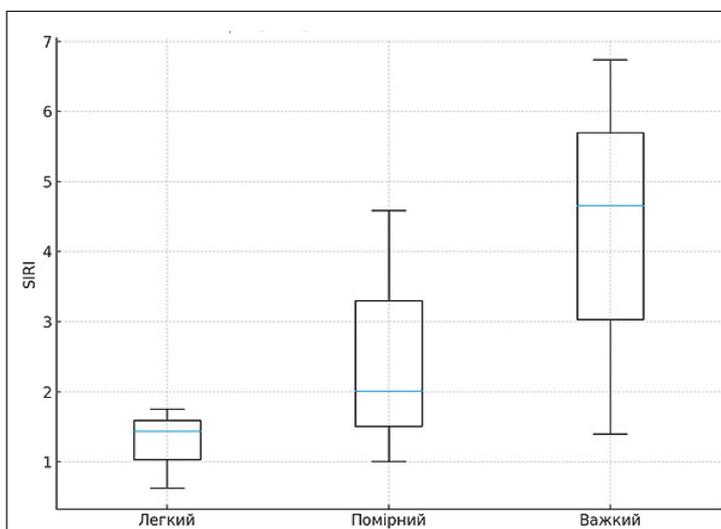
Виявлено чітку тенденцію до зростання SIRI з підвищенням ступеня тяжкості дисбіозу, і різниця між легким та тяжким дисбіозом досягла межового рівня значущості ($p=0,056$). Ці результати свідчать про поступове дозо-залежне підвищення системної запальної відповіді зі збільшенням тяжкості кишкового дисбіозу (**рис.**).

У когорті пацієнтів із стабільною ІХС та дисбіозом в анамнезі частіше виявляли інфаркт міокарда (ІМ). Останній був виявлений в 7 (30,4%) пацієнтів в групі хворих з дисбіозом, а також 1 випадок ІМ у групі пацієнтів без дисбіозу кишки (3,8%). Таким чином, наявний дисбіоз кишки в хворих на стабільну ІХС підвищує ризик дестабілізації коронарного атеросклерозу та призводить до розвитку ІМ (OR=10,94, 95% CI [1,23-97,46], $p=0,02$).

Отримані дані свідчать, що в групі з дисбіозом медіана SIRI 1,59 (IQR 1,04; 4,63) перевищувала референтне ($SIRI < 1,5$), що узгоджується з результатами дослідження когорти пацієнтів із ревматоїдним артритом, в якому підвищення рівня індексу системної запальної відповіді (SIRI) понад 1,72 асоціювалося з майже дворазовим підвищенням ризику розвитку серйозних серцево-судинних подій (MACE) [12]. Вірогідно вищий рівень показника SIRI у групі пацієнтів з дисбіозом та стабільною ІХС може бути свідченням того, що дисбіоз є незалежним фактором впливу на збільшення імунозапальної реакції організму, ймовірно через збільшення продукування ліпополісахаридів патогенною мікрофлорою та потраплянню останніх у кров'яне русло з подальшою активацією TLR4-сигнального каскаду і стимуляцією вивільнення прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6) [13].

Як відомо, хронічний запальний процес низької інтенсивності є провокуючим фактором розвитку та прогресування атеросклеротичної бляшки. Для комплексної його оцінки варто опиратись на такі імунологічні індекси як MLR та NLR [14, 15]. Значення індексу MLR відображає активність мобілізації моноцитів для подальшої їх трансформації у макрофаги і згодом у «піняві клітини». У нашому дослідженні показник MLR також виявив тенденцію до підвищення у пацієнтів із дисбіозом, хоча за медіанними значеннями різниця не досягла статистичної значущості ($p=0,24$). Нами відмічене підвищення показника NLR у групі з дисбіозом та стабільною ІХС ($p=0,04$). У дослідженні, проведеному серед когорти пацієнтів із ІХС, виявлено, що підвищене співвідношення моноцитів до лімфоцитів є незалежним прогностичним фактором несприятливих серцево-судинних та цереброваскулярних подій [16].

Аналіз підгруп із різним ступенем дисбіозу продемонстрував поступове зростання рівня SIRI у напрямку від легкого до тяжкого дисбіозу. Хоча критерій Краскела-Уолліса не виявив статистично значущої різниці між усіма трьома групами загалом ($H=4,74$; $p=0,09$), попарне порівняння між легким та тяжким дисбіозом продемонструвало межову значущість ($p=0,056$), що може свідчити про дозозалежну реакцію імунної системи на ступінь порушення мікробіоценозу. Така тенденція повністю відповідає сучасним



Рисunek – Розподіл показника SIRI залежно від ступеня дисбіозу.

уявленням про роль кишкових метаболітів та ендотоксинів у посиленні хронічного запалення низької інтенсивності та ризику прогресування коронарної патології [17].

Висновки.

1. У пацієнтів зі стабільною ІХС та дисбіозом кишки спостерігається достовірне підвищення системної імунзапальної активності, що проявляється збільшенням показників SIRI та NLR.

2. Дисбіоз кишки в хворих на стабільну ІХС обумовлює її дестабілізацію та підвищує ризик розвитку інфаркту міокарда.

Перспективи подальших досліджень.

Подальші дослідження доцільно зосередити на поглибленій оцінці імунзапальної відповіді при

стабільній ІХС та дисбіозі кишки шляхом визначення концентрацій прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-6 та ІЛ-18, як потенційних ранніх біомаркерів системного запалення. Водночас важливим напрямом є дослідження метаболітів кишкової мікробіоти – рівнів ТМАО (триметиламін-N-оксид) та коротколанцюгових жирних кислот (КЖК), що дозволить комплексно оцінити вплив дисбіозу на прогресування атеросклерозу через метаболічні та запальні механізми. Інтеграція цитокінових та мікробіом-асоційованих показників може сприяти формуванню точніших моделей прогнозування ризику серцево-судинних подій.

References / Література

- Lutai MI, Parkhomenko OM, Lysenko AF, Holikova IP, Greenlaw N, Ferrari R, et al. Ukrainskyi pasienet zi stabilnoiu IHS: rezultaty 5-richnoho reiestru CLARIFY. Medychna hazeta Zdorovia Ukrainy 21 storichchia. 2018;15-16:436-437. [in Ukrainian].
- Ajoolabady A, Pratico D, Vinciguerra M, Lip GYH, Franceschi C, Ren J. Inflammaging: mechanisms and role in the cardiac and vasculature. Trends Endocrinol Metab. 2023;34(6):373-387. DOI: [10.1016/j.tem.2023.03.005](https://doi.org/10.1016/j.tem.2023.03.005).
- Kral JB, Awan Z, Mach F, Schober A, Weber C. Where the action is – Leukocyte recruitment in atherosclerosis. Front Cardiovasc Med. 2021;8:813984. DOI: [10.3389/fcvm.2021.813984](https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.813984).
- Moroni F, Ammirati E, Norata GD, Magnoni M, Camici PG. The role of monocytes and macrophages in human atherosclerosis, plaque neoangiogenesis, and atherothrombosis. Mediators Inflamm. 2019;2019:7434376. DOI: [10.1155/2019/7434376](https://doi.org/10.1155/2019/7434376).
- Ghaffar A, Griffiths HR, Devitt A, Lip GYH, Shantsila E. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? J Am Coll Cardiol. 2013;62(17):1541-1551. DOI: [10.1016/j.jacc.2013.07.043](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.07.043).
- Lima T, Costa M, Nunes C, Jorge da Silva G, Domingues S. From Dysbiosis to Cardiovascular Disease: The Impact of Gut Microbiota on Atherosclerosis and Emerging Therapies. Appl Sci. 2025;15(13):7084. DOI: [10.3390/app15137084](https://doi.org/10.3390/app15137084).
- Lyzohub VH, Kramariova VN, Melnychuk IO. Rol zmin mikrobioty kyshkivnyka v patohenezi sertsovo-sudynnykh zakhvoriuvan (ohliad literatury). Zaporizkyy Medychnyi Zhurnal. 2019;21(5(116)):672-678. [in Ukrainian].
- Vrints C, Andreotti F, Koskinas KC, Rossello X, Adamo M, Ainslie J, et al. ESC Scientific Document Group. 2024 ESC Guidelines for the management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 2024;45(36):3415-3537. DOI: [10.1093/eurheartj/ehae177](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae177). Erratum in: Eur Heart J. 2025;46(16):1565. DOI: [10.1093/eurheartj/ehaf079](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaf079).
- Urbanowicz T, Michalak M, Komosa A, Olasińska-Wiśniewska A, Filipiak KJ, Tykarski A, et al. Predictive value of systemic inflammatory response index (SIRI) for complex coronary artery disease occurrence in patients presenting with angina equivalent symptoms. Cardiol J. 2024;31(4):583-595. DOI: [10.5603/CJ.a2023.0033](https://doi.org/10.5603/CJ.a2023.0033).
- Asija N. Associations of Systemic Inflammation Response Index (SIRI) with Risk of Cardiovascular Diseases Across Age and Gender Groups: A Retrospective Analysis of NHANES 2021-2023. 2025. DOI: [10.21203/rs.3.rs-6177527/v1](https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-6177527/v1).
- Wei S, Bahl MI, Baunwall SMD, Hvas CL, Licht TR. Determining gut microbial dysbiosis: a review of applied indexes for assessment of intestinal microbiota imbalances. Appl Environ Microbiol. 2021;87(11):e00395-21. DOI: [10.1128/AEM.00395-21](https://doi.org/10.1128/AEM.00395-21).
- Wang W, Yao W, Tang W, Li Y, Lv Q, Ding W. Systemic inflammation response index is associated with increased all-cause and cardiovascular mortality in US adults with rheumatoid arthritis. Prev Med. 2024;185:108055. DOI: [10.1016/j.ypmed.2024.108055](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2024.108055).
- Zhang C, Teng X, Cao Q, Deng Y, Yang M, Wang L, et al. Gut microbiota dysbiosis exacerbates heart failure by the LPS-TLR4/NF-κB signalling axis: mechanistic insights and therapeutic potential of TLR4 inhibition. J Transl Med. 2025;23(1):762. DOI: [10.1186/s12967-025-06821-8](https://doi.org/10.1186/s12967-025-06821-8).
- Yoo JY, Sniffen S, McGill Percy KC, Pallaval VB, Chidipi B. Gut dysbiosis and immune system in atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD). Microorganisms. 2022;10(1):108. DOI: [10.3390/microorganisms10010108](https://doi.org/10.3390/microorganisms10010108).
- Katsimichas T, Kotsis V, Papageorgiou N, Tousoulis D, Stefanadis C. Gut microbiota and coronary artery disease: current therapeutic perspectives. Metabolites. 2023;13(2):256. DOI: [10.3390/metabo13020256](https://doi.org/10.3390/metabo13020256).
- Kalhor P, Mahmoudi Hamidabad N, Hellou E, Nogami K, Manzato M, Lerman LO, et al. Association of monocyte-to-lymphocyte ratio with coronary endothelial dysfunction and cardiovascular events in patients with angina and non-obstructive coronary artery disease. Atherosclerosis. 2025;410:120539. DOI: [10.1016/j.atherosclerosis.2025.120539](https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2025.120539).
- Nemish IL, Stupnytska GYa. Suchasni uiaavlennia pro vzaemoviazok kyshkivoi mikrobioty z ryzykom rozvytku sertsovo-sudynnykh zakhvoriuvan. Ukrainskyi Medychnyi Chasopys. 2023;29(1):45-52. [in Ukrainian].

ІМУНОЗАПАЛЬНІ ІНДЕКСИ В ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА СУПУТНІЙ ДИСБІОЗ КИШКИ

Прийма М. О., Федоров С. В.

Резюме. Мета – встановити вплив дисбіозу кишки на рівні імунологічних індексів, вираженість хронічного запалення низької інтенсивності і їх вплив разом з дисбіозом кишки на розвиток та важкість перебігу стабільної ІХС.

У дослідження увійшли 49 пацієнти з підтвердженим діагнозом стабільної ішемічної хвороби серця, серед яких 27 чоловіків та 22 жінок. Діагноз встановлювали відповідно до рекомендацій 2024 ESC Guidelines for the Management of Chronic Coronary Syndromes. Вік учасників коливався від 36 до 82 років, середній вік становив 64,3±13,5 року. Оцінку стану кишкової мікробіоти проводили методом мікробіологічного посіву зразків калу на селективні та диференційно-діагностичні поживні середовища. Ступінь дисбіозу оцінювали за методикою ІДЗ та класифікацією Wei et al. Статистичний аналіз проводили непараметричними методами (Манна-Уїтні, Краскел-Уолліс, post-hoc з корекцією Бонферроні; точний тест Фішера). Для оцінки імунологічних індексів були використані дані лабораторних обстежень пацієнтів, а саме: клінічного аналізу крові. Відповідно до останнього визначались такі показники як: індекс системної запальної відповіді (SIRI), моноцитарно лімфоцитарне співвідношення (MLR) та нейтрофільно лімфоцитарне співвідношення (NLR).

Для оцінки наявності серцево-судинних подій використовували дані проведених коронароангіографій під час ГКС у пацієнтів в минулому.

У пацієнтів із дисбіозом рівень SIRI був у 1,77 раза вищим, ніж у хворих без дисбіозу (1,59; IQR 1,04-4,63 проти 0,90; IQR 0,67-1,82), $p=0,03$. Показник NLR у групі з дисбіозом також перевищував значення контрольної групи – у 1,47 раза, $p=0,04$. Значення MLR демонструвало тенденцію до підвищення, однак різниця не досягла статистичної значущості ($p=0,24$).

Аналіз підгруп пацієнтів із різним ступенем дисбіозу продемонстрував поступове зростання рівня SIRI від легкого до важкого дисбіозу; різниця між легким та важким ступенями сягала межового рівня значущості ($p=0,056$), що свідчить про дозозалежну тенденцію до посилення системної запальної відповіді зі збільшенням тяжкості дисбіозу.

У пацієнтів із дисбіозом частіше реєстрували перенесений інфаркт міокарда: 7 випадків серед 23 проти 1 випадку серед 26 пацієнтів без дисбіозу. Відношення шансів (OR) розвитку інфаркту міокарда у пацієнтів з дисбіозом становило 10,94, 95% CI (1,23-97,46), $p=0,02$, що свідчить про суттєве зростання ризику серцево-судинних ускладнень.

Дисбіоз кишки асоціюється зі збільшенням імунозапальних індексів SIRI та NLR і тенденцією до підвищення MLR у пацієнтів зі стабільною ІХС. Виявлено чітку дозозалежну тенденцію до зростання SIRI зі збільшенням ступеня тяжкості дисбіозу. Наявність дисбіозу пов'язана з істотно вищим ризиком перенесеного інфаркту міокарда, що свідчить про можливий внесок мікробіом-асоційованого хронічного запалення у прогресування атеросклерозу та ускладнення перебігу стабільної ІХС.

Ключові слова: стабільна ішемічна хвороба серця, кишковий дисбіоз, імунозапальні індекси, індекс системної запальної відповіді (SIRI), хронічне запалення низької інтенсивності.

IMMUNO-INFLAMMATORY INDICES IN PATIENTS WITH STABLE CORONARY ARTERY DISEASE AND CONCOMITANT INTESTINAL DYSBIOSIS

Pryima M. O., Fedorov S. V.

Abstract. To determine the impact of intestinal dysbiosis on immuno-inflammatory indices, the degree of low-grade chronic inflammation, and to evaluate their combined influence with dysbiosis on the development and severity of stable coronary artery disease (CAD).

The study included 49 patients with confirmed stable CAD (27 men and 22 women). The diagnosis was established according to the 2024 ESC Guidelines for the Management of Chronic Coronary Syndromes. Participant age ranged from 36 to 82 years (mean age 64.3±13.5 years). The assessment of gut microbiota was performed using microbiological culture of stool samples on selective and differential diagnostic media. Dysbiosis severity was evaluated using the IDZ method and Wei et al. classification. Statistical analysis was conducted using non-parametric methods (Mann-Whitney U test, Kruskal-Wallis ANOVA with Bonferroni post hoc correction, Fisher's exact test). Hematological parameters were obtained from standard complete blood counts.

Cardiovascular events were assessed using data from prior coronary angiography performed during acute coronary syndromes.

Patients with dysbiosis demonstrated a 1.77-fold higher SIRI value compared to those without dysbiosis (1.59; IQR 1.04-4.63 vs. 0.90; IQR 0.67-1.82), $p=0.03$. The NLR value was also elevated in the dysbiosis group (1.47-fold increase), $p=0.04$. MLR showed a tendency toward higher values in patients with dysbiosis; however, the difference did not reach statistical significance ($p=0.24$).

Subgroup analysis revealed a progressive increase in SIRI from mild to severe dysbiosis. The difference between mild and severe dysbiosis reached borderline significance ($p=0.056$), indicating a dose-dependent intensification of systemic inflammatory response with increasing dysbiosis severity.

Myocardial infarction was more frequently observed in patients with dysbiosis: 7 out of 23 vs. 1 out of 26 patients without dysbiosis. The odds ratio (OR) for myocardial infarction in the dysbiosis group was 10.94, 95% CI (1.23-97.46), $p=0.02$, indicating a significant increase in cardiovascular risk.

Intestinal dysbiosis is associated with elevated immuno-inflammatory indices (SIRI and NLR) and a tendency toward increased MLR in patients with stable CAD. A clear dose-dependent rise in SIRI was observed with increasing dysbiosis severity. The presence of dysbiosis was linked to a significantly higher likelihood of previous myocardial infarction, suggesting a potential contribution of microbiome-associated chronic inflammation to the progression of atherosclerosis and worsening of stable CAD.

Key words: stable coronary artery disease, intestinal dysbiosis, immuno-inflammatory indices, systemic inflammation response index (SIRI), low-grade chronic inflammation.

ORCID and contributionship / ORCID кожного автора та його внесок до статті:

Pryima M. O.: <https://orcid.org/0009-0002-2484-3144>^{ABCD}

Fedorov S. V.: <https://orcid.org/0000-0002-2202-4279>^{AEF}

Conflict of interest / Конфлікт інтересів:

The authors declare no conflict of interest / Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Corresponding author / Адреса для кореспонденції

Pryima Markiyán Olehovych / Прийма Маркіян Олегович

Ivano-Frankivsk National Medical University / Івано-Франківський національний медичний університет

Ukraine, 76000, Ivano-Frankivsk, 2 Galytska str. / Адреса: Україна, 76000, м. Івано-Франківськ, вул. Галицька 2
Tel.: +380505156031 / Тел.: +380505156031
E-mail: markianprijma91@gmail.com

A – Work concept and design, **B** – Data collection and analysis, **C** – Responsibility for statistical analysis, **D** – Writing the article, **E** – Critical review, **F** – Final approval of the article / **A** – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Received 23.07.2025 / Стаття надійшла 23.07.2025 року
Accepted 12.11.2025 / Стаття прийнята до друку 12.11.2025 року

DOI 10.29254/2077-4214-2025-4-179-194-201

UDC 616-092.9:618.173-06:616.379-008.64+616.61-002.2

Sribna V. O., Lytvynenko A. P., Kaleynikova O. M., Voznesenska T. Yu., Blashkiv T. V.

EXPERIMENTAL MODEL OF PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY: COMORBIDITY OF DIABETES MELLITUS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE

Bogomoletz Institute of Physiology of National Academy of Sciences of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

valia-z@ukr.net

Premature ovarian failure (POF) is a pathological condition characterized by decreased ovarian reserve and impaired folliculogenesis in women under 40 years of age. Modern experimental models of POF, in particular those induced by cyclophosphamide, busulfan, or D-galactose, primarily reflect local toxic damage to the gonads and do not account for systemic metabolic changes inherent to chronic diseases. The aim of the work was to study the parameters of meiotic maturation and morphological quality of oocytes, as well as the pathways of cell death in their follicular environment under the comorbid effects of diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD) to create a comprehensive, biologically relevant experimental model of POF. The studies were conducted using sexually mature white laboratory mice divided into three groups: control, DM, and DM+CKD. The diabetes model was reproduced by the administration of streptozotocin and nicotinamide, CKD - by repeated immunization with renal antigen. The viability of cells in the follicular environment of oocytes was assessed by the method of in vivo double staining with fluorescent dyes, and the meiotic maturation of oocytes and their quality – by morphological criteria. The results obtained indicate that the combined pathology of DM and CKD leads to a pronounced impairment of ovarian function, an increase in the proportion of cells with signs of apoptosis and necrosis, a decrease in the morphological quality of oocytes and a violation of meiotic maturation of oocytes at the stage of metaphase I and II. The developed POF model adequately reflects the influence of metabolic and systemic changes and can be effectively used for further study of the mechanisms of ovarian damage and testing new approaches to preserving reproductive function.

Key words: premature ovarian insufficiency, comorbidity, diabetes mellitus, chronic kidney disease, oocytes.

Connection of the publication with planned research work.

The article was carried out within the framework of scientific work No. III-1-24 “Mechanisms and ways of correcting regulated cell death of the immune (thymus and lymph nodes) and reproductive (ovaries and testicles) systems”, state registration number 0124U001370.

Introduction.

Premature ovarian failure (POF) is a condition characterized by diminished ovarian reserve, impaired follicular function, and poor oocyte quality in women under 40 years of age. The prevalence of POF is estimated at 1-3%, and a recent meta-analysis suggests a global prevalence of 3.7% [1]. POF has significant reproductive, metabolic, psychosocial, and long-term somatic consequences (cardiovascular, bone, cognitive) [2-4].

Type 2 diabetes mellitus (DM) and chronic kidney disease (CKD) are two common chronic diseases that often coexist (comorbid) and cause systemic changes: oxidative stress, microcirculatory disorders, chronic inflammation, and metabolic dysfunction [5, 6]. These factors can affect ovarian function. However, existing experimental models of POF typically treat it as an isolated pathology, failing to account for the systemic impact of comorbid conditions. To date, the literature lacks an adequate in vivo model of POF that reproduces the pathogenesis of ovarian dys-

function in the setting of comorbid diabetes and CKD. Existing approaches (using cyclophosphamide, busulfan, VCD or D-galactose) allow for reproducing only, as a rule, direct damage to the ovary – and do not take into account the systemic metabolic impact [7-9].

The aim of the study.

Study of parameters of meiotic maturation of oocytes, oocyte quality, as well as pathways of cell death of their follicular environment under conditions of comorbidity of diabetes mellitus and chronic kidney disease to create a complex, biologically relevant experimental model of premature ovarian failure (POF) in conditions of this comorbidity. Such a model will allow to determine multifactorial mechanisms of damage to ovarian cells in conditions of combined pathology and may become the basis for searching for strategies to preserve reproductive function in patients with systemic diseases.

Object and research methods.

The study was conducted on non-pregnant, sexually mature female white laboratory mice weighing 19-22 g in compliance with all requirements for working with animals (Council of Europe Convention for the Protection of Vertebrate Animals, 1986, EU Directive No. 609, 1986, Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 66, 2006, Law of Ukraine “On the Protection of Animals from Cruelty” No. 3447-IV, 2006). The animals were divided into 3