

## РІВЕНЬ СИРОВАТКОВОГО БЕТА-ЕНДОРФІНУ В ПАЦІЄНТІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА СЕБОРЕЙНИМ ДЕРМАТИТОМ

©В. В. Височанська

*ДВНЗ "Ужгородський національний університет"*

**РЕЗЮМЕ.** Ендогенні опіоїди, що синтезуються в аденогіпофізі, здатні модулювати вивільнення гормонів підшлункової залози безпосередньо впливаючи на експресію  $\mu$ - і  $\delta$ -опіоїдних рецепторів. Бета-ендорфін присутній у панкреатичних острівцях, що свідчить про те, що ендогенні опіоїди можуть секретуватися локально для регуляції роботи підшлункової залози. Існує обмежена кількість досліджень у літературі, що описує коливання рівня глюкози та інсуліну в крові після введення бета-ендорфіну та певний зворотний зв'язок. Опіоїди можуть мати гіпоглікемічний ефект при базовому підвищенні рівня глюкози. А ожиріння може мати різний вплив на рівень цукру залежно від дози опіоїду. При дуже низьких концентраціях  $\beta$ -ендорфін підвищує рівень глюкози в крові в осіб із ожирінням, не впливаючи на рівень глюкози в крові в осіб зі здоровою масою тіла.

**Мета** – визначення рівня бета-ендорфіну в пацієнтів з метаболічним синдром з/без себорейного дерматиту.

**Матеріал і методи.** Обстежували пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) у поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП) на фоні порушенням індексу маси тіла (ІМТ) (надмірна вага тіла чи ожиріння різного ступеня вираження) та цукрового діабету 2-го типу. 1 групу склали пацієнти без захворювань шкіри, 2 групу – з супутнім себорейним дерматитом. Групу контролю склали здорові особи аналогічного віку. Визначення рівня бета-ендорфіну проводили методом ELISA з тест-системою Human Beta-endorphin NBP2 – 78774 Novus Biologicals. Аналіз і обробка результатів виконані у програмі STATISTICA 10.0.

**Результати.** Рівень бета-ендорфіну в групі пацієнтів із метаболічним синдромом у поєднанні з себорейним дерматитом був високодостовірно вищим, порівняно з контрольною групою (відповідно  $(38 \pm 2,1)$  pg/mL;  $(22 \pm 4,1)$  pg/mL;  $p < 0,000001$ ) та достовірно нижчим у осіб з метаболічним синдромом без проявів запалення шкіри –  $(19 \pm 2,6)$  pg/mL. Отримані результати є схожими до описаних у різних дослідженнях, але не пояснюють механізми регуляції рівня цукру бета-ендорфіном, а лише констатують факт наявності інсулін/глюкагон-опосередкованих та незалежних механізмів регуляції.

**Висновки.** У пацієнтів з цукровим діабетом, гіперглікемією, інсулінорезистентністю у поєднанні з ожирінням та дисліпідемією рівень бета-ендорфіну нижчий, ніж у здорових осіб. Імовірно, себорейний дерматит посилює вивільнення бета-ендорфіну через наявність постійного запалення та свербіжну шкіру, що і сприяє його підвищенню у порівнянні із здоровими людьми.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** бета-ендорфін; неалкогольна жирова хвороба печінки; хронічний панкреатит; цукровий діабет 2-го типу; себорейний дерматит.

**Вступ.** Ендогенні опіоїди регулюють численні процеси в організмі: регуляцію болю, контроль над емоціями, відповідь на стрес, відчуття задоволення та винагороди [1]. Також вони впливають на процеси дихання та гомеостазу серцево-судинної системи та шлунково-кишкового тракту [2]. Вплив бета-ендорфіну на регуляцію вуглеводного обміну досліджений мало, а точні механізми впливу достеменно невідомі.

Більшість опублікованих досліджень вивчає прямий вплив опіодів на рівень глюкози в крові, але є окремі, які описують гіперглікемію під час тесту толерантності до інсуліну і до глюкози [3]. Внутрішньовенне введення  $\beta$ -ендорфіну в експериментах викликало збільшення глюкози від 0,5 ммоль/л [4] до 2,1 ммоль/л [5].

Гіперглікемічний ефект опіодів є доведеним і легко відтворюється в експериментах. Проте існують і протилежні дані. Наприклад, ін'єкція опіодів у спинномозковий канал знизила рівень глюкози в крові у дослідженні на щурах [6], а внутрішньоочеревинне введення не впливало на глікемію [7].

Імовірно, вирішальну роль грає місце стимуляції ендорфіном. Так, у дослідженні на собаках після введення бета-ендорфіну інтрацеребровентрикулярно було отримано чітку дозозалежну криву, а при внутрішньовенному введенні подібного ефекту не спостерігалось [8].

Власне, сам рівень глюкози у крові теж має значення. У суб'єктів з ожирінням, які не мають гіперглікемії, вливання  $\beta$ -ендорфіну підвищувало глікемію, подібно до осіб з нормальною вагою [9]. І навпаки, у суб'єктів із цукровим діабетом і нормальною масою тіла рівень цукру знижувався після інфузії бета-ендорфіну [10]. У здорових осіб, які перебували в умовах гіперглікемії, бета-ендорфін теж викликав гіпоглікемію [11]. Таким чином, опіоїди можуть мати гіпоглікемічний ефект при базовому підвищенні рівня глюкози. А ожиріння може мати різний вплив на рівень цукру залежно від дози опіоїду. При дуже низьких концентраціях  $\beta$ -ендорфін підвищує рівень глюкози в крові в осіб із ожирінням, не впливаючи на рівень глюкози в крові в осіб зі здоровою масою тіла [9].

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення

Існує і зворотний зв'язок. Гіпоглікемія, викликана введенням інсуліну, підвищує рівень бета-ендорфіну в крові [12]. Також рівень бета-ендорфіну збільшується під час фізичних навантажень, коли м'язи потребують багато глюкози [13]. Цікаво, що підвищення рівня β-ендорфіну в плазмі під час фізичних вправ залежить від інтенсивності та тривалості, що свідчить про те, що метаболічні потреби регулюють викид у кров бета-ендорфіну [14].

Натомість, підвищення рівня глюкози в крові, наприклад, під час тесту на толерантність до глюкози, не підвищує рівень бета-ендорфіну [15].

Пацієнти з ожирінням і нормоглікемією мають однаковий рівень бета-ендорфіну, порівняно з худими. Але у повних спостерігається більший викид опіюду у відповідь на споживання глюкози, ніж у худих [16], хоча є дослідження, що заперечують цей ефект [15].

Нормоглікемічні та гіперглікемічні пацієнти з цукровим діабетом мають нижчий рівень бета-ендорфіну у спокої, і цей рівень не росте при фізичних навантаженнях [17]. Доцільним є припущення, що у людей з нормальною вагою тіла наявність цукрового діабету знижує рівень бета-ендорфіну, тоді як ожиріння без порушень метаболізму глюкози підвищує його рівень.

Опіюди можуть модулювати вивільнення гормонів підшлункової залози, безпосередньо впливаючи на експресію μ- і δ-опіюдних рецепторів [18]. Бета-ендорфін присутній у панкреатичних острівцях [19], що свідчить про те, що ендогенні опіюди можуть секретуватися локально для регуляції роботи підшлункової залози. Дослідження щодо рівня вивільнення інсуліну у відповідь на інфузію бета-ендорфіну суперечливі. Низка досліджень показала, що секреція інсуліну знижується при введенні опіюду, що, відповідно, супроводжується гіперглікемією [3]. І навпаки, інші дослідження виявили збільшення вивільнення інсуліну, яке пояснюється збільшенням у крові рівня глюкози, що спостерігається після опіюдної стимуляції [11]. Дослідження на ізольованих острівцях підшлункової залози теж показали обидва ефекти: збільшення [20] та зниження секреції інсуліну [21]. Кілька факторів можуть пояснити розбіжності між цими дослідженнями. Позаклітинна концентрація глюкози може впливати на відповідь на інсулін [41, 55] і дозозалежна концентрація опіюду теж важлива [21]. Наприклад, низькі концентрації аналога енкефаліну стимулювали вивільнення інсуліну, тоді як високі концентрації інгібували вивільнення інсуліну при однакових рівнях глюкози [22].

Дані суперечливі і щодо вивільнення глюкагону. Секреція глюкагону може посилюватись [8], залишатись незмінною чи рости одночасно з рівнем інсуліну [10]. Секреція глюкагону може бути

причиною росту рівня глюкози в крові при введенні бета-ендорфіну, через стимуляцію розпаду глікогену в печінці.

Отже, дослідження рівня бета-ендорфіну в пацієнтів із метаболічно асоційованими захворюваннями є актуальним питанням сучасної медицини.

**Мета роботи** – визначення рівня бета-ендорфіну в пацієнтів із метаболічним синдромом з/без себорейного дерматиту.

**Матеріал і методи дослідження.** В дослідження включено пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП) у поєднанні з хронічним панкреатитом (ХП) на фоні порушення індексу маси тіла (ІМТ) (надмірна вага тіла чи ожиріння різного ступеня вираження) та цукрового діабету 2-го типу. Осіб, які відповідали критеріям включення, набирали у дослідження протягом 2020–2022 років на клінічних базах медичного факультету Державного вищого навчального закладу «Ужгородський національний університет»: гастроентерологічне та ендокринологічне відділення комунального некомерційного підприємства «Закарпатська обласна клінічна лікарня імені А. Новака» Закарпатської обласної ради; інфекційне відділення для дорослих комунального некомерційного підприємства «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Закарпатської обласної ради, комунального некомерційного підприємства «Обласний клінічний шкірно-венерологічний диспансер» Закарпатської обласної ради, Ужгородського міського центру первинної медико-санітарної допомоги. Перед початком обстеження пацієнти були поінформовані про дизайн дослідження, розроблений у межах Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавства України та підписали інформовану згоду.

1 групу обстежуваних склали пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з хронічним панкреатитом, порушенням ІМТ та цукровим діабетом 2-го типу без жодних проявів захворювань шкіри. З дослідження виключали пацієнтів з наявними проявами лупи, акне, atopічного дерматиту та псоріазу. Середній вік пацієнтів з метаболічним синдромом складав (52,5±2,2) роки. Розподіл за статтю: чоловіки – 10 осіб (23 %), жінки – 34 особи (77 %).

2 групу обстежуваних склали пацієнти з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з хронічним панкреатитом, порушенням ІМТ та цукровим діабетом 2-го типу та себорейним дерматитом легкого та середнього ступенів тяжкості з видимими проявами на скальпі, надбрівній ділянці, бороді, поза вухами та на волосистій частині

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення грудної клітки у чоловіків. Середній вік пацієнтів з метаболічним синдромом та себорейним дерматитом склав  $(49,7 \pm 3,4)$  роки. Розподіл за статтю: чоловіки – 13 осіб (72 %), жінки – 5 осіб (28 %).

Група контролю – це особи такого ж віку, як обстежувані, які мали нормальний індекс маси тіла, не вживали алкоголь, не курили, займалися помірною фізичною активністю, не мали ознак порушення толерантності до глюкози чи гіпертензії. Середній вік їх склав  $51,3 (45-57)$  роки, розподіл за статтю рівномірний – 8 чоловіків / 10 жінок.

Пацієнтів рандомізовано за віком, але не рандомізовано за статтю. У групі пацієнтів з МС переважали жінки (23 %), а МС+СД чоловіки (72 %). Згідно з літературними даними, статева нерівномірність обох досліджуваних груп не має достовірного впливу на біохімічні показники крові.

Критеріями виключення для всіх осіб слугували наявність туберкульозу, ВІЛ інфекції, вірусних гепатитів, необхідності введення інсуліну для корекції показників вуглеводного обміну. Також виключали пацієнтів із наявними супутніми респіраторними хворобами (бронхіальна астма, ХОЗЛ), аутоімунними, онкологічними та ревматичними захворюваннями, курців та тих, що вказували на епізодичне вживання алкоголю чи тих, що перебували на базисній терапії глюкокортикостероїдами.

При антропометричному дослідженні визначали зріст, вагу, розраховували індекс маси тіла (ІМТ), вимірювали артеріальний тиск. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, хворих поділили залежно від показника ІМС, при якому ІМС  $16,0$  і менше відповідав вираженому дефіциту маси тіла;  $16,0-18,5$  – недостатній масі тіла;  $18,0-24,9$  – нормальній масі;  $25,0-29,9$  – надмірній масі;  $30,0-34,9$  – ожирінню I ступеня;  $35,0-39,9$  – ожирінню II ступеня;  $40,0$  і більше – ожирінню III ступеня.

Для верифікації діагнозу враховували скарги, анамнез захворювання та специфічні лабораторні обстеження (аланінамінотрансфераза, аспаратамінотрансфераза, загальний білірубін, лужна фосфатаза, гама-глутамілтрансфераза).

Діагноз неалкогольної жирової хвороби печінки встановлювали на основі критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 06.11.2014 р. № 826) та клінічними рекомендаціями EASL–EASD–EASO. Ураження печінки розраховували через маркери фіброзу (онлайн-калькулятор NAFLD fibrosis score (NFS), Fibrosis 4 calculator (FIB-4), Фібротест).

Діагноз цукрового діабету 2-го типу встановлювали на основі рекомендацій міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation) та критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118). Врахо-

ували показники крові натще (глюкоза, інсулін, глікозильований гемоглобін).

Діагноз хронічного панкреатиту ґрунтувався на марсельсько-римських критеріях (1989 р.) з доповненнями Я. С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10, а також відповідно до Наказу МОЗ України від 10.09.2014 р. № 638 і враховував копрологічне дослідження, рівень амілази сироватки крові та фекальної еластази-1.

Себорейний дерматит встановлювали на основі шкірних симптомів згідно з критеріями Seborrheic Dermatitis area and severity index (SEDASI), додатково – анамнезу хвороби пацієнтів та записів історії хвороби.

Для визначення рівня бета-ендорфіну кров пацієнтів забирали о 7:30–8:30 натще. Кров збирали у пробірку Vacuette з активатором згортання плазми (CAT serum cloth activator), та залишали при кімнатній температурі на 2 години. Пробірки центрифугували 20 хвилин на 1000 хг. Заморожену плазму зберігали при  $-18^{\circ}\text{C}$ . Визначення рівня бета-ендорфіну проводили методом ELISA з тест-системою Human Beta-endorphin NBP2 – 78774 Novus Biologicals.

Аналіз і обробку результатів обстеження хворих здійснювали за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

**Результати й обговорення.** Індекс маси тіла осіб контрольної групи був у межах норми і склав в середньому  $23,7 \pm 0,6$ ; 33 % мали надмірну вагу, яка незначно перевищувала верхню межу норми (середній ІМТ  $25,4$ ). Переважну більшість обстежуваних з метаболічним синдромом (73 %) склали пацієнти з ожирінням 1 ступеня (середній ІМТ  $33,8 (31,2-34,6)$ ). Ожиріння 2 ст. було у 7 % осіб з МС (середній ІМТ  $36,8 \pm 0,5$ ). Надмірна вага була у 9 % (середній ІМТ  $29,4 \pm 0,3$ ). Пацієнти з метаболічним синдромом та себорейним дерматитом мали більш рівномірний розподіл. Надмірна вага була у 33 % обстежуваних (середній ІМТ  $29,2 \pm 0,4$ ), ожиріння 1 ст. у 45 % (середній ІМТ  $32,6 \pm 1,1$ ), ожиріння 2 ст. у 22 % (середній ІМТ  $37,8 \pm 1,2$ ). Достовірної різниці між антропометричними показниками у обстежуваних груп не виявлено (табл. 1)

При аналізі отриманих результатів ми встановили, що показники хворих обох обстежуваних груп відрізнялись від даних контрольної групи і вказували на наявність лабораторних ознак цитолітичного, холестатичного синдромів. При цьому достовірної різниці в показниках функціонального стану печінки та ліпідного й вуглеводного обмінів у обстежуваних груп не встановлено. Досліджувані показники крові та їх співвідношення представлені у таблиці 2.

Таблиця 1. Антропометричні показники обстежуваних груп

| Показник                         | Контроль (n=18) | 1 група (n=44) | 2 група (n=18) |
|----------------------------------|-----------------|----------------|----------------|
| Нормальна вага (ІМТ: 18,0–24,9)  | 12 (67 %)       | –              | –              |
| Надмірна вага (ІМТ: 25,0–29,9)   | 6 (33 %)        | 9 (20 %)       | 6 (33 %)       |
| Ожиріння I ст. (ІМТ: 30,0–34,9)  | –               | 32 (73 %)      | 8 (45 %)       |
| Ожиріння II ст. (ІМТ: 35,0–39,9) | –               | 3 (7 %)        | 4 (22 %)       |

Таблиця 2. Показники функціонального стану печінки, ліпідного та вуглеводного обміну в обстежених

| Показник         | Контрольна група (n=18) | 1 група (n=44) | 2 група (n=18) |
|------------------|-------------------------|----------------|----------------|
| АЛТ, Од/л        | 27,6±2,4                | 87,7±6,9**     | 83,8±4,2**     |
| АСТ, Од/л        | 20,2±3,1                | 55,7±4,3**     | 64,9±6,1**     |
| ЗБ, ммоль/л      | 11,4±2,1                | 23,3±1,1*      | 25,1±2,2*      |
| ЛФ, ммоль/л      | 68,3±5,8                | 102,2±7,9**    | 114,9±4,6**    |
| ГГТ, Од/л        | 34,7±5,9                | 60,8±4,5       | 68,6±5,4*      |
| ТГ, ммоль/л      | 1,1±0,19                | 2,18±0,57*     | 2,42±0,6*      |
| ЗХ, ммоль/л      | 4,02±0,78               | 6,98±0,75*     | 6,77±0,81*     |
| ЛПНЩ, ммоль/л    | 1,43±0,74               | 3,18±0,65**    | 2,92±0,91**    |
| ЛПДНЩ, ммоль/л   | 0,69±0,22               | 1,54±0,59**    | 1,19±0,73**    |
| ЛПВЩ, ммоль/л    | 1,92±0,32               | 1,17±0,44*     | 1,32±0,32      |
| КА               | 1,47±0,52               | 4,18±0,93**    | 3,82±0,76**    |
| Глюкоза, ммоль/л | 4,53±0,21               | 8,11±0,67      | 7,96±0,31      |
| HbA1c, %         | 4,69±0,73               | 7,23±0,95*     | 7,64±0,76**    |
| Інсулін, Од/л    | 8,51±0,74               | 17,33±0,57**   | 18,95±0,76**   |
| С-пептид, нг/мл  | 4,05±0,23               | 9,55±2,19**    | 10,14±2,67**   |
| НОМА-IR          | 1,87±2,34               | 6,74±0,77      | 6,92±0,35      |

Примітка. Різниця між показниками контрольної групи та пацієнтів 1 та 2 груп достовірна: \* – p<0,05; \*\* – p<0,01; Data expressed are means ± SEM, after Shapiro Wilk normality test has been performed.

При аналізі отриманих результатів нами встановлено, що показники обох обстежуваних груп достовірно відрізнялись від даних контрольної групи. Достовірна різниця між досліджуваними групами при цьому не встановлена, але є вищою у 1 групі обстежуваних хворих.

Через нестачу інформації щодо рівня бета-ендорфіну в крові умовною нормою було прийнято показник групи контролю. Рівень бета-ендорфіну в групі пацієнтів з метаболічним синдромом у поєднанні з себорейним дерматитом був високодостовірно вищим, порівняно з контрольною групою (відповідно 38±2,1; 22±4,1; p<0.000001) та достовірно нижче у осіб з метаболічним синдромом без проявів запалення шкіри ((19±2,6) pg/mL). Отримані результати є схожими з описаними у різних дослідженнях, але не пояснюють механізми регуляції рівня цукру бета-ендорфіном, а лише констату-

ють факт наявності інсулін/глюкагон-опосередкованих та незалежних механізмів регуляції (табл. 3).

У незалежному дослідженні було показано, що бета-ендорфін підвищує рівень інсуліну і глюкагону в крові. З пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу після 5 попередніх заборів крові з інтервалом у 15 хв було введено внутрішньовенно 2,5 мг синтетичного людського бета-ендорфіну. Після ін'єкції вимірювання цукру та гормонів продовжували ще 120 хвилин з 15 хвилинним інтервалом. Введення викликало швидке одночасне підвищення концентрації в плазмі глюкози, інсуліну і глюкагону [23].

У дослідженні на кроликах було показано, що бета-ендорфін знижує рівень інсуліну в крові. Після експерименту in vitro на ізольованих острівцях підшлункової залози провели дослідження на кроликах in vivo. Показали, що секреція інсуліну

Таблиця 3. Рівень бета-ендорфіну у плазмі обстежених пацієнтів та групи контролю

| Показник              | Група контролю | 1 група (n=44) | 2 група (n=18) |
|-----------------------|----------------|----------------|----------------|
| Бета-ендорфін (pg/mL) | 22±4,1         | 19±2,6         | 38±2,1         |

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення значно падала, а рівень цукру значно зростав після болюсного введення кролячого інсуліну. Зниження глюкози після ін'єкції не вдавалося досягти навіть додатковим введенням гіпоглікемічних препаратів [24].

Дослідження на мишах показало протилежний результат. Внутрішньоочеревинне введення бета-ендорфіну (1 мг/кг) товстим мишам подвоювало концентрацію інсуліну в плазмі натще протягом 30 хвилин, тоді як концентрація глюкози в плазмі залишалася незмінною. У худих мишей бета-ендорфін не зміг змінити реакцію плазми на інсулін або глюкозу. У товстих мишей після стимуляції глюкозою, бета-ендорфін (1 мг/кг) знижував рівень інсуліну через 40 хвилин і сповільнював утилізацію глюкози. Більш низька доза бета-ендорфіну (0,1 мг/кг) знижувала рівень інсуліну в плазмі через 90 хвилин, не впливаючи на утилізацію глюкози в плазмі. У худих мишей лише більш висока доза бета-ендорфіну пригнічувала стимульоване глюкозою підвищення концентрації інсуліну в плазмі, не впливаючи на рівень глюкози в плазмі. При блокуванні опіоїдних рецепторів налоксоном рівень глюкози не змінювався. Дійшли до висновку, що миші з ожирінням секретують більше інсуліну після введення бета-ендорфіну, ніж худі. Що вища концентрація бета-ендорфіну, то вищий рівень утилізації глюкози у товстих мишей, тому концентрація глюкози є визначальним фактором того, чи буде вплив бета-ендорфіну на вивільнення інсуліну стимулювальним, чи інгібувальним [7].

Вищеописані дані підтвердилися у експерименті на товстих мишах з інсулінорезистентністю. Інфузія бета-ендорфіну знижувала резистентність до інсуліну шляхом зниження експресії білка IRS-1, регуляторної субодиниці р85 PI3-кінази та фосфорилування серину Akt у камбалоподібному м'язі у щурів, які отримували фруктозу [25].

Також було описано, що концентрація бета-ендорфіну впливає відчуття задоволення від їжі та безпосередньо регулює кратність виникнення бажання їсти цукор [26].

Інше дослідження мало на меті вивчити роль мю-опіоїдного рецептора, бета-ендорфіну у патогенезі атеросклерозу та резистентності до інсуліну у

пацієнтів з депресією. Виявили, що рівень експресії рецепторів та бета-ендорфіну корелює з тяжкістю депресії та безпосередньо впливає на ліпідний обмін, посилюючи ризик атерогенності та проявів атеросклерозу [27].

Також описано, що бета-ендорфін стимулює атеросклероз, посилюючи запалення в ендотеліальних клітинах і макрофагах та індукуючи апоптоз, а ще посилює запалення судин та нестабільність атеросклеротичних бляшок [28].

При порівнянні пацієнтів з атеросклерозом та здорових осіб знайдено підвищення рівня бета-ендорфіну, посилення експресії опіоїдних рецепторів та збільшення кількості прозапальних інтерлейкінів та індексу атерогенності [29].

Дослідження шукало зв'язок між бета-ендорфіном, інсулінорезистентністю та тяжкістю діабетичної нейропатії. Дослідники показали, що пацієнти з больовою нейропатією мали значно вищий рівень інсулінорезистентності, що корелювало з рівнями бета-ендорфіну. Чим сильнішою була нейропатія і нечутливість до болю, тим нижчим виявився рівень сироваткового бета-ендорфіну [30].

Отже, результати отриманих нами даних вказують, що у пацієнтів із цукровим діабетом, гіперглікемією, інсулінорезистентністю у поєднанні з ожирінням та дисліпідемією, ХП рівень бета-ендорфіну нижчий, ніж у здорових осіб ( $19 \pm 2,6$  pg/mL). При цьому, ймовірно, себорейний дерматит посилює вивільнення бета-ендорфіну через наявність постійного запалення та свербіжну шкіру, що і сприяє його підвищенню у порівнянні із здоровими людьми ( $38 \pm 2,1$ ;  $22 \pm 4,1$ ).

**Висновки.** У хворих на НАЖХП, порушення ІМТ, ХП та ЦД 2-го типу встановлено зниження рівня бета-ендорфіну в сироватці крові, тоді як у пацієнтів при поєднанні себорейного дерматиту на тлі метаболічно асоційованих захворювань сприяє збільшенню рівня бета-ендорфіну у сироватці крові.

**Перспективи подальших досліджень.** Подальше вивчення особливостей динаміки рівня бета-ендорфіну у сироватці крові у хворих на НАЖХП, порушення ІМТ, ХП та ЦД 2-го типу та розробка методів їх корекції.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Benarroch E. E. Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations / E. E. Benarroch // *Neurology*. – 2012. – Vol. 79 (8). – P. 807–814.
2. Shenoy S. S. Endogenous Opioids / S. S. Shenoy, F. Lui // *Biochemistry, StatPearls, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022. – PMID: 30422494.*

3. Acute stimulation of brain mu opioid receptors inhibits glucose-stimulated insulin secretion via sympathetic innervation / E. Tudurí, D. Beiroa, J. Stegbauer [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2016. – Vol. 110 (Pt. A). – P. 322–332.
4. Reid R. L. Beta-Endorphin stimulates the secretion of insulin and glucagon in humans / R. L. Reid,

- S. S. Yen // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1981. – Vol. 52 (3). – P. 592–4.
5. The effect of beta-endorphin on basal and insulin-hypoglycaemia stimulated levels of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in normal human subjects / W. J. Linder, J. H. Livesey, M. J. Ellis, M. J. Evans, R. A. Donald // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 1996. – Vol. 44 (1). – P. 7–13.
6. Hypoglycemia induced by intrathecal opioids in mice: stereospecificity, drug specificity and effect of fasting / D. A. Brase, A. K. Singha, U. Estrada, F. Lux, W. L. Dewey // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1990. – Vol. 253 (3). – P. 899–904.
7. Khawaja X. Z. Dual action of beta-endorphin on insulin release in genetically obese and lean mice / X. Z. Khawaja, I. C. Green // *Peptides*. – 1991. – Vol. 12 (2). – P. 227–233.
8. Radosevich P. M. Central effects of beta-endorphins on glucose homeostasis in the conscious dog / P. M. Radosevich, D. B. Lacy, L. L. Brown, P. E. Williams, N. N. Abumrad // *Am. J. Physiol.* – 1989. – Vol. 256 (2, Pt. 1). – P. 322–330.
9. Physiological elevations of plasma beta-endorphin alter glucose metabolism in obese, but not normal-weight, subjects / D. Giugliano, D. Cozzolino, T. Salvatore [et al.] // *Metabolism*. – 1992. – Vol. 41 (2). – P. 184–190.
10. Hyperglycemia and obesity as determinants of glucose, insulin, and glucagon responses to beta-endorphin in human diabetes mellitus / D. Giugliano, T. Salvatore, D. Cozzolino [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1987. – Vol. 64 (6). – P. 1122–1128.
11. Beta-endorphin-induced inhibition and stimulation of insulin secretion in normal humans is glucose dependent / D. Giugliano, D. Cozzolino, T. Salvatore, R. Torella, F. D'Onofrio // *Diabetes*. – 1988. – Vol. 37 (9). – P. 1265–1270.
12. Insulin/hypoglycemia-induced adrenocorticotropin and beta-endorphin release: involvement of hypothalamic histaminergic neurons / A. Kjaer, U. Knigge, E. L. Madsen, P. Sør-Jensen, F.W. Bach, J. Warberg // *Endocrinology*. – 1993. – Vol. 132 (5). – P. 2213–2220.
13. Beta-endorphin response to endurance exercise: relationship to exercise dependence / E. F. Pierce, N. W. Eastman, H. L. Tripathi, K. G. Olson, W. L. Dewey // *Percept. Mot. Skills*. – 1993. – Vol. 77 (3, Pt. 1). – P. 767–770.
14. Goldfarb A. H. Beta-endorphin response to exercise. An update / A. H. Goldfarb, A. Z. Jamurtas // *Sports Med.* – 1997. – Vol. 24 (1). – P. 8–16.
15. The effects of glucose ingestion and fasting on plasma immunoreactive beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol in obese subjects / S. Balon-Perin, J. Kolanowski, A. Berbinschi, P. Franchimont, J. M. Ketelslegers // *J. Endocrinol. Invest.* – 1991. – Vol. 14 (11). – P. 919–925.
16. Plasma beta-endorphin in response to oral glucose tolerance test in obese patients / D. Scavo, F. Facchinetti, C. Barletta [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 1987. – Vol. 19 (5). – P. 204–207.
17. Defective endogenous opioid response to exercise in type I diabetic patients / T. Wanke, M. Auinger, D. Formanek [et al.] // *Metabolism*. – 1996. – Vol. 45 (2). – P. 137–142.
18. Peng J. Opioid receptor expression in human brain and peripheral tissues using absolute quantitative real-time RT-PCR / J. Peng, S. Sarkar, S. L. Chang // *Drug Alcohol. Depend.* – 2012. – Vol. 124 (3). – P. 223–228.
19. Zhang M. Localization of beta-endorphin in rabbit pancreatic islets / M. Zhang, M. Zheng, R. L. Schleicher // *Mol. Cell. Neurosci.* – 1992. – Vol. 3 (6). – P. 536–547.
20. Paul A. Opioid receptor-dependent modulation of insulin-release in pancreatic beta-cells / A. Paul, N. Guven, N. Dietis // *UK J. Pharm. Biosci.* – 2014. – Vol. 2 (6). – P. 22–31.
21. Role of mu-opioid receptors in insulin release in the presence of inhibitory and excitatory secretagogues / M. J. García-Barrado, M. C. Iglesias-Osma, R. Rodríguez, M. Martín, J. Moratinos // *Eur. J. Pharmacol.* – 2002. – Vol. 448 (1). – P. 95–104.
22. Effect of enkephalins and morphine on insulin secretion from isolated rat islets / I. C. Green, D. Perrin, K. C. Pedley, R. D. Leslie, D. A. Pyke // *Diabetologia*. – 1980. – Vol. 19 (2). – P. 158–161.
23. Reid R. L. Beta-endorphin stimulates the secretion of insulin and glucagon in diabetes mellitus / R. L. Reid, J. A. Sandler, S. S. Yen // *Metabolism*. – 1984. – Vol. 33 (3). – P. 197–199.
24. Schleicher R. L. Beta-endorphin inhibits insulin secretion from isolated pancreatic islets / R. L. Schleicher // *Endocrinology*. – 1989. – Vol. 124 (3). – P. 1254–1258.
25. Infusion of beta-endorphin improves insulin resistance in fructose-fed rats / C. F. Su, Y. Y. Chang, H. H. Pai [et al.] // *Horm. Metab. Res.* – 2004. – Vol. 36 (8). – P. 571–577.
26. Involvement of Endogenous Enkephalins and  $\beta$ -Endorphin in Feeding and Diet-Induced Obesity / I. A. Mendez, S. B. Ostlund, N. T. Maidment, N. P. Murphy // *Neuropsychopharmacology*. – 2015. – Vol. 40 (9). – P. 2103–2112.
27. A pathway phenotype linking metabolic, immune, oxidative, and opioid pathways with comorbid depression, atherosclerosis, and unstable angina / R. F. Mousa, H. N. Smesam, H. A. Qazmooz, H. K. Al-Hakeim, M. A. Maes // *CNS Spectr.* – 2021. – Vol. 27. – P. 1–15.
28.  $\beta$ -Endorphin Mediates the Development and Instability of Atherosclerotic Plaques / T. Okano, K. Sato, R. Shirai [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 28. – P. 4139093.
29. Trace element, immune and opioid biomarkers of unstable angina, increased atherogenicity and insulin resistance: Results of machine learning / H. A. Qazmooz, H. N. Smesam, R. F. Mousa, H. K. Al-Hakeim, M. Maes // *J. Trace Elem. Med. Biol.* – 2021. – Vol. 64. – P. e126703.
30. Diabetic neuropathy is associated with increased pain perception, low serum beta-endorphin and increase insulin resistance among Nigerian cohorts in Ekiti State / O. O. Akintoye, B. V. Owoyele, O. A. Fabunmi [et al.] // *Helv. J. Biol.* – 2020. – Vol. 11, 6 (7). – P. e.04377.

REFERENCES

1. Benarroch, E.E. (2012). Endogenous opioid systems: current concepts and clinical correlations. *Neurology*, 79(8), 807-814.
2. Shenoy, S.S., & Lui, F. (2022). Biochemistry, Endogenous Opioids. Jun 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30422494.
3. Tudurí, E., Beiroa, D., Stegbauer, J., Fernø, J., López, M., Diéguez, C., & Nogueiras, R. (2016). Acute stimulation of brain mu opioid receptors inhibits glucose-stimulated insulin secretion via sympathetic innervation. *Neuropharmacology*, 110(A), 322-332.
4. Reid, R.L., & Yen, S.S. (1981). Beta-Endorphin stimulates the secretion of insulin and glucagon in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 52(3), 592-594.
5. Inder, W.J., Livesey, J.H., Ellis, M.J., Evans, M.J., & Donald, R.A. (1996). The effect of beta-endorphin on basal and insulin-hypoglycaemia stimulated levels of hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones in normal human subjects. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 44(1), 7-13.
6. Brase, D.A., Singha, A.K., Estrada, U., Lux, F., & Dewey, W.L. (1990). Hypoglycemia induced by intrathecal opioids in mice: stereospecificity, drug specificity and effect of fasting. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 253(3), 899-904.
7. Khawaja, X.Z., & Green, I.C. (1991). Dual action of beta-endorphin on insulin release in genetically obese and lean mice. *Peptides*, 12(2), 227-233.
8. Radosevich, P.M., Lacy, D.B., Brown, L.L., Williams, P.E., & Abumrad, N.N. (1989). Central effects of beta-endorphins on glucose homeostasis in the conscious dog. *Am. J. Physiol.*, 256(2, 1), e322-330.
9. Giugliano, D., Cozzolino, D., Salvatore, T., Ceriallo, A., Torella, R., Franchimont, P., Lefebvre, P.J., & D'Onofrio, F. (1992). Physiological elevations of plasma beta-endorphin alter glucose metabolism in obese, but not normal-weight, subjects. *Metabolism*, 41(2), 184-190.
10. Giugliano, D., Salvatore, T., Cozzolino, D., Ceriallo, A., Torella, R., & D'Onofrio, F. (1987). Hyperglycemia and obesity as determinants of glucose, insulin, and glucagon responses to beta-endorphin in human diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 64(6), 1122-1128.
11. Giugliano, D., Cozzolino, D., Salvatore, T., Torella, R., & D'Onofrio, F. (1988). Beta-endorphin-induced inhibition and stimulation of insulin secretion in normal humans is glucose dependent. *Diabetes*, 37(9), 1265-1270.
12. Kjaer, A., Knigge, U., Madsen, E.L., Søe-Jensen, P., Bach, F.W., & Warberg, J. (1993). Insulin/hypoglycemia-induced adrenocorticotropin and beta-endorphin release: involvement of hypothalamic histaminergic neurons. *Endocrinology*, 132(5), 2213-2220.
13. Pierce, E.F., Eastman, N.W., Tripathi, H.L., Olson, K.G., & Dewey, W.L. (1993). Beta-endorphin response to endurance exercise: relationship to exercise dependence. *Percept. Mot. Skills*, 77(3, 1), 767-770.
14. Goldfarb, A.H., & Jamurtas, A.Z. (1997). Beta-endorphin response to exercise. An update. *Sports Med.*, 24(1), 8-16.
15. Balon-Perin, S., Kolanowski, J., Berbinschi, A., Franchimont, P., & Ketelslegers, J.M. (1991). The effects of glucose ingestion and fasting on plasma immunoreactive beta-endorphin, adrenocorticotrophic hormone and cortisol in obese subjects. *J. Endocrinol. Invest.*, 14(11), 919-925.
16. Scavo, D., Facchinetti, F., Barletta, C., Petraglia, F., Buzzetti, R., Monaco, M., Giovannini, C., & Genazzani, R. (1987). Plasma beta-endorphin in response to oral glucose tolerance test in obese patients. *Horm. Metab. Res.*, 19(5), 204-207.
17. Wanke, T., Auinger, M., Formanek, D., Merkle, M., Lahrman, H., Ogris, E., Zwick, H., & Irsigler, K. (1996). Defective endogenous opioid response to exercise in type I diabetic patients. *Metabolism*, 45(2), 137-142.
18. Peng, J., Sarkar, S., & Chang, S.L. (2012). Opioid receptor expression in human brain and peripheral tissues using absolute quantitative real-time RT-PCR. *Drug Alcohol Depend.*, 124(3), 223-228.
19. Zhang, M., Zheng, M., & Schleicher, R.L. (1992). Localization of beta-endorphin in rabbit pancreatic islets. *Mol. Cell Neurosci.*, 3(6), 536-547.
20. Paul, A., Guven, N., & Dietis, N. (2014). Opioid receptor-dependent modulation of insulin-release in pancreatic beta-cells. *UK J. Pharm. Biosci.*, 2(6), 22-31.
21. García-Barrado, M.J., Iglesias-Osma, M.C., Rodríguez, R., Martín, M., & Moratinos, J. (2002). Role of mu-opioid receptors in insulin release in the presence of inhibitory and excitatory secretagogues. *Eur. J. Pharmacol.*, 448(1), 95-104.
22. Green, I.C., Perrin, D., Pedley, K.C., Leslie, R.D., & Pyke, D.A. (1980). Effect of enkephalins and morphine on insulin secretion from isolated rat islets. *Diabetologia*, 19(2), 158-161.
23. Reid, R.L., Sandler, J.A., & Yen, S.S. (1984). Beta-endorphin stimulates the secretion of insulin and glucagon in diabetes mellitus. *Metabolism*, 33(3), 197-199.
24. Schleicher, R.L. (1989). Beta-endorphin inhibits insulin secretion from isolated pancreatic islets. *Endocrinology*, 124(3), 1254-1258.
25. Su, C.F., Chang, Y.Y., Pai, H.H., Liu, I.M., Lo, C.Y., & Cheng, J.T. (2004). Infusion of beta-endorphin improves insulin resistance in fructose-fed rats. *Horm. Metab. Res.*, 36(8), 571-577.
26. Mendez, I.A., Ostlund, S.B., Maidment, N.T., & Murphy, N.P. (2015). Involvement of Endogenous Enkephalins and  $\beta$ -Endorphin in Feeding and Diet-Induced Obesity. *Neuropsychopharmacology*, 40(9), 2103-2112.
27. Mousa, R.F., Smesam, H.N., Qazmoos, H.A., Al-Hakeim, H.K., & Maes, M. (2021). A pathway phenotype linking metabolic, immune, oxidative, and opioid pathways with comorbid depression, atherosclerosis, and unstable angina. *CNS Spectr.*, 27, 1-15.
28. Okano, T., Sato, K., Shirai, R., Seki, T., Shibata, K., Yamashita, T., Koide, A., Tezuka, H., Mori, Y., Hirano, T., & Watanabe, T. (2020).  $\beta$ -Endorphin Mediates the Development and Instability of Atherosclerotic Plaques. *Int. J. Endocrinol.*, 28, 4139093.
29. Qazmoos, H.A., Smesam, H.N., Mousa, R.F., Al-Hakeim, H.K., & Maes, M. (2021). Trace element, immune and opioid biomarkers of unstable angina, increased atherogenicity and insulin resistance: Results of machine learning. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, 64, 126703.
30. Akintoye, O.O., Owoyele, B.V., Fabunmi, O.A., Raimi, T.H., Oniyide, A.A., Akintoye, A.O., Ajibare, A.J.,

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення  
Ajayi, D.D., & Adeleye, G.S. (2020). Diabetic neuropathy is associated with increased pain perception, low serum beta-endorphin and increase insulin resistance among Nigerian cohorts in Ekiti State. *Heliyon*, 6(7), e04377.

## SERUM BETA-ENDORPHIN LEVEL IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME AND SEBORRHEIC DERMATITIS

©V. V. Vysochanska

*Uzhhorod National University*

**SUMMARY.** Endogenous opioids synthesized by adenohypophysis modulate the release of pancreatic hormones and expression of  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptors. Beta-endorphin is present in pancreatic islets, suggesting that endogenous opioids may be secreted locally to regulate pancreatic function. There is a limited number of studies describing changes in levels of glucose and insulin after beta-endorphin exposure. Opioids have a hypoglycemic effect in patients with a baseline increase of glucose level. There is a dose depending effect of opioids on blood sugar in obese patients. At very low concentrations  $\beta$ -endorphin raises blood glucose levels in obese subjects without affecting blood glucose levels in healthy weight subjects.

**The aim** – to determine the level of beta-endorphin in patients with metabolic syndrome with/without seborrheic dermatitis.

**Material and Methods.** Patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) in combination with chronic pancreatitis (CP) against the background of body mass index (BMI) disorders (overweight or obesity of various degrees) and type 2 diabetes were examined. The 1st group included patients without any skin diseases, the 2nd with seborrheic dermatitis. Controls were healthy individuals of the same age. Determination of the level of beta endorphin was carried out by the ELISA method with the test system Human Beta-endorphin NBP2 – 78774 Novus Biologicals. Statistical analysis by STATISTICA 10.0 program.

**Results.** The level of beta-endorphin in the group of patients with metabolic syndrome combined with seborrheic dermatitis was significantly higher, compared to the control group (respectively,  $38 \pm 2.1$  pg/mL;  $22 \pm 4.1$  pg/mL;  $p < 0.000001$ ) and significantly lower in individuals with metabolic syndrome without signs of skin inflammation  $19 \pm 2.6$  pg/mL. The obtained results are similar to those described in various studies, but do not explain the mechanisms of sugar level regulation by beta endorphin, but only state the fact of the presence of insulin/glucagon-mediated and independent regulation mechanisms.

**Conclusions.** patients with diabetes, hyperglycemia, insulin resistance in combination with obesity and dyslipidemia have lower level of beta endorphin than in healthy individuals. Presumably, seborrheic dermatitis increases the release of beta endorphin due to the presence of constant inflammation and itching of the skin, which contributes to its increase compared to healthy people.

**KEY WORDS:** beta-endorphin; non-alcoholic fatty liver disease; chronic pancreatitis; type 2 diabetes; seborrheic dermatitis.

Отримано 12.11.2022

Електронна адреса для листування: [sirchakliza777@gmail.com](mailto:sirchakliza777@gmail.com)