

ISSN 2226-2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (188)/2024

ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (188)



Видавничий дім
«Гельветика»
2024

Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення
№ 37 від 11.01.2024. Протокол № 1 і № 1764 від 24.05.2024. Протокол № 16

«Одеський медичний журнал» включений до Переліку наукових фахових видань України в категорії «Б»
(галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «Стоматологія», 222 «Медицина»,
226 «Фармація, промислова фармація», 228 «Педіатрія») згідно з наказами Міністерства освіти і науки
України № 894 від 10.10.2022 р. (додаток 2) та № 185 від 20.02.2023 р. (додаток 4).
Включено до наукометричної бази Scopus з 25.11.2023 (<https://www.scopus.com/sourceid/21101200961>)

Засновник – Одеський національний медичний університет.

Одеський медичний журнал

№ 3 (188) 2024

Заснований у 1926 році, поновлений у 1997 році

Головний редактор

Академік НАМН України, лауреат Державної премії України,
доктор медичних наук, професор В. М. ЗАПОРОЖАН

Науковий редактор

Професор П. Б. АНТОНЕНКО

Відповідальний секретар

Доцент І. В. ЮРЧЕНКО

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко, М. Л. Аряєв, В. О. Гельмбольдт, Л. С. Годлевський, М. Я. Головенко, В. Н. Горохівський, Б. П. Громовик,
В. В. Грубнік, О. В. Деньга, Б. С. Запорожченко, М. М. Лебедюк, В. Г. Марічерета, С. М. Марчишин, В. В. Ніколаєвський,
Я. В. Рожковський, Нінель Ревенко, Г. С. Сенаторова, А. С. Сон, Л. М. Унгурян, С. А. Шнайдер

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон – Університетська клініка Лундського університету (Швеція), А. Борткієвіч – Інститут медицини праці
ім. Нофера (Лодзь, Польща), І. І. Гук – Віденський медичний університет (Австрія), А. Д. Клісарова – Варненський медичний
університет (Болгарія), М. П. Ландіні – Болонський університет (Італія), В. Скрипаріу – Університет медицини та фармації
імені Г. Попа (Ясси, Румунія), Д. Уїтлі – BioMedES (Велика Британія), Р. Хусс – Університетська клініка Аугсбургського уні-
верситету (Німеччина), В. Чупіна – Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету,
протокол № 1 від 30.08.2024 р.

(http://journal.odmu.edu.ua/?page_id=18)

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2024-2

© Одеський національний медичний університет, 2024

ISSN 2226-2008

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ODES'KIY MEDICNIJ ZURNAL

№ 3 (188)



Publishing House
"Helvetica"
2024

Decisions of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine
№ 37 from 11.01.2024. Protocol № 1 and № 1764 from 24.05.2024. Protocol № 16.

“Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “B”
(branch – medical sciences, specialties – 221 “Dentistry”, 222 “Medicine”, 226 “Pharmacy, industrial pharmacy”,
228 “Pediatrics”) according to the Orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 894 dated 10.10.2022
(appendix 2) and No. 185 dated 20.02.2023 (appendix 4).

It is accepted for coverage in Scopus database since November, 25, 2023 (<https://www.scopus.com/sourceid/21101200961>)

The founder of “Odesa Medical Journal” is the Odesa National Medical University.

Odes'kij medicnij zurnal

№ 3 (188) 2024

Founded in 1926, refounded in 1997

Editor-in-chief

Academician of NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner,
MD, Professor V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

Professor P. B. ANTONENKO

Executive Secretary

Associate Professor I. V. YURCHENKO

Editorial Board

P. B. Antonenko, M. L. Ariaiev, V. O. Helmboldt, L. S. Hodlevskiy, M. Ya. Holovenko, V. N. Horokhivskiy, B. P. Hromovk,
V. V. Hrubnik, O. V. Denha, B. S. Zaporozhchenko, M. M. Lebedyuk, V. G. Marichereda, S. M. Marchyshyn, V. V. Nikolaievskiy,
Ya. V. Rozhkovskiy, Ninel Revenco, G. S. Senatorova, A. S. Son, L. M. Unhurian, S. A. Shnaider

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), A. Bortkiewicz – Nofer Institute of Occupational Medicine (Lodz,
Poland), I. I. Guk – Medical University of Vienna (Austria), A. D. Klisarova – Medical University of Varna (Bulgaria),
M. P. Landini – University of Bologna (Italy), R. Huss – University Hospital Augsburg (Germany), V. Ciupina – Ovidius University
of Constanta (Romania)

Recommended for publication by the Odesa National Medical University of Ministry of Health of Ukraine Scientific Board
on 30 August of 2024, protocol № 1

(http://journal.odmu.edu.ua/?page_id=18&lang=en)

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2024-2

© The Odesa National Medical University, 2024

ЗМІСТ

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

- A. G. Gulyuk, D. M. Pedchenko, O. A. Makarenko, O. M. Komlevoi
COMPARATIVE DYNAMICS OF INFLAMMATORY MARKERS
AND BONE REMODELING IN GUNSHOT WOUNDS AND FRACTURES
OF THE UPPER JAW IN THE EXPERIMENT..... 9
- V. Y. Kresyun, N. J. Al-Nadawi
CORRECTIVE EFFICACY OF NIACIN-OXY-ETHYLIDENE-DIPHOSPHONATE GERMANATE
(MIGU-4) ON THE MODEL OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES.....14
- Л. В. Смаглюк, Д. П. Шаєнко, А. В. Ляховська, В. І. Смаглюк
ВИЗНАЧЕННЯ ЧИННИКІВ ВПЛИВУ НА ПЕРВИННУ СТАБІЛЬНІСТЬ
ОРТОДОНТИЧНИХ МІНІМПЛАНТІВ.....19

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

- R. S. Parfentiev, V. V. Slepov
SHORT-TERM AND LONG-TERM RESULTS OF TRANSPERITONEAL
AND RETROPERITONEAL ENDOSCOPIC ADRENALECTOMY
FOR HORMONE-ACTIVE TUMORS OF THE ADRENAL GLANDS..... 25
- Yu. I. Karpenko, O. V. Blikhar, S. A. Tykhonova, O. V. Savelyeva, O. V. Potapchuk
CARDIAC SHOCK WAVE THERAPY IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY
IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....29
- O. B. Voloshyna, E. A. Zubok, V. O. Zbitnieva, O. V. Chekhlova, I. V. Balashova
EFFECTIVENESS OF USING SULODEXIDE IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS
WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH ACCOMPANYING DIABETES MELLITUS
IN THE POST-COVID PERIOD.....34
- Н. О. Гевкалюк, М. Я. Пинда, О. В. Дєньга, А. Я. Карнківський, Н. І. Сидлярук, М. С. Залізняк
ГЕОХІМІЧНІ ТА АНТРОПОГЕННІ ПРЕДИКТОРИ КАРІЄСУ ЗУБІВ
У ПОПУЛЯЦІЇ ДІТЕЙ 6-РІЧНОГО ВІКУ..... 39
- S. V. Popov, M. A. Turner, A. O. Profatylo, O. I. Smiian
FEATURES OF THE INTESTINAL MICROBIOME AND THE LEVEL OF LOCAL INFLAMMATORY
RESPONSE IN NEWBORNS WITH NEONATAL ENCEPHALOPATHY.....45
- М. Б. Запорожченко, Г. Ф. Степанов, А. В. Булгар
ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ГЕМОСТАЗУ І МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ
У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З АДЕНОМІОЗОМ У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ.....52

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- Н. П. Масік, О. І. Масік, В. В. Килимчук, О. І. Мазур, Н. С. Недорезанюк, Е. М. Знаміровська
МІСЦЕ ПАРАОКСОНАЗИ В ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНІЙ СИСТЕМІ
У РАЗІ КОМОРБІДНОСТІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)..... 57
- Yu. I. Bazhora, M. M. Chesnokova, A. V. Shevelenkova, S. V. Matviyuk, K. V. Ostapchuk
NON-INVASIVE PRENATAL TESTING (NIPT) AS A MODERN METHOD
OF PRENATAL SCREENING (A LITERATURE REVIEW).....65

- A. S. Butsyk, R. A. Moskalenko
NOVEL COPPER-LOADED DRESSING FOR WOUND HEALING: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS.....72

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

- О. А. Степанова, О. І. Беляєва, Л. М. Унгурян, І. В. Вишницька, І. С. Ящук, Х. Ю. Волощук
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ.....79

- G. V. Zaychenko, M. M. Babenko, D. O. Kozak, Ye. V. Ishkova, T. I. Bashkatova
ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTIONS TO ANTIBACTERIAL AGENTS
FOR SYSTEMIC USE IN CHILDREN.....85

- L. V. Fizer, Zh. D. Parashchyn, O. Z. Komarowska-Porokhnyavets, V. I. Lubenets
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF ORALLY DISINTEGRATING ANTIVIRAL
TABLETS WITH THIOSULFONATE COMPONENT, ALLYL ESTER
OF 4-METHACRYLOYLAMINO BENZENETHIOSULFONIC ACID 91

CONTENTS

THEORY AND EXPERIMENT

- A. G. Gulyuk, D. M. Pedchenko, O. A. Makarenko, O. M. Komlevoi
COMPARATIVE DYNAMICS OF INFLAMMATORY MARKERS
AND BONE REMODELING IN GUNSHOT WOUNDS AND FRACTURES
OF THE UPPER JAW IN THE EXPERIMENT..... 9
- V. Y. Kresyun, N. J. Al-Nadawi
CORRECTIVE EFFICACY OF NIACIN-OXY-ETHYLIDENE-DIPHOSPHONATE GERMANATE
(MIGU-4) ON THE MODEL OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES.....14
- L. V. Smaglyuk, D. P. Shaienko, A. V. Liakhovska, V. I. Smaglyuk
DETERMINATION OF FACTORS INFLUENCING THE PRIMARY STABILITY
OF ORTHODONTIC MINI-IMPLANTS.....19

CLINICAL PRACTICE

- R. S. Parfentiev, V. V. Slepov
SHORT-TERM AND LONG-TERM RESULTS OF TRANSPERITONEAL
AND RETROPERITONEAL ENDOSCOPIC ADRENALECTOMY
FOR HORMONE-ACTIVE TUMORS OF THE ADRENAL GLANDS..... 25
- Yu. I. Karpenko, O. V. Blikhar, S. A. Tykhonova, O. V. Savelyeva, O. V. Potapchuk
CARDIAC SHOCK WAVE THERAPY IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY
IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....29
- O. B. Voloshyna, E. A. Zubok, V. O. Zbitnieva, O. V. Chekhlova, I. V. Balashova
EFFECTIVENESS OF USING SULODEXIDE IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS
WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH ACCOMPANYING DIABETES MELLITUS
IN THE POST-COVID PERIOD.....34
- N. O. Gevkaliuk, M. Ya. Pynda, O. V. Dienha, A. Ya. Karnivskyi, N. I. Sydliaruk, M. S. Zaliznyak
GEOCHEMICAL AND ANTHROPOGENIC PREDICTORS OF DENTAL CARIES
IN A POPULATION OF 6-YEAR-OLD CHILDREN.....39
- S. V. Popov, M. A. Turner, A. O. Profatylo, O. I. Smiian
FEATURES OF THE INTESTINAL MICROBIOME AND THE LEVEL OF LOCAL INFLAMMATORY
RESPONSE IN NEWBORNS WITH NEONATAL ENCEPHALOPATHY.....45
- M. B. Zaporozhchenko, G. F. Stepanov, A. V. Bulhar
CHARACTERISTICS OF HEMOSTASIS INDICATORS AND INFLAMMATION MARKERS
IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ADENOMYOSIS IN POST-COVID PERIOD.....52

LITERATURE REVIEW

- N. P. Masik, O. I. Masik, V. V. Kylymchuk, O.I. Mazur, N. S. Nedorezaniuk, E. M. Znamirovska
THE STATE OF PARAOXONASE IN THE OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN COMORBIDITY
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (REVIEW ARTICLE)57
- Yu. I. Bazhora, M. M. Chesnokova, A. V. Shevelenkova, S. V. Matviyuk, K. V. Ostapchuk
NON-INVASIVE PRENATAL TESTING (NIPT) AS A MORDEN METHOD
OF PRENATAL SCREENING (A LITERATURE REVIEW)..... 65
- A. S. Butsyk, R. A. Moskalenko
NOVEL COPPER-LOADED DRESSING FOR WOUND HEALING: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS.....72

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

- O. A. Stepanova, O. I. Bielyaieva, L. M. Unhurian, I. V. Vyshnytska, I. S. Yashchuk, Ch. Yu. Voloshchuk
MARKET RESEARCH OF THE RANGE OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF
POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE.....79
- G. V. Zaychenko, M. M. Babenko, D. O. Kozak, Ye. V. Ishkova, T. I. Bashkatova
ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTIONS TO ANTIBACTERIAL AGENTS
FOR SYSTEMIC USE IN CHILDREN.....85
- L. V. Fizer, Zh. D. Parashchyn, O. Z. Komarovska-Porokhnyavets, V. I. Lubenets
DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF ORALLY DISINTEGRATING ANTIVIRAL
TABLETS WITH THIOSULFONATE COMPONENT, ALLYL ESTER
OF 4-METHACRYLOYLAMINO BENZENETHIOSULFONIC ACID 91

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

UDC 616-001.45+57.084.1

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-1>

A. G. Gulyuk¹ <https://orcid.org/0000-0003-3953-5339>
D. M. Pedchenko² <https://orcid.org/0009-0004-3824-4518>
O. A. Makarenko³ <https://orcid.org/0000-0001-8029-4392>
O. M. Komlevoi² <https://orcid.org/0000-0002-8297-089X>

COMPARATIVE DYNAMICS OF INFLAMMATORY MARKERS AND BONE REMODELING IN GUNSHOT WOUNDS AND FRACTURES OF THE UPPER JAW IN THE EXPERIMENT

¹ State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery,
National Academy of Medical Science of Ukraine”, Odesa, Ukraine

² Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

³ Odesa I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine

UDC 616-001.45+57.084.1

A. G. Gulyuk¹, D. M. Pedchenko², O. A. Makarenko³, O. M. Komlevoi²

COMPARATIVE DYNAMICS OF INFLAMMATORY MARKERS AND BONE REMODELING IN GUNSHOT WOUNDS AND FRACTURES OF THE UPPER JAW IN THE EXPERIMENT

¹ State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery, National Academy of Medical Science of Ukraine”, Odesa, Ukraine

² Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

³ Odesa I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine

Introduction. The nature of gunshot wounds, the development of complications, the course of wound healing with high mortality, and a significant percentage of complications confirm that ammunition with different damaging properties is used in hostilities that contribute to the development of specific changes in the gunshot wound.

The purpose. Gunshot wounds and fractures of the upper jaw were modeled in an experimental study on male laboratory rats for a comparative assessment of the course of the injuries.

Materials and methods. The modelling of injuries was performed following original methods. The intensity of inflammation and the general condition of the body after injury was determined by peripheral blood counts (leukocytes, erythrocytes, and hemoglobin), inflammatory markers (elastase activity and malondialdehyde content), and antioxidant defense in the blood serum, the markers of bone remodeling (alkaline and acid phosphatase activity, elastase, and calcium content) in the jaws with the injured area. The analysis of values was performed on days 7, 14, 21, and 28 after modeling the injuries.

Results. Gunshot wounds of the jaw caused a more pronounced development of general inflammatory reaction than fractures (by 30.3–41.0%), intensification of lipid peroxidation (by 33.3–55.3%), and decrease in the activity of antioxidant defense. Normalization of blood values in rats after jaw fracture was observed on day 14–21, and after gunshot wound – on day 21–28. Resorption of bone tissue in the jaws of rats after gunshot wounds was more intense than after fractures (increasing the activity of elastase – by 17.9–52.8% and acid phosphatase – 29.3–42.9%). Bone formation processes after gunshot injuries began a week later than after fractures. In general, after gunshot wounds of the upper jaw, more significant disorders in the blood and bone tissue were found compared to non-gunshot injuries of the jaw.

Keywords: rats, maxillofacial area, gunshot wounds, fractures, inflammation and bone remodeling values.

УДК 616-001.45+57.084.1

А. Г. Гулюк¹, Д. М. Педченко², О. А. Макаренко³, О. М. Комлевою²

ПОРІВНЯЛЬНА ДИНАМІКА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ ТА РЕМОДЕЛЮВАННЯ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У РАЗІ ВОГНЕПАЛЬНИХ ПОРАНЕНЬ ТА ПЕРЕЛОМІВ ВЕРХНЬОЇ ЩЕЛЕПИ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

¹ ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна

² Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

³ Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

В експериментальному дослідженні на самцях лабораторних шурів було проведено моделювання вогнепальних уражень та переломів верхньої щелепи для порівняльної оцінки особливостей перебігу пошкоджень. Моделювання травм проводили за оригінальними методами. Інтенсивність запалення та загального стану організму після пошкодження визначали за показниками маркерів запалення та антиоксидантного захисту у сироватці крові, а також маркерів ремоделювання кісткової тканини у щелепах із пошкодженою ділянкою.

У результаті встановлено, що вогнепальні травми щелепи викликали більш виражений розвиток загальної запальної реакції ніж переломи, інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів (на 33–55%) та зниженню активності антиоксидантного захисту (на 13–21%).

Ключові слова: шури, щелепно-лицьова ділянка, вогнепальні поранення, переломи, показники запалення та ремоделювання кісткової тканини.

© A. G. Gulyuk, D. M. Pedchenko, O. A. Makarenko et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Introduction. The nature of gunshot wounds, the development of complications and the course of the wound healing with high mortality and a great percentage of complications confirm that ammunition with different damaging properties is used in hostilities, which contribute to the development of specific changes in the gunshot wound [1; 2]. Among injuries to different parts of the body gunshot wounds of the maxillofacial area have their own specific features of the wound canal nature, the clinical course of wound healing, and delayed complications [3]. In this regard, many authors point out the need to study the wound process, the values of which are important for assessing the nature of the injury and choosing further surgical management and understanding the gunshot wound formation mechanisms [4–6]. Laboratory modelling of a gunshot wound of the maxillofacial area makes it possible to comprehensively assess the biochemical changes that occur in the facial tissues, which makes it possible to influence the treatment of gunshot wounds of the maxillofacial area in order to improve treatment outcomes and the speed of a patient's recovery.

The aim of the study was to compare the dynamics of some markers of systemic inflammation and bone remodelling in the reproduction of gunshot wounds and fractures of the upper jaw in the laboratory rats.

Materials and methods

The experiments were conducted on 48 white Wistar rats (males, 7 months old, weight 400–450 g), which were divided into the next groups:

- intact (control) group;
- a group with a modelled non-gunshot fracture of the left upper jaw;
- a group with a modelled gunshot wound of the left upper jaw.

The experimental model of gunshot injury in rats was reproduced by using a low-powered 4 mm Flaubert cartridge [7]. The model of non-gunshot fracture of the jaw in rats was reproduced with sharp scissors according to the original method [8].

The duration of the experiment was 28 days. Measurement of values in experimental animals were performed in 4 stages by 5 animals per group: in 7, 14, 21 and 28 days after modelling the injury.

The research with experimental animals was guided by the “Rules for the Treatment of Animals Used in Scientific Experiments...” (Article 26 of the Law of Ukraine “On the Protection of Animals from Cruelty”, 2006), and the national “Common Ethical Principles for Animal Experiments” (Ukraine, 2001), which are consistent with Council Directive 2010/63EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes.

The Bioethics Commission of Odesa National Medical University (Protocol No. 11 of 06.03.2023) confirmed that the study meets the bioethical requirements for experimental work in the biomedical field.

At each stage of the experiment, blood was taken from the tail vein for general analysis, after total bleeding from the heart under thiopental anaesthesia (40 mg/kg), blood was collected to obtain the serum, and the upper jaws with the injured area were isolated, followed by cleaning of

muscle tissue. The collected biological material was stored at -20°C before making the biochemical analysis.

The leukocytes, erythrocytes, and haemoglobin count were determined in the capillary blood to reveal the general reaction of the animal body to the injury [9]. The blood serum was used to analyse markers of systemic inflammation (activity of neutrophil elastase, content of malondialdehyde) and a marker of antioxidant defence (catalase activity). In the jaws' homogenates (75 mg/ml of 0.1 M citrate buffer pH 6.1), indicators of bone remodelling were determined: bone formation (alkaline phosphatase activity and content of calcium) and resorption (acid phosphatase and elastase activity) [10].

The statistical processing of the obtained data was carried out using the STATISTICA for Windows XP software and Microsoft Excel 2003 spreadsheets. The correctness of the sample distribution was determined by the Kolmogorov–Smirnov test. Based on the results of the parametric (Student's test) and nonparametric (ANOVA) methods of statistical processing were used. The reliability of the differences in the results was determined if $p < 0.05$.

Results of the study and their discussion

The results of the analysis of the effect of injuries on the haematological values in the experimental rats at different terms after the injury are presented in Table 1.

The table 1 shows that the erythrocytes and haemoglobin count in the blood of the “fracture” group rats did not change significantly as compared to the intact group.

In the “gunshot wound” group, no significant changes were recorded in 7 days of the experiment. However, starting from day 14, according to the nature of the modelled wound, there was a tendency to a certain decrease in erythrocyte count by 14.3% and a significant decrease in haemoglobin by 11.5% ($p < 0.05$) compared to the intact animals. On day 21, the erythrocytes count decreased significantly by 13.4% ($p < 0.05$) and haemoglobin by 8.2% ($p > 0.05$). On day 28 of the experiment, these values were in this group (although $p > 0.05$, $p_1 > 0.05$) (see Table 1).

Leukocytes count in the blood of rats of both experimental groups significantly increased in 7 days after the start of the experiment: in the “non-gunshot fracture” group – 1.7 times ($p < 0.002$); in the “gunshot wounds” group – 2.5 times ($p < 0.001$) compared to the intact animals. Also, this indicator in the “gunshot wounds” group was significantly higher – 1.5 times ($p_1 < 0.01$) compared to the “non-gunshot fracture” group. Leukocytosis indicated an active inflammatory response in the body under conditions of modelling pathological conditions, with a predominance in the “gunshot wounds” group (see Table 1).

In 14 days of the experiment, the leukocytes count in the “fracture” group significantly exceeded these values in the intact animals – 1.3 times ($p < 0.01$), and on days 21 and 28 this indicator normalised ($p > 0.05$) (see Table 1).

In the group with gunshot wounds, the leukocytes count on days 14 and 21 of the experiment was significantly higher – 2.0 times ($p < 0.001$) and 1.5 times ($p < 0.05$) compared to the intact group. In addition, during the relevant period, this indicator significantly exceeded the value of the group of animals with fracture – 1.5 times ($p_1 < 0.05–0.001$). In 28 days, the number of leukocytes in the blood of animals after gunshot wounds decreased slightly, but there was a ten-

dency to increasing this indicator by 30.1% ($p>0.05$) compared to the intact animals and by 26.3% ($p>0.05$) compared to the “non-gunshot fracture” group (see Table 1).

The results of the analysis of the effect of fracture and gunshot wound at different periods of the experiment on the content of malondialdehyde (MDA) and the activity of elastase (markers of inflammation and lipid peroxidation) and the antioxidant enzyme catalase in the blood serum of experimental rats are presented in Table 2.

In the group with upper jaw fracture on day 7 of the experiment, the activity of elastase in the blood serum significantly

increased – by 67.8% ($p<0.01$), and the content of MDA – by 46.2% ($p<0.05$) compared to the intact group. At the same time, the activity of elastase in the blood of the “gunshot wound” group significantly increased – by 134.7% ($p<0.001$), and the content of MDA – by 136.9% ($p<0.001$) compared to the intact animals, which was 1.4 and 1.6 times higher than in the “fracture” group ($p_1<0.01$). This indicates the presence of systemic inflammation in the body of animals, which is more pronounced after gunshot wounds (see Table 2).

On day 14 of the experiment, the activity of elastase in the “fracture” group significantly exceeded that of the

Table 1

Values of the general blood test in rats at different time periods after a fracture of different origin in the upper jaw

Time period	Groups	Leukocytes, $10^9/L$	Erythrocytes, $10^{12}/L$	Hemoglobin, g/L
	Intact group	10.35±0.54	7.41±0.31	158.65±4.95
7 days	Fracture	17.44±0.95 $p<0.002$	7.84±0.62	162.0±5.96
	Gunshot wound	25.96±1.15 $p<0.001$ $p_1<0.01$	7.90±0.54	151.6±9.24
14 days	Fracture	13.50±0.54 $p<0.01$	7.87±0.54	157.38±7.47
	Gunshot wound	20.33±0.62 $p<0.001$ $p_1<0.001$	6.35±0.30	140.40±3.40 $p<0.05$
21 days	Fracture	10.73±0.66	7.41±0.37	161.24±3.59
	Gunshot wound	15.98±1.64 $p<0.05$ $p_1<0.05$	6.42±0.22 $p<0.05$	145.68±8.39
28 days	Fracture	10.67±0.52	8.15±0.47	153.05±5.24
	Gunshot wound	13.48±1.29	7.05±0.20	165.19±6.34

Note: p – the probability between the values in the “fracture” and “gunshot wound” groups to the intact group; p_1 – the probability between the values in the “fracture” and “gunshot wound” groups.

Table 2

Values of the blood serum in rats at different periods after fracture or gunshot wound in the upper jaw

Time period	Groups	Elastase activity, $\mu\text{kat}/L$	Catalase activity, mkat/L	Content of MDA mmol/L
	Intact group	134.20±9.42	0.195±0.010	0.52±0.04
7 days	Fracture	225.12±14.36 $p<0.01$	0.166±0.011	0.76±0.06 $p<0.05$
	Gunshot wound	314.97±11.45 $p<0.001$ $p_1<0.01$	0.130±0.010 $p<0.01$	1.18±0.06 $p<0.001$ $p_1<0.01$
14 days	Fracture	180.0±13.64 $p<0.05$	0.172±0.012	0.69±0.08
	Gunshot wound	253.73±12.48 $p<0.001$ $p_1<0.02$	0.135±0.013 $p<0.02$	0.92±0.08 $p<0.01$
21 days	Fracture	152.33±11.51	0.170±0.012	0.57±0.05
	Gunshot wound	198.53±11.23 $p<0.02$ $p_1<0.05$	0.147±0.013 $p<0.05$	0.80±0.06 $p<0.02$ $p_1<0.05$
28 days	Fracture	150.45±9.45	0.174±0.015	0.60±0.06
	Gunshot wound	158.86±12.10	0.152±0.010 $p<0.05$	0.54±0.03

Note: p – the probability between the values of the “fracture” and “gunshot wound” groups to the intact group; p_1 – the probability between the values in the “fracture” and “gunshot wound” groups.

intact group – by 34.1% ($p < 0.01$) and the content of MDA was by 32.7% higher (although $p > 0.05$). In the “gunshot wound” group these values were also significantly higher: elastase activity was by 89.1% higher than in the intact group and by 40.9% than in the “fracture” group ($p < 0.001$ and $p_1 < 0.02$). The content of MDA in the blood serum was by 76.9% higher than in the intact group and by 33.3% than in the “fracture” group ($p < 0.01$, $p_1 > 0.05$) (see Table 2).

At the next stages of the experiment, in 21 and 28 days, the content of MDA in the “fracture” group returned to normal ($p > 0.05$). The activity of elastase was by 13.5% and 12.1% higher according to these time periods (although $p > 0.05$). In the group of animals with gunshot wounds in 21 days the studied inflammatory markers significantly exceeded the values of intact animals: elastase activity – by 47.9% and the content of MDA – by 53.8% ($p < 0.02$). This was significantly higher than in the group of animals with jaw fracture: elastase activity was by 30.3% higher ($p_1 < 0.05$) and the content of MDA – by 40.4% higher ($p_1 < 0.05$). In 28 days, there was an excess of elastase activity in the blood serum of animals with gunshot wounds – by 18.4% ($p > 0.05$), and the content of MDA reached the values in the intact group (see Table 2).

The activity of catalase, a marker of antioxidant defence, in the blood serum of the group of animals with fracture did not change significantly at all stages ($p > 0.05$). In the “gunshot wound” group, in 7 and 14 days of the experiment, a significant decrease in this indicator – by 66.7% and 69.2% ($p < 0.01–0.02$) was observed compared with the blood serum of the intact animals. At the next stages, in 21 and 28 days, this value was significantly reduced as compared to the intact group – by 24.6% and 22.1% ($p < 0.05$), respectively. A steady decrease in catalase activity in the blood serum of animals with gunshot wounds of the jaw indicates the depletion of the antioxidant defence of the body under conditions of pathology (see Table 2).

Indicators of the state of the bone tissue of the jaws of rats at different time periods after fracture and gunshot wound in the upper jaw are presented in Table 3.

The activity of elastase (a marker of collagen destruction), alkaline and acid phosphatase (markers of bone formation and bone resorption) and calcium content were determined in the bone tissue of the jaws of the experimental rats.

Biochemical analysis of the jaw bone tissue in the “fracture” group in 7 and 14 days after injury revealed a significant increase – 1.8 and 1.5 times in the activity of acid phosphatase (AP) ($p < 0.01–0.02$) and elastase – by 42.1% and 28.4% ($p < 0.01–0.05$), indicating activation of resorption processes in the bone tissue. At the same time, the activity of alkaline phosphatase (ALP) significantly increased – by 23.6% ($p < 0.05$) in 7 days and by 54.5% in 14 days ($p < 0.01$). The increase in bone ALP activity indicates active osteogenesis at these follow-up periods. The calcium content in the bone tissue of the jaws at these stages of the experiment decreased by 18.3% and 12.5% compared to the intact group (although $p > 0.05$) (see Table 3).

In 21 and 28 days after the fracture, the activity of AP ($p > 0.05$) and elastase ($p > 0.05$) normalized in the bone tissue of the rat jaws, indicating the end of bone resorption. At the same time, the activity of ALP remained significantly increased – by 37.7% ($p < 0.05$) in 21 days, i.e. bone formation processes continued, and in 28 days the activity of ALP corresponded to the intact group level ($p > 0.05$). No significant changes of the calcium content in the bone tissue of the rat jaws were observed in 21 and 28 days after the fracture (see Table 3).

Table 3 shows that in the group of animals with gunshot wounds the indicators of bone metabolism were much worse. So, in 7 and 14 days, the activity of AP significantly increased – 2.4 and 2.1 times ($p < 0.001$) compared to the intact animals, which was by 29.3% and 42.9% higher than in the bone tissue of the jaws in the “fracture” group

Table 3

Indicators of the state of bone tissue in the jaws of rats at different time periods after a fracture or gunshot wound of the upper jaw

Time period	Groups	AP activity μkat/kg	Elastase activity μkat/kg	ALP activity, μkat/kg	Content of calcium, mmol/g
	Intact group	2.59±0.21	18.76±1.32	39.68±2.41	2.73±0.23
7 days	Fracture	4.78±0.34 $p < 0.01$	26.66±1.14 $p < 0.01$	49.03±2.10 $p < 0.05$	2.23±0.20
	Gunshot wound	6.18±0.32 $p < 0.001$ $p_1 < 0.05$	40.75±1.84 $p < 0.001$ $p_1 < 0.002$	41.34±2.15	2.05±0.18
14 days	Fracture	3.87±0.29 $p < 0.02$	24.08±1.00 $p < 0.05$	61.32±3.45 $p < 0.01$	2.39±0.26
	Gunshot wound	5.53±0.24 $p < 0.001$ $p_1 < 0.01$	36.34±1.12 $p < 0.001$ $p_1 < 0.001$	59.96±3.10 $p < 0.01$	2.15±0.21
21 days	Fracture	2.83±0.20	21.28±1.10	54.63±4.18 $p < 0.05$	2.84±2.84
	Gunshot wound	3.72±0.28 $p < 0.05$ $p_1 < 0.05$	25.09±1.40 $p < 0.05$	65.08±3.94 $p < 0.01$	2.87±0.20
28 days	Fracture	2.71±0.21	19.42±1.52	43.08±3.26	2.62±0.29
	Gunshot wound	2.88±0.22	19.65±1.42	55.11±3.36 $p < 0.02$ $p_1 < 0.05$	2.97±0.24

Note: p – the probability between the values of the “fracture” and “gunshot wound” groups to the intact group; p_1 – the probability between the values in the “fracture” and “gunshot wound” groups.

($p_1 < 0.01-0.05$). The activity of bone elastase significantly increased in 7 and 14 days after gunshot wounds – 2.2 and 1.9 times ($p < 0.001$), compared to the control group, which was 1.5 times higher than in animals with a jaw fracture ($p_1 < 0.001$) (see Table 3).

The study demonstrated that against the background of gunshot trauma in animals, there was a tendency to reduction of calcium concentration in the jaws in 7 days by 24.9% ($p > 0.05$) and by 21.2% in 14 days ($p > 0.05$), respectively, which confirms the intensification of resorption processes in the bone tissue of the rat jaws (see Table 3).

In 21 days after gunshot wound, an increased level of AP activity in the bone tissue of the jaws – by 43.6% ($p < 0.05$) was observed, which was higher than in the group after fracture ($p_1 < 0.05$), and in 28 days this indicator corresponded to the norm ($p > 0.05$). Elastase activity in the jaw bone tissue was by 33.7% higher than normal at day 21 ($p < 0.05$), and at day 28 it corresponded to normal values ($p > 0.05$). The calcium content in the jaws of rats in 21 and 28 days after gunshot wound normalised to the intact group level (see Table 3).

The activity of ALP in the bone tissue of the animals' jaws did not change on day 7 after gunshot injury, in contrast to this value in the "fracture" group ($p_1 > 0.05$). This indicates an inhibition of the osteogenesis onset after gunshot wounds compared to fracture. The activity of bone ALP increased 1.5 times only on day 14 ($p < 0.01$) compared to the intact group. On days 21 and 28 after gunshot wounding, the activity of bone ALP in the jaws of rats remained at a high level: 1.6 times ($p < 0.01$) in 21 days and 1.4 times in 28 days (although $p > 0.05$) (See Table 3).

The data obtained indicate more pronounced processes of bone resorption in the jaws of rats after gunshot wounds than after fracture. In addition, the processes of osteogenesis after gunshot wounds begin a week later than after fractures.

So, the study revealed more significant disorders in the blood and bone tissue of the jaws in rats after gunshot wounds of the upper jaw compared to non-gunshot injuries.

Conclusions

1. Modelling of jaw fractures in rats on day 7 and 14 caused an increase in leukocytes count in the blood – 1.7

and 1.3 times, respectively. Gunshot injuries of the jaws on days 7, 14 and 21 resulted in a 2.5, 2.0 and 1.5-fold increase in leukocytes count in the blood, respectively. The activity of elastase in the blood serum after fractures increased by 67.8, 47.9 and 34.1% on injury days 7, 14 and 21, respectively, and after gunshot wound at the same period – by 134.7, 89.1 and 53.8%.

2. Reproduction of jaw fractures in rats led to an increase of MDA level in the blood serum by 46.2, 32.7 and 13.5% on injury days 7, 14 and 21, respectively, and gunshot wounds at the same period – by 136.9, 76.9 and 18.4%. Fractures modelling did not affect the activity of catalase in the blood serum of animals, while gunshot wounds caused a decrease in this marker of antioxidant defence by 66.7, 69.2, 24.6 and 22.1% on the 7th, 14th, 21st and 28th day after injury, respectively. In general, blood values in rats after jaw fracture normalized on day 14–21, and after gunshot wound of the upper jaw – on day 21–28.

3. Indicators of jaw bone resorption in rats after fracture were increased only on days 7 and 14: elastase activity – by 42.1 and 28.4%, acid phosphatase – by 84.6% and 49.2%, respectively. Gunshot injuries caused an increase in bone elastase activity by 117.2, 93.7 and 33.7% on days 7, 14 and 21, and acid phosphatase by 138.8, 113.5 and 43.6% on days 7, 14 and 21, respectively. Resorption of the jaw bone tissue after gunshot wounds was more intense and lasted a week longer than after fracture.

4. Jaw fracture caused an increase in alkaline phosphatase activity in the bone tissue by 23.6, 54.5 and 37.7% on days 7, 14 and 21 and a decrease in calcium content by 18.3 and 12.5% on days 7 and 14, respectively. An increase in alkaline phosphatase activity after gunshot injuries was recorded only on day 14 by 51.1%, and on days 21 and 28 – by 64.0 and 38.9%, with a decrease in calcium content by 24.9 and 21.2% on days 7 and 14. Activation of osteogenesis after gunshot wounds began a week later than after fractures, with a more significant decrease in calcium content in the bone tissue of the jaws.

BIBLIOGRAPHY

- Mishalov VD, Mykhailenko OV, Khokholieva TV, Petroshak OIu. Forensic examination of objects in case of gunshot wound: monograph. Kyiv. 2019. 303 p. (in Ukrainian).
- Oren D, Dror AA, Zoabi A et al. The impact of delayed surgical intervention following high velocity maxillofacial injuries. *Scientific Reports*. 2021; 11(1): 1379. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-80973-7>.
- Breeze J, Gensheimer W, Du Bose JJ. Combat Facial Fractures Sustained During Operation Resolute Support and Operation Freedom's Sentinel in Afghanistan. *Military Medicine*. 2020; 185(9/10): 414–416. doi: <https://doi.org/10.1093/milmed/usaa159>.
- Fylypchuk OV, Hurov AM. Features of the use of ballistic gelatin as an imitator of human biological tissues. *Forensic examination*. 2015; 15: 367–8. doi: <https://doi.org/10.32353/khrife.2015.46> (in Ukrainian).
- Shcherbak VV, Tolmachev OO, Kundyus OV, Abdurasulov AA. Methodology for conducting a ballistic experiment on biological simulators of the human body. *Criminal Bulletin*. 2015; 2(24): 131–2 (in Ukrainian).
- Zarutskyi YaL, Khomenko IP, Verba AV, Burluka VV. Combat surgical trauma. Military field surgery. Kyiv, Feniks. 2018: 45–59 (in Ukrainian).
- Gulyuk AG. Experimental model of gunshot wounds of the jaws in rats / Certificate of copyright № 119858. 19.06.23 (in Ukrainian).
- Kara MV. Clinical and experimental substantiation of combined application of adaptogens and trigemino-sympathetic blockades in complex treatment of mandibular fractures and their complications. *Extended abstract of candidate's thesis*. Odesa. 2009. 255 p. (in Ukrainian).
- Horyachkovsky AM. Clinical biochemistry in laboratory diagnostics. 3rd ed. Odesa, Ecology, 2005. 616 p. (in Ukrainian).
- Makarenko OA, Khromahina LM, Khodakov IV. Methods of studying the state of the intestines and bones in laboratory rats: guidebook. Odesa. 2022. 81 p. (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 06.05.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування odarkalex@gmail.com

V. Y. Kresyun <https://orcid.org/0000-0002-6660-8858>N. J. Al-Nadawi <https://orcid.org/0000-0003-0976-5897>**CORRECTIVE EFFICACY OF NIACIN-OXY-ETHYLIDENE-DIPHOSPHONATE GERMANATE (MIGU-4) ON THE MODEL OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES**

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.379-008.64: 541.49

V. Y. Kresyun, N. J. Al-Nadawi

CORRECTIVE EFFICACY OF NIACIN-OXY-ETHYLIDENE-DIPHOSPHONATE GERMANATE (MIGU-4) ON THE MODEL OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

Background. Using organic germanium compounds is promising for developing pharmacological agents to prevent diabetes mellitus complications.

The study aimed to investigate the effectiveness of niacin-oxyethylene diphosphonate germanate (MIGU-4) on hyperglycemia, insulin level, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), lactate dehydrogenase (LDH), alkaline phosphatase (ALP) activities, content of proteins, bilirubin, cholesterol, triglycerides, low and high-density lipoproteins (LDL and HDL, respectively) in the blood serum of rats with STZ-induced diabetes. A separate task was to compare the effectiveness of MIGU-4 with the use of vitamin E.

Materials and methods. Diabetes was induced in male Wistar rats by intraperitoneal administration of streptozotocin (65.0 mg/kg). MIGU-4 was administered intraperitoneally at 25.0 mg/kg for four weeks.

Results. MIGU-4 caused a decrease in glucose levels by 50.9% and increased insulin content by 25.1% ($p < 0.05$) in diabetic rats. Besides, MIGU-4 restored albumin content ($p < 0.05$), reduced total bilirubin by 42.2%, cholesterol – by 30.6%, triglycerides – by 35.4%, LDL – by 58.6% and increased HDL by 48.4% ($p < 0.05$). The use of MIGU-4 reduced the activity of AST and ALT by 70.1% and 42.3% ($p < 0.05$). The activity of ALP and LDH was also reduced by 76.6% and 53.3% ($p < 0.05$). With vitamin E (100.0 mg/kg), AST and ALT activity decreased by 64.0% and 36.4% ($p < 0.05$) and remained higher than in control by 33.3% and 37.0%, respectively ($p < 0.05$). The activity of ALP and LDH decreased by 79.7% and 52.1% ($p < 0.05$).

Conclusions. MIGU-4 restores lipid metabolism, corrects serum liver function indices, and positively affects blood glucose and protein levels in streptozotocin-induced diabetes. Its effects (25.0 mg/kg) were comparable with those caused by vitamin E (100.0 mg/kg).

Key words: streptozotocin, diabetes mellitus, niacin-oxy-ethylidene-diphosphonate germanate, lipids, aminotransferases, vitamin E.

УДК 616.379-008.64: 541.49

В. Й. Кресюн, Н. Д. Аль-Надаві

КОРИГУЮЧА ЕФЕКТИВНІСТЬ НІАЦИН-ОКСІЕТИЛЕНДИФОСФОНАТОГЕРМАНАТУ (МІГУ-4) НА МОДЕЛІ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

Метою дослідження є вивчення впливу ніацин-оксіетилендифосфатогерманату (МІГУ-4) на метаболічні показники в сироватці крові щурів із стрептозототин (СТЗ)-індукованим діабетом. Діабет викликали у щурів-самців лінії Вістар застосуванням СТЗ (65,0 мг/кг). МІГУ-4 вводили протягом 28 діб дозою 25,0 мг/кг. МІГУ-4 знижував вміст глюкози на 50,9 %, а також збільшував вміст інсуліна на 25,1 % ($p < 0,05$), зменшував рівень загального білірубину на 42,2 %, холестерину – на 30,6 %, тригліцеридів – на 35,4 %, ліпопротеїнів низької щільності – на 58,6 %, активність аспартат- та аланін амінотрансфераз – на 70,1 % та на 42,3 %, лужної фосфатази та лактатдегідрогенази – на 76,6 % та 53,3 % відповідно ($p < 0,05$), збільшував вміст ліпопротеїнів високої щільності на 48,4 % ($p < 0,05$). Виразність ефектів МІГУ-4 відповідала таким, які викликав вітамін Е дозою 100,0 мг/кг.

Ключові слова: стрептозототин, цукровий діабет, ніацин-оксіетилендифосфатогерманат, ліпіди, амінотрансферази, вітамін Е.

Introduction

Taking into account high prevalence, constant increase in the incidence of diabetes mellitus and the severity of complications, the search for effective pharmacological agents and pathogenetic substantiation of their efficacy is an urgent scientific and practical problem [1].

The most widely used diabetes model is the administration of streptozotocin (STZ), which is characterised by selective toxicity to pancreatic β -cells [2, 3]. Under the influence of STZ, insulin secretion by β -cells is disrupted by DNA methylation, which leads to an increase in poly ADP-ribose

polymerase (PARP) activity, followed by a critical decrease in nicotinamide adenine dinucleotide and ATP production. At the final stage, intracellular nitric stress occurs with excessive production of nitric oxide, which causes DNA fragmentation, making insulin production impossible [2]. Thus, the key events in the onset and further development of diabetes are associated with the production of free radicals [2–4].

It has been established that the use of organic germanium compounds is effective in the treatment of diseases or pathological conditions, the pathogenesis of which includes mechanisms of inflammation, oxidative stress, decreased immunological reactivity, including manifestations of diabetes mellitus [5]. Accordingly, the antioxidant effectiveness of niacin-oxyethylene



diphosphonate germanate $[\text{Ge}(\text{OH}_2(\text{Oedph}))\cdot\text{H}_2\text{O}$ – (MIGU-4) provides a corrective effect on the manifestations of experimental diabetes mellitus [3, 4]. It is worth noting that niacin, as a component of MIGU-4, also has an ability to block the manifestations of alloxan-induced diabetes in rats when administered at doses of 10.0 and 15.0 mg/kg [6]. These properties of the components of MIGU-4 indicate significant prospects for its use in diabetes mellitus.

However, a great number of complications, in particular, on the side of the functional state of the liver and metabolic disorders associated with hepatocyte activity, indicate the need to study the hepatotropic pharmacodynamic effects of drugs that are tested for antidiabetic activity [3, 4, 6].

The aim of the study is to investigate the antidiabetic efficacy of the course of MIGU-4 administration in relation to hyperglycemia, insulin content, activity of aspartate aminotransferase (CP 2.6.1.1; AST), alanine aminotransferase (CP 2.6.1.2; ALT), lactate dehydrogenase (CP 1.1.1.27; LDH), alkaline phosphatase (CP 3.1.3.1; ALP), as well as the content of proteins, bilirubin, cholesterol, triglycerides, low and high density lipoproteins (LDL and HDL, respectively) in the blood serum of rats with STZ-induced diabetes. A separate task was to compare the effectiveness of MIGU-4 and vitamin E.

Material and methods

The study was conducted within a long-term experiment on 47 male Wistar rats weighing 180–270 g from the vivarium of the Odesa National Medical University (ONMedU). The animals were kept under standard conditions of temperature ($23\pm 2^\circ\text{C}$), humidity (60%) and a 12-hour light/dark cycle with free access to water and food. All procedures were carried out in accordance with the recommendations of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals adopted by the National Institutes of Health (Bethesda, USA) and the Declaration of Strasbourg, as well as with the permission of the ONMedU Bioethics Committee (Protocol No. 3 of 14.03.2018).

Male rats (47 experimental animals) were divided into the following groups:

- Control group 1 – rats with 0.9% NaCl solution injection (8 animals);
- STZ-diabetes with 0.9% NaCl solution injection (8 animals);
- Control group 2 – rats with MIGU-4 injection at a dose of 25.0 mg/kg, i.p. (7 animals);
- STZ-diabetes with MIGU-4 injection at a dose of 5.0 mg/kg, i.p. (7 animals);
- STZ-diabetes with MIGU-4 injection at a dose of 25.0 mg/kg, i.p. (9 animals);
- STZ-diabetes with vitamin E administration at a dose of 100.0 mg/kg, i.p. (8 animals).

Diabetes mellitus was modeled by intraperitoneal (i.p.) administration of STZ (Sigma Aldrich, USA) at a dose of 65.0 mg/kg, which was previously dissolved in buffered sodium citrate solution (pH 4.5) [3, 4]. The rats with a blood glucose level of at least 16.7 mmol/L were used in the study. After the use of STZ, experimental animals were observed for four weeks. Then during the next 4 weeks the rats were treated, and 24 h after the last administration of drugs, the studied parameters were examined.

Food intake was determined by subtracting food residues from the diet of rats – the procedure of weighing food residues was carried out at intervals of 2 days. The daily body weight gain of rats was also calculated and daily water consumption was taken into account [6].

Niacin-oxy-ethylene-diphosphonate-germanate (MIGU-4, synthesised under the supervision of Professor I. Y. Seifullina, Doctor of Science in Medicine at the I. I. Mechnikov Odesa National Medical University) was administered at doses of 5.0 mg/kg and 25.0 mg/kg, i.p. MIGU-4 was administered for four weeks, starting from the 30th day from the inclusion of rats to observation. In a separate group, vitamin E – (\pm)- α -tocopherol, DL-rac- α -tocopherol (Sigma Aldrich) was administered at a dose of 100.0 mg/kg, i.p. The rats of the control group were injected 0.5 ml of 0.9% sodium chloride saline under similar conditions.

Total cholesterol, triglycerides, HDL and LDL were measured colorimetrically at a wavelength of 520 nm. In particular, the content of HDL and LDL was determined by the method of preliminary precipitation of the blood serum LDL using polyethylene glycol and expressed in mg/dL [7]. The blood serum insulin content was determined by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using reagents of Diaclone (France) [8]. Content of proteins was determined by Lowry's method [9]. Albumin was determined by the bromocresol method and expressed in g/dL [10].

The activity of aspartate and alanine aminotransferases (AST and ALT), lactate dehydrogenase (LDH) were determined in the blood serum by the method [11] and expressed in μM pyruvate/min per mg of protein. The activity of alkaline phosphatase (ALP) was expressed in μM of released phenol/min per mg of protein [11].

Statistical processing of data was performed using the statistical software SPSS 17.0 (USA). The ANOVA method and Newman Keuls statistical test were used to determine differences. The mean value (M), standard deviation (SD) and error of the mean (m) were calculated. The results were considered significant differences from the control at $p < 0.05$.

Results of the study

The obtained results showed that in rats with diabetes mellitus, blood glucose level was 4.76 times higher than in rats of Control group 1, and insulin level was by 39.4% lower ($p < 0.05$) (Table 1). In addition, an increase in water and food consumption was observed – by 75.2% and 30.7%, respectively, as well as a decrease in body weight growth by 41.7% ($p < 0.05$).

The use of MIGU-4 at a dose of 25.0 mg/kg was accompanied by a significant decrease in glucose level – by 50.9% ($p < 0.05$), which at the same time remained by 57.2% higher than in rats of Control group 1. Insulin content significantly increased by 25.1% and remained by 18.0% lower than in Control group 1 ($p < 0.05$). Daily water intake decreased by 55.1% ($p < 0.05$), food intake – by 13.9% ($p > 0.05$), while daily body weight gain increased by 22.4% ($p < 0.05$) (see Table 1).

At the background of vitamin E (100.0 mg/kg) administration, the glucose content decreased by 75.0% and was simultaneously higher than in Control group 1 by 40.0% ($p < 0.05$). It should be noted that the glucose level also decreased significantly compared to rats treated with

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

MIGU-4 (by 28.7%) ($p < 0.05$). The insulin level remained lower than in Control group 1 by 14.2% ($p < 0.05$) and exceeded the corresponding value in diabetic rats by 29.0% ($p < 0.05$). There was also a decrease in water and food consumption by 46.7% and 17.6%, respectively ($p < 0.05$). The daily body weight gain exceeded the same indicator in diabetic rats by 9.7% ($p > 0.05$) and was significantly lower compared to rats treated with MIGU-4 at the highest of investigated doses (by 13.9%) ($p < 0.05$) (see Table 1).

The development of STZ-induced diabetes was accompanied by a decrease in blood proteins (by 14.8%, $p < 0.05$), in particular, a decrease in albumin content was 21.1% ($p < 0.05$) (Table 2). In addition, there was an increase in total bilirubin by 44.8% ($p < 0.05$), cholesterol – by 33.2%, triglycerides – by 55.9%, low-density lipoprotein (LDL) – by 69.8% and a decrease in high-density lipoprotein (HDL) by 43.4% ($p < 0.05$).

The use of MIGU-4 at a dose of 5.0 mg/kg reduced triglyceride and LDL cholesterol levels by 21.0% and 21.1%, respectively ($p < 0.05$). At the same time, both indicators exceeded those recorded in rats of Control group 1 by 15.5% and 71.5% ($p < 0.05$).

The use of MIGU-4 at the highest dose (25.0 mg/kg) caused an increase in the total protein and albumin content by 7.2% ($p > 0.05$) and 23.1% ($p < 0.05$). The content of total bilirubin decreased by 42.2%, cholesterol – by 30.6%, triglycerides – by 35.4%, LDL – by 58.6% and HDL increased by 48.4% ($p < 0.05$). Moreover, only the level of triglycerides significantly exceeded the corresponding indicator in the Control group 1 under similar treatment conditions – by 31.7% ($p < 0.05$). On the background of vitamin E administration, the content of total proteins and albumin increased by 5.8% ($p > 0.05$) and 24.4% ($p < 0.05$), respectively, and the decrease in total bilirubin was 49.0% ($p < 0.05$). The content of cholesterol, triglycerides and LDL decreased by 25.0%, 42.3% and 46.0% ($p < 0.05$). All these indicators significantly exceeded those in the Control group 1 ($p < 0.05$). LDL level increased by 53.7% ($p < 0.05$) (see Table 2).

The activity of AST and ALT in the blood of rats with diabetes exceeded 4.16 and 2.5 times, respectively ($p < 0.05$) the corresponding values in Control group 1 (Table 3). The activity of ALP and LDH was also 2.56 and 2.52 times higher than in Control group 1 ($p < 0.05$). The use of MIGU-4 in

Table 1

General characteristics of STZ-induced diabetes under experimental treatment (M±SD)

	Investigated parameters				
	Glucosa (mg/dL)	Insulin (µg/ml)	Water consumption (ml/day)	Food intake (g/day)	Increase in body weight (g/day)
Control group 1 (0.9% NaCl i.p.) (n = 8)	94.21±3.34	51.43±1.92	27.0±2.0	18.5±1.13	4.5±0.24
STZ-diabetes (0.9% NaCl i.p.) (n = 8)	448.6±10.36*	31.62±0.84*	107.0±5.0*	26.7±1.54*	2.8±0.15*
Control group 2 MIGU-4 (25.0 mg/kg) (n = 7)	92.37±4.23#	49.66±1.52#	25.6±2.7#	19.0±0.95#	4.3±0.21#
STZ-diabetes+ MIGU-4 (5.0 mg/kg) (n = 7)	398.55±11.26 *	35.71±1.14*	82.0±4.2*#	25.0±1.76*	2.9±0.10*
STZ-diabetes+ MIGU-4 (25.0 mg/kg) (n = 9)	220.34±9.76 *#	42.21±1.70*#	48.0±3.0*#	23.0±1.35	3.6±0.18*#
STZ-diabetes+ vitamin E (100.0 mg/kg) (n = 8)	157.0±7.12 *#&	44.12±1.83*#	57.0±4.0*#	22.0±1.24*	3.1±0.14*&

Note: * – $p < 0.05$ compared to control group 1; # – $p < 0.05$ compared to rats with STZ-diabetes; & – $p < 0.05$ compared to rats with STZ-diabetes and MIGU-4 (25.0 mg/kg) administration.

Table 2

Effect of MIGU-4 on the level of proteins and lipids in the blood serum of rats with STZ-diabetes (M±SD)

	Proteins (g/dL)	Albumin (g/dL)	Total bilirubin (mg/dL)	Cholesterol (mg/dL)	Triglyceride (mg/dL)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)
Control group 1 (0.9% NaCl i.p.) (n = 8)	8.04±0.22	4.55±0.12	1.95±0.15	63.82±1.79	36.51±1.52	10.79±1.17	41.76±3.87
STZ-diabetes (0.9% NaCl i.p.) (n = 8)	6.85±0.19*	3.59±0.09*	3.53±0.17*	95.6±2.21*	82.7±1.95*	35.64±2.73*	23.62±1.81*
Control group 2 MIGU-4 (25.0 mg/kg) (n = 7)	7.92±0.14#	4.60±0.16#	1.88±0.19#	61.09±2.20#	37.46±1.67#	12.23±1.40#	38.21±3.30#
STZ-diabetes+ MIGU-4 (5.0 mg/kg) (n = 7)	7.00±0.22*	4.19±0.18	3.07±0.22*	75.5±1.25*#	69.32±2.26*	28.01±2.07*#	26.52±1.95*
STZ-diabetes+ MIGU-4 (25.0 mg/kg) (n = 9)	7.38±0.21	4.67±0.18#	2.04±0.11#	66.30±2.08#	53.42±2.12*#	14.74±1.38#	45.78±3.89#
STZ-diabetes+ vitamin E (100.0 mg/kg) (n = 8)	7.27±0.23	4.75±0.23#	1.80±0.20#	71.75±2.14*#	47.80±1.19*#	19.22±2.13*#	51.03±3.05#

Note: * – $p < 0.05$ compared to Control group 1; # – $p < 0.05$ compared to STZ-diabetic rats.

Table 3

Activity of aminotransferases, alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase in the blood serum under MIGU-4 administration (M±SD)

	AST (μM pyruvate/min per mg of protein)	ALT (μM pyruvate/min per mg of protein)	ALP (μM released phenol/min per mg of protein)	LDH (μM pyruvate/min per mg of protein)
Control group 1 (0.9% NaCl i.p.) (n = 8)	42.45±2.23	27.63±1.12	0.23±0.03	4.27±0.16
STZ-diabetes (0.9% NaCl i.p.) (n = 8)	176.83±7.53*	68.82±3.63*	1.28±0.09*	10.75±0.47*
Control group 2 MIGU-4 (25.0 mg/kg) (n = 7)	44.67±2.52#	31.13±1.68#	0.29±0.04#	4.53±0.17#
STZ-diabetes+ MIGU-4 (5.0 mg/kg) (n = 7)	160.23±8.03*	57.21±2.52*	1.17±0.05*	9.64±0.41*
STZ-diabetes+ MIGU-4 (25.0 mg/kg) (n = 9)	54.72± 2.61#	39.72± 1.14*#	0.30±0.04#	5.02±0.19#
STZ-diabetes+ vitamin E (100.0 mg/kg) (n = 8)	63.6±3.33*#	43.8±1.45*#	0.26±0.03#	5.15±0.21#

Note: * – $p < 0.05$ compared to Control group 1; # – $p < 0.05$ compared to STZ-diabetic rats.

the lowest dose (5.0 mg/kg) was not effective in terms of significant changes in the studied parameters in diabetic rats ($p > 0.05$). Against the background of MIGU-4 administration at a dose of 25.0 mg/kg, AST and ALT activity decreased by 70.1% and 42.3%, respectively ($p < 0.05$). Moreover, ALT activity remained higher as compared with Control group 1 by 30.4% ($p < 0.05$). The activity of ALP and LDH also decreased by 76.6% and 53.3% ($p < 0.05$). With vitamin E (100.0 mg/kg), AST and ALT activity decreased by 64.0% and 36.4% ($p < 0.05$) and simultaneously exceeded that in Control group 1 by 33.3% and 37.0%, respectively ($p < 0.05$). The activity of ALP and LDH decreased by 79.7% and 52.1% ($p < 0.05$) (see Table 3).

Discussion

Consequently, the obtained results showed that the development of experimental STZ-induced diabetes is accompanied by a decrease in body weight, increase in food and water intake with a simultaneous decrease in daily body weight gain in rats against the background of decrease in insulin level and hyperglycemia. In addition, a decrease in blood proteins and albumin level, lipid metabolism disorders with a typical increase in cholesterol, triglycerides, and LDL with a decrease in HDL content were detected. Besides, high levels of nonspecific tissue damage markers such as ALP and LDH with an increase in blood aminotransferase activity indicate hepatocyte destruction [7, 8].

These disorders are typical for experimental models of diabetes mellitus [12]. In particular, diabetes induced by a high-fat diet in rats is accompanied by severe dyslipidemia with hypertriglyceridemia, a decrease in high-density lipoproteins and an increase in high-density lipoproteins [7, 12]. Such changes are associated with morphological signs of hepatosteatosis, increased serum bilirubin and glucuronic acid levels. The results obtained in our study indicate that lipid metabolism disorders are inherent in STZ-induced diabetes.

The use of MIGU-4 at the highest dose (25.0 mg/kg) caused a moderate hypoglycemic effect, increased blood insulin level, reduced water and food consumption in rats with STZ-induced diabetes, and increased daily body weight gain. At the same time, these indicators remained

significantly different from those in Control group 1. The severity of the effects of MIGU-4 was similar to the use of vitamin E (100.0 mg/kg), which, however, caused greater hypoglycemia, while MIGU-4 significantly increased the daily body weight gain of rats with STZ-induced diabetes.

As for the hypoglycemic effect of MIGU-4, it is important to note that the antioxidant effects of organic germanium compounds are associated with an increase in the content of α -tocopherol in the blood plasma of mice [13]. In its turn, the use of α -tocopherol (vitamin E) provides the hypoglycemic effect by stimulating receptors that activate peroxisome proliferators -alpha and -gamma (PPAR- α PPAR- γ) [14, 15]. Taking into account that similar α -tocopherol-mediated effects of MIGU-4 are observed against the background of simultaneous implementation of its antioxidant, anti-inflammatory and antidyslipidemic effects, it is possible to enhance the effect of the drug's hypoglycemic effect by combining the mechanisms of these effects. It is also possible that niacin may contribute to the corrective effects of MIGU-4, as its use at a dose of 1–2 grams per day causes an increase in HDL content by 20% against the background of a reduction in triglycerides and LDL content [16], and increases the activity of antioxidant enzymes in experimental diabetes [17].

Administration of MIGU-4 provided positive dynamics of protein and lipid content in the blood of rats with STZ-induced diabetes. The intensity of the effects of MIGU-4 (25.0 mg/kg) on the total protein and albumin content was similar to the effect of vitamin E (100.0 mg/kg), while the effectiveness of MIGU-4-induced restoration of lipid metabolism was somewhat higher, taking into account that most (three of four) of the studied parameters did not differ from the control, while during vitamin E administration, the most (three of four) parameters exceeded those in the control group.

The enzymatic activity of the blood, which is determined by hepatic metabolism (aminotransferases AST and ALT), as well as enzymes-markers of inflammatory tissue damage (ALP and LDH), the level of which significantly increases in rats with STZ-induced diabetes [7, 11], showed a clear trend towards a decrease against a background of MIGU-4 administration. The intensity of the corrective effect was

similar to the effectiveness of vitamin E (100.0 mg/kg), except for AST activity, the normalisation of which was more pronounced under MIGU-4 treatment.

Thus, the results obtained indicate the systemic nature of the protective effect of MIGU-4 in the development of STZ-induced diabetes mellitus, which provides the restoration of lipid metabolism, provides correction of aminotransferase activity and has a positive effect on blood glucose and protein levels. The use of MIGU-4 as a drug in combination with thiazolidinedione antidiabetic drugs, which are activators of PPAR- γ receptors, is promising.

Conclusions

1. The course administration of MIGU-4 has a moderate hypoglycemic effect and leads to a moderate increase in insulin level. The intensity of the corrective

effect of MIGU-4 (25.0 mg/kg, i.p.) corresponded to that of vitamin E (100.0 mg/kg, i.p.), except for the degree of hypoglycemia, although the effectiveness of MIGU-4 was higher in terms of daily body weight gain.

2. The use of MIGU-4 (25.0 mg/kg, i.p.) prevents diabetes-induced lipid metabolism disorders, namely, an increase in the content of cholesterol, triglycerides, low-density lipoproteins, with a simultaneous decrease in the content of high-density lipoproteins in the blood serum.

3. The course administration of the germanium-containing compound MIGU-4 at a dose of 25.0 mg/kg, i.p., causes a decrease in the activity of aminotransferases (AST and ALT), nonspecific markers of tissue alteration – ALP and LDH, as well as bilirubinemia, hypoprotein- and hypoalbuminemia, which occur during STZ-induced diabetes.

BIBLIOGRAPHY

1. Kharroubi AT, Darwish HM. Diabetes mellitus: the epidemic of the century. *World J Diabetes*. 2015; 6 (6): 850–867. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.850.
2. Dinić S, Arambašić Jovanović J, Uskoković A et al. Oxidative stress-mediated beta cell death and dysfunction as a target for diabetes management. *Front Endocrinol*. 2022; 13: 1006376. doi: 10.3389/fendo.2022.1006376.
3. Kresyun NV, & Godlevskii LS. Superoxide dismutase and catalase activities in the retina during experimental diabetes and electric stimulation of the paleocerebellar cortex. *Bull of Exp Biol Med*. 2014; 58 (2): 206–208. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2723-6>.
4. Kresyun VY, Al-Nadawi Javad N. State of peroxidation in the brain and liver in experimental diabetes and its correction possibility with niacin-oxethylendiphosphonatogermanate. *Zaporozhskiyi medytsynskiyi zhurnal*. 2023; 25 (5): 409–415. doi: 10.14739/2310-1210.2023.5.283612 (in Ukrainian).
5. Luo X, Sun J, Kong D et al. The role of germanium in diseases: exploring its important biological effects. *Journal of Translational Medicine*. 2023; 21: 795 <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04643-0>.
6. Abdullah KM, Alam MM, Iqbal Z et al. Therapeutic effect of vitamin B₃ on hyperglycemia, oxidative stress and DNA damage in alloxan induced diabetic rat model. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018; 105: 1223–1231. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.06.085>.
7. Al-Muzafar HM, Alshehri FS, Amin KA. The role of pioglitazone in antioxidant, anti-inflammatory, and insulin sensitivity in a high fat-carbohydrate diet-induced rat model of insulin resistance. *Braz J Med Biol Res*. 2021; 24; 54 (8): e10782. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2020e10782>.
8. Nithiya T, Udayakumar R. Hepato and renal protective effect of phloretin on streptozotocin induced diabetic Rats. *J Biomed Pharm Sci*. 2018; 1: 105.
9. Stalnaya ID, Harishvili TG, ed. by V. N. Orehovich. Method for determining malondialdehyde using thiobarbituric acid. Modern methods in biochemistry. Moscow, Medicine. 1977: 66–68 (in Russian).
10. Moreira VG, Vaktangova NB, Gago MDM et al. Overestimation of albumin measured by bromocresol green vs bromocresol purple method: influence of acute-phase lobulins. *Laboratory Medicine*. 2018; 49 (4): 355–361. <https://doi.org/10.1093/labmed/lmy020>.
11. Ramesh N, Devi VR, Rajendran S, Subramanian SP. Sinaptic Acid Regulates Glucose Homeostasis by Modulating the Activities of Carbohydrate Metabolizing Enzymes in High Fat Diet Fed-Low Dose STZ Induced Experimental Type 2 Diabetes in Rats. *Glob J Obes Diabetes Metab Syndr* 2017; 4 (2): 054–061. DOI: 10.17352/2455-8583.000024.
12. Kottaisamy CPD, Raj DS, Prasanth Kumar V et al. Experimental animal models for diabetes and its related complications – a review. *Lab Anim Res*. 2021; 37 (1): 23. doi: 10.1186/s42826-021-00101-4.
13. Nakamura T, Takeda T, Tokuji Y. The oral intake of organic germanium, Ge-132, elevates α -Tocopherol levels in the plasma and modulates hepatic gene expression profiles to promote immune activation in mice. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*. 2014; 84: 0183–0195. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000205>.
14. Grytsan II, Sirman YaV, Preis NI, Savitsky IV. Disorders of the system of antioxidant protection and lipid peroxidation in microangiopathies on the background of type 2 Diabetes mellitus. *Odesa Medical Journal* 2019; 6: 46–50.
15. Wong SK, Chin K-Y, Suhaimi FH et al. Vitamin E as a potential interventional treatment for metabolic syndrome: evidence from animal and human studies. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 444. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00444>.
16. Gordon SM, Amar MJ, Jeiran K et al. Effect of niacin monotherapy on high density lipoprotein composition and function. *Lipids Health Dis*. 2020; 19: 190. <https://doi.org/10.1186/s12944-020-01350-3>.
17. Dou XC, Shen Z, Wang S et al. Protection of nicotinic acid against oxidative stress-induced cell death in hepatocytes contributes to its beneficial effect on alcohol-induced liver injury in mice *J Nutr Biochem*. 2013; 24: 1520–1528.

Надійшла до редакції 22.03.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування porochkaalnadawi@gmail.com

УДК 616.314-089.23-089.843

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-3>

Л. В. Смаглюк <https://orcid.org/0000-0002-7030-8313>
 Д. П. Шаєнко <https://orcid.org/0009-0008-2431-3446>
 А. В. Ляховська <https://orcid.org/0000-0002-7268-9551>
 В. І. Смаглюк <https://orcid.org/0009-0003-6896-8974>

ВИЗНАЧЕННЯ ЧИННИКІВ ВПЛИВУ НА ПЕРВИННУ СТАБІЛЬНІСТЬ ОРТОДОНТИЧНИХ МІНІМПЛАНТІВ

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

УДК 616.314-089.23-089.843

Л. В. Смаглюк, Д. П. Шаєнко, А. В. Ляховська, В. І. Смаглюк
 ВИЗНАЧЕННЯ ЧИННИКІВ ВПЛИВУ НА ПЕРВИННУ СТАБІЛЬНІСТЬ ОРТОДОНТИЧНИХ МІНІМПЛАНТІВ

Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

Часто опорою для ортодонтичного переміщення є ортодонтичні мініімпланти. У дослідженні використано ортодонтичні мініімпланти діаметром 1,2 мм, довжиною 8 мм та 10 мм, із шийкою 1,5 та 3 мм, які встановлювалися у кістку телячих ребер, та проводилося вимірювання їх первинної стабільності пристроєм Anycheck. Під час установа мініімплантів із зануренням шийки на 1 мм у кістку показники первинної стабільності були вищими та достовірно відрізнялися від показників за встановлення до рівня шийки. Значний приріст первинної стабільності спостерігався під час занурення фрезерованої шийки на 1 мм у кортикальну пластинку кістки. Крутний момент, довжина внутрішньокісткової частини та шийки мініімпланту не мали статистично достовірного впливу на його первинну стабільність.

Ключові слова: мініімпланти, первинна стабільність, анкораж, нижня щелепа, ортодонтичне лікування.

UDC 616.314-089.23-089.843

L. V. Smaglyuk, D. P. Shaienko, A. V. Liakhovska, V. I. Smaglyuk
 DETERMINATION OF FACTORS INFLUENCING THE PRIMARY STABILITY OF ORTHODONTIC MINI-IMPLANTS

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Relevance. Orthodontic mini-implants are often used as anchorage for orthodontic movement. There is currently no consensus on what has a decisive impact on the primary stability of mini-implants.

Methods and Materials. The study used orthodontic mini-implants with a diameter of 1.2 mm and lengths of 8 mm and 10 mm, with necks of 1.5 mm and 3 mm, which were inserted into the cortical bone of calf ribs, and their primary stability was measured using the Anycheck device.

Results and Discussion. When the mini-implants were inserted with the neck submerged by 1 mm into the bone, the indicators of primary stability were higher and significantly different from the indicators when inserted up to the neck level.

Conclusions. A significant increase in primary stability was observed when the neck of the mini-implant was submerged by 1 mm into the cortical bone plate. The torque, length of the intraosseous part and neck of the mini-implant did not have a statistically significant impact on its primary stability.

Key words: mini-implants, primary stability, anchorage, mandible, orthodontic treatment.

Вступ. Однією з основних вимог біомеханіки переміщення зубів під час ортодонтичного лікування є наявність стабільної опори, що зменшує величину моменту сили та протидії. Це, своєю чергою, забезпечує прогнозоване переміщення зубів із мінімізацією побічної дії на опорні зуби [1–3].

Такий ефект під час ортодонтичного лікування реалізується застосуванням для анкоражу систем для скелетної фіксації [4]. Перші конструкції металевих елементів, що фіксуються у верхню або нижню щелепу для покращення ортодонтичної опори, були опубліковані ще в 1945 р. Gainsforth і Higley. Відтоді почалося розроблення дентальних імплантів із можливістю функції анкоражу, що сприяло створенню ортодонтичних мініімплантів [1–3], які широко використовуються для скелетної опори

в клінічній практиці дотепер [5]. Успішність лікування із застосуванням ортодонтичних імплантів досить висока [6]. В огляді рандомізованих досліджень ортодонтичний мініімплантат уважався успішним, якщо він не мав рухливості, тобто залишався стабільним у кістковій тканині або витримував ортодонтичну силу під час лікування [7]. Ефективність опори за рахунок ортодонтичного мініімпланту повністю залежить від його первинної стабільності, яка виникає за рахунок механічного зчеплення поверхні мініімпланту з кісткою під час його встановлення [8; 9]. Із даних літератури відомо, що на первинну стабільність мініімплантів впливає як щільність кортикальної кістки, так і внутрішньокісткова довжина самого імпланту [10]. І єдине, на що можливо орієнтуватися під час установа мініімпланту, – це крутний момент, який бажано, щоб не перевищував 10 Нсм [7]. Але крутний момент не відображає реальну стабільність імпланту в кістковій тканині.

На думку одного з авторів, прогнозованість переміщення зубів із застосуванням мініімплантів є досить

© Л. В. Смаглюк, Д. П. Шаєнко, А. В. Ляховська та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

високою і коливається від 70% до 87% залежно від характеристик самого мініімпланту, а саме: його довжини (≥ 8 мм) та товщини ($>1,4$ мм) [11]. Деякі автори чинниками ризику порушення стабільності імпланту вважають замалу товщину кортикальної кістки (менше 0,5 мм) та низьку щільність губчастої кістки у ділянці його встановлення [12]. На підставі клінічних досліджень Motoyoshi та ін. [12] доведено, що товщина кортикальної кістки довкола мініімпланту має бути 1,0 мм або більше, а адекватний крутний момент під час установки імплантату – у межах 5–10 Нсм. Вибір місця введення є важливим для запобігання подразненню м'яких тканин або запаленню, і зазвичай рекомендується ділянка кератинізованих або прикріплених ясен, а не рухома слизова оболонка. Результати досліджень Uemura та ін. [13] указують, що діаметр отвору для досягнення стабільності мініімплантату діаметром 1,3 мм має становити 69–77% від діаметра мініімплантату.

Утрата стабільності проявляється рухомістю самого мініімпланта, його переміщенням від 1 до 1,5 мм у кістковій тканині без остеоінтеграції і може виникати як у короткий термін після встановлення, так і бути відтермінованою у часі (до 100–150 днів після встановлення) [14]. Це негативно впливає на якість та термін ортодонтичного лікування.

Водночас достовірних способів вимірювання первинної стабільності ортодонтичних мініімплантів сьогодні немає, а об'єктивність існуючих методів потребує вивчення та аналізу, а для успішного ортодонтичного лікування та мінімізації втрат ортодонтичних мініімплантів мають бути чіткі рекомендації стосовно первинної стабільності та термінів навантаження після їх фіксації у кістку.

З огляду на вищевикладене, для підвищення ефективності ортодонтичного лікування і для зменшення частоти дезінтеграцій ортодонтичних мініімплантів дуже важливо оцінити їх первинну стабільність і врахувати її під час застосування сили [8].

Метою дослідження було визначити найбільш вагомні параметри впливу на первинну стабільність ортодонтичного мініімплантату.

Матеріали та методи дослідження. Дане дослідження виконано у формі експерименту з використанням системи ортодонтичних мініімплантів Cit діаметром 1,2 мм фірми Sonnest (Україна) та препарату кісткової тканини з телячих ребер. Розроблення дизайну дослідження ґрунтувалося на аналізі літературних джерел і виділенні найбільш вагомних параметрів впливу на первинну стабільність ортодонтичного мініімпланту, а саме:

- довжині внутрішньокісткової частини мініімплантату;
- величині зовнішнього інтерфейсу (шийка мініімплантату);
- величині крутного моменту для встановлення мініімплантату (торку).

Система вибраних мініімплантів відрізнялася внутрішньокістковою довжиною і довжиною шийки (рис. 1). Для свердління отвору в кістковій тканині під мініімплант використовувалося рекомендоване сверло 0,8 мм і становить 66,6% діаметра мініімпланта. Глибина

занурення свердла була різною залежно від того, який торк імплантату ми хотіли отримати. У випадках для торку встановлення мініімпланту 5 Нсм ми проходили сверлом кістку на всю глибину імпланту, для торку в 10 Нсм проходили сверлом лише кортикальну пластинку, навіть у деяких випадках не до кінця.



Рис. 1. Застосовані ортодонтичні імпланти
(а – довжина 8 мм зі стандартною шийкою 1,5 мм),
б – довжина 10 мм зі стандартною шийкою 1,5 мм,
в – довжина 8 мм зі подовженою шийкою 3 мм

Для експерименту ми вибрали телячі ребра. Тип кістки визначали за допомогою спіральної комп'ютерної томографії (КТ) ребер на апараті Toshiba Aquilion Prime SP 160. За даними томографії, їх щільність за шкалою Хаунсфілда (HU) була подібна до щелеп людини і становила в межах 400–1200 HU, що відповідає 2-му та 3-му типам кістки за таблицею С. Misch (табл. 1).

Таблиця 1

Відповідність типів кістки одиницям щільності шкали Хаунсфілда (HU) (за С. Misch, 1999)

Типи кістки	Одиниці щільності (HU)
D1	Більше 1250
D2	850-1250
D3	350-850
D4	150-350

За нашими даними, у більшості досліджених ребер переважав 2-й тип кістки (рис. 2–5).

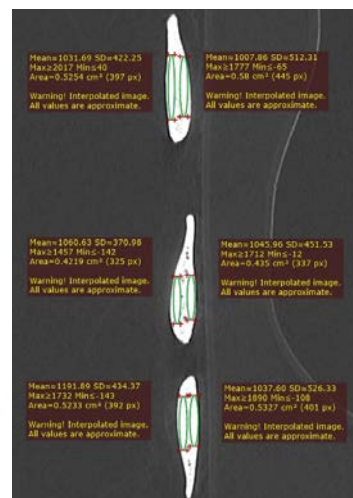


Рис. 2. Сагітальний зріз КТ трьох ребер

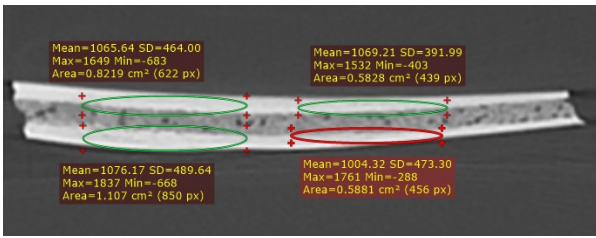


Рис. 3. Аксіальний зріз КТ ребра 1

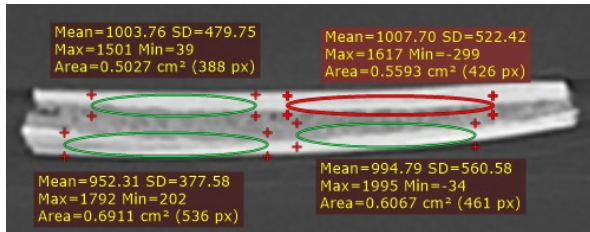


Рис. 4. Аксіальний зріз КТ ребра 2

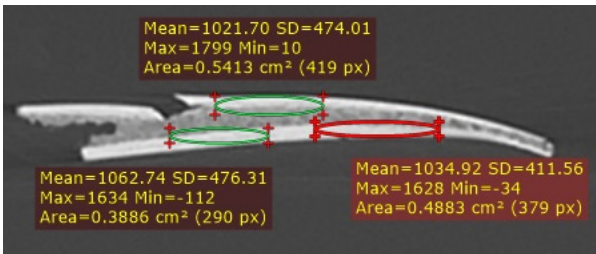


Рис. 5. Аксіальний зріз КТ ребра 3

За допомогою кутового хірургічного наконечника 20:1 та фізiodиспенсера DTE Implant-X ми встановлювали мініімпланти в кістку телячих ребер (рис. 6).



Рис. 6. Фото моменту встановлення мініімплантату в теляче ребро

На фізiodиспенсері ми виставляти крутний момент в 5 Нсм та 10 Нсм. Для закручування всіх мініімплантів ми виставляли швидкість у 10 обертів на 1 хв.

Експеримент складався з декількох частин:

1. Установлення мініімплантів довжиною внутрішньокісткової частини 8 мм та довжиною шийки 1,5 мм.
2. Установлення мініімплантів довжиною внутрішньокісткової частини 10 мм та довжиною шийки 1,5 мм.
3. Установлення мініімплантів довжиною внутрішньокісткової частини 8 мм та довжиною шийки 3 мм.

Кожна із цих частин експерименту включала чотири етапи:

1. Установлення 10 мініімплантів із крутним моментом 5 Нсм до рівня шийки.
2. Установлення 10 мініімплантів із крутним моментом 10 Нсм до рівня шийки.
3. Установлення 10 мініімплантів із крутним моментом 5 Нсм із зануренням шийки імпланту приблизно на 1 мм.
4. Установлення 10 мініімплантів із крутним моментом 10 Нсм із зануренням шийки імпланту приблизно на 1мм.

Після встановлення імплантів проводилося вимірювання первинної стабільності кожного імпланту за допомогою пристрою AnyCheck, який був відкалібрований для максимальної точності показників відповідно до інструкції перед початком експеримента (рис. 7).



Рис. 7. Зображення етапу калібрування апарату Anycheck

Вимірювання проводили з чотирьох сторін мініімпланту (рис. 8 а, б; 9 а, б).



Рис. 8. Фото занурених мініімплантів у кістку до рівня шийки (а) та їх вимірювання (б)



Рис. 9. Фото мініімплантів із зануренням шийки на 1 мм у кістку (а) та їх вимірювання (б)

Значення первинної стабільності кожного мініімпланту вносилися в таблицю та виводилися середні показники первинної стабільності по кожній групі експерименту. Програма дослідження була затверджена комісією з питань біомедичної етики Полтавського державного медичного університету № 209 від 25.10.2022.

Статистичне опрацювання отриманих результатів проводилося за допомогою програмних пакетів Prism 5 (version5/03) та Microsoft Excel 2010, методів описової статистики та статистичного аналізу. Для оцінки нормальності розподілу використовували тест Д'Агостіно – Пірсона. Відмінності між групами визначали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу Anova з поправкою Бонферроні. Для порівняння показників між 2-ма вибірками використовували t-критерій Стьюдента. Для оцінки ефективності запропонованих моделей установлення мініімплантатів на основі первинної стабільності ортодонтичного мініімплантата використовували метод головних компонент (Principal Components Analysis) та будували кореляційну матрицю. Відмінності вважали статистично значимими при $p < 0,05$ [15].

Результати дослідження та їх обговорення. Згідно з отриманими показниками експериментального дослідження, нами визначено, що найбільший вплив на первинну стабільність має величина занурення шийки мініімпланту в кісткову тканину (рис. 10).

У пришийковій зоні кісткової тканини, яка оточує мініімплант, часто виникає стрес, особливо в початковому шарі кортикальної кістки за монокортикального розміщення [16; 17]. Це важливий момент, бо різьбова частина ортодонтичного мініімпланту часто залишається в кортикальній частині кістки та іноді навіть у слизовій. Це може спричинити травматизацію слизової, кортикальної пластинки та ранню його втрату. У нашому дослідженні під час установлення міні-

імпланта в кісткову тканину до рівня шийки середні показники первинної стабільності коливалися в межах 45–47 одиниць. Дані показники визначалися для мініімплантів різної довжини (8, 10 мм із шийкою 1,5 мм або 3 мм), так і при різній величині крутного моменту (5 Нсм, 10 Нсм).

Під час установлення мініімплантів із зануренням їхньої шийки на 1 мм у кісткову тканину показники первинної стабільності були вищими та достовірно відрізнялися від показників імплантів, установлених до рівня шийки. Серед останніх найвищі показники первинної стабільності виміряні у мініімплантів довжиною 8 мм і діаметром шийки 1,5 мм під час закручування з величиною крутного моменту 5 Нсм та в усіх дослідних мініімплантів різної довжини під час закручування з величиною крутного моменту 10 Нсм. Аналіз отриманих показників указує на достовірний тісний кореляційний зв'язок між показниками первинної стабільності та фіксацією ортодонтичного мініімпланту в кістку із зануренням шийки на 1 мм у кортикальну кістку ($r=0,853$; $p < 0,0001$). На нашу думку, наявність такої достовірної залежності може бути пов'язана з більшою і рівномірною площею контакту фрезерованої частини імпланта порівняно з неоднорідною структурою різьбової частини. Важливим моментом високої первинної стабільності мініімпланту є можливість довготривало забезпечувати надійний анкораж, за малоінвазивного способу встановлення мінімально впливаючи на тканини пародонта [18].

Тісних кореляційних взаємозв'язків із довжиною самого імпланта ($r=0,218$; $p > 0,05$) і довжиною шийки

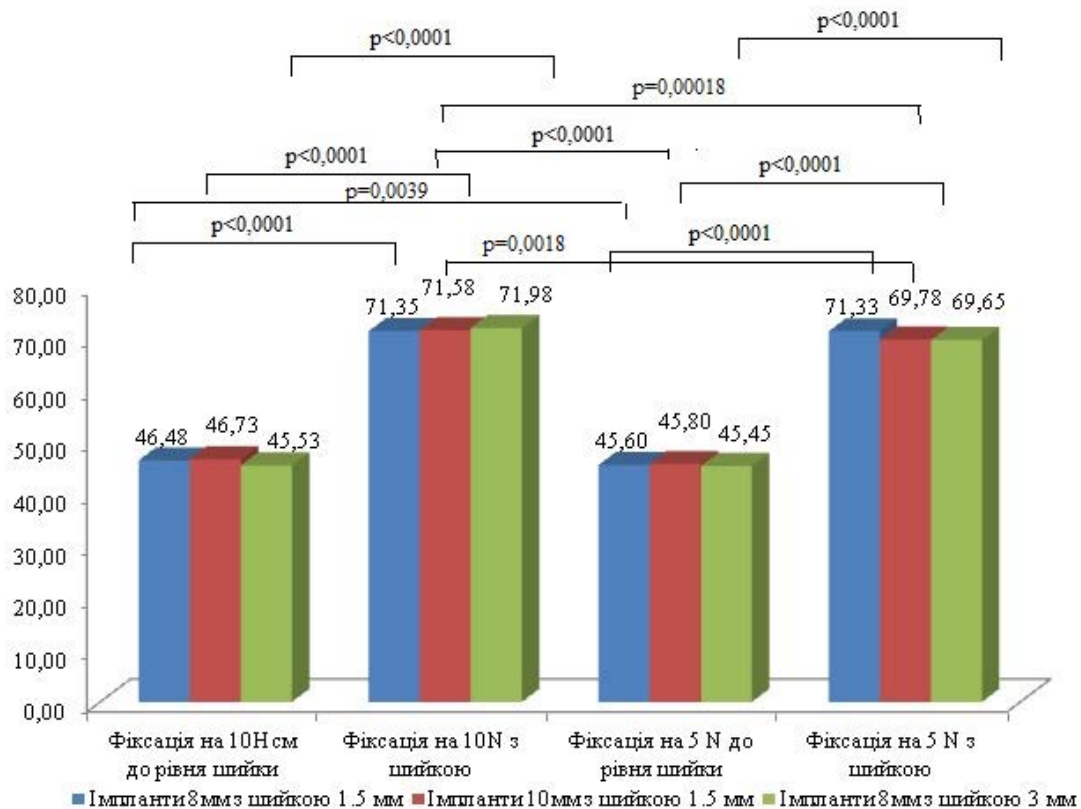


Рис. 10. Результати вимірювання первинної стабільності ортодонтичних мініімплантів

імпланта ($r=-0,084$; $p>0,05$) не визначено, що свідчить про те, що дані характеристики самого мініімпланта не впливають на його первинну стабільність у кістковій тканині. Такі отримані дані є клінічно значущими у разі встановлення мініімплантів у ділянці з потовщеною слизовою оболонкою.

Між показниками первинної стабільності мініімпланта та величиною крутного моменту, за якого відбувалося його встановлення, визначено статистично слабкий кореляційний зв'язок ($r=0,034$; $p>0,05$). Це вказує, що величина крутного моменту не має достовірного впливу на стабільність мініімплантів. Це має практичне значення для хірурга, оскільки доводить, що застосування високого крутного моменту не покращить первинну стабільність, а лише може призвести до злому мініімпланта чи травмування оточуючих тканин під час установлення. Проте необхідно зазначити, що в процесі експерименту ми побачили певну особливість, яка стосується циліндричних імплантатів і полягає у тому, що під час закручування мініімплантів довжиною 10 мм спостерігалось збільшення торку приблизно до 2/3 його довжини. Після проходження цього проміжку тиск не збільшувався. Він частіше залишався незмінним, але в декількох випадках зменшувався, відбувався «провал» торку. Ця особливість, скоріше за все, пов'язана з тим, що циліндричний імплантат під час проходження кістки до певного моменту нарізає собі шлях, а потім просто закручується в нього без збільшення зусиль. Теоретично вона може бути пов'язана з діаметром імплантату або типом різьби і потребує подальших досліджень. Ще однією особливістю даних імплантів було те, що за встановленою виробником максимальної сили крутного моменту в 20 Нсм під час закручування імплантатів ставалися переломи і на 10 Нсм.

У трьох випадках це сталося на імплантатах довжиною 10 мм і в одному випадку на імпланті 8 мм, але з подовженою шийкою (рис. 11).



Рис. 11. Зображення зломаного мініімпланта

У кожному випадку це відбувалося за умови, що тиск у 10 Нсм наставав приблизно на середині довжини імпланту, і ми продовжували встановлювати імплантат далі, і тиск не перевищував 10 Нсм. Причина даної проблеми може бути пов'язана зі сплавом мініімплантата. Але це також потребує подальших досліджень.

Висновки. Довжина внутрішньокісткової частини мініімпланту (8, 10 мм), довжина шийки (1,5, 3 мм) і величина крутного моменту (5, 10 Нсм – тиск) не мали статистично достовірного впливу на його первинну стабільність. Значний приріст величини первинної стабільності (за даними апарату Anuscheck) відбувався в групах дослідження мініімплантів із зануренням на 1 мм фрезерованої шийки імпланту в кортикальну пластинку кісткової тканини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mirchuk B. M., Dienha A. E., Zavoiko O. B. Vplyv zubo-shchelepnykh anomalii na stan funktsionalnykh reaktsii i nespetsyfichnoi rezystentnosti ditei. *Ynnovatsyy v stomatolohyy*. 2013; 1: 30–34.
2. Melsen B., Dalstra M. Skeletal anchorage in the past, today and tomorrow. *L'Orthodontie francaise*. 2017; 88(1): 35–44. DOI: 10.1051/orthodfr/2016052
3. Smaglyuk L V, Voronkova H V, Karasiunok AY, Liakhovska A V, Solovei KO. Interdisciplinary approach to diagnostics of malocclusions. *Wiad Lek (Warsaw, Pol 1960)*. 2019;72(5 cz 1):918–22.
4. Derton N, Palone M, Siciliani G, Albertini P, Cremonini F, Lombardo L. Resolution of lower second molar impaction through miniscrew-supported biomechanics: A proposal for a simplified classification. *Int Orthod*. 2021; 19(4):697–706. doi.org/10.1016/j.ortho.2021.09.008
5. Xu Y., Xie J. Comparison of the effects of mini-implant and traditional anchorage on patients with maxillary dentoalveolar protrusion. *The Angle Orthodontist*. 2017. 87(2): 320–327. doi.org/10.2319/051016-375.1
6. Papadopoulos M. A., Papageorgiou S. N., Zogakis I. P. Clinical effectiveness of orthodontic miniscrew implants: a meta-analysis. *Journal of dental research*. 2011; 90(8): 969–976. DOI: 10.1177/0022034511409236
7. Papageorgiou S, Zogakis I, Papadopoulos M. Failure rates and associated risk factors of orthodontic miniscrew implants: a meta-analysis. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2012; 142(5):577–595. doi.org/10.1016/j.ajodo.2012.05.016
8. Singh A, Kannan S, Arora N, Bajaj Y, Revankar A. Measurement of primary stability of mini implants using resonance frequency analysis. *APOS Trends Orthod*. 2018; 8(3):139. doi: 10.4103/apos.apos_20_18
9. Lim H, Lee S, Jeong Y et al. Clinical Validation of Dental Implant Stability by Newly Designed Damping Capacity Assessment Device during the Healing Period. *Medicina (B Aires)*. 2022; 58(11):1570. doi.org/10.3390/medicina58111570
10. J Jin J, Kim G, Kwon J, Choi S. Effects of intrabony length and cortical bone density on the primary stability of orthodontic miniscrews. *Materials (Basel)*. 2020; 13(24):5615. doi.org/10.3390/ma13245615
11. Hong S, Kusnoto B, Kim E, BeGole E, Hwang H, Lim H. Prognostic factors associated with the success rates of posterior orthodontic miniscrew implants: A subgroup meta-analysis. *korean J Orthod*. 2016; 46(2):111–26. doi: 10.4041/kjod.2016.46.2.111
12. Melsen B. Mini-implants: where are we?. *J Clin Orthod*. 2005; 39(9):539.

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

13. Uemura M., Motoyoshi M., Yano S., Sakaguchi M., Igarashi Y., Shimizu N. Orthodontic mini-implant stability and the ratio of pilot hole implant diameter. *The European Journal of Orthodontics*. 2012; 34(1): 52–56. doi.org/10.1093/ejo/cjq157
14. Wiechmann D, Meyer U, Büchter A. Success rate of mini-and micro-implants used for orthodontic anchorage: a prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res*. 2007; 18(2):263–7. doi.org/10.1111/j.1600-0501.2006.01325.x
15. Konishi T. Principal component analysis for designed experiments. *BMC bioinformatics*. 2015; 16: 1–9. doi:10.1186/1471-2105-16-S18-S7
16. Solomonyuk M. Orthodontic treatment using microscrews implants/ Mikhail Solomonyuk – Vilnius, Martynas Mazvydas National Library of Lithuanian, 2023. – 168 p.
17. Carlson Ch, Sung J, McComb RW et al. Microimplant-assisted rapid palatal expansion appliance to orthopedically correct transverse maxillary deficiency in an adult. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2016;149(5): 716-728. doi.org/10.1016/j.ajodo.2015.04.043
18. Sbricoli L., Ricci S., Cattozzo A., Favero R., Bressan E., Sivoletta S. Mandibular molar uprighting using skeletal anchorage: a novel approach. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(13): 3565. doi.org/10.3390/jcm11133565

Надійшла до редакції 07.07.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування mail@pdtu.edu.ua

UDC 616.45-022-089.819-089.87

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-4>

R. S. Parfentiev <https://orcid.org/0000-0002-4058-7534>

V. V. Slepov <https://orcid.org/0000-0003-1581-5205>

SHORT-TERM AND LONG-TERM RESULTS OF TRANSPERITONEAL AND RETROPERITONEAL ENDOSCOPIC ADRENALECTOMY FOR HORMONE-ACTIVE TUMORS OF THE ADRENAL GLANDS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.45-022-089.819-089.87

R. S. Parfentiev, V. V. Slepov

SHORT-TERM AND LONG-TERM RESULTS OF TRANSPERITONEAL AND RETROPERITONEAL ENDOSCOPIC ADRENALECTOMY FOR HORMONE-ACTIVE TUMORS OF THE ADRENAL GLANDS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The purpose of the present paper was to conduct a comparative study of the short-term and long-term results of transabdominal laparoscopic adrenalectomy (TLA) and retroperitoneal adrenalectomy (RPA) to develop clear indications for the use of optimal methods of endoscopic adrenalectomy.

Materials and methods. A retrospective analysis of the results of endoscopic adrenalectomy was conducted in 472 patients, including 282 with hormone-active tumors of the adrenal glands, operated in 2000–2021 at the Odesa Regional Hospital (Odesa, Ukraine). The mean age of the patients was (50.7 ± 0.6) years, with a predominance of women (65.2%).

The results. The duration of surgical intervention in TLA group was (83.1 ± 3.8) min, RPA group – (56.7 ± 4.9) min ($p < 0.05$). Blood loss in TLA group was (111 ± 7) ml, RPA group – (82 ± 9) ml ($p < 0.5$). The need for conversion occurred in 8 (4.9%) cases in TLA group and in 3 (2.5%) cases in RPA group ($p > 0.05$). Indicators of the quality of life in remote period after the operation were studied in 76 patients (43 of TLA group and 33 of RPA group). Our study proved that two years after the intervention the quality of life did not differ in patients of TLA and RPA groups (67.5 vs. 69.2 points).

Better results of quality of life in RPA group are achieved in patients with smaller hormone-active tumors ($r = -0.63$ $p < 0.05$). In TLA group, the dependence of quality of life on tumor size was lower ($r = -0.34$ $p < 0.05$).

Conclusions:

1. The complications rate after RPA is much lower than after TLA.
2. At the long-term period, the use of RPA is associated with a higher quality of life.
3. Retroperitoneal adrenalectomy should be recommended as the method of choice for the surgical treatment of small hormone-active adrenal tumors.

Keywords: adrenal tumors, surgical treatment, endoscopic interventions, retroperitoneal access, quality of life.

УДК 616.45-022-089.819-089.87

Р. С. Парфентьев, В. В. Слепов

НАЙБЛИЖЧІ ТА ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ТРАНСПЕРИТОНЕАЛЬНОЇ ТА ЗАОЧЕРЕВИННОЇ ВІДЕОЕНДОСКОПІЧНОЇ АДРЕНАЛЕКТОМІЇ У РАЗІ ГОРМОНАЛЬНО АКТИВНИХ ПУХЛИН НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Метою цього дослідження було порівняння клінічної ефективності різних підходів до виконання відеоендоскопічної адrenaлектомії.

Проведено ретроспективний аналіз результатів лікування 472 пацієнтів з пухлинами надниркових залоз, оперованих у 2000–2021 рр. на базі Одеської обласної лікарні (м. Одеса, Україна). Показано, що частота ускладнень після ретроперитонеальної адrenaлектомії (РПА) значно нижча, ніж після трансабдоминальної лапароскопічної адrenaлектомії (ТЛА). На довгостроковому етапі використання РПА пов'язане з вищою якістю життя. ЗАОчеревинну адrenaлектомію слід рекомендувати як метод вибору для хірургічного лікування гормонально активних пухлин надниркових залоз невеликого розміру.

Ключові слова: пухлини наднирників, хірургічне лікування, відеоендоскопічні втручання, ретроперитонеальний доступ, якість життя.

© R. S. Parfentiev, V. V. Slepov, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Adrenal tumours are rare [1–3]. With the use of modern medical imaging technologies, it has become known that the prevalence of adrenal tumours is 4–7% in people over 40 years of age, rising up to 5–10% at 70 years and older. The similar data were obtained in post-mortem studies. Most of these tumours do not manifest themselves clinically. However, from 3 to 30% of all the adrenal tumours are malignant, and 11–25% are hormone-active [1]. Conservative treatment of symptomatic adrenal tumours is ineffective [4].

Since the time of Knowsley–Thornton J., who first successfully performed adrenalectomy in 1889, scientific progress has significantly changed approaches to the surgical treatment of adrenal tumours. A laparoscopic removal of adrenal tumours has been recently developed, having significant advantages over laparotomy [5]. Approaches to surgical treatment changed dramatically in 1992, when a Canadian surgeon Gagner M. developed a laparoscopic technique for the removal of adrenal tumours. Much later, a Turkish surgeon Marcan S. and a German surgeon Waltz M. developed the retroperitoneal endoscopic adrenalectomy technique [6].

Despite ample literature data about the results of transabdominal laparoscopic adrenalectomy (TLA) [6–9] and retroperitoneal adrenalectomy (RPA) [10,11], it is not yet clear which method gives better results.

The aim of the present study was to investigate and compare short-term and long-term results of TLA and RPA in order to develop clear indications for the use of optimal methods of endoscopic adrenalectomy.

Materials and methods. retrospective analysis of the results of endoscopic adrenalectomy was conducted in 472 patients (including 282 with hormone-active adrenal tumours) who were operated at the Odesa Regional Hospital (Odesa, Ukraine) from January 2000 to December 2021. The structure of interventions in patients with hormone-active tumours is shown in Figure 1.

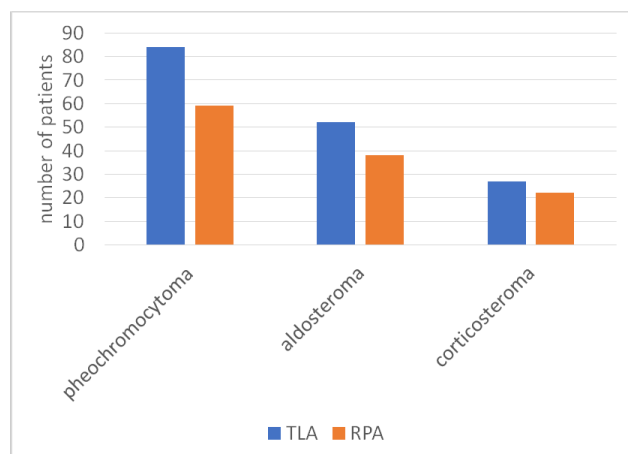


Fig. 1. Structure of surgical interventions for hormone-active adrenal tumours

The age of patients ranged from 19 to 79 years (mean age (50.7±0.6) years); women predominated – 184 (65.2%). The size of tumours in the largest diameter ranged from 1 to 10 cm.

In order to verify the diagnosis, ultrasound, spiral computed tomography (CT) of the abdominal cavity

and magnetic resonance imaging (MRI) were used [12]. Adrenal hormonal activity was assessed by urinary methoxycatecholamine excretion, salivary and blood cortisol levels, renin and aldosterone levels, dehydroepiandrosterone sulfate and blood electrolytes, results of dexamethasone stress tests, and ACTH levels.

Indications for unilateral adrenalectomy were hormone-active adrenal tumours up to 10 cm in diameter. The patients with pheochromocytoma received high doses of alpha-blockers (phenoxybenzamine 2–4 mg/kg orally) before surgery. Patients with aldosteronoma received oral potassium-sparing diuretics and potassium chloride before surgery [6].

Unilateral total adrenalectomy was performed by two experienced surgeons. The single combined anaesthesia protocol was used for all patients. TLA and RPA were performed according to the methods described in the literature [13, 14]. Duration of surgery, intraoperative blood loss, speed of transition to open surgery, intensity of postoperative pain, need for analgesics, episodes of nausea and vomiting, time to oral intake restoration, time to moving, length of hospital stay and postoperative complications (trocar hernia, need in hernioplasty) were recorded. The dynamics of blood pressure and the content of adrenal hormones in the blood and their metabolites in the urine were assessed. Postoperative complications were evaluated during hospitalisation and in 10–14 days, 1, 3, 12, 24, 36, 48 and 60 months after surgery.

The duration of the operation was measured from the moment of skin incision to surgical wound closure. Intraoperative blood loss was calculated on the basis of the saline hematocrit of the irrigation fluid in relation to the blood hematocrit.

Pain intensity was assessed using the visual analogue scale (VAS) [15] in 6, 12, and 24 hours after surgery.

In addition, patients' quality of life was assessed using the SF-36 questionnaire [16]. For this purpose, special questionnaires were sent to patients 10–14 days before surgery and 1, 2, and 3 years after surgery, which were used to calculate quality of life indicators. The data obtained were interpreted by individual subscales and a total weighted score.

The study was conducted in compliance with the requirements of the Law of Ukraine “On Medicines” No. 123/96-VR of 04.04.96, Art. 8; Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the EC Council; Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine Convention on Human Rights and Biomedicine (1997), Section II “Consent”, Section V “Scientific Research” – Art. 15, 16, 17, the Declaration of Helsinki: Guidelines for Physicians for Biomedical Research Involving Human Subjects (1964); WHO recommendations; requirements of Good Clinical Practice (GCP); ethical and moral and legal aspects (clause 2.1.) of the Regulation on the Ethics Commission (Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 66 of 13.02.2006). All the study participants were informed about the objectives, organisation, and methods of the study and signed an informed consent to participate in the study; all measures were taken to provide patient anonymity during the

study. The study protocol was approved at the meeting of the ONMedU Bioethics Committee (protocol 1a/N 12.02.2000).

The statistical significance of categorical variables was determined using the χ^2 criterion, and continuous variables were analysed using the Student's t-test. All statistical analyses were performed using Statistica 14.1.25 (TIBCO, USA) [17].

Results and discussion. All the surgical interventions were performed successfully. The duration of surgical intervention in TLA group was (83.1±3.8) min, RPA group – (56.7±4.9) min ($p < 0.05$). Blood loss in TLA group was (111±7) min, RPA group – (82±9) min ($p < 0.5$). The need for conversion was in 8 (4.9%) cases in TLA group and in 3 (2.5%) cases in RPA group ($p > 0.05$).

All patients experienced pain in the postoperative period. In 6 hours, the pain intensity was (5.3±0.3) points by VAS scale in TLA group and (2.6±0.2) points in RPA group. In 12 hours, the pain intensity was (4.9±0.2) points in TLA group and (2.3±0.1) points in RPA group, and in 24 hours – (3.9±0.2) and (1.9±0.2) points, respectively. In some patients, nausea (28.2% vs. 19.3%) and vomiting (16.0% vs. 5.0%) were observed at the postoperative period.

Among 282 patients with hormone-active tumours, complete normalisation of blood pressure (BP) occurred in 36(25.2%)patients with pheochromocytoma. Normalisation of BP did not take place in 19 (21.1%) patients with aldosteroma and 9 (18.4%) patients with corticosteroma; they continued therapy with antihypertensive drugs. So, the unilateral adrenalectomy did not help to normalise BP in 22.7% of patients with hormone-active tumours.

Of 163 patients who underwent TLA, trocar hernias were observed in 15 (9.2%). Repeated operations for trocar hernias were performed in 13 patients, in 7 cases by a laparoscopic approach, in 6 patients by an open approach. 2 patients refused from surgical treatment of trocar hernias because of advanced age, the bandages were used to prevent hernia strangulation.

Of 39 patients who underwent transabdominal surgical interventions after TLA, symptoms of adhesive disease with partial intestinal obstruction were observed in 8 (20.5%); 6 of them were performed repeated operations for adhesive intestinal obstruction, 2 – laparoscopic operations, 4 patients had open laparotomy. Hernia formation was not observed in 156 patients who underwent retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. Despite the fact that 34 (21.8%) patients underwent abdominal interventions before RPA, no symptoms of adhesion with clinical signs of partial intestinal obstruction were detected in any case. So, RPA has advantages over TLA in the absence of postoperative hernia formation and adhesive disease with elements of intestinal obstruction.

In 76 patients (43 of TLA group and 33 of RPA group), we studied the quality of life in remote period after surgery. As our studies have shown (Fig. 2), in two years after the intervention, the quality of life did not differ in patients of TLA and RPA groups (67.5 vs. 69.2 points).

At the same time, the quality-of-life indicators of patients with hormone-active tumours were slightly lower than those with inactive tumours (68.2 vs. 47.4 points, $p < 0.05$). In 3 years, the quality-of-life indicators improved in both groups of patients and did not differ significantly in the TLA and

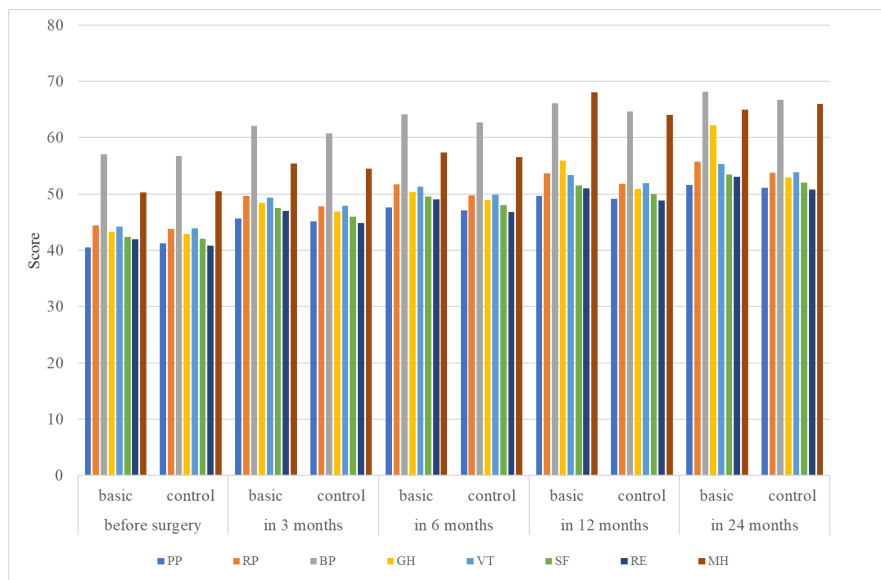


Fig. 2. Quality of life of patients before and after adrenalectomy:

- PP – physical performance
- RP – physical role functioning
- BP – body pain
- GH – general health perception
- VT – vitality
- SF – social functioning
- RE – emotional role functioning
- MH – mental health

RPA groups (80.3 vs. 85.4 points, $p < 0.05$). The quality-of-life indicators increased significantly in patients with hormone-active tumours as compared to the preoperative level than in patients with hormone-inactive tumours.

Further analysis showed that the best quality of life indicators in RPA group were achieved in patients with smaller hormone-active tumours ($r = -0.63$, $p < 0.05$). In TLA group, the dependence of quality of life on tumour size was less ($r = -0.34$, $p < 0.05$).

These results are compliant to observations of other authors to certain extent. For example, Prudhomme T et al. (2021) state that both transabdominal and retroperitoneal approaches for endoscopic adrenalectomy are safe, with equivalent rates of serious complications and mortality. The surgical conversion rate is higher for the transperitoneal approach. The authors believe that the retroperitoneal approach should be used for small adrenal lesions [10].

In the other work, RPA was shown to be a safe procedure and provide satisfactory results. The method offers the additional benefits of direct surgical access, opportunities for patients with previous abdominal surgery, a high body mass index and several comorbidities. The authors consider the possibility of intensive training of surgeons in this promising method [11].

Conclusions:

1. The incidence of complications after retroperitoneal adrenalectomy is significantly lower than after transabdominal laparoscopic adrenalectomy.

2. In the remote period, the use of retroperitoneal adrenalectomy is associated with a higher quality of life.

3. Retroperitoneal adrenalectomy should be recommended as a method of choice for the surgical treatment of small hormone-active adrenal tumours.

The authors declare no conflict of interests.

BIBLIOGRAPHY

1. Ebbehøj A, Li D, Kaur RJ, et al. Epidemiology of adrenal tumours in Olmsted County, Minnesota, USA: a population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8 (11): 894–902. doi:10.1016/S2213-8587(20)30314-4.
2. Jing Y, Hu J, Luo R, et al. Prevalence and Characteristics of Adrenal Tumors in an Unselected Screening Population. A Cross-Sectional Study. *Ann Intern Med.* 2022; 175 (10): 1383–1391. doi: 10.7326/M22-1619.
3. Duh Quan-Yang. Understanding the epidemiology of adrenal tumours. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2020; 8 (11): 871–873. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30335-1.
4. Lee JM, Kim MK, Ko SH, et al. Clinical Guidelines for the Management of Adrenal Incidentaloma. *Endocrinol Metab.* 2017; 32 (2): 200–218. doi: 10.3803/EnM.2017.32.2.200.
5. Harris D., Wheeler M. History of Adrenal Surgery <http://eknygos.lsmuni.lt/springer/10/0%201-6.pdf>.
6. Grubnik VV, Parfentiev RS, Grubnyk VV, Grubnik YV, Sliepov VV. Transabdominal and retroperitoneal adrenalectomy: comparative study. *Surg Endosc.* 2024; 38 (3): 1541–1547. doi: 10.1007/s00464-023-10533-9.
7. Raffaelli M, De Crea C, Bellantone R. Laparoscopic adrenalectomy. *Gland Surg.* 2019; 8 (1): 41–52. doi: 10.21037/gs.2019.06.07.
8. Isiktas G, Akgun E, Berber E. Laparoscopic versus robotic lateral transabdominal adrenalectomy. *J Surg Oncol.* 2024; 129 (2): 224–227. doi: 10.1002/jso.27493.
9. Uludağ M, Aygün N, İsgör A. Surgical Indications and Techniques for Adrenalectomy. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020; 54 (1): 8–22. doi: 10.14744/SEMB.2019.05578.
10. Prudhomme T, Roumiguié M, Gas J, Soulié M, Thoulouzan M, Huyghe E. Comparison between retroperitoneal and transperitoneal laparoscopic adrenalectomy: Are both equally safe? *J Visc Surg.* 2021; 158 (3): 204–210. doi: 10.1016/j.jvisc.2020.07.009.
11. Lee SYH, Wong C. Time to Flip the Approach: Retroperitoneoscopic Adrenalectomy. *J Surg Res.* 2024; 296: 189–195. doi: 10.1016/j.jss.2023.12.032.
12. Corssmit EPM, Dekkers OM. Screening in adrenal tumors. *Curr Opin Oncol.* 2019; 31 (3): 243–246. doi: 10.1097/CCO.0000000000000528.
13. Matsuda T, Murota T, Kawakita M. Transperitoneal anterior laparoscopic adrenalectomy: the easiest technique. *Biomed Pharmacother.* 2000; 54 (1): 157–160. doi: 10.1016/s0753-3322(00)80034-7.
14. Munver R, Ilbeigi P. Retroperitoneal laparoscopic adrenalectomy. *Curr Urol Rep.* 2005; 6 (1): 72–7. doi: 10.1007/s11934-005-0070-x.
15. Reed MD, Van Nostran W. Assessing pain intensity with the visual analog scale: a plea for uniformity. *J Clin Pharmacol.* 2014; 54 (3): 241–4. doi: 10.1002/jcph.250.
16. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med.* 2016; 4: 2050312116671725. doi: 10.1177/2050312116671725.
17. Fetisov VS. Paket statystychnoho analizu danykh STATISTICA: navch. posib. *Nizhyn, NDU im. M. Hoholia*, 2018; 114. (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 03.05.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування roman.parfentiev@onmedu.edu.ua

UDC 612.12-005.4:616.12-008.46-089:615.837
DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-5>

Yu. I. Karpenko <https://orcid.org/0000-0001-5511-2446>
O. V. Blikhar <https://orcid.org/0000-0001-8296-1160>
S. A. Tykhonova <https://orcid.org/0000-0002-5501-785X>
O. V. Savelyeva <https://orcid.org/0000-0002-6478-2158>
O. V. Potapchuk <https://orcid.org/0009-0009-4426-2380>

CARDIAC SHOCK WAVE THERAPY IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 612.12-005.4:616.12-008.46-089:615.837

Yu. I. Karpenko, O. V. Blikhar, S. A. Tikhonova, O. V. Savelyeva, O. V. Potapchuk
CARDIAC SHOCK WAVE THERAPY IN THE TREATMENT OF ISCHEMIC CARDIOMYOPATHY IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. Heart failure (HF) remains one of the greatest problems today. One of the causes of HF is ischemic cardiomyopathy (ICM). The prognosis is particularly disappointing and the most difficult to treat patients with concomitant diabetes mellitus (DM) due to the effect of hyperglycemia on vessels of different caliber and damage to nerve endings.

Cardiac shock wave therapy (CSWT) is one of the most promising noninvasive means of revascularization in the area of chronic myocardial ischemia.

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of CSWT in the complex treatment of ICM in patients with type 2 diabetes.

Materials and methods. The study was conducted at the Regional Center for Cardiac Surgery of Odesa Regional Clinical Hospital (Odesa) in 2012–2022. 100 patients with ICM and type 2 DM were randomly divided into 2 groups. Patients in the first group (n=49) received standard therapy following current protocols. The second group (n=51) of patients additionally received CSWT complementary to standard therapy. The treatment results were evaluated at the end of the CSWT course, after 6 months, 1 year, and 2 years.

Results. The additional use of CSWT in patients with ICM with diabetes mellitus, in whom standard therapy was insufficient, showed an improvement in the quality of life and adherence to treatment. CSWT improves the contractile function of the heart, as evidenced by an increase in the ejection fraction. CSWT has a direct short-term and indirect long-term effect on the coronary vessels, in particular the microcirculatory part.

Conclusions. 1. The clinical effect of CSWT in patients with ischemic cardiomyopathy and type 2 diabetes mellitus consists in improvement of LV systolic function, increase in exercise tolerance, and reduction of heart failure severity. 2. CSWT has shown high clinical efficacy and can be recommended for use in patients with ischemic cardiomyopathy on the background of type 2 diabetes mellitus.

Key words: ischemic cardiomyopathy, coronary heart disease, diabetes mellitus, cardiac shock wave therapy.

УДК 612.12-005.4:616.12-008.46-089:615.837

Ю. І. Карпенко, О. В. Бліхар, С. А. Тихонова, О. В. Савельєва, О. В. Потапчук
КАРДІОЛОГІЧНА УДАРНО-ХВИЛЬОВА ТЕРАПІЯ В ЛІКУВАННІ ШЕМІЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Мета дослідження – оцінити ефективність кардіологічної ударно-хвильової терапії (КУХТ) у комплексному лікуванні ішемічної кардіоміопатії (ІКМП) у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Результати. Додаткове застосування КУХТ у хворих на ІКМП на тлі ЦД, у яких стандартна терапія була недостатньою, виявило покращення якості життя, прихильності до лікування, скорочувальну функцію серця, що підтверджується збільшенням ФВ та кількості метрів, які може пройти пацієнт під час тесту з 6-хвилинною ходьбою.

Висновки. 1. Клінічний ефект КУХТ у хворих на ІКМП та цукровий діабет 2 типу полягає у покращенні систолічної функції ЛШС, підвищенні толерантності до фізичного навантаження та зменшенні тяжкості серцевої недостатності.

2. КУХТ показав високу клінічну ефективність і може бути рекомендований для застосування у пацієнтів з ІКМП на фоні ЦД 2 типу.

Ключові слова: ішемічна кардіоміопатія, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, кардіологічна ударно-хвильова терапія.

Introduction

Ischemic cardiomyopathy (ICM) is the most common cause of heart failure (HF) in developed countries, with significant morbidity and mortality, despite continuous improvements in the treatment of coronary heart disease [3, 9]. This pathology may occur as a result of prolonged ischemia either after a single large acute myocardial infarction (MI) or after repeated

smaller MIs that cause left ventricular (LV) dysfunction and myocardial remodeling [5, 12].

One of the main clinical consequences of ICM is chronic heart failure (CHF), one of the most serious health problems in the developed world. According to scientists, more than ten million people in Western Europe, or more than 3 per cent of the population, suffer from CHF (over 300.000.000) [6].

According to national registries and epidemiologic studies in different European countries, the prevalence of CHF among the adult population ranges from 1.5 to 5.5%

© Yu. I. Karpenko, O. V. Blikhar, S. A. Tykhonova et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



and increases with age. At the same time, 10–15% of people over 70 years old have CHF [6]. According to the literature data, at least 30% of cases are caused by ICM [12]. This is especially true for patients with concomitant diabetes mellitus (DM). On the one hand, chronic uncontrolled hyperglycemia has an extremely negative effect on large-caliber vessels, leading to rapid and severe progression of atherosclerosis. Microangiopathy develops almost simultaneously, resulting in the frequent ineffectiveness of classical operations for coronary heart disease (CHD), which allow opening of large vessels but are unable to affect the microcirculation. The diabetic autonomic neuropathy, which causes, in particular, painless forms of CHD, is a great problem. The scientists are searching for different ways to help patients with chronic coronary syndrome and ineffective surgical revascularization in the past.

Cardiac shock wave therapy (CSWT) is one of the most promising non-invasive revascularization tools in the field of chronic myocardial ischemia. Experimental studies have shown that CSWT can induce shear stress on endothelial cells and trigger a complex cascade of short- and long-term responses leading to angiogenesis [7]. An immediate increase in blood flow due to local vasodilatation and formation of new capillaries in treated tissues was detected [7; 15]. The effects of CSWT on the heart have been studied in clinical trials since 1991.

The Cochrane review analyzed the effectiveness of CSWT in patients with stable angina. The 39 studies involved 1.189 patients. The largest of these studies included 111 patients. All selected studies showed significant improvement in subjective angina symptoms and/or quality of life, and most studies showed improvement in LV function and myocardial perfusion. Overall, CSWT is a promising non-invasive method for patients with severe or poorly controlled coronary artery disease, but data are limited to small samples of single-centre studies [15].

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of CSWT in the complex treatment of ICM in patients with type 2 DM by evaluating the dynamics of structural and functional parameters of the LV, patients' tolerance to physical activity and quality of life indicators.

Material and methods

The study was conducted at the Regional Center for Cardiac Surgery of Odesa Regional Clinical Hospital (Odesa) in 2012–2022. 100 patients with ICM and type 2 DM were included in an open-label, controlled, prospective, and single-center study. The following criteria were used to diagnose ICM: decreased myocardial contractility (LVEF (left ventricular ejection fraction) $\leq 40\%$ according to echocardiography) due to coronary heart disease (patients either had a history of infarcts and/or critical changes on coronary ventriculography). Inclusion criteria: men and women of 42 to 78 years old diagnosed with ICM and concomitant type 2 DM; regular use of prescribed therapy for at least 1 month before inclusion and insufficient effectiveness of drug treatment (patients had clinical signs of heart failure and reduced ejection fraction), LVEF less than 40%, confirmed coronary artery disease (history of coronary angiography). Verification of the diagnosis of ICM and type 2 DM was performed in

accordance with European and North American guidelines [1; 5; 14]. Exclusion criteria: acute coronary syndrome for less than 30 days, presence of thrombi in the LV cavity, severe decompensated DM, acute heart failure, active cancer, life expectancy less than a year, alcohol or drug dependence, terminal hepatic or renal failure. All patients voluntarily signed the initial intake form No. 003-6/o “Informed voluntary consent of the patient to diagnosis, treatment, surgery and anesthesia and to the presence or participation of participants in the educational process”, approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 110 dated February 14, 2012 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2837 dated December 09, 2020).

The patients were randomly divided into 2 groups. The patients in the first group (n=49) received standard therapy for CHD and DM according to current standards. The second group (n=51) of patients received CSWT in addition to the standard therapy. Treatment results were evaluated after the end of the CSWT course, in 6 months, 1 year and 2 years.

The study protocol was created in accordance with the recommendations of the Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) for randomized trials in parallel groups [8], and the study was conducted in accordance with good clinical practice, the Declaration of Helsinki, 2013.

The technique of the procedure, indications and contraindications were in accordance with the recommended international protocol for CSWT using the Medispec Cardiospec device (Medispec Ltd., Germantown, Maryland, USA) [11]. The treatment consisted of 9 sessions, 3 sessions each at weeks 1, 5 and 9. During one procedure, 2–3 zones of hibernating myocardium were treated with 100 pulses per zone. The principle of operation of Cardiospec is electrohydraulic. A high voltage generator creates an electric discharge in a chamber filled with water. A micro-explosion then occurs underwater, producing a high-energy shock wave. The wave is reflected from the ellipsoidal surface of the chamber, passes through the rubber membrane and is focused in the target area of the myocardium (Fig. 1). Treatment does not require anesthesia [13].



Fig. 1. Cardiac shock wave therapy procedure

Table 1

Comparison of clinical characteristics of patients in groups 1 and 2 at the time of inclusion

Parameter	Group 1 (n=49)	Group 2 (n=51)	p
Gender, % men/women	84.1/15.9	86.3/13.7	0.50
Age, years	62±6.8	62.5±5.5	0.11
Fasting blood glucose, mmol/l	7.4±1.2	7.7±1.3	0.15
HbA _{1c} , %	7.8±1.1	8.2±1.2	0.10
Heart failure			
II FC, %	34.5	28.2	0.08
III FC, %	56.8	63.5	0.25
IV FC, %	8.7	8.3	0.13
LVEF, %	34.4±4.6	35.2±3.2	0.22
Heart rate, beats/min	84.3±11.3	85.6±13.1	0.40
Systolic BP, mm Hg	131.9±17.8	128.5±17	0.27
Diastolic BP, mm Hg	79.5±13.5	75.5±9.0	0.08
Drug therapy, % of patients			
– angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers	80	85	0.38
– beta blockers	71	63	0.08
– mineralocorticoid receptor antagonist	41	47	0.14
– sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors	29	25	0.33
– diuretics	94	96	0.16
– antiplatelet drugs	86	88	0.09
– statins	71	73	0.08

At the time of inclusion in the study and at visits after 3, 6, 12, 24 months of follow-up, quality of life (QOL) parameters of patients were assessed using the EQ-5D-5L questionnaire [4], adherence to treatment using the Morisky-Green questionnaire [2], NYHA functional class of heart failure, transthoracic echocardiography (TTE) with LVEF measured with the Simpson method (ESAOTE, MyLab 40 (Esaote Ltd, Maastricht, The Netherlands)), areas of hibernating myocardium were determined by stress echocardiography with dobutamine, stress echocardiography was performed in dynamics to monitor changes in the location and size of hibernating myocardial zones [10]. The mean duration of follow-up was 24 months.

Statistical analysis was performed using Statistica 13.0 (TIBCO, USA). Continuous data with normal distribution are expressed as mean ± standard deviation and were compared using paired *t*-test at baseline and follow-up. Categorical data are expressed as frequency (n) or ratio (n/N) and compared using chi-square test. Rank data were tested using non-parametric rank sum test. A value of two-sided *p*<0.05 was considered statistically significant.

Results

Both groups consisted predominantly of men. At the time of inclusion, patients in groups 1 and 2 were comparable in age, fasting glycaemia and glycated haemoglobin levels, heart rate and blood pressure (Table 1).

All patients had CHD with reduced EF at the time of inclusion, and in both groups more than half of the patients had NYHA class III. All patients had a history of coronary angiography, which revealed coronary vessel lesions ≥70%.

At the beginning of the study, patients in both clinical groups were taking several medications, usually more than 5 drugs. In most patients, all the recommended classes of prognosis-modifying drugs were represented (83% in group 1 and 85% in group 2. The distribution of drug groups received by patients is shown in Table 1).

The areas of hibernating myocardium identified by stress echocardiography with dobutamine were exposed to shock wave impulses. In group 1, the average number of myocardial hibernation zones was 1.9±0.1, in group 2 – 2.0±0.1, *p*=0.9.

The average follow-up period was 1.8 years.

At the beginning of treatment (at the time of inclusion in the study), the average level of treatment adherence was 3.7±0.1 and 3.6±0.1 (*p*=0.9) in groups 1 and 2, respectively. When assessing the level of patient compliance in both clinical groups, it was found that adherence to therapy improved over time in group 2. So, if in group 1, a year after the start of therapy, the average score was 3.1±0.3, then in group 2 it was 2.2±0.2 (*p* =0.03). After a 2-year follow-up, treatment adherence was 2.5±0.4 in group 1 and 2.1±0.3 in group 2. This corresponded to a low level of adherence in both groups. Increased adherence to treatment in both groups is primarily due to more frequent visits to the doctor and more careful monitoring by medical staff.

According to the results of the EQ-5D-5L questionnaire, patients in group 1 rated their quality of life at 48±5 points, and patients in group 2 – 51±7 points at the time of inclusion in the study. Patients in group 1 rated their quality of life at 3 months at 55±4; 6 months at 62±5; 12 months at 58±6, and 24 months at 52±4 points. Accordingly,

patients in group 2 assessed the quality of life at 3 months at 59±5, 6 months at 75±3, 12 months at 68±4 and 24 months at 60±7 points (Fig. 2).

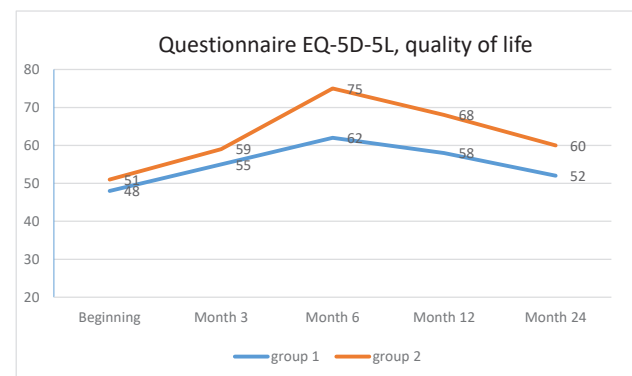


Fig. 2. Comparison of the quality of life in the groups

The dynamics of changes in LVEF during follow-up is shown in Figure 3. The addition of CSWT to the standard therapy of patients with ICM and concomitant type 2 DM leads to improvement in LV systolic function. Both groups showed an increase in EF compared with baseline (group 1 – (34.4±4.6)%, group 2 – (35.2±3.2)%), but in group 2 the changes were more pronounced. From 3 months onwards, some differences were observed between the groups. By the third month of follow-up they were insignificant (group 1 – (39.2±1.1)%, group 2 – (42.4±2.2)%), but pronounced – by the sixth month (group 1 – (38.1±1.8)%,

group 2 – (45.9±2.1%). After 12 months of the follow up, statistically significant differences between the groups persisted (group 1 – (36.3±2.2)%, group 2 – (43.0±3.1)%). After 24 months, LVEF almost returned to baseline in group 1 (35.8±0.7)%. In group 2, LVEF gradually decreased, but remained statistically higher than the baseline (42±0.7)% (Fig. 3). Positive changes in LVEF in group 2 indicate the compliance of the applied dose load with CSWT.

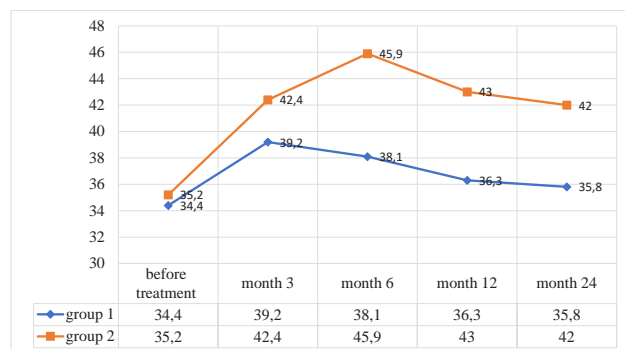


Fig. 3. Dynamics of LVEF in clinical groups

Discussion of the results

At the time of inclusion in the study, standard drug therapy was poorly effective in all patients, which allowed us to randomize patients into groups. The additional use of CSWT in patients with ICM and DM, in whom standard therapy was insufficient, showed an improvement in the quality of life and adherence to treatment. Improved adherence to treatment, in turn, improved the course of ICM, most likely due to frequent visits to the doctor, greater control and motivation. Improved quality of life also encouraged patients to pay more attention to therapy. CSWT has a positive effect on the quality of life of patients with ICM and type 2 DM, reduces patient's dependence on outside help, improves emotional state and perception of their own health.

CSWT improves the contractile function of the heart, which is confirmed by EF increase. A difference in performance was observed as early as month 3, but it was

statistically insignificant. After 6 months of the study, there was a statistically significant trend between the groups (by the 6th month LVEF in group 1 was (45.9±0.7)%, in group 2 – (38.1±0.9)%, p=0.09). In 24 months, the indicators in both groups almost returned to the initial ones. However, in group 2, there was a tendency to improve EF, and quality of life even compared to the initial values. These changes may be due to the following factors: increased supervision by medical staff and CSWT effect. CSWT has a direct short-term and indirect long-term effect on coronary vessels, in particular the microcirculatory part. According to the researchers, CSWT causes a temporary dilation of the coronary arteries by stimulating NO production. In the long-term period local exposure to electromagnetic waves stimulates angiogenesis of small vessels [12]. These processes are especially relevant for patients with DM, which is characterized by a combination of macroangiopathy and microangiopathy. During the follow-up period, 8 patients in the first group and 4 patients in the second group died of MACE. The difference is not statistically significant, but we see a tendency to better survival of patients who underwent CSWT.

Considering that the maximum changes were observed 6 months after the start of CSWT procedure, and after 2 years of the study in the patients of the second group there was a tendency for all parameters to return to the baseline level, it makes sense to repeat the CSWT to achieve a better and longer effect.

Conclusions:

1. The clinical effect of CSWT in patients with ICM and type 2 DM lies in the improvement of the quality of life (assessed by the EQ5D questionnaire) and the state of myocardial contractility (as measured by an increase in EFLV).
2. There is a tendency to improve treatment adherence in both groups, which is mainly due to more frequent visits to the doctor and more careful monitoring by medical staff.
3. CSWT has shown high clinical efficacy and can be recommended for patients with ischemic cardiomyopathy and type 2 diabetes mellitus.

BIBLIOGRAPHY

1. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2023; 44(37): 3503–3626. doi: 10.1093/eurheartj/ehad194.
2. Ben AJ, Neumann CR, Mengue SS. The Brief Medication Questionnaire and Morisky-Green test to evaluate medication adherence. *Rev Saude Publica*. 2012; 46(2): 279–89. English, Portuguese. doi: 10.1590/s0034-89102012005000013.
3. Bhandari B, Quintanilla Rodriguez BS, Masood W. Ischemic Cardiomyopathy. [Updated 2023 Jul 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537301/>.
4. Craig BM, Rand K. Choice Defines QALYs: A US Valuation of the EQ-5D-5L. *Med Care*. 2018; 56(6): 529–536. doi: 10.1097/MLR.0000000000000912.
5. Ebell MH. ACC/AHA Guideline for the Management of Patients with Chronic Coronary Disease. *Am Fam Physician*. 2024; 109(3): Online. PMID: 38574227.
6. Bozkurt B, Ahmad T, Alexander KM, et al. Heart Failure Epidemiology and Outcomes Statistics: A Report of the Heart Failure Society of America. *Journal of Cardiac Failure*. 2023; 29(10): 1412–1451. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2023.07.006>.
7. Li H, Liu ML. Cardiac shock wave therapy: an alternative non-invasive therapy for refractory angina. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018; 22(16): 5402–5410.
8. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ*. 2010; 340: 869. doi: 10.1136/bmj.c869.
9. Pastena P, Frye JT, Ho C, Goldschmidt ME, Kalogeropoulos AP. Ischemic cardiomyopathy: epidemiology, pathophysiology, outcomes, and therapeutic options. *Heart Fail Rev*. 2024; 29(1): 287–299. doi: 10.1007/s10741-023-10377-4.

10. Pellikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019; 33(1): 1–41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.07.001>.
11. Rassweiler JJ, Knoll T, Köhrmann KU, et al. Shock wave technology and application: an update. *Eur Urol.* 2011; 59: 784–96. doi: 10.1016/j.eururo.2011.02.033.
12. Sekulic M, Zacharias M, Medalion B. Ischemic Cardiomyopathy and Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2019; 12(6): 006006 doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.006006.
13. Shkolnik E., Burneikaitė G, Jakutis G, et al. A randomized, triple-blind trial of cardiac shock-wave therapy on exercise tolerance and symptoms in patients with stable angina pectoris. *Coronary Artery Disease.* 2018; 29(7): 579–86. Available from: <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=29912782>.
14. The American Diabetes Association's (ADA's) Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care.* 2024; 47: 158–178. doi: <https://doi.org/10.2337/dc24-S009>.
15. Yang P, Guo T, Wang W, et al. Randomized and double-blind controlled clinical trial of extracorporeal cardiac shock wave therapy for coronary heart disease. *Heart Vessel.* 2013; 28(3): 284–91. doi: 10.1007/s00380-012-0244-7.

Надійшла до редакції 01.06.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування olha.savelyeva@onmedu.edu.ua

O. B. Voloshyna <https://orcid.org/0000-0002-7685-7313>

E. A. Zubok <https://orcid.org/0009-0005-1755-5912>

V. O. Zbitnieva <https://orcid.org/0000-0001-9656-4860>

O. V. Chekhlova

I. V. Balashova <https://orcid.org/0000-0002-7529-4045>

EFFECTIVENESS OF USING SULODEXIDE IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH ACCOMPANYING DIABETES MELLITUS IN THE POST-COVID PERIOD

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.12-008.331.1.-06:[616.37-008.64+616.98:578.834]-085:615.22

O. B. Voloshyna, E. A. Zubok, V. O. Zbitnieva, O. V. Chekhlova, I. V. Balashova

EFFECTIVENESS OF USING SULODEXIDE IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH ACCOMPANYING DIABETES MELLITUS IN THE POST-COVID PERIOD

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Aim. To study the effectiveness of using sulodexide in the complex treatment of patients with arterial hypertension with accompanying diabetes in the post-COVID period.

Methods. According to the inclusion criteria, 87 patients with hypertension and concomitant type 2 diabetes participated in the study. Patients were included in the study after having COVID-19 at an average of 57.82 ± 3.2 [46–112] days after the onset of infection. The first, main group, consisted of 45 patients who additionally used sulodexide capsules (250 LO twice a day for 3 weeks) against the background of the basic treatment of hypertension and diabetes. The second (control) group consisted of 44 patients, who received only the basic treatment of hypertension and diabetes.

Results. It was established that the use of sulodexide (250 LO twice a day for 3 weeks) in the complex treatment of patients with hypertension and diabetes in the post-COVID period compared to the control group was accompanied by a reliable disappearance or reduction of the symptoms of the post-COVID syndrome, an additional decrease in blood pressure, a significant decrease in the ankle-brachial index, which indicated improvement in peripheral blood circulation and quality of life of these patients.

Conclusions. Addition of sulodexide capsules to basic therapy in patients with hypertension and concomitant diabetes mellitus contributes to increasing the effectiveness of complex treatment, as evidenced by the reduction of symptoms of long post-COVID syndrome against the background of improvement in the course of comorbid pathology, improvement in the quality of life of patients.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, COVID-19, post-COVID period, sulodexide.

УДК 616.12-008.331.1.-06: [616.37-008.64+616.98:578.834]-085:615.22

О. Б. Волошина, Е. А. Зубок, В. О. Збітнієва, О. В. Чехлова, І. В. Балашова

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ СУЛОДЕКСИДУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, Україна

Метою дослідження було вивчити ефективність використання сулодексиду у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з супутнім цукровим діабетом (ЦД) у постковідному періоді. У дослідженні відповідно до критеріїв включення прийняли участь 87 пацієнтів, хворих на АГ із супутнім ЦД 2 типу. Пацієнти були включені до дослідження після перенесеного COVID-19 в середньому через $57,82 \pm 3,2$ [46–112] днів після початку інфекції. Середній вік становив $57,8 \pm 3,9$ років.

Результати. Встановлено, що застосування сулодексиду (по 250 ЛО двічі на день протягом 3-х тижнів) у комплексному лікуванні пацієнтів з АГ та ЦД у постковідному періоді порівняно до контрольної групи супроводжувалось достовірним зменшенням проявів постковідного синдрому, покращанням периферичного кровообігу та показників якості життя цих пацієнтів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, COVID-19, тривалий постковідний синдром, сулодексид.

Introduction. The combination of arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM), taking into account the common pathogenetic mechanisms of occurrence and progression, leads to a significant increase in micro- and macrovascular disorders and a risk increase of cardiovascular complications [1, 2].

The guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) [3] and the European Society of Hypertension [4]

recommend considering the presence of diabetes mellitus with or without target organ damage when classifying the stage of arterial hypertension.

It has been established that coronavirus disease 2019 (COVID-19) in patients with hypertension with accompanying diabetes mellitus causes deterioration of blood pressure (BP) control, functional state of the cardiovascular system (CVS), and deterioration of carbohydrate metabolism indicators, which persist in the post-COVID period [5, 6].

Long-lasting COVID is a clinical syndrome characterized by the persistence or development of

© O. B. Voloshyna, E. A. Zubok, V. O. Zbitnieva et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



symptoms caused by COVID-19 for at least 4 to 12 weeks after the initial infection [7]. In the TUN-EndCOV study [8], patients with long post-COVID, most of whom had hypertension (in 36.9%) and diabetes mellitus (27.9%), were found to have long microvascular and endothelial dysfunction, which may explain the large number of symptoms of long COVID-19. In a subsequent publication [9], the authors demonstrated that the use of sulodexide in patients with long post-COVID syndrome (PCS) improves endothelial function and reduces symptoms provoked by COVID-19.

The above substantiates the relevance of further research on using sulodexide in the post-COVID period with this comorbid pathology.

The aim of the study was to investigate the efficacy of sulodexide in the complex treatment of patients with arterial hypertension with concomitant diabetes mellitus in the post-COVID period.

Materials and methods. It is an open comparative study with a prospective set of patients under inclusion and exclusion criteria. The study was conducted at the Center for Reconstructive and Restorative Medicine (University Clinic) of Odesa National Medical University (ONMedU) from November 2021 to December 2023. The study was carried out pursuant to the Protocol approved by the Commission on Bioethics of ONMedU (protocol No. 2/21 dated 18.10.2021) and conducted in accordance with the written consent of the participants and the principles of bioethics set forth in the Declaration of Helsinki “Ethical Principles of Medical Research Involving Humans” and “Universal Declaration of Bioethics and Human Rights (UNESCO)”. Before inclusion in the study, patients gave informed written consent to participate in the study.

Following the inclusion criteria, 87 patients with arterial hypertension (AH) with concomitant type 2 diabetes mellitus (T2DM) who suffered from COVID-19 infection more than 4–12 weeks ago were included in the study. The mean age was (57.8 ± 3.9) years.

The criteria for inclusion in the study were as follows: male and female patients aged 45–74 years, duration of hypertension and diabetes for at least a year, presence of symptoms of post-COVID syndrome or worsening of the general condition that last longer than 4–12 weeks after the coronavirus infection, signing of the informed consent to participate in the study. Among the 19 exclusion criteria, special attention was paid to decompensated chronic diseases and conditions with a life expectancy of less than 1 year, for women of childbearing age – pregnancy or breastfeeding, taking anticoagulants and known disorders of the blood coagulation system.

All patients underwent a comprehensive clinical examination, in which complaints were taken into account (their severity and duration, the relationship of symptom amplification with exercise, stress, dietary disorders); anamnestic data were analysed (duration of hypertension and diabetes mellitus, frequency of exacerbations, family history, etc.); information on other comorbidities, in particular COVID-19, was collected. Particular attention was paid to assessing the efficacy of drugs of basic therapy for hypertension and diabetes, the presence of allergies

or intolerances to the drugs that patients were using, and patients' adherence to treatment in general.

The patients were divided into 2 groups depending on therapy. The first (main) group included 43 patients who additionally used sulodexide (VesselDue, AlfaSigma Sp.A., Italy, 250 IU twice a day for 3 weeks) against the background of baseline therapy of AH and T2DM. The second (control) group included 44 patients, who received only the basic treatment of AH and T2DM. Information on COVID-19 infection was obtained from the outpatient records of patients who were treated as outpatients by a family physician and from the inpatient records of patients who were treated in a hospital setting.

Patients in both groups underwent general clinical examination at the first visit and 3 weeks later at the second visit, namely: collection of complaints and anamnesis with analysis of previous medical records, objective clinical examination, office blood pressure measurement. Anthropometric data (body weight, height, body mass index (BMI), waist circumference) were necessarily recorded. Body weight calculated with BMI was measured at each patient visit. In addition to the general clinical examination, the level of office blood pressure (BP office), ankle-brachial index ABI, home blood pressure monitoring (HBPM), electrocardiography (ECG), and transthoracic echocardiography (TTE) were analyzed in detail.

Verification of symptoms of post-COVID syndrome, which lasted longer than 4 weeks after the onset of the coronavirus disease, was carried out in accordance with the generalized recommendations of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline [7].

In all patients, the risk of the probability of developing cardiovascular complications within 10 years was calculated using the SCORE2 scale, in which patients with diabetes mellitus were included in the risk calculation [10].

Fatigue was assessed using a modified fatigue severity scale [11, 12]

Quality of life indicators of patients were assessed using the validated EQ-5D questionnaire developed by the European Quality of Life Research Group [13].

Statistical processing of the obtained data was carried out using Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corporation, USA, 2013) and Statistica 6.0 (StatSoft, version 13.3.721) computer programs. Fisher's test was used to check the groups of the studied patients for normal distribution. In case of normal distribution, parametric methods of statistical processing of the obtained data were used. The average values were marked by M, the error by m. The indicators are given as the average value and the standard error of the average value ($M \pm m$). The probability of the difference in indicators was calculated using the χ^2 test and Student's t-test with normal distribution of values. The results of comparison under conditions of $p < 0.05$ were considered reliable [14].

Results and their discussion. 87 patients were randomized to the study after past COVID-19 on average in (57.82 ± 3.2) [46–112] days after the onset of the infection. The groups of patients who were divided into the main and control groups were approximately identical by age, gender, duration of hypertension, type 2 diabetes, and the post-COVID period (Table 1).

Characteristics of patients with arterial hypertension with accompanying diabetes who were included in the study

Index	Group I (main) (n=43)	Group II (control) (n=44)	p
Age, M ± m, years	58.7 ± 3.9	56.8 ± 4.8	>0.05
Men, n, %	24 (55.8%)	25 (56.8%)	>0.05
SBP level, M ± m, mmHg	153.8 ± 3.7	159.8 ± 3.2	>0.05
DBP level, M ± m, mmHg	86.7 ± 4.1	89.3 ± 4.9	>0.05
Fasting glucose level, M ± m, mmol/l	8.9 ± 0.9	9.2 ± 1.1	>0.05
BMI (kg/m ²)	33.0 ± 3.3	29.3 ± 2.7	>0.05
AH duration, M ± m, years	5.2 ± 0.9	4.4 ± 1.1	>0.05
T2DM duration, M ± m, years	3.9 ± 0.9	4.1 ± 1.2	>0.05
Post-COVID period duration (M ± m, days)	54.9 ± 8.2	60.4 ± 7.8	>0.05
COVID-19, which required hospitalization (n, %)	9 (20.0)	11 (25.6)	>0.05

Notes: 1. Data of quantitative indicators are presented as (M ± m) – mean value ± mathematical error of the mean. 2. the comparison of percentages between groups was carried out using the χ^2 criterion 3. the difference was considered reliable at $p < 0.05$. 4. AH is arterial hypertension. 5. BP – blood pressure. 6. DBP – diastolic blood pressure. 7. BMI – body mass index. 8. SBP – systolic blood pressure. 9. T2DM – 2 type diabetes mellitus

The analysis showed that according to the main indicators of clinical characteristics, age, sex, duration of diseases, and the patients of both groups were comparable (Table 1).

The basic therapy of AH, following the international recommendations of ESC/ESH [3, 4], included the use of angiotensin-converting enzyme inhibitor (ACEI) or an angiotensin receptor blocker (ARB) in combination with a calcium channel blocker, amlodipine or hydrochlorothiazide. The proportion of patients who received double antihypertensive combinations of ACEI in combination with hydrochlorothiazide or amlodipine in the main group was 35.0%, in the control group – 33.3% ($p > 0.05$), ARB in combination with hydrochlorothiazide or amlodipine in the main group was 45.0%, in the control group – 41.7% ($p > 0.5$). The triple antihypertensive combination (ACEI or ARB in combination with hydrochlorothiazide and amlodipine in the main group was 20.0%, in the control group – 25.0% ($p > 0.5$). Metformin was included in the basic therapy of DM 2 in most patients in combination with glimepiride (83.3% in the main group and 80.0% in the control group ($p > 0.5$)). Triple combination of antidiabetic drugs, which included metformin in combination with glimepiride with the addition of dapagliflozin or empagliflozin, was received by 11.7% patients of the main group and 13.3% of the control group ($p > 0.5$). Only 3 (0.5%) patients of the main group and 4 (0.7%) patients of the control group received metformin monotherapy ($p > 0.5$). That is, in the main group and the comparison group, the composition of basic therapy for hypertension and diabetes was almost similar. 14 (23.3%) patients of the control group and 16 (26.7%) of the main group additionally received sulodexide capsules of 250 IU twice a day. All patients were also prescribed statin therapy with atorvastatin or rosuvastatin in mean therapeutic doses. All patients were also given recommendations for dosed physical activity, which are approved by the World Health Organization for patients who were ill with COVID-19 [15].

The majority of patients (78.2%) had symptoms of long post-COVID syndrome, which was already described

earlier [5]. Most often, complaints of headache, cough, palpitations, and general weakness were registered in patients with this comorbid pathology.

After the correction of the complex treatment of hypertension and diabetes mellitus at the 2nd visit after 3 weeks, the patients of both groups, especially those who additionally received sulodexide, had reduction in symptoms of post-COVID syndrome (Table 2).

Table 2 shows that the patients of both groups suffering from hypertension with accompanying diabetes in the post-COVID period had a decrease in symptoms of post-COVID syndrome after treatment, especially the patients of the main group. However, the patients who used sulodexide had a significant decrease in complaints of increased fatigue, general weakness, sweating, and muscle pain. It should be emphasized that when using sulodexide in the complex therapy of this comorbid pathology in patients included in the study, in all cases no side effects or violations of clinical and laboratory parameters were observed.

In patients with arterial hypertension and concomitant diabetes mellitus, 32 (74.4%) people in the main group and 34 (77.3%) people in the control group ($p > 0.05$) had uncontrolled arterial hypertension in the post-convulsive period, which was reflected in the blood pressure indicators in the middle groups regardless of whether the patients took antihypertensive drugs. In both groups, 3 weeks after treatment correction, a decrease in blood pressure was observed, but this decrease was significant only in the main group (Table 3).

In the group of patients in which sulodexide was used in the complex treatment, an improvement in peripheral blood circulation was also observed, which was reflected in a significant increase in ABI in the main group (Table 3).

The additional reduction in blood pressure and improvement in peripheral circulation in patients of the main group can be explained by the fact that sulodexide has an endothelium-modulating effect. Our data confirm the results of the study [9], in which the inclusion of sulodexide capsules in the complex therapy of patients who had signs of reduce the symptoms of post-COVID syndrome and improve endothelial function.

Table 2

The frequency of detection of symptoms of long post-COVID syndrome in patients with arterial hypertension and concomitant diabetes mellitus after complex treatment (n, %, p)

Indices	Group I (main) (n=43)		p	Group II (control) (n=44)		p
	1 st visit	2 nd visit		1 st visit	2 nd visit	
Headache	24 (55.8%)	5 (11.6%)	<0.001	27 (61.4%)	9 (20.5%)	<0.001
Cough	19 (44.2%)	12 (27.9%)	0.10	21 (47.7%)	14 (31.8%)	0.11
Fatigue, general weakness	38 (88.4%)	11 (25.6%)	<0.001	40 (90.9%)	34 (77.3%)	0.08
Muscle and joint pain	12 (27.9%)	3 (6.9%)	0.011	14 (31.8%)	11 (25.0%)	0.44
Sweating	11 (25.6%)	4 (9.3%)	0.047	13 (29.6%)	8 (18.2%)	0.210
Smell disorder	21 (48.8%)	17 (39.5%)	0.34	24 (54.6%)	22 (50.0%)	0.67
Taste disorder	8 (18.6%)	8 (18.6%)	-	7 (15.9%)	6 (13.6%)	0.76
Sleep disorder	22 (51.2%)	11 (25.6%)	0.015	23 (52.3%)	18 (40.9%)	0.29
Patients having 1 PCS symptom	33 (76.7%)	14 (32.6%)	<0.001	37 (79.6%)	21 (47.7%)	<0.001
Patients having 2 or more PCS symptoms	14 (32.6%)	3 (6.9%)	0.003	15 (34.1%)	12 (27.3%)	0.026

Notes. 1. comparison of percentages between groups was carried out by the χ^2 criterion. 2. the difference was considered reliable at $p < 0.05$. 3. PCS – post-COVID syndrome.

Table 3

Changes in blood pressure indices and ankle-brachial index in patients with arterial hypertension combined with diabetes mellitus depending on the type of treatment, M \pm m,

Indices	Main group, n=43	p	Control group, n=44	p
SBP, mmHg: visit 1 visit 2	153.8 \pm 3.7 134.2 \pm 4.2	<0.05	159.8 \pm 3.2 144.6 \pm 5.9	>0.5
DBP, mmHg: visit 1 visit 2	86.7 \pm 4.1 79.8 \pm 4.4	<0.05	89.3 \pm 4.9 87.8 \pm 5.6	>0.05
ABI on the left: visit 1 visit 2	0.74 \pm 0.05 0.89 \pm 0.04	<0.01	0.76 \pm 0.07* 0.82 \pm 0.05	>0.05
ABI on the right: visit 1 visit 2	0.75 \pm 0.04 0.86 \pm 0.05	<0.05	0.76 \pm 0.06* 0.81 \pm 0.04	>0.05

Notes:

1. ABI – ankle-brachial index.
2. DBP – diastolic blood pressure.
3. SBP – systolic blood pressure.

The reliability of the difference in indicators between the 1st and 2nd visits of each group is indicated by p.

The analysis of the hypoglycemic therapy effectiveness showed that after 3 weeks of treatment, the target fasting glucose level (less than 7.0 mmol/l) in the main group was achieved in a significantly greater number of patients compared to the control group (respectively, in (44.2 \pm 7.6)% of patients against (20.5 \pm 6.1)%, $p < 0.01$).

The disappearance or reduction in the severity of symptoms of long post-COVID syndrome, a decrease in blood pressure, and an improvement in peripheral hemodynamics resulted in an improvement in the quality of life (EQ-5D questionnaire) of patients. In particular, in the main group, the integrated quality of life index increased

from (46.4 \pm 6.1) to (65.3 \pm 5.4) points ($p < 0.05$), and in the control group, not so significantly – from (47.8 \pm 4.8) to (59.1 \pm 5.6) points ($p > 0.05$).

Therefore, after suffering from COVID-19, many patients continue to experience symptoms of long post-COVID syndrome, and the course of hypertension with concomitant diabetes mellitus worsens, which significantly affects the quality of life of these patients. It was established that the use of sulodexide in the complex treatment of patients with hypertension and diabetes in the post-COVID period, compared to the control group, was accompanied by a reliable disappearance or reduction of the manifestations

of the post-COVID syndrome, an additional decrease in blood pressure, an improvement in peripheral blood circulation, which was manifested by a reliable increase in the ankle-brachial index, an improvement of the quality of life indicators.

Conclusions. Addition of sulodexide capsules to basic therapy of patients with hypertension and concomitant diabetes mellitus contributes to increasing the effectiveness of complex treatment, as evidenced by the reduction of symptoms of long post-COVID syndrome against the

background of improvement in the course of comorbid pathology, improvement in the quality of life of patients.

Prospects for further research

Studies of the optimal dosage and duration of sulodexide use in comorbid pathology, in particular in hypertension and diabetes mellitus, combined macro- and microvascular disorders, in patients with other cardiovascular pathology are considered promising.

Conflict of interest. The authors emphasize the absence of a conflict of interest.

BIBLIOGRAPHY

1. Oluwatoyosi O. Hypertension and Diabetes Comorbidity: Factors that are Associated with their Joint Occurrence. *Thesis, Georgia State University*. 2023. doi: <https://doi.org/10.57709/35480760>
2. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A. et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40(9):1273-1284. doi: 10.2337/dci17-0026. PMID: 28830958.
3. Williams B, Mancia G, Spiering W. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475. PMID: 30165516.
4. Mancia G, Kreutz R, Brunström M. et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480. Epub 2023 Sep 26. Erratum in: *J Hypertens*. 2024 Jan 1;42(1):194. PMID: 37345492.
5. Voloshyna O., Zbitneva V., Zubok E. et al. Peculiarities of Arterial Hypertension Course in Patients with Concomitant Diabetes Mellitus in the Post-COVID Period. *Lviv clinical bulletin*. 2022;1(37)-2(38):75-80. <https://doi.org/10.25040/lkv2022.01-02.075> (In Ukrainian).
6. Zbitneva V., Voloshyna O., Balashova I., Zubok E., Dukova O., Kovalchuk L. Peculiarities of ambulatory blood pressure monitoring in patients who have suffered from COVID-19. *Med. perspekt*. 2023;28(4):71-9. Available from: <https://journals.urau.ua/index.php/2307-0404/article/view/294034> (In Ukrainian).
7. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136. Erratum in: *BMJ*. 2022 Jan 19;376:o126. doi: 10.1136/bmj.o126. PMID: 33483331.
8. Charfeddine S, Ibn Hadj Amor H. et al. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:745758. doi: 10.3389/fcvm.2021.745758. PMID: 34917659; PMCID: PMC8670225.
9. Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J. et al. Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients with Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:866113. doi: 10.3389/fcvm.2022.866113
10. SCORE2 working group and ESC Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J*. 2021;42(25):2439-2454. doi: 10.1093/eurheartj/ehab309. PMID: 34120177; PMCID: PMC8248998.
11. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of Neurology*. 1989; 46 (10): 1121–1123. doi: 10.1001/archneur.1989.00520460115022.
12. Kos D, Kerckhofs E, Carrea I, Verza R, Ramos M, Jansa J. Evaluation of the Modified Fatigue Impact Scale in four different European countries. *Mult Scler*. 2005;11(1):76-80. doi: 10.1191/1352458505ms1117oa. PMID: 15732270.
13. EuroQol Group. EuroQol—a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208. doi: 10.1016/0168-8510(90)90421-9. PMID: 10109801.
14. Antomonov M.Yu. Mathematical processing and analysis of medical and biological data. 2nd edition. K.: Medinform, 2018. 579 p. [in Ukrainian]
15. Support for independent rehabilitation after diseases related to COVID-19 <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/333547/WHO-EURO-2020-855-40590-54654-ukr.pdf>

Надійшла до редакції 19.06.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування obv5@ukr.net

УДК 616.314-002-053.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-7>

Н. О. Гевкалюк¹ <http://orcid.org/0000-0002-7718-4616>
М. Я. Пинда¹ <https://orcid.org/0000-0002-2029-3993>
О. В. Дєньга² <https://orcid.org/0000-0002-8630-9943>
А. Я. Карнківський³ <https://orcid.org/0009-0009-5745-1519>
Н. І. Сидлярук¹ <https://orcid.org/0000-0001-7515-8425>
М. С. Залізняк¹ <https://orcid.org/0000-0002-9980-4556>

ГЕОХІМІЧНІ ТА АНТРОПОГЕННІ ПРЕДИКТОРИ КАРІЄСУ ЗУБІВ У ПОПУЛЯЦІЇ ДІТЕЙ 6-РІЧНОГО ВІКУ

¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського

Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

³Приватна практика, Тернопіль, Україна

УДК 616.314-002-053.2

Н. О. Гевкалюк¹, М. Я. Пинда¹, О. В. Дєньга², А. Я. Карнківський³, Н. І. Сидлярук¹, М. С. Залізняк¹
ГЕОХІМІЧНІ ТА АНТРОПОГЕННІ ПРЕДИКТОРИ КАРІЄСУ ЗУБІВ У ПОПУЛЯЦІЇ ДІТЕЙ 6-РІЧНОГО ВІКУ

¹Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

³Приватна практика, Тернопіль, Україна

Стаття присвячена проблемі впливу екоотоксикантів на поширеність та інтенсивність карієсу зубів у дітей 6-річного віку. Токсико-гігієнічні дослідження складу питної води з водозабірних свердловин м. Тернопіль показали недостатню мінералізацію води, знижений вміст есенціальних хімічних елементів, зокрема фтору, і підвищений вміст нітритів і токсичних мікроелементів. Рентгено-флюоресцентний аналіз волосся дітей підтвердив антропогенне навантаження: надлишок токсичних мікроелементів стронцію, свинцю, недостатній вміст есенціальних елементів калію, заліза, міді, марганцю, селену, йоду, ін. Встановлено симбатність змін мікроелементного складу волосся і стану зубів у дітей. Поширеність карієсу зубів становила 75% за інтенсивності ураження $k\pm KIPB=6,57\pm 0,36$. Отримані дані свідчать про вплив екологічних факторів, з яких особливо значущими є геохімічний та антропогенний, на розвиток карієсу зубів.

Ключові слова: карієс зубів, діти, екоотоксиканти, есенціальні елементи.

UDC 616.314-002-053.2

N. O. Gevkaliuk¹, M. Ya. Pynda¹, O. V. Dienha², A. Ya. Karnkivskyi³, N. I. Sydliaruk¹, M. S. Zaliznyak¹
GEOCHEMICAL AND ANTHROPOGENIC PREDICTORS OF DENTAL CARIES IN A POPULATION OF 6-YEAR-OLD CHILDREN

¹Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

³Private practice, Ternopil, Ukraine

Today, the harmful effects of geochemical and anthropogenic predictors are provocative factors for the development and activity of dental diseases. The aim of the study is to objectively study the ecological and hygienic environment, its influence on the content of micro- and macroelements in hair, oral fluid, and the condition of the hard tissues of the teeth in 6-year-old children.

Materials and methods. Toxicological and hygienic studies of drinking water of Ternopil city, macro- and micro-element composition of hair of 6-year-old children were carried out. To determine the prevalence of dental caries, 252 children aged 6 were examined, of whom a representative group of 30 children, accurately representing the composition of the studied population, was selected. Clinical and laboratory studies included the determination of the intensity of dental caries and the mineral balance of oral fluid (content of calcium, inorganic phosphorus, fluoride).

Results. The total mineralization of water was 496.0 mg/dm³, which is 2–3 times below the norm. The content of essential elements was lower than the norm almost 30 times, and the fluoride content was only 0.19 mg/dm³. The content of iron exceeded the normative indicators by 22 times. Nitrites and toxic microelements exceeded the maximum permissible values. X-ray fluorescence analysis of children's hair confirmed anthropogenic load: excess of toxic microelements of strontium, lead, insufficient content of essential elements of potassium, iron, copper, manganese, selenium, iodine, etc. We found symbiotic changes in the microelement composition of hair and oral fluid in children. Violation of the mineralizing function of saliva was revealed: low content of calcium and fluoride and predominance of phosphates in oral fluid; the Ca/P ratio was 0.09±0.01. The prevalence of dental caries in 6-year-old children was 75% with an intensity of lesion $k\pm CFE=6.57\pm 0.36$. The obtained data indicate the influence of environmental factors, of which geochemical and anthropogenic are particularly significant for the intensity of dental caries.

Key words: dental caries, children, ecotoxicants, essential elements.

© Н. О. Гевкалюк, М. Я. Пинда, О. В. Дєньга та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Вступ. Сучасні люди живуть у нових соціально-економічних умовах, несприятливі антропогенні фактори яких є реальною загрозою для здоров'я людей. Європейське регіональне бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я розробило програмний документ «Здоров'я XXI – здоров'я для всіх у XXI столітті» [1]. У ньому висвітлені основи політики досягнення здоров'я для всіх, у тому числі і стоматологічного здоров'я населення у європейському регіоні. У рамках цієї програми стратегії досягнення стоматологічного здоров'я для всіх ВООЗ працює за трьома основними напрямками: формування способу життя, який сприяє збереженню і зміцненню здоров'я; створення навколишнього середовища, що сприяє здоров'ю людини; розвиток служб профілактики, лікування та догляду.

Захворювання порожнини рота все ще посідають провідне місце за поширеністю серед хвороб людини, а стоматологічна допомога є одним з масових видів медичного обслуговування. Згідно з епідеміологічними даними ВООЗ [1], останніми роками відзначається висока поширеність карієсу зубів серед дітей, яка в деяких країнах досягає 100% [2; 3]. В Україні поширеність стоматологічної патології вже у 2–3-річних дітей наближається до 30%, у дітей молодшого віку досягає 95%, у підлітковому віці зростає до 98%, у зрілому віці абсолютно здорову порожнину рота мають одиниці [4; 5]. Найбільш істотними факторами ризику розвитку карієсу зубів у дітей є дефіцит фтору в питній воді та їжі, незбалансоване харчування, неадекватна гігієна порожнини рота, зниження природних захисних механізмів, спадкова схильність, низький соціально-економічний рівень, несприятлива екологічна обстановка [6; 7]. В Україні поширеність карієсу зубів сягає 48,0% в центральній частині держави та 97,7% – у її західних областях. Причинами таких розбіжностей є як соціально-економічні, так і екологічні фактори, з яких особливо значущим є геохімічний [8].

Нині швидкість збільшення шкідливого впливу екоотоксикантів – екологічно небезпечних факторів хімічної природи та інтенсивність їх впливу виходить за межі біологічної пристосовності екосистем до змін середовища існування та створює пряму загрозу життю і здоров'ю населення [9]. Так, показано, що захворюваність карієсом зубів у дітей «забрудненого» регіону вища, ніж у дітей «чистого», що безпосередньо пов'язано з техногенним забрудненням [10]. Низка робіт показують, що поява раннього карієсу зубів пов'язана з інкорпорацією карієсогенних мікроелементів у субтоксичних дозах [1; 11]. У деяких роботах наводяться результати карієсогенного впливу таких важких металів, як залізо, цинк, кобальт, свинець і кадмій, що прискорюють процеси гліколізу та є антагоністами кальцію в організмі людини [12]. На цьому фоні відбувається зниження загальної неспецифічної резистентності організму, зокрема структурно-функціональної резистентності твердих тканин зубів, що є провокуючим фактором для розвитку й активності перебігу карієсу зубів.

Підтримання фізіологічної рівноваги на зміні навколишнього середовища пов'язане із синтезом, перетворенням та розпадом білків, а реальну можли-

вість протікання таких процесів, їх напрям та швидкість визначають іони металів. Мікроелементний гомеостаз може порушуватися у разі недостатнього надходження есенціальних мікроелементів і надлишку в організмі токсичних, що неминуче тягнуть за собою посилення спричиненого ними екологічного навантаження [9; 13]. На сьогодні відомо, що фактори ризику карієсу зубів, як і більшості неінфекційних захворювань, пов'язані з економічними, екологічними та соціально-поведінковими детермінантами здоров'я, тому ВООЗ розробила стратегію боротьби з раннім дитячим карієсом [14]. Всебічне вивчення впливу неорганічних та органічних екоотоксикантів, які завдають токсичної дії як на довкілля, так і на здоров'я людини, і розробка заходів боротьби з їх пошкоджуючою дією є актуальною проблемою всесвітнього значення.

Мета дослідження – оцінити еколого-гігієнічну ситуацію та її вплив на вміст мікро- і макроелементів у біологічних об'єктах – волоссі та ротовій рідині, визначити поширеність та інтенсивність карієсу зубів у 6-річних дітей, що проживають в умовах фтордефіцитної геохімічної провінції.

Матеріал та методи дослідження. Під час виконання дослідження дотримано основні положення GSP (1996 р.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (2013–2014 рр.), етичного кодексу ученого України (2009), що підтверджено протоколом комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол засідання № 75 від 01.11.2023 р.).

У дослідженні взяли участь 252 дитини віком 6 років, що проживають у м. Тернопіль, з яких була відібрана репрезентативна група в кількості 30 дітей (14 хлопчиків і 16 дівчаток), яка точно представляє склад досліджуваної популяції. До початку проведення дослідження діти та їхні батьки були поінформовані щодо мети та методів дослідження, профілактичних засобів і режиму їх застосування, потенційних користі і ризику, можливого дискомфорту, пов'язаних з участю в дослідженні. За умови отримання поінформованої згоди (у письмовій формі) проводилось обстеження. Діагностичні та лікувально-профілактичні заходи були проведені на базі кафедри дитячої стоматології та стоматологічного відділу Університетської клініки Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Проведено комплекс токсико-гігієнічних досліджень, які включали вивчення складу питної води з водозабірних свердловин м. Тернопіль. Питну воду досліджували за державними стандартами України [15]. Вивчали макро- та мікроелементний склад волосся 6-річних дітей, які проживають у регіоні, рентгено-флюоресцентним методом згідно з методикою № 12-4502, атестованою відповідно до ГОСТ 8.010-90 Українським Державним комітетом стандартизації, метрології та сертифікації 21/07/2000 року та затвердженої Державною санітарно-епідеміологічною службою України (Постанова № 8 від 05/10/2000 року).

Клініко-лабораторні дослідження полягали у визначенні поширеності та інтенсивності карієсу зубів із використанням рекомендацій ВООЗ [16]. Діагностику стану, визначення нозологічної приналежності захворювань твердих тканин зубів здійснювали за відповідними загальноприйнятими клінічними критеріями та за результатами параклінічних методів обстеження. Вивчали поширеність, інтенсивність карієсу тимчасових і постійних зубів (кп, КПВ), структуру індексів інтенсивності карієсу, рівень інтенсивності карієсу (РІК), найвищу інтенсивність карієсу (НІК). Стан мінерального балансу ротової рідини, що є найбільш показовими в оцінці ступеня карієсрезистентності, оцінювали за біомаркерами [17]. Вміст загального кальцію (Са) та неорганічного фосфору (Р) досліджували уніфікованими методами дослідження за допомогою стандартних наборів реактивів ТОВ «НВФ «СІМКО»» (Україна). Концентрацію фтору в ротовій рідині визначали за рекомендаціями К.М. Косенка [18]. Дослідження проводили потенціометричним методом з використанням фторселективного електрода ЕЛІС 131F та універсального іонметра ЕВ-74. Визначення проводили на автоматичному біохімічному аналізаторі Prestige-24І (Японія).

Статистичну обробку результатів дослідження, перевірку достовірності отриманих результатів, підрахунок величин можливих похибок здійснювали за допомогою стандартного пакета статистичного розрахунку даних Microsoft Excel 2019, вірогідну статистичну відмінність визначали за t-критерієм Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

Відомо, що для формування повноцінної структури емалі зубів із зовнішніх факторів велике значення має навколишня атмосфера, природні водні об'єкти, зокрема мінеральний склад питної води [9]. Результати дослідження питної води з водозабірних свердловин м. Тернопіль показали таке. Водневий показник (рН) при нормі 6,9 становив 7,3. Загальна мінералізація води (за сухим залишком), здійснювана в основному за рахунок кальцію, була нижчою за норму (1000,0–1500,0 мг/дм³) в 2–3 рази і становила 496,0 мг/дм³. Вміст таких важливих для організму хімічних сполук, як сульфати, хлориди, був нижчим за нормативні значення майже в 20 разів. Так, вміст сульфатів становив 11,45 мг/дм³, вміст хлоридів – 21,50 мг/дм³ при нормативному їх значенні 250,0–500,0 мг/дм³.

Що стосується есенціальних хімічних елементів, то вміст міді та цинку при нормативних значеннях 1,0 мг/дм³ становив 0,02 мг/дм³. Марганець містився в невеликій кількості 0,03 мг/дм³ і був нижчим за норму в 30 разів (0,1 мг/дм³). Вміст заліза перевищував нормативні показники (0,3 мг/дм³) більш ніж в 22 рази і становив 6,67 мг/дм³. Вміст селену (0,23 мг/дм³) та кобальту (0,14 мг/дм³) вкладався в нормативні значення (0,3–1,2 мг/дм³ та 0–2,0 мг/дм³ відповідно). Життєво необхідні хімічні елементи молібден та йод були відсутніми (при умовній нормі 0–3,0 мг/дм³ та 0,4–4,0 мг/дм³ відповідно).

Відомо, що основним джерелом умовно життєво необхідного хімічного елемента фтору є питна вода. За вмістом фтору в питній воді в Україні виділяють чотири основних геохімічних регіони, серед яких західні регі-

они належать до геохімічних регіонів із низьким вмістом фтору або його відсутністю в питній воді. Вміст фтору в питній воді був у понад 6 разів нижчим за оптимальне нормативне значення (1,2–1,5 мг/дм³) і становив 0,19 мг/дм³. Разом з тим відомо, що 99% всього організменного фтору, який надходить з питною водою, знаходиться в твердих тканинах у складі апатиту – основного фосфату кальцію.

Із органічних екотоксикантів перевищували вміст нітрити, що легко окислюються до відповідних нітратів. Вміст нітритів у питній воді в 32 рази перевищував гранично допустиму концентрацію (0,064 мг/дм³ та 0,002 мг/дм³ відповідно). Вміст аміаку майже в 1,5 раза перевищував норму – (2,96 мг/дм³ та 2,0 мг/дм³ відповідно). Що стосується токсичних мікроелементів, то вміст свинцю перевищував максимально допустимі межі (5,26 мг/дм³ та 0–5,0 мг/дм³ відповідно). Вміст стронцію був підвищеним більш як на 35% стосовно максимальної межі гранично допустимої концентрації (4,07 мг/дм³ та 0–3,0 мг/дм³ відповідно). Вміст алюмінію (0,001 мг/дм³), барію (0,02 мг/дм³), олова (0,88 мг/дм³) вкладався в гранично допустимі значення (0,2–0,5 мг/дм³; 0,1 мг/дм³; 0–3,0 мг/дм³ відповідно). Токсичні мікроелементи миш'як, вісмут, сурма, барій не визначались. Загалом, характеризуючи питну воду з джерел водопостачання м. Тернопіль, необхідно відзначити низьку показників, які здатні вплинути на структуру емалі зубів та спричинити демінералізацію емалі, – це недостатня мінералізація води, знижений вміст у ній есенціальних хімічних елементів, зокрема фтору, і підвищений вміст нітритів і токсичних мікроелементів.

Відомо, що основним накопичувачем шкідливих речовин внаслідок забруднення довкілля промисловими, транспортними викидами, сільськогосподарськими отрутами є волосся людини [19; 20]. Серед діагностичних біосубстратів (кров, сеча, нігті, зубний дентин, слина, ін.) волосся має найвищу інформативність як для оцінки рівня ряду есенціальних макро- та мікроелементів в організмі, так і для оцінки впливу токсичних речовин. До додаткових переваг вивчення наявності хімічних елементів у волоссі належить простота забору матеріалу, можливість неінвазивної діагностики, що особливо важливо для дітей.

Результати рентгено-флюоресцентного аналізу волосся дітей на предмет встановлення макро- та мікроелементного складу показали таке. У волоссі виявлено недостатній вміст мікроелементів калію – 22,74±1,41 мкг/г і хлору – 54,91±1,95 мкг/г (при умовних нормах 70,0–170,0 мкг/г і 60,0–560,0 мкг/г відповідно). Саме ці елементи необхідні для підтримки водно-сольового балансу організму, підтримки осмотичного тиску та кислотно-основного стану. Хлориди калію та натрію, будучи сильними електролітами, беруть участь у генерації та проведенні електричних імпульсів у нервовій і м'язовій тканинах.

Вміст життєво важливого мікроелемента заліза, необхідного для процесів енергетичного обміну, забезпечення функцій імунної системи, становив 8,32±1,11 мкг/г (при умовній нормі 15,0–35,0 мкг/г). На відміну від показників крові, вміст заліза у волоссі відображає його реальний вміст у організмі людини на всіх

стадіях дефіциту. Що стосується вмісту міді, то він становить $5,44 \pm 0,81$ мкг/г при умовній нормі $9,0\text{--}30,0$ мкг/г. Саме мідь бере участь у процесах кровотворення, регуляції окислювально-відновних процесів. Разом із іншими мікроелементами в процесах кровотворення, а також обміні інсуліну та ліпідів, забезпеченні основних нейрохімічних процесів у центральній нервовій системі бере участь марганець. Нами виявлено дефіцит марганцю ($0,17 \pm 0,03$ мкг/г проти $0,5\text{--}2,0$ мкг/г при умовній нормі), що може впливати на процеси росту, порушуючи формування скелета та кісткової тканини, призводячи до розвитку остеопорозу, прояви якого посилюються у надмірному надходженні кальцію. Саме надмірний вміст кальцію, причому майже в 2,5 раза ($725,81 \pm 8,93$ мкг/г) порівняно із умовною нормою ($300,0$ мкг/г), нами виявлено у волосі обстежуваних дітей. Вміст есенціального мікроелемента цинку незначно перевищував мінімальне значення нормативних показників ($135,76 \pm 8,41$ мкг/г та $120,0\text{--}200,0$ мкг/г відповідно). Разом з тим відомо, що дефіцит цинку призводить до підвищеного накопичення в організмі його функціональних антагоністів – свинцю та кадмію.

Вміст життєво необхідного елемента хрому був нижчим ($0,37 \pm 0,03$ мг/дм³) за мінімальну умовну норму ($0,5\text{--}5,0$ мг/дм³). Водночас відомо про есенціальність хрому для людини, його вплив на деякі ланки метаболізму людини. Крім стимулювання метаболізму глюкози та дії інсуліну, хром позитивно впливає на ріст і розвиток плода, призводячи у разі тривалого дефіциту до затримки росту, ін. Життєво необхідний для організму мікроелемент йод, що бере участь у синтезі гормонів щитовидної залози, які контролюють інтенсивність основного обміну, водно-сольового балансу, при його умовній нормі – $0,4\text{--}4,0$ мкг/г у волосі обстежуваних дітей був відсутній. Йодна недостатність значною мірою позначається на дитячому організмі, особливо в період швидкого росту. Як відомо, недостатність йоду в організмі людини призводить до розвитку ендемічного зобу, зниження фізичної та розумової працездатності, випадіння волосся, збільшення чутливості до шкідливих впливів, ін. Посилює наслідки йододефіциту нестача життєво необхідного мікроелемента селену в організмі людини. У волосі обстежуваних дітей відзначався дефіцит селену: вміст його становив $0,23 \pm 0,02$ мкг/г при умовній нормі $0,3\text{--}1,2$ мкг/г. Водночас відомо, що селен – важливий компонент системи антиоксидантного захисту організму, який оберігає клітини від шкідливої дії вільних радикалів і важких металів (кадмій, ртуть, свинець, ін.).

Що стосується вмісту основних неорганічних еко-токсикантів – важких металів, то нами встановлено таке. Із токсичних елементів вміст свинцю перевищував максимальну гранично допустиму концентрацію ($0\text{--}5,0$ мкг/г) і становив $5,26 \pm 0,91$ мкг/г. Відомо, що свинець – кумулятивна нейротоксична отрута, джерелом якої є промислові та транспортні викиди, призводить до ураження центральної та периферичної нервової системи. Потрапивши в організм, свинець локалізується в кістках, накопичуючись протягом життя. За механізмами всмоктування, розподілу та виведення з організму людини токсичний мікроелемент стронцій подібний до

кальцію – майже весь він зосереджений у кістках. Нами виявлено надмірний вміст стронцію – $4,07 \pm 0,90$ мкг/г при максимально допустимій умовній нормі $3,0$ мкг/г. Водночас відомо, що в районах, де вода, ґрунт і рослини містять надмірну кількість стронцію, у людини може розвиватися стронцієвий рахіт. Вміст таких токсичних мікроелементів, як ртуть ($0,18 \pm 0,02$ мкг/г), кадмій ($0,13 \pm 0,01$ мкг/г), олово ($0,88 \pm 0,04$ мкг/г), вкладався у гранично допустимі умовні норми ($0\text{--}2,0$ мкг/г, $0\text{--}1,0$ мкг/г, $0\text{--}3,0$ мкг/г відповідно).

Аналізуючи отримані результати вмісту макро- і мікроелементів у волосі дітей, ми можемо констатувати, що протягом свого життя діти відчували антропогенне навантаження (надлишок токсичних елементів стронцію, свинцю), вживали недостатньо мінералізовану воду (недостатній вміст калію, заліза, міді, марганцю, селену, хрому, йоду), що в майбутньому могло вплинути на процеси мінералізації кісток і твердих тканин зубів. Результати проведеного епідеміологічного дослідження показали, що поширеність карієсу зубів у 6-річних дітей Тернополя, що є зоною гіпофторозу, становила 75%. Нами встановлено, що середні показники інтенсивності карієсу зубів були дещо вищими в хлопчиків ($k_{\text{пр}} \text{ КПВ}_{\text{н}} = 7,14 \pm 0,4$), ніж у дівчаток ($k_{\text{пр}} \text{ КПВ}_{\text{н}} = 6,0 \pm 0,32$). Середні показники інтенсивності карієсу зубів у 6-річних дітей становили $6,57 \pm 0,36$, що є високими для такої вікової групи. Привертав увагу й той факт, що у всіх обстежених дітей було виявлено каріозні порожнини в перших постійних зубах (КПВ= $1,24 \pm 0,14$). Діти з найвищою інтенсивністю карієсу (НІК) становили 36,7% і середні показники інтенсивності карієсу в них були дуже високими – $10,53 \pm 0,62$. У хлопчиків із НІК каріозні ураження в 1-х постійних молярах діагностувалися в понад 3 рази частіше, ніж у дівчаток ($2,80 \pm 0,28$ та $0,83 \pm 0,04$ відповідно).

Відомо, що мінералізацію зубів після їх прорізування та забезпечення оптимального складу при функціонуванні здійснює комплексна біологічна рідина – слина [17]. Вивчення функціональної активності слинних залоз у 6-річних дітей показало, що швидкість слиновиділення в них становить $0,66 \pm 0,05$ мл/хв., тобто вкладається в нормальний рівень саливації (коливання швидкості слиновиділення – від $0,45$ до $0,96$ мл/хв). Вивчення мінерального гомеостазу ротової рідини показало порушення співвідношення основних мінеральних компонентів, які беруть участь у мінералізації зубів. Так, вміст кальцію в ротовій рідині становив $0,39 \pm 0,06$ ммоль/л, вміст фосфору – $4,12 \pm 0,43$ ммоль/л (при нормальному їх вмісті $4,0\text{--}8,0$ мг/100 мл та $10,0\text{--}25,0$ мг/100мл відповідно). Зменшення вмісту кальцію в ротовій рідині характеризує низький ступінь мінералізації емалі та схильність зубів до карієсу.

Важливим показником стану емалі зубів є співвідношення Ca/P. Від рівня коефіцієнта Ca/P порівняно з мінімальним залежить здатність гідроксиапатитів емалі протистояти дії кислот, що виробляються карієсогенними мікроорганізмами. Гідроксиапатити зі співвідношенням Ca/P= $1,67$ – Ca/P= $2,0$ характерні для емалі зубів, яка не руйнується під дією кислот, і чим вище співвідношення Ca/P в емалі зубів, тим вища її резистентність до кислотного руйнування. Проведені

нами дослідження показали низький вміст кальцію та превалювання в ротовій рідині фосфатів у 10,6 раза. Визначення коефіцієнта Ca/P становило $0,095 \pm 0,020$ ($P < 0,001$), що в 13,7 раза менше від мінімального його значення. Відомо, що співвідношення Ca/P знижується вже у разі початкових ознак демінералізації емалі зубів. З огляду на те, що гідроксиапатит є основним твердим з'єднанням кальцію і фосфору, які знаходяться в організмі за фізіологічних умов, отримані дані свідчать про превалювання процесів демінералізації емалі зубів над процесами ремінералізації.

На розчинність емалі особливий вплив має фтор, іони якого можуть входити в кристалічну решітку гідроксиапатиту. Така емаль характеризується нижчою розчинністю, викликає значну перебудову мінеральної основи емалі зуба. Крім того, фтор впливає на мікроорганізми порожнини рота, знижуючи їх кислотоутворюючі властивості. При цьому необхідно зазначити, що фтор здатний активно впливати на метаболізм слини, стимулювати мінералізуючу здатність кальцію слини, підвищуючи її ремінералізуючі властивості, а також підвищувати функціональну активність слинних залоз у зв'язку із судинорозширюючою дією.

Вміст фтору в ротовій рідині дітей при нормальному його вмісті 1,1 мг/л був у 4,4 рази нижчим і становив $0,25 \pm 0,03$ мг/л. Водночас відомо, що зменшення концентрації мінеральних компонентів, особливо фтору, у слині призводить до зниження її ремінералізуючої здатності, погіршення буферних властивостей слини, що призводить до неможливості протидіяти шкідливому впливу кислот на тверді тканини зуба. Відомо, що фтор володіє високою спорідненістю до білка матриксу емалі та включаючись у зубну емаль зубного зачатка ще до початку його мінералізації, може сприяти формуванню центрів кристалізації апатиту. За вмістом фтору серед твердих тканин перше місце посідає цемент зуба, за ним слідує кістка, дентин і емаль зуба. А з огляду на те, що фтор локалізується в поверхневих шарах емалі, процеси демінералізації особливо часто починаються в області фізіологічних заглиблень, фісур, шийок зубів. Отже, проявом недостатності фтору в організмі людини більшість дослідників вважають карієс зубів і остеопороз.

Таким чином, безперервне збільшення промислового виробництва хімічних речовин та розширення їх асортименту, забруднення природного середовища газоподібними, рідкими і твердими речовинами та від-

ходами виробництва неминуче тягнуть за собою посилення спричиненого ними екологічного навантаження. Перевищення порогів надійності екологічних систем під дією факторів антропогенного походження, що викликає деградацію середовища проживання, може бути причиною істотних змін умов існування і функціонування біогеоценозів. Із рівнем еколого-гігієнічної безпеки регіону проживання пов'язують захворюваність на карієс зубів у дітей молодшого віку. Для формування повноцінної структури емалі зубів із зовнішніх факторів велике значення має мінеральний склад питної води, зокрема вміст кальцію та фтору, зниження оптимального рівня яких призводить до розвитку карієсу зубів у дітей. Стійкість зубів до карієсу залежить від складу і властивостей ротової рідини, а також поверхневих шарів емалі зуба. У разі зниженої стійкості зубів до карієсу спостерігається зменшення вмісту мінеральних компонентів у ротовій рідині, що супроводжується підвищенням розчинності та проникності емалі зубів.

Висновки. Аналіз проведених токсико-гігієнічних досліджень питної води, які можуть вплинути на демінералізацію та розвиток карієсу зубів у дітей, показав, що головним і безперечним фактором є недостатня мінералізація води (в основному за рахунок вмісту кальцію), знижений вміст в ній життєво необхідних хімічних елементів, зокрема фтору, і підвищений вміст нітритів та токсичних мікроелементів. На основі результатів рентгено-флюоресцентного аналізу волосся дітей можемо констатувати, що протягом свого життя діти відчували антропогенне навантаження (надлишок токсичних мікроелементів стронцію, свинцю, ін.), вживали не досить мінералізовану воду (недостатній вміст життєво необхідних макро- та мікроелементів калію, заліза, міді, марганцю, селену, йоду, ін.). Вивчення мінералізуючої функції слини виявило порушення співвідношення основних мінеральних компонентів, що побічно свідчать про значущість біоелементного статусу кальцію, фтору та фосфору в мінералізації емалі зубів. На підставі проведених нами досліджень встановлено симбатність змін мікроелементного складу волосся та ротової рідини, що призводить до демінералізації емалі зубів у 6-річних дітей, які проживають в умовах фтордефіцитної геохімічної провінції. Перспективою подальших досліджень вважаємо вивчення можливості впливу на організм дітей детоксикантів, адаптогенів із метою зменшення впливу антропогенних предикторів карієсу зубів.

ЛІТЕРАТУРА

1. WHO Oral health / World Health Organization, 2023. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.
2. Corrêa-Faria P, Paixão-Gonçalves S, Paiva SM, Pordeus IA. Incidence of dental caries in primary dentition and risk factors: a longitudinal study. *Braz Oral Res.* 2016; 30(1): S1806-83242016000100254. doi: 10.1590/1807-3107BOR-2016.vol30.0059.
3. Teshome A, Muche A, Girma B. Prevalence of Dental Caries and Associated Factors in East Africa, 2000–2020: Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2021; 9: 645091. doi: 10.3389/fpubh.2021.645091.
4. Hasiuk PA, Gevkaliuk NO, Pynda MY, Vorobets AB, Dzetsiukh TI, Pudiak VY, Smiianov YV. Epidemiological indicators of dental morbidity of children as an indicator of adverse environmental influence. *Wiad lek.* 2021; 74(5): 1069–1073. PMID: 34090266. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34090266/>.
5. Kaskova LF, Sadowski MO. Age features of deciduous teeth caries parameters in 3-6 years old aged children. *Wiad Lek.* 2022; 75(2): 357–361. PMID: 35307658. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35307658/>.

6. Denha OV, Pynda MY, Kovalchuk VV. Prevalence and intensity of caries in children living in conditions of fluoride deficiency in drinking water. *Herald of problems of biology and medicine*. 2014; 2(3): 328330. (In Ukrainian). Available from: <https://vpbm.com.ua/en/vpbm-2014-02-3/6361>.
7. Khomenko LO, Ostapko OI, Bidenko NV, Holubieva IM. The influence of the environment on the dental health of children of Ukraine. *Medical science of Ukraine*. 2017; 12(12): 518. (In Ukrainian). Available from: <https://msu-journal.com/index.php/journal/article/view/108>.
8. Popovych ZB, Rozhko MM. Influence of environmental factors on children's dental health. *Actual dentistry*. 2021; 4: 20–23. doi: <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2021-4-20> (in Ukrainian).
9. Dwivedi M, Jindal D, Jose S, Hasan S, Nayak P. Elements in trace amount with a significant role in human physiology: a tumor pathophysiological and diagnostic aspects. *J Drug Target*. 2024; 32(3): 270–286. doi: 10.1080/1061186X.2024.2309572. Epub 2024 Feb 1. PMID: 38251986.
10. Ostapko OI. Mathematical-statistical analysis of the influence of environmental factors on the state of hard tissues of permanent teeth in children in regions of Ukraine with different environmental conditions. *Herald of problems of biology and medicine*. 2015; 118(1(2)): 348353. (In Ukrainian). Available from: <https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/14>.
11. Lam PPY, Chua H, Ekambaram M, Lo ECM, Yiu CKY. Risk predictors of early childhood caries increment—a systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Dent Pract*. 2022; 22(3): 101732. doi: 10.1016/j.jebdp.2022.101732.
12. Jindal M, Sogi S, Shahi P, Ramesh A, Nautiyal MP, Jindal T. Salivary Nitric Oxide Levels before and after Treating Caries in Children: A Comparative Study. *Int J Clin Pediatr Dent*. 2023; 16(Suppl 2): 133–137. doi: 10.5005/jp-journals-10005-2659.
13. Shaik I, Dasari B, Shaik A, Doos M, Kolli H, Rana D, Tiwari RVC. Functional Role of Inorganic Trace Elements on Enamel and Dentin Formation: A Review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2021; 13(Suppl 2): S952–S956. doi: 10.4103/jpbs.jpbs_392_21.
14. Ending childhood dental caries: WHO implementation manual. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000056>.
15. Lototska OV, Kondratiuk VA, Panychev VO. Hygienic problems of water supply in the Ternopil region. *Environment and health*. 2018; 1: 36–40. (In Ukrainian). Available from: http://www.dovkil-zdorov.kiev.ua/publ/dovkil.nsf/all/article_e?openDocument&styp=E832312CB2E010D9C225826B00293562.
16. World Health Organization. Oral health surveys: basic methods, 5th ed.; World Health Organization: Geneva, Switzerland; 2013. 125 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548649>.
17. Kaskova LF, Mandziuk TB, Dronyk II. Acid resistance of enamel in children 7–12 years old with caries of temporary and permanent teeth and with intact teeth. *Clinical anatomy and operative surgery*. 2022; 21 (2): 21–6. doi: 10.24061/1727-0847.21.2.2022.18. (In Ukrainian).
18. Melnyk VS, Horzov LF, Duhanchyk YI. Structural analysis of dental morbidity among school-age children in Uzhhorod. *Intermedical journal*. 2017; II (10): 52–56. (In Ukrainian). Available from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/16664>.
19. Schröder H, Kippler M, Nermell B, et al. Major Limitations in Using Element Concentrations in Hair as Biomarkers of Exposure to Toxic and Essential Trace Elements in Children. *Environ Health Perspect*. 2017; 125(6): 067021. doi: 10.1289/EHP1239.
20. Kusanagi E, Takamura H, Hoshi N, Chen SJ, Adachi M. Levels of Toxic and Essential Elements and Associated Factors in the Hair of Japanese Young Children. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(2): 1186. doi: 10.3390/ijerph20021186.

Надійшла до редакції 26.04.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування gevkaluyuk@tdmu.edu.ua

UDC 616.831-002:612.34:579.61

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-8>

S. V. Popov¹ <https://orcid.org/0000-0002-1789-1474>
 M. A. Turner² <https://orcid.org/0000-0002-5299-8656>
 A. O. Profatylo¹ <https://orcid.org/0000-0002-8032-7323>
 O. I. Smiian¹ <https://orcid.org/0000-0001-8225-0975>

FEATURES OF THE INTESTINAL MICROBIOME AND THE LEVEL OF LOCAL INFLAMMATORY RESPONSE IN NEWBORNS WITH NEONATAL ENCEPHALOPATHY

¹ Sumy State University, Sumy, Ukraine² University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

UDC 616.831-002:612.34:579.61

S. V. Popov¹, M. A. Turner², A. O. Profatylo¹, O. I. Smiian¹

FEATURES OF THE INTESTINAL MICROBIOME AND THE LEVEL OF LOCAL INFLAMMATORY RESPONSE IN NEWBORNS WITH NEONATAL ENCEPHALOPATHY

¹ Sumy State University, Sumy, Ukraine² University of Liverpool, Liverpool, United Kingdom

Introduction. Hypoxic lesions caused by neonatal encephalopathy (NE) can contribute to disruption of the microbiome formation due to both hypoxia itself and inflammatory reactions. One of the markers for determining the local inflammatory response is fecal calprotectin (FC). It correlates with the level of inflammation and may influence the microbiome composition.

Goal. To study the features of microbiome formation and level of local inflammatory response of newborns with NE by determining the composition of intestinal microbiome and level of FC.

Materials and methods. The study was conducted at 2, 3 and 5 weeks and included 32 controls and 87 newborns with NE. A culture and enzyme immunoassay methods were used to examine the composition of the intestinal microbiome and FC levels. Statistical analyses were performed using SPSS version 28.0.

Results. Newborns with NE had a decrease of levels of Bifidobacterium ($p < 0.001$) and Lactobacilli ($p < 0.001$) at 2 weeks, lower results were noted in severe form of NE. Values of E.coli, Opportunistic pathogens had tendency to increase with higher levels in severe form of NE. FC levels at 2 weeks were increased in children with NE.

Conclusion. Disturbances in the microbiome composition in neonates with NE consisted of a decrease in Bifidobacterium at 2 and 3 weeks, Lactobacilli at 2 weeks and an increase in Opportunistic pathogens at 2 and 3 weeks. In newborns with NE, the level of FC was higher than in controls – for moderate form at 3 and 5 weeks and severe form at 2 and 3 weeks. In newborns with NE received a probiotic, Bifidobacterium values recovered earlier and FC levels were lower.

Key words: neonatal encephalopathy, intestinal microbiome, fecal calprotectin.

УДК 616.831-002:612.34:579.61

С. В. Попов¹, М. А. Тьорнер², А. О. Профатило¹, О. І. Сміян¹

ОСОБЛИВОСТІ КИШКОВОГО МІКРОБІОМУ ТА РІВНЯ ЛОКАЛЬНОЇ ЗАПАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ НЕОНАТАЛЬНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

¹ Сумський державний університет, Суми, Україна² Ліверпульський університет, Ліверпуль, Велика Британія

У дослідженні вивчалися особливості становлення мікробіому та рівня запальної відповіді кишечника новонароджених із неонатальною енцефалопатією (НЕ) шляхом визначення складу кишкового мікробіому та рівня фекального кальпротектину (ФК) на 2-му, 3-му та 5-му тижнях. У дітей з НЕ відбувалося зниження рівнів біфідобактерій на 2-му і 3-му тижні та лактобактерій на 2-му тижні; підвищувалася кількість умовно-патогенних мікроорганізмів на 2-му і 3-му тижнях. У дітей із НЕ рівень ФК відзначався вищими значеннями, ніж у контрольній групі – у дітей із середньою формою на 3-му та 5-му тижнях та з тяжкою на 2-му та 3-му тижнях. У малюків із НЕ, які отримували пробіотик, показники біфідобактерій відновлювалися раніше, а рівні ФК були нижчими.

Ключові слова: неонатальна енцефалопатія, кишковий мікробіом, фекальний кальпротектин.

Introduction. Neonatal encephalopathy (NE) is one of the leading causes of neonatal mortality and disability [1]. The incidence of NE ranges from 1 to 8 per 1000 live births in developing countries and reaches 26 per 1000 live births in underdeveloped countries [2]. The most important pathophysiological role in NE is inflammation

in combination with hypoxia-ischemia. Damage processes caused by inflammation can continue for months due to its duration and the presence of epigenetic changes [1]. Hypoxia can lead to damage not only to the brain, but also to other organs and systems, one of which is the intestine. Also, hypoxic lesions can contribute to disruption of the formation of the microbiome due to both hypoxia itself and concomitant inflammatory processes [3]. Interrelation between the gut and the brain can be expressed in the current paradigm of the brain-gut axis. This is a set of various neurohumoral factors that are interconnected and

© S. V. Popov, M. A. Turner, A. O. Profatylo et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



have an impact on intestinal functions and the composition of the microbiota, influencing on intestinal permeability due to the activation of intestinal neurotransmitters and the immune response of the mucous membrane [4].

There are a number of studies of the development and establishment of healthy newborns microbiota, but there is not enough research on the intestinal microbiome of newborns with NE. Being a stressful condition, hypoxia-ischemia leads to significant changes in hormone and glucose levels, which is an additional risk factor for increasing the richness and diversity of the intestinal microbiota [5]. It is important to add that neonates suffering from hypoxia-ischemia were at increased risk of contamination due to close contact with hospital staff, exposure to more medications and long-term hospital treatment [6, 7].

Fecal calprotectin (FC) correlates with the severity of intestinal inflammation as it reflects the movement of neutrophils into the small intestine [8]. FC is an important protein in the acute phase of inflammation – it has an antibacterial effect, is secreted by epithelial cells, and induces apoptosis and chemotaxis [9, 10]. Researchers had examined FC as a non-invasive marker of intestinal inflammation in conditions such as inflammatory bowel disease, organic lesions and allergic disorders [11]. We understand that FC is determined to diagnose inflammatory reactions in infectious and organic diseases [12] in the neonatal period, so we decided to note the effect of NE on the level of intestinal inflammatory reaction of newborns after hypoxia-ischemia.

Problem statement. Currently, there is insufficient data on the study of children with neonatal encephalopathy, so we decided to identify the presence of a connection between hypoxia and the possible occurrence of changes in the composition of the microbiome and the intestinal inflammatory response.

The aim of our study was to investigate the peculiarities of the formation of the intestinal microbiome and the local inflammatory response of newborns with NE and the possibilities of drug influence on them. We imply that the studied parameters of FC and the intestinal microbiome may be altered in children with NE, and that the use of a probiotic may have an impact on the composition of the intestinal microbiome and the level of FC.

Materials and methods. The main group included 87 children with NE and the control group (C) included 32 healthy newborns. The children were born full term, with a gestational age in the range of 37–41 weeks. The presence and severity of NE was determined according to the modified Sarnat scale [13]. Depending on the degree of NE and prescribed medications, children were divided into 2 groups and 4 subgroups. The first (1) group (N=66) was divided into subgroups: 1a – children with moderate NE (N=40) and 1b – children with moderate NE, in addition received a probiotic (N=26). The second (2) group (N=21) was divided into subgroups: 2a – children with severe NE (N=14) and 2b – children with severe NE received a probiotic (N=7). To assess the effect of the prescribed probiotic in children with NE, subgroups were additionally identified A (N=60) – children who did not receive a probiotic and subgroup B (N=27) – newborns who received a probiotic in addition. To study the composition of the intestinal microbiome, stool samples were assembled three times at the age of 2, 3, and 5 weeks old, respectively, and the culture method was used [14]. The same times were used to define fecal calprotectin

levels (FC) [8]. Bacterial counts expressed as log₁₀ CFU/g (colony-forming units/grams) of feces. The stool samples were examined using an enzyme-linked immunosorbent assay by semi-automatic enzyme immunoassay analyzer Thermo Scientific Multiskan FC to determine the level of FC in mg/l. Stool samples were assembled at home in a container with an airtight lid with a date and time stamp. Statistical analyses were performed using SPSS version 28.0 (IBM, NY, US). Normality of the continuous values was tested by Shapiro–Wilk method. The continuous variables were presented as mean values ± standard deviation (M±SD). The P-value was set as <0.05. The reliability of differences was determined by the Student's test with Bonferroni correction and Fisher's Z-test. The project was approved by the Commission on Bioethics Meeting of the Educational and Scientific Medical Institute of Sumy State University (Protocol № 1/12, December 12, 2023).

Results. The number of boys and girls was the same in all groups. Gestation age and birthweight were not significantly different. Apgar scores at 1 minute were lower in children with moderate NE than in healthy ones (p=0.001), but the minimum values were recorded in newborns with severe NE compared to controls (p=0.001) and patients with moderate NE (p=0.001). Apgar scores at 5 minutes were lower in the severe group compared to the controls (p=0.001) and children with moderate NE (p=0.001); in newborns of group 1, the values were low compared to healthy ones, but no difference was noted (p>0.05). Breastfeeding was more often observed in healthy children compared to neonates with severe NE (p=0.02). Also, breastfeeding was observed more often in children of group 1 than in group 2 (p=0.048). Mixed feeding was more often observed in newborns with moderate NE than in healthy (p=0.03). Formula feeding was observed more often in children of group 2 than of group 1 (p=0.007). The frequency of C-section ranged from 14.28 to 16.66% and showed no differences. The mother's age was in the range of 18–39 years and the father's age was in the range of 21–52 years, but there was no difference. Mother's pathology of the cardiovascular and endocrine systems was found more often in children with severe form compared to control group. The above disorders and previous infectious diseases more often were observed in group 1 compared to controls (Table 1).

When studying the level of Bifidobacterium at the age of 2 weeks, significant lower rates were noted in all subgroups compared to the controls. In children of subgroup 2a, the indicators (4.21±1.37) were lower (p<0.001) than in newborns of 1a (6.24±1.32). At the same time, there was no significant difference in the subgroups of children with moderate and severe forms of NE who received probiotics. Also, no differences were found in subgroups A and B (Table 2).

At 3 weeks, the level of Bifidobacterium had a positive dynamic in subgroups 1a (p=0.025) and A (p=0.015) compared to 2 weeks. At the same time, lower rates were noted in children 1a (p=0.001), 1b (p<0.001), 2a (p<0.001), 2b (p=0.013), A (p<0.001), B (p<0.001) in relation to the healthy group. In children of subgroup 2a (5.15±1.14) the values were lower (p=0.002) than in 1a (7.02±1.42). In the groups of moderate and severe forms who received probiotics, no differences were found (p>0.05). Also, no significant difference was found in subgroups A and B, but there was a tendency to higher values of the level of Bifidobacterium in subgroup B.

Table 1

The general indexes of the newborns

Indexes	Controls	Group 1	Group 2	p value <0.05
Boys, absolute value/%	19/59.37	37/56.06	11/52.38	–
Gestation age, weeks, mean ±SD	38.6±1.3	39.17±0.15	38.76 ±0.25	–
Birthweight, grams, mean ± SD	3218±467	3488.33 ±64.01	3291.95 ±109.45	–
Apgar 1, mean ±SD	8.0±0.5	7.15±0.13	3.38±0.49	c:1 0.001 c:2 0.001 1:2 0.001
Apgar 5, mean ±SD	8.9±0.4	8.42±0.1	5.04±0.48	c:2 0.001 1:2 0.001
Feeding by breast milk, absolute value/%	20/62.5	36/54.55	7/33.33	c:2 0.02 1:2 0.048
Mixed feeding, absolute value/%	4/12.5	20/30.3	5/23.81	c:1 0.03
Feeding by formula, absolute value/%	8/25	10/15.15	9/19.05	1:2 0.007
Caesarean section, absolute value/%	5/15.62	11/16.66	3/14.28	–
Endocrine pathology, absolute value/%	0	11/16.67	7/33.33	c:1 0.009 c:2 0.0007 1:2 0.006
Cardiovascular pathology, absolute value/%	0	8/12.12	8/38.1	c:1 0.04 c:2 0.0002 1:2 0.02
Transferred infectious pathology, absolute value/%	1/3.13	17/25.76	1/4.76	c:1 0.004 1:2 0.027

Note: c:1 – p between controls and group 1; c:2 – p between controls and group 2; 1:2 – p between groups 1 and 2.

Table 2

Dynamics of Bifidobacterium

Group	2nd week	3rd week	5th week	p value <0.05
C	8.91±1.47	8.44±1.58	8.09±1.49	–
p between groups <0.05	1a <0.001; 1b <0.001; 2a <0.001; 2b <0.001; A <0.001; B <0.001	1a 0.001; 1b <0.001; 2a <0.001; 2b 0.013; A <0.001; B <0.001	2a <0.001; A 0.008	
1a	6.24±1.32	7.02±1.42	7.23±1.31	2:3 0.025 2:5 0.005
p between groups <0.05	C<0.001; 1b>0.05; 2a <0.001	C 0.001; 2a 0.002	–	
1b	6±1.41	5.94±1.34	7.87±1.13	2:5 <0.001 3:5 <0.001
p between groups <0.05	C <0.001; 2a 0.012	C <0.001	–	
2a	4.21±1.37	5.15±1.14	6.09±1.3	2:5 0.003
p between groups <0.05	C <0.001; 1a <0.001; 1b 0.012; A 0.01	C 0.001; 1a 0.002; A 0.039	C <0.001; 1b 0.025	
2b	4.43±1.27	6.17±1.33	7.33±1.51	2:5 0.005
p between groups <0.05	C <0.001	C 0.013	–	
A	5.77±1.59	6.58±1.58	6.96±1.4	2:3 0.015 2:5 <0.001
p between groups <0.05	C <0.001; 2a 0.01	C <0.001; 2a 0.039	C 0.008	
B	5.59±1.53	6±1.31	7.71±1.23	2:5 <0.001 3:5 <0.001
p between groups <0.05	C <0.001	C<0.001	–	

Note: c:1 – p between controls and group 1; c:2 – p between controls and group 2; 1:2 – p between groups 1 and 2.

At the age of 5 weeks, positive dynamics in the level of Bifidobacterium was observed in comparison to 2 weeks in the main group, excluding controls. Also, at 5

weeks, an increase in indicators were detected relative to 3 weeks in children 1b (p<0.001) and B (p<0.001). Reduced levels were noted in subgroups 2a (p<0.001) and

A (p=0.008) in relation to the control group. The number of Bifidobacterium in subgroups 1a and 2a did not differ. No changes were found in moderate to severe forms received the probiotic (p >0.05). Also, no differences were noted in subgroups A and B, but there was a tendency to higher values in subgroup B.

When studying the level of Lactobacillus at the age of 2 weeks, lower rates were found in subgroups 1a (p<0.001), 2a (p<0.001), 2b (p<0.001), A (p<0.001) and B (p<0.001) in relation to the controls. In newborns of subgroup 2a, the indicators were lower than in 1a (p=0.003). Children in 2b had lower levels of Lactobacillus than children in 1b (p=0.009) despite both subgroups were receiving probiotics. No differences were found between subgroups A and B (Table 3).

At 3 weeks compared to 2 weeks, the level of Lactobacillus increased, but significantly only in children of subgroups 2a (p=0.036) and 2b (p=0.027). Reduced indicators were noted in 2a (p=0.002) and A (p=0.004) in comparison to the controls. No differences were found in subgroups 1a and 2a (p>0.05). No changes were found in the moderate and severe subgroups that received probiotic (p>0.05). There were no significant differences in subgroups A and B.

At the age of 5 weeks, there was positive dynamics in the level of Lactobacillus in comparison with 2 weeks of controls (p=0.046), 2a (p<0.001), 2b (p<0.001) and A (p=0.021). Also, at 5 weeks, an increase in indicators was detected relative to 3 weeks in subgroup 2a (p=0.035). A trend towards an increase of Lactobacillus in the subgroups was noted, but no significant changes were found.

The level of total number of E.coli tended to increase with more intensive growth in neonates with NE were not received a probiotic, but no significant difference was found in relation to all subgroups, which is explained by the small number of determinations in the studied samples (p>0.05) (Table 4).

E.coli with weak enzymatic ability at the age of 2 weeks higher values were noted in subgroup 2a compared to healthy ones (p=0.049). No significant differences were found in the remaining subgroups. At 3 weeks, higher values were found in subgroups 1a (p=0.012), 2a (p=0.01), 2b (p=0.022), A (p=0.004), B (p=0.048) compared to the controls. No differences were found in subgroups 1a and 2a. No changes were found in the moderate to severe grade received probiotic (p >0.05). Also, no significant differences were noted in subgroups A and B. At 5 weeks, no significant differences were found in the subgroups (Table 5).

Levels of Opportunistic pathogens at the age of 2 weeks were higher in children 1a (p=0.002), 2a (p=0.041) and A (p<0.001) compared to the healthy group. At week 3, the indicators were elevated in children 1a (p<0.001), 2a (p=0.006) and A (p<0.001) compared to the controls. At the age of 2 and 3 weeks, no significant changes were noted in the remaining subgroups. At the age of 5 weeks, the rates of Opportunistic pathogens were lower compared to 2 weeks in children 1a (p<0.001), 1b (p=0.004), A (p<0.001) and B (p=0.014). Also, at 5 weeks, negative dynamics was revealed in relation to 3 weeks in 1a (p<0.001), 1b (p=0.047), A (p<0.001). Increased values were noted in children of 2a compared to 1a subgroup (p=0.02). There was no difference in moderate and severe grades in children who received probiotics (p=0.287). There were also no differences noted in subgroups A and B (Table 6).

Table 3

Dynamics of Lactobacilli

Group	2nd week	3rd week	5th week	p value <0.05
C	7.69±1.15	7.13±1.45	6.75±1.87	
p between groups <0.05	1a <0.001; 2a <0.001; 2b <0.001; A <0.001; B <0.001	2a 0.002; A 0.004	–	–
1a	5.96±1.49	6.17±1.36	6.2±1.17	
p between groups <0.05	C <0.001; 2a 0.003	–	–	–
1b	6.45±1.28	6.18±1.24	6±1.25	
p between groups <0.05	2a <0.001; 2b 0.009	–	–	–
2a	4.21±1.37	5.38±1.19	6.64±0.67	
p between groups <0.05	C <0.001; 1a 0.003; 1b <0.001; B 0.017	C 0.002	–	2:3 0.036 2:5 <0.001 3:5 0.035
2b	4.14±0.9	6±1.26	7.33±1.21	
p between groups <0.05	C <0.001; 1b 0.009	–	–	2:3 0.027 2:5 <0.001
A	5.55±1.64	5.98±1.37	6.3±1.09	
p between groups <0.05	C <0.001	C 0.004	–	2:5 0.021
B	5.85±1.56	6.13±1.22	6.38±1.36	
p between groups <0.05	C <0.001; 0.017	–	–	–

Note: c:1 – p between controls and group 1; c:2 – p between controls and group 2; 1:2 – p between groups 1 and 2.

The values of fecal calprotectin at 2 weeks were higher in subgroups 2a (p<0.001) and A (p=0.008) compared to the controls. No differences were found in subgroups 1a and

2a (p=0.155), although FC values in newborns with severe NE were high (474.14±151.89). In children who received probiotics, the FC value had not a significant difference

Table 4

Dynamics of total number of E.coli

Group	2nd week	3rd week	5th week
C	6.31±1.49	6.78±1.31	6.31±1.49
1a	7.03±1.7	6.95±1.43	7.09±1.28
1b	6.2±1.26	6.67±1.3	7.1±1.37
2a	7.25±1.42	8.17±1.47	7.75±1.49
2b	6.17±1.47	7.2±1.48	7.25±1.26
A	7.09±1.64	7.41±1.54	7.26±1.34
B	6.19±1.29	6.82±1.33	7.14±1.29

Note: p between groups and weeks <0.05 not detected.

Table 5

Dynamics of E.coli with weak enzymatic ability

Group	2nd week	3d week	5th week
C	4.33±0.58	3.5±0.71	3.33±0.58
p between groups <0.05	2a 0.049	1a 0.012; 2a 0.01; 2b 0.022; A 0.004; B 0.048	–
1a	6.2±1.3	6.75±0.96	5.5±0.71
p between groups <0.05	–	C 0.012	–
1b	5.67±1.15	5.5±0.71	–
p between groups <0.05	–	–	–
2a	7.25±1.26	7±1	6.67±1.53
p between groups <0.05	C 0.049	C 0.01	–
2b	6.8±0.84	7±0	5.75±1.26
p between groups <0.05	–	C 0.022	–
A	6.67±1.32	6.86±0.9	6.2±1.3
p between groups <0.05	–	C 0.004	–
B	6.38±1.06	6.25±0.96	5.6±1.14
p between groups <0.05	–	C 0.048	–

Note: p between weeks <0.05 not detected.

Table 6

Dynamics of opportunistic pathogens

Group	2nd week	3rd week	5th week	p value <0.05
C	4.72±1.28	4.41±1.04	4.28±1.17	–
p between groups <0.05	1a 0.002; 2a 0.041; A <0.001	1a <0.001; 2a 0.006; A <0.001	–	
1a	6.05±1.43	6.03±1.21	3.9±1.25	2:5 <0.001 3:5 <0.001
p between groups <0.05	C 0.002	C <0.001	2a 0.02	
1b	5.8±1.52	5.29±1.27	3.89±0.78	2:5 0.004 3:5 0.047
p between groups <0.05	–	–	–	
2a	6.15±1.34	6.13±1.25	5.83±0.98	–
p between groups <0.05	C 0.041	C 0.006	1a 0.02	
2b	5.71±1.11	5.67±0.82	5.5±1.05	–
p between groups <0.05	–	–	–	
A	6.08±1.41	6.05±1.22	4.35±1.44	2:5 <0.001 3:5 <0.001
p between groups <0.05	C <0.001	C <0.001	–	
B	6.08±1.41	6.05±1.22	4.35±1.44	2:5 0.014
p between groups <0.05	–	–	–	

Note: c:1 – p between controls and group 1; c:2 – p between controls and group 2; 1:2 – p between groups 1 and 2.

compared with similar values in the control group, which could be due to the intake of the probiotic. Similarly, FC indicators had not a significant difference in subgroups B and controls. At the same time, no differences in FC values were found in subgroups A and B (Table 7).

At the age of 3 weeks, negative dynamics of FC values occurred in all subgroups, but significant changes were noted in healthy (p=0.003), 1a (p=0.039) and A (p=0.014). Higher FC levels were observed in children 1a (p=0.004), 2a (p<0.001), A (p<0.001) and B (p=0.004) compared to the controls. No differences were found in subgroups 1a and 2a (p=0.257). FC showed lower levels in children who received probiotics, but no significant difference was found.

At 5 weeks, there was a further decrease in the level of FC in the control group, but only significantly in relation to 2 weeks. In children of the remaining subgroups, negative dynamics of FC values were also observed, which was significant both in 2 and 3 weeks relative to all studied groups. Higher FC levels were observed in subgroups 1a (p=0.03) and A (p=0.011) compared to the controls. There were no differences between moderate and severe subgroups. At the same time, the average FC values in newborns who received probiotics were lower than in the subgroups that were not, but no significant difference was noted. There were also no differences in subgroups A and B.

Discussion. Our studies confirm in newborns with neonatal encephalopathy the positive dynamics of the levels of Bifidobacterium and Lactobacillus and the negative of fecal calprotectin, which other researchers indicated [5, 8, 15]. At the same time, according to our data, in children with NE the level of Bifidobacterium was lower compared to the controls. In children of subgroup 2a, the levels were lower than in controls and the 1a subgroup throughout the entire study, but for the latter it was significant only at

weeks 2 and 3. At the age of 5 weeks, positive dynamics of Bifidobacterium was observed in comparison to 2 weeks in the main group, excluding healthy. In children with severe NE, values remained low at 5 weeks. This may be due to a number of factors, including formula feeding [5, 6, 16], C-section [16, 17] and the presence of possible inflammatory changes in the intestine after hypoxia [6]. Although the results of other authors indicate that there is no effect of feeding and delivery on the levels of Bifidobacterium after hypoxia-ischemia [15].

Indicators of Lactobacillus in children with NE were lower in relation to controls, but significant only at 2 and 3 weeks. Lower values were observed in newborns with severe NE. At 2 weeks children in 2a had lower levels than in the 1a subgroup. Also, children in 2b had lower levels of Lactobacillus than children in 1b despite both subgroups receiving a probiotic. At the age of 5 weeks, there was a positive dynamics of indicators in relation to 2 weeks in controls, 2a, 2b and A subgroups, however, low values of Lactobacillus persisted in children with severe NE. Researchers suggest that formula feeding [5], C-section [16] and environmental factors [16] may influence the reduction of Lactobacillus levels in children with NE.

E.coli with weak enzymatic ability at the age of 2 weeks, higher rates were noted in subgroup 2a compared to healthy ones. At 3 weeks, increased values were detected in subgroups 1a, 2a, 2b, A, and B relative to the controls. At 5 weeks, there was a trend toward lower E. coli values in neonates with NE, although higher levels remained in children with severe grades. Factors influencing the increase in E.coli levels are formula feeding [5], delivery [16, 18] and environment [16].

The level of Opportunistic pathogens was higher in children receiving a probiotic compared to controls at 2 and

Table 7

Dynamics of fecal calprotectin

Group	2nd week	3rd week	5th week	p value <0.05
C	280.59 ±123.68	195.31± 115.52	153.53±34.64	
p between groups <0.05	2a<0.001; A 0.008	1a 0.004; 2a <0.001; 2b 0.017; A <0.001; B 0.004	1a 0.03; A 0.011	2:3 0.003 2:5 <0.001 3:5 0.291
1a	361.85±137.4	299.86±115.1	206.94±82.9	2:3 0.039 2:5 <0.001 3:5 0.02
p between groups <0.05	–	C 0.004	C 0.03	
1b	354.7±117.68	298.94±100.96	156.13±62.27	2:5 <0.001 3:5 <0.001
p between groups <0.05	–	–	–	
2a	474.14±151.89	394.31±131.67	213.27±62.09	2:5 <0.001 3:5 0.003
p between groups <0.05	C <0.001	C <0.001	–	
2b	415.57±136.69	373.5±121.27	179.83±53.26	2:5 0.005 3:5 0.025
p between groups <0.05	–	C 0.017	–	
A	388.05±147.57	322.18±124.7	208.46±77.82	2:3 0.014 2:5 <0.001 3:5 <0.001
p between groups <0.05	C 0.008	C <0.001	C 0.011	
B	370.48±123.17	318.39±108.98	162.9±59.53	2:5 <0.001 3:5 <0.001
p between groups <0.05	–	C 0.004	–	

Note: c:1 – p between controls and group 1; c:2 – p between controls and group 2; 1:2 – p between groups 1 and 2.

3 weeks. At 5 weeks of age, there was a downward trend in Opportunistic pathogens. Increased values of Opportunistic pathogens in children with severe NE persisted at 5 weeks. This may be due to a number of factors, including formula feeding [5] and the presence of a possible inflammatory response in the intestine [15, 18].

FC values were higher in children with NE compared to the controls throughout the study. Higher FC levels were observed in children with severe NE. At 5 weeks there was a further decrease in FC values in all groups compared to 2 weeks, but elevated values persisted with a severe form of NE. Some authors believe that aspects that could influence the increase in FC levels include gestational age [14], C-section [14], male gender [8], postnatal age [8, 14] and breastfeeding [8].

Children with NE had lower levels of Bifidobacterium and Lactobacillus than controls, and some scientists confirm the data obtained [14, 15, 17]. Higher values of E.coli and Opportunistic pathogens have been recorded in newborns with NE, as also suggested by some studies [5,15,18]. After hypoxia-ischemia, the richness and diversity of intestinal flora increased [19]. The findings are explained by the unstable composition and function of the neonatal gut microbiome, followed by its improvement with age

[16]. In our study, children with NE FC levels were higher at 2 weeks, with a gradual decrease in the subsequent postnatal week, which is also reflected in the works of some scientists [8, 14]. An increase in the FC value may reflect the intrauterine environment, intestinal immaturity and ischemic damage to the intestinal mucosa in children who suffered from NE [14]. Also, a decrease in FC with the subsequent postnatal week may be associated with changes in the microbial composition of stool and normalization of the gut [14].

Conclusions. 1. Disturbances in the microbiome composition in children with neonatal encephalopathy were noted throughout the study period and consisted of a decrease in Bifidobacterium levels at 2 and 3 weeks, and Lactobacillus at 2 weeks and an increase in Opportunistic pathogens at 2 and 3 weeks.

2. In newborns with neonatal encephalopathy, the level of fecal calprotectin was characterized by higher values, which were higher than in controls – for children with a moderate form at 3 and 5 weeks and with a severe form at 2 and 3 weeks.

3. In newborns with neonatal encephalopathy received a probiotic, Bifidobacterium values recovered earlier and fecal calprotectin levels were lower.

BIBLIOGRAPHY

- Zareen Z, Strickland T, Eneaney VM et al. Cytokine dysregulation persists in childhood post Neonatal Encephalopathy. *BMC Neurol.* 2020;20(1):115. doi: 10.1186/s12883-020-01656-w.
- Douglas-Escobar M, Weiss MD. Hypoxic-Ischemic Encephalopathy A review for the Clinician. *JAMA Pediatr.* 2015;169:397–403. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3269.
- Matarra DI, Pouliakis A, Xanthos T et al. Microbial Translocation and Perinatal Asphyxia/Hypoxia: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(1):214. doi: 10.3390/diagnostics12010214.
- Faraj J, Takanti V, Tavakoli HR. The Gut-Brain Axis: Literature Overview and Psychiatric Applications. *Fed Pract.* 2021;38(8):356–362. doi: 10.12788/fp.0159.
- Zhang X, Liu L, Bai W, Han Y, Hou X. Evolution of Intestinal Microbiota of Asphyxiated Neonates Within 1 Week and Its Relationship with Neural Development at 6 Months. *Front Pediatr.* 2021;9:690339. doi: 10.3389/fped.2021.690339.
- Kigbu A, Orimadegun AE, Tongo OO, et al. Intestinal bacterial intestinal bacterial colonization in the first 2 weeks of life of Nigerian neonates using standard culture methods. *Front Pediatrics.* 2016; 4:139. doi:10.3389/fped.2016.00139
- Popov SV, Smiian OI, Profatylo A.O. The present conception of neonatal microbiome formation. *EUMJ.* 2021;9(1):18–28. doi.org/10.21272/eumj.
- Park JS, Cho JY, Chung C et al. Dynamic Changes of Fecal Calprotectin and Related Clinical Factors in Neonates. *Front Pediatr.* 2020;8:326. doi: 10.3389/fped.2020.00326.
- Lopez RN, Leach ST, Lemberg DA, Duvoisin G, Geary RB, Day AS. Fecal biomarkers in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017;32(3):577–582. doi: 10.1111/jgh.13611.
- Walsham NE, Sherwood RA. Fecal calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Gastroenterol.* 2016;9:21-9. doi: 10.2147/CEG.S51902.
- Gallo A, Covino M, Baroni S et al. Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin in Discriminating Organic-Inflammatory Gastrointestinal Diseases and Functional Gastrointestinal Disorders in Older Patients. *J Pers Med.* 2024;14(3):227. doi: 10.3390/jpm14030227.
- Farghaly MAA, Ali MAM, Ramey S, et al. Characteristics of fecal calprotectin as an early marker for suspected necrotizing enterocolitis in newborns exclusively fed maternal breast milk: a case-control study. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2023;37(1):43–47. doi: 10.1080/08998280.2023.2277580.
- Morales MM, Montaldo P, Ivain P et al. Association of Total Sarnat Score with brain injury and neurodevelopmental outcomes after neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(6):669–672. doi: 10.1136/archdischild-2020-321164.
- Rougé C, Butel M-J, Piloquet H et al. Fecal Calprotectin Excretion in Preterm Infants during the Neonatal Period. *PLoS One.* 2021 5(6): e11083. doi: 10.1371/journal.pone.0011083
- Gala AAD, Kumar H, Sedani S et al. Alterations in the Stool Microbiome in Newborns Undergoing Mild Therapeutic Hypothermia after Hypoxic-Ischemic Encephalopathy. *Dev Neurosci.* 2022;44(4-5):373–383. doi: 10.1159/000522523.
- Xiong J, Hu H, Xu C, et al. Development of gut microbiota along with its metabolites of preschool children. *BMC Pediatr.* 2022;22(1):25. doi: 10.1186/s12887-021-03099-9.
- Reyman M, van Houten MA, van Baarle D et al. Impact of delivery mode-associated gut microbiota dynamics on health in the first year of life. *Nat Commun.* 2019;10(1):4997. doi: 10.1038/s41467-019-13014-7.
- Seki D, Mayer M, Hausmann B et al. Aberrant gut-microbiota-immune-brain axis development in premature neonates with brain damage. *Cell Host Microbe.* 2021;29(10):1558–1572.e6. doi: 10.1016/j.chom.2021.08.004.
- Sun Y, Li L, Song J, Mao W, Xiao K, Jiang C. Intrauterine Hypoxia Changed the Colonization of the Gut Microbiota in Newborn Rats. *Front Pediatr.* 2021;9:675022. doi: 10.3389/fped.2021.675022.

Надійшла до редакції 15.07.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування: nastyar514@gmail.com

М. Б. Запорожченко <https://orcid.org/0000-0002-8289-1673>

Г. Ф. Степанов <https://orcid.org/0000-0002-8242-8689>

А. В. Булгар <https://orcid.org/0000-0002-6714-8101>

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ГЕМОСТАЗУ І МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З АДЕНОМІОЗОМ У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.145-007.415-06:616.98:578.834COVID-19]-07

М. Б. Запорожченко, Г. Ф. Степанов, А. В. Булгар

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ГЕМОСТАЗУ І МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ З АДЕНОМІОЗОМ У ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Метою дослідження було визначення та порівняння рівнів показників системи згортання крові та маркерів запальних процесів у жінок, хворих на аденоміоз (Аз), у постковідному періоді після перенесеного COVID-19. Обстежено 180 жінок репродуктивного віку: 60 практично здорових жінок (група А), серед яких 30 жінок, що перехворіли на COVID-19 (група А2); 120 жінок, обтяжених аденоміозом, що перехворіли на COVID-19, з них: 60 – Аз І–ІІ ступенів тяжкості (група В) та 60 – Аз ІІІ–ІV ступенів тяжкості (група С).

Отримані дані свідчили про наявність гіперкоагуляції у жінок, що перенесли захворювання COVID-19 та більш виражені ознаки гіперкоагуляції визначались у жінок, обтяжених Аз у постковідному періоді. Ідентична динаміка спостерігалась з визначенням маркерів запалення між групами, що підтверджує запальний процес у тканині матки.

Ключові слова: аденоміоз, постковідний період, гемостаз, маркери запалення.

UDC 618.145-007.415-06:616.98:578.834COVID-19]-07

М. В. Zaporozhchenko, G. F. Stepanov, A. V. Bulhar

CHARACTERISTICS OF HEMOSTASIS INDICATORS AND INFLAMMATION MARKERS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE WITH ADENOMYOSIS IN POST-COVID PERIOD

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. In adenomyosis, microcirculatory disorders have been proven to characterize a chronic immunoinflammatory process in the endometrium and myometrium. These processes are especially severe in the setting of a viral load, thus the issue of the course of adenomyosis after COVID-19 has become relevant. The pathogenicity of the COVID-19 virus is due to its tropism to the epithelium of endothelial cells, which is realized in endothelial damage: the latter loses antithrombotic properties, vascular wall permeability increases, and blood procoagulant properties and the synthesis of proinflammatory cytokines raise. Against the background of the inflammatory process in the endothelium, the blood coagulation cascade is initiated.

The aim of the study was to investigate and compare the levels of blood coagulation system parameters and markers of inflammatory processes in women with adenomyosis in the post-COVID period during 3, 6, and 12 months after COVID-19.

Materials and methods. The study included 180 women of reproductive age, including 60 apparently healthy women (group A), including 30 women with COVID-19 (group A2), 120 women with adenomyosis who had COVID-19, including 60 with adenomyosis of I–II severity level (group B), and 60 with adenomyosis of III–IV severity level (group C). Blood coagulation parameters (platelets, PT, APTT, INR, fibrinogen, D-dimer) and inflammatory markers (CRP, ferritin, procalcitonin) were determined.

Results and discussion. The data obtained indicated the presence of hypercoagulability in women with COVID-19 (group A2), and more pronounced signs of hypercoagulation were determined in women with adenomyosis (groups B and C). Identical dynamics was observed in the determination of inflammatory markers between groups A2, B and C, which confirms the inflammatory process in tissues, including uterine tissue, which is also confirmed by clinical symptoms of adenomyosis in the post-COVID period.

Key words: adenomyosis, post-COVID period, hemostasis, inflammatory markers.

Вступ. Захворювання аденоміоз (Аз) не втрачає своєї актуальності впродовж багатьох десятиліть. За даними літератури аденоміоз посідає третє місце за поширеністю серед гінекологічної патології у жінок репродуктивного віку [1]. Це унікальний естроген-залежний хронічний запальний процес, до основних теорій виникнення якого відносять: імплантаційну, генетичну, гормональну, імунологічну, дизонтогене-

тичну, метапластичну та інші. Всі ці теорії об'єднує хронічне запалення органів репродуктивної системи, неоангіогенез, наявність імунної дисфункції, порушення метаболізму прогестерону, естрогенів, простагландинів тощо [1–3]. Аденоміоз є причиною тазового болю у практично 80% спостережень. Клінічно супроводжується інтенсивним тазовим болем під час і поза менструацією, диспареунією, безпліддям, аномальними матковими кровотечами (АМК). Тазовий біль, тяжка дисменорея, хронічний стрес пов'язані з активністю та продукцією прозапальних цитокінів. До причин тазового болю відносять розростання нервів і судин, зміни нейрорегуляції, запальне ремоделювання міоме-

© М. Б. Запорожченко, Г. Ф. Степанов, А. В. Булгар, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



трія, порушення кровообігу у судинах, склерозування судин [4; 5]. За даними науковців, розвиток больового синдрому у разі Аз пов'язаний зі збільшенням нервових волокон і макрофагів у периваскулярній зоні і ділянках ремоделювання міометрія. Виникнення больового синдрому у разі Аз залежить від інвазії ектопічного ендометрія безпосередньо у стінку матки та активністю макрофагів. Не виключено, що високий рівень вмісту макрофагів у периваскулярних ділянках може підтверджувати участь макрофагів у стимуляції процесів ангиогенезу і росту нервових волокон [6]. У разі Аз має місце зсув проангіогенних компонентів. Набряк, гіпоксія тканин міометрія є складниками патогенетичного кола виникнення Аз. У разі аденоміозу доведено порушення мікроциркуляції, що характеризує хронічний імунзапальний процес в ендометрії та міометрії [7; 8]. Особливо тяжко перебігають ці процеси на тлі вірусного навантаження.

Коронавірусне захворювання – це клініко-лабораторний прояв інфікування організму новим штамом коронавірусу SARS-COV-2. Патогенність вірусу COVID-19 зумовлена його тропністю до епітелію клітин ендотелію судин, що призводить до ендотеліальної дисфункції. Механізми виникнення тромбозу та гіперкоагуляції у разі ендотеліальної дисфункції (ЕД) у хворих на COVID-19 полягає у тому, що пошкоджений ендотелій втрачає антитромбогенні властивості, підвищується проникність судинної стінки, зростає адгезія лейкоцитів, посилюються прокоагулянтні властивості крові і синтез прозапальних цитокинів. На тлі запального процесу в ендотелії відбувається ініціація каскаду згортання крові [9–12]. У всіх випадках коагулопатій має місце високий рівень фібриногену та продуктів розпаду фібрину, подовження протромбінового часу (ПЧ) та активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ). Активація тромбоцитів відіграє важливу роль у тромбоутворенні внаслідок пошкодження судинної стінки, стимуляції синтезу колагену, тромбіну [13].

Тромби, які утворилися в процесі інфікування коронавірусом, продукти їх лізису, мають складні наслідки. Оскільки останні провокують процес запалення і як наслідок некрозу, мікротромби з вірусними частинками залишаються у тканинах. У разі лізису тромбів ці вірусні частинки з антигенами сприяють новій хвилі процесу запалення в тканинах і органах організму. Відбувається порушення гемостазу. У хворих на COVID-19 лабораторно підвищується рівень запальних білків (рівень С-реактивного білка (СРБ), феритину, D-димера, лактатдегідрогенази (ЛДГ)). Маркером пошкодження судинної стінки є підвищений рівень фібриногена та спонтанна агрегація тромбоцитів. У разі COVID-19 відбувається тромбоутворення у судинах малого діаметру життєво важливих органів [11; 12].

Особливо гостро це питання стоїть для пацієнтів «груп ризику». До «груп ризику» належать жінки репродуктивного віку з наявними генітальними та екстрагенітальними захворюваннями. Особливо тяжкі наслідки має захворювання у людей з хронічною патологією, в тому числі пухлинних процесів. Жінки, обтяжені аденоміозом, є залежними від тривалого застосування медикаментозних препаратів, у тому числі

безпосередньо гормонотерапії, що разом становить поліпрагмазію у більшості випадків та може провокувати загострення екстрагенітальної патології, пригнічення ланок імунітету, порушення у системі згортання крові. Вище наведене особливо актуальне в умовах вірусного навантаження. Останнє ускладнює клінічний перебіг аденоміозу і набуло надзвичайної актуальності в період пандемії COVID-19 [14].

У наукових роботах українських учених доведено, що часті кровотечі у разі пухлинних захворювань матки призводять до порушення системи гемостазу. Ріст пухлини супроводжується підвищеним споживанням альбуміну і відносним збільшенням фракції глобулінів і фібриногену. Ці процеси сприяють підвищенню в'язкості крові та утворенню агрегатів у судинному руслі. Пухлинні клітини можуть опосередковано активувати систему згортання крові через мононуклеази – фагоцити, що стимулює продукцію прокоагулянтних субстанцій і тканинових факторів. Відбувається дифузія в плазму крові факторів згортання крові [2; 3].

Складною є клінічна ситуація, за якої одним із симптомів захворювання на аденоміоз є менорагія, а також гормонотерапія і гіперкоагуляція після перенесеного коронавірусного захворювання. У жінок, хворих на Аз, виникають АМК унаслідок коагулопатій та ендометріальних змін функціонального ендометрію [15]. Деякі медикаменти виснажують, активують ланки гемостазу, інші знижують антитромботичний потенціал ендотелію і крові. Така форма набутої тромбофілії часто виникає у разі застосування гормонотерапії (замісної, контрацептивної тощо). Поясненням вказаним процесам є вплив естрогенів на процес згортання крові. Під впливом естрогенів зростає вміст I, VI, VII, VIII, IX, X факторів згортання крові, підвищується агрегація і адгезія тромбоцитів, знижується фібринолітична активність крові [16].

Мета – дослідження та порівняння показників гемостазу і маркерів запалення у жінок репродуктивного віку, хворих на аденоміоз, у різні терміни постковідного періоду.

Матеріали і методи. Під наглядом перебувало 180 жінок репродуктивного віку:

- група контролю А – 60 практично здорових жінок, серед яких 30 практично здорових жінок, які не хворіли на COVID-19 (група А1), та 30 практично здорових жінок, які перенесли захворювання COVID-19 (група А2);
- основну групу становили 120 жінок, хворих на Аз, які перенесли різні форми COVID-19, серед яких:
 - 60 жінок групи В – хворі на Аз I–II ступенів тяжкості;
 - 60 жінок групи С – хворі на Аз III–IV ступенів тяжкості.

Визначались показники згортання крові (тромбоцити, ПЧ, АЧТЧ, МНВ (міжнародне нормалізоване відношення), фібриноген, D-димер) та маркери запалення (СРБ, феритин, прокальцитонін).

Процес коагуляції складається із трьох груп взаємопов'язаних реакцій. А саме внутрішня і зовнішня системи згортання крові, процес перетворення фібриногену на фібрин. Показники гемостазу можна визначити за результатами коагулограми. Показники

коагулограми дозволяють виявити порушення плазмово-коагуляційного ланцюга гемостазу. Внутрішній шлях згортання крові оцінювали за показником АЧТЧ, що є найбільш цінним скринінговим тестом, який найбільш чутливий до дефіциту всіх факторів згортання крові, окрім фактора VII. Подовження АЧТЧ відбувається у разі 30–40% зниження рівнів факторів згортання крові. Показник підвищується у разі ДВЗ-синдрому (II–III фаза) і знижується в I фазу ДВЗ-синдрому, гіперкоагуляції і ризику виникнення тромбозів і тромбоемболії. Зовнішній шлях згортання крові характеризує показник ПЧ, яким визначається декілька факторів згортання крові: II (протромбін), VII (проконвертин), X (Стюарта), V (проакцелерин).

Фібриноген є гострофазовим білком процесу запалення. Рівень фібриногену, який синтезується у печінці, має багато функцій: характеризує процес перетворення фібриногену у фібрин, бере участь у агрегації тромбоцитів, в'язкості крові, впливає на взаємовідношення між формовими елементами крові із судинною стінкою тощо. Підвищення концентрації фібриногену в плазмі крові провокує прискорення ШОЕ.

D-димер є маркером тромбоутворення, фібринолізу, кінцевим продуктом деградації нерозчинного фібрину, який становить основу тромбу під дією плазміну, та активатором системи згортання крові, інтенсивності патологічних процесів, що перебігають з фібринолізом. Концентрація D-димера прямо пропорційна активності фібринолізу і кількості фібрину, який лізується.

C-реактивний білок є маркером поразок тканин внаслідок процесів запалення, некрозу, травми. CRP є неглікозольованим білком. Синтез CRP відбувається в гепатоцитах під впливом цитокінів. Основна функція CRP полягає в активації імунних реакцій, зв'язуванні різноманітних мікроорганізмів і продуктів розпаду патологічно змінених тканин.

Феритин – маркер запасів та основний білок, що депонує залізо в організмі, та є комплексом гідроксиду заліза з білком апоферитином. Феритин належить до білків гострої фази запальних процесів. Підвищені рівні феритину спостерігаються у разі хронічних запальних процесів, гострих і хронічних запальних процесів печінки, онкопроцесів тощо.

Прокальцитонін (PCT) – це поліпептид, маркер генералізації системної запальної реакції, бактеріальної інфекції, сепсису. В нормі PCT утворюється із пре-прокальцитоніна в С – клітинах щитоподібної залози під впливом кальцій-залежних факторів. У разі наявності інфекційних процесів в організмі відбувається масове утворення ендотоксинів, що супроводжується збільшенням рівнів прозапальних цитокінів IL-6, TNF- α , та збільшення синтезу PCT не лише у щитоподібній залозі, але і в лейкоцитах, моноцитах, нейроендокринних клітинах легень, кишечника, печінки.

Дослідження схвалене Етичним комітетом Одеського національного медичного університету від 05.05.2022 р. (протокол №3). Отримано письмову інформаційну згоду пацієнток, залучених до дослідження.

Усі вищеперелічені показники були визначені у жінок досліджуваних груп. Отримані результати оброблені за допомогою методик математичної статистики і пакета програм MS Excel XP, Statistica 6.0 із застосуванням параметричного критерію Стюдента. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати та обговорення. Вивчення анамнестичних даних та скарг у пацієнток, обтяжених аденоміозом після перенесеного захворювання COVID-19, показали такі результати: 40% пацієнток відзначали посилення тазового болю, серед яких сильний біль був присутній у 33,3%, а 69% опитуваних жінок відзначили посилення менструальної кровотечі, серед яких у 58% була діагностована постгеморагічна анемія. Також відзначали появу постійного болю в м'язах (40%), у суглобах (43,3%), головний біль (36%), диспаренунію (60%) тощо.

Лабораторно підтверджено порушення системи згортання крові у обстежуваних пацієнток, а саме наявність гіперкоагуляції. Доведено достовірну різницю кількості тромбоцитів у групах A2; B; C – (398,0 \pm 18,1; 438,0 \pm 19,2; 440 \pm 19,3 г/л), у групах B і C рівень тромбоцитів достовірно вищий порівняно з групою A2; ПЧ (зовнішня система згортання) вище верхньої межі референтних значень у крові жінок груп A2, B, C – (32,0 \pm 1,7 с; 38,1 \pm 1,5 с; 38,4 \pm 1,6 с), у груп B і C показники вищі ніж у групі A2; АЧТВ (внутрішня система згортання) вище верхньої межі референтних значень у жінок групи B, C (37,1 \pm 2,2 с; 37,3 \pm 2,3 с); показники МНВ мали ідентичну динаміку між групами A2, B і C, концентрація фібриногену вище верхньої межі референтних значень у крові жінок груп A2, B, C – (4,3 \pm 0,23 г/л; 5,4 \pm 0,16 г/л; 5,8 \pm 0,23 г/л), аналогічно у групах B і C показники фібриногену були вищими ніж у групі контролю A2; D-димер вище верхньої межі референтних значень у крові жінок груп A2, B, C – (250,2 \pm 12,5 нг/мл; 355,9 \pm 17,4 нг/мл; 356,5 \pm 16,4 нг/мл) стосовно групи A1, достовірно вищі показники у групах B і C (таблиця 1).

Розуміння патогенетичного механізму виникнення та клінічного перебігу аденоміозу пояснює необхідність застосування в лабораторній діагностиці контролю за рівнем прозапальних білків (запальних біомаркерів), а саме D-димера, CRP, феритину, прокальцитоніну. Лабораторні показники маркерів запальних процесів довели достовірну різницю рівня D-димера за групами (таблиця 1), позитивного визначення CRP (+) у жінок, хворих на аденоміоз (у 100%), достовірного зниження рівня феритину у крові жінок груп B (8,0 \pm 0,5 нг/мл) і C (7,0 \pm 0,5 нг/мл) на тлі вторинної постгеморагічної анемії стосовно груп A2(11,0 \pm 0,3 нг/мл), достовірного зростання рівня прокальцитоніна до 1,7 \pm 0,09 нг/мл (група C), до 1,1 \pm 0,06 нг/мл у групі B проти 0,8 \pm 0,04 нг/мл (група A2) ($p < 0,05$) (таблиця 2).

Результати проведених досліджень підтверджують наявність процесів гіперкоагуляції у пацієнток, що перенесли COVID-19 (жінки групи A2, B, C) – $p < 0,05$ стосовно групи контролю A1. Є достовірна різниця між показниками у групах B і C (хворих на A2 різного ступеня тяжкості – $p < 0,05$) стосовно групи контролю A2.

Жінки з A2 (групи B і C) перебували під нашим наглядом протягом 12 місяців після перенесеного захворювання COVID-19, яким виконувався контроль показників системи гемостазу та маркерів запалення через 3, 6 та 12 місяців.

Отримані такі результати. Показники рівнів тромбоцитів мали незначний зріст протягом терміну спостереження в обох групах, та в групі C показники через 6 та 12 місяців значно підвищувались (472,0 \pm 20,0 та 472,0 \pm 22,0 г/л) порівняно з групою B (380,0 \pm 17,4 та 389,0 \pm 17,8 г/л); зростали рівні ПЧ, МНВ та АЧТЧ в обох групах з ідентичною динамі-

кою. Через 6 та 12 місяців спостерігався значний ріст рівню фібриногену та D-димера в обох групах, та в групі С (фібриноген 7,3±0,36 та 7,8±0,39 г/л, D-димер 508±25,4 та 569±28,5 нг/мл) характеризувався більш вираженим зростанням показників протягом терміну спостереження порівняно з групою В (фібриноген 5,3±0,26 та 6,1±0,3 г/л, D-димер 258±12,9 та 269±13,5 нг/мл) (таблиця 3).

Вищезгадані дослідження вказують на посилення гіперкоагуляції через 12 місяців після перенесеного захворювання COVID-19 у жінок, обтяжених Аз та корелюють за ступенем тяжкості Аз.

Схожа динаміка показників спостерігалась і у контролі маркерів запальних процесів. Значний зріст D-димера та прокальцитоніну в обох групах через 6 та 12 місяців (0,41±0,02 та 0,45±0,02 нг/мл у групі В; 0,39±0,02 та 0,47±0,02 нг/мл у групі С), зниження показників феритину в обох групах, зниження рівню СРБ у групі В через 12 місяців (1+) та високі показники СРБ у групі С (2+) протягом терміну спостереження (таблиця 4).

Усі ці дані вказують на довготривалий запальний процес у тканинах, у тому числі і в тканині матки, що підтверджується клінічними симптомами перебігу аденоміозу в постковідному періоді.

Таблиця 1

Показники системи згортання крові у обстежуваних жінок, n=180

Показники/ референтні значення	Групи			
	A1, n=30	A2, n=30	B, n=60	C, n=60
Тромбоцити 150–390 г/л	297,0±16,4	398,0±18,1*	438,0±19,2*	440±19,3*
ПЧ 25,5–30 с	25,7±1,1	32,0±1,7*	38,1±1,5*^	38,4±1,6*^
ПШ 90–105%	98,0±2,1	119,0±1,2*	134,6±1,2*^	135,7±1,3*^
МНВ 0,85–1,2 ум. од.	0,85±0,03	0,98±0,02*	1,7±0,04*^	1,75±0,06*^
АЧТЧ 27,6–37,2 с	27,8±1,5	29,8±2,2	37,1±2,2*^	37,3±2,3*^
Фібриноген 2–4 г/л	3,3±0,21	4,3±0,23*	5,4±0,16*^	5,8±0,23*^
D-димер <0,5 нг/мл – >250 нг/мл	200,5±10,9	250,2±12,5*	355,9±17,4*^	356,5±16,4*^

Примітка: 1. * – p<0,05 стосовно групи контролю А1.
2. ^ – p<0,05 стосовно групи контролю А2.

Таблиця 2

Лабораторні показники маркерів запальних процесів у обстежуваних жінок, n=180

Показники/ Референтні значення	Групи, n=180			
	A1, n=30	A2, n=30	B, n=60	C, n=60
D-димер <0,5 нг/мл ->250 нг/мл	200,5±11	250,2±12,5*	355,9±17,4*^	355,9±16,4*^
СРБ	+/-	-	+	+
Феритин, 13±0,65 нг/мл	13±0,6	11±0,3*	8±0,5*^	7±0,5*^
Прокальцитонін, 0,0–0,5 нг/мл	0,4±0,02	0,8±0,04*	1,1±0,06*^	1,7±0,09*^

Примітка: 1. * – p<0,05 стосовно групи контролю А1.
2. ^ – p<0,05 стосовно групи контролю А2.

Таблиця 3

Показники згортальної системи крові у обстежених жінок репродуктивного віку, хворих на аденоміоз I–II (група В) та III–VI (група С) ступенів тяжкості, після перенесеного захворювання COVID-19 впродовж терміну спостереження, n=120

Показники	В, n=60			С, n=60		
	Термін обстеження (місяці)					
	III	VI	XII, n=25	III	VI	XII, n=20
Тромбоцити	378,0±18,9	380,0±17,4	389,0±17,8	470,0±22,5	472,0±20,0	472,0±22,0
ПЧ	32,0±1,6*	35,7±1,8*	37,7±1,9*	38,9±1,9*	39,7±1,9*	40,7±2,0*
ПШ	119,0±5,9*	121,0±6,1*	129,0±6,5*	144,7±6,7*	151,0±7,6*	154±7,7*
МНВ	0,98±0,05*	1,1±0,06*	1,2±0,06*	1,75±0,09*	1,8±0,09*	1,9±0,1*
АЧТЧ	32,8±1,6*	37,8±1,9*	39,8±2,0*	49,5±2,5*	57,8±2,3*	59,8±3,0*
Фібрино-ген	4,8±0,24*	5,3±0,26*	6,1±0,3*	6,9±0,34*	7,3±0,36*	7,8±0,39*
D-димер	250,2±12,5*	258±12,9*	269±13,5*	495,9±24,8*	508±25,4*	569±28,5*

Примітка: * – p < 0,05 стосовно групи В.

Лабораторні показники маркерів запальних процесів у крові обстежуваних жінок репродуктивного віку, хворих на аденоміоз I–II (група В) та III–IV ступенів тяжкості (група С), після перенесеного захворювання COVID–19 залежно від терміну спостереження, n=120

Показники	В, n=60			С, n=60		
	Термін обстеження (місяці)					
	III	VI	XII	III	VI	XII, n=25
Д-димер	250,2±12,5*	270,4±13,5*	297,3±14,9*	495,9±24,8*	476,3±23,8	501,2±25,1*
Феритин	10,2±0,51*	8,2±0,41*	8,1±0,4*	8±0,4*	7,9±0,4	5,1±0,25*
Прокальци-тонін	0,13±0,007*	0,41±0,02*	0,45±0,02*	0,21±0,01*	0,39±0,02	0,47±0,02*
СРБ	2+	1+	1+	2+	2+	2+

Примітка: * – p < 0,05 стосовно групи В.

Висновки.

1. Визначення показників згортальної системи крові і маркерів запальних процесів у жінок, обтяжених аденоміозом у постковідному періоді, має практичне значення щодо розуміння наслідків коронавірусної хвороби, довготривалості процесу та створення персоналізованого алгоритму ведення.

2. Результати проведених досліджень підтверджують наявність процесів гіперкоагуляції крові у пацієнток, обтяжених аденоміозом, що перенесли COVID-19, та потребують своєчасної профілактики можливих ускладнень.

3. Отримані результати підтверджують довготривалість порушень гемостазу (гіперкоагуляції) та запальних маркерів (підвищення СРБ, прокальцитоніну) особливо у жінок, обтяжених аденоміозом, що також потребує диспансерного нагляду та профілактики тромбоутворення.

4. На фоні порушень процесів згортання крові, а саме гіперкоагуляції, яким сприяють гормонотерапія, коронавірусна інфекція, запальний процес, утворюються мікротромби. Процес мікротромбозу, своєю чергою, порушує процеси мікроциркуляції, сприяє виникненню хронічного синдрому ДВЗ та хронічного запалення тканин матки, порушень скоротливої властивості міометрія.

ЛІТЕРАТУРА

- Bakun OV, Tkachuk AI. Influence of genital endometriosis and concomitant diseases on infertility under the data of the retrospective analysis of casehistories. *Bukovinian Medical Herald*. 2019; 4(92): 9–15. doi: 10.24061/2413-0737.XXIV.4.92.2019.83 (in Ukrainian).
- Medvediev MV, Pokrovenko DA. A modern view of the etiology, pathogenesis and diagnostic possibilities of external genital endometriosis (literature review). *Medical perspectives*. 2019; 1(24): 21–30. doi: 10.26641/2307-0404.2019.1.162173 (in Ukrainian).
- Honcharenko GY. The role of estrogen and progesterone receptors in women with adenomyosis in post menopause. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2019; 1(23): 148–152. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(1)-26 (in Ukrainian).
- Tatarchuk TF, Zakharenko NF, Reheda SI et al. Algorithms for prescribing menopausal hormone therapy in different periods of menopause. *Reproductive Endocrinology*. 2022; 4(66): 68–70. doi: 10.18370/2309-4117.2022.66.68-70 (in Ukrainian).
- Yan Y, Zhang X, Zhong D, et al. Adenomyosis-Associated Ischemic Stroke: Pathophysiology, Detection and Management. *Brain Sci*. 2022; 12(10): 1410. doi: 10.3390/brainsci12101410.
- Habiba M, Guo SW, Benagiano G. Adenomyosis and Abnormal Uterine Bleeding: Review of the Evidence. *Biomolecules*. 2024 May 23; 14(6): 616. doi: 10.3390/biom14060616.
- Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis*. 2020 Nov; 100: 327–332. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.016.
- Ma H, Hong M, Duan J, et al. Altered cytokine gene expression in peripheral blood monocytes across the menstrual cycle in primary dysmenorrhea: a case-control study. *PLoS One*. 2013; 8(2): e55200. doi: 10.1371/journal.pone.0055200.
- Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020 May; 18(5): 1094–1099. doi: 10.1111/jth.14817.
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021 Apr; 27(4): 626–631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y. Epub 2021 Mar 10. Erratum in: *Nat Med*. 2021 Jun; 27(6): 1116. doi: 10.1038/s41591-021-01361-2.
- Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2020 May–Jun; 23(3): 177–180. doi: 10.1177/1093526620925569.
- Ramos da Silva S, Ju E, Meng W, et al. Broad Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Cell Tropism and Immunopathology in Lung Tissues from Fatal Coronavirus Disease 2019. *J Infect Dis*. 2021 Jun 4; 223(11): 1842–1854. doi: 10.1093/infdis/jiab195.
- Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, et al. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb Res*. 2020 Dec; 196: 143–151. doi: 10.1016/j.thromres.2020.08.039.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. PMID: 33555768.
- Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, et al. Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *Int J Mol Sci*. 2020 Jul 21; 21(14): 5168. doi: 10.3390/ijms21145168.
- Plummer AM, Matos YL, Lin HC, et al. Gut-brain pathogenesis of post-acute COVID-19 neurocognitive symptoms. *Front Neurosci*. 2023 Sep 28; 17: 1232480. doi: 10.3389/fnins.2023.1232480.

Надійшла до редакції 17.07.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування bulgarnastya25@gmail.com

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.24-002:612.397:613.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-10>*Н. П. Масік* <https://orcid.org/0000-0002-6552-2470>*О. І. Масік* <https://orcid.org/0000-0002-3798-8898>*В. В. Килимчук**О. І. Мазур* <https://orcid.org/0000-0002-4344-2736>*Н. С. Недорезанюк* <https://orcid.org/0000-0002-7783-3831>*Е. М. Знаміровська***МІСЦЕ ПАРАОКСОНАЗИ В ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНІЙ СИСТЕМІ
У РАЗІ КОМОРБІДНОСТІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО
ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)**

Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна

УДК 616.24-002:612.397:613.2

Н. П. Масік, О. І. Масік, В. В. Килимчук, О. І. Мазур, Н. С. Недорезанюк, Е. М. Знаміровська**МІСЦЕ ПАРАОКСОНАЗИ В ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНІЙ СИСТЕМІ У РАЗІ КОМОРБІДНОСТІ
ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ (огляд літератури)***Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, Вінниця, Україна*

На підставі проведеного аналізу літератури встановлено, що в основі патологічних змін у разі ХОЗЛ лежать хронічний системний запальний процес низької інтенсивності та окислювальний стрес (ОС). Посилене утворення та вивільнення активних форм кисню (АФК) призводить до прогресуючого посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та окиснювальної модифікації білків і ліпопротеїдів. Одним із ферментів антиоксидантної системи (АОС) є параоксоназа (PON), яка пов'язана з мітохондріями, як основним джерелом АФК. PON людини включає три кальцій-залежні естерази: PON1, PON2 і PON3, які по-різному проявляють протизапальні, антиоксидантні, антиатерогенні та детоксикаційні властивості. PON1 можна розглядати як діагностичний маркер оксидантно-антиоксидативного дисбалансу у разі ХОЗЛ, асоційованого із серцево-судинними захворюваннями.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), коморбідність із серцево-судинними захворюваннями, запалення, окислювальний стрес, антиоксидантна система, параоксоназа.

UDC 616.24-002:612.397:613.2

N. P. Masik, O. I. Masik, V. V. Kylymchuk, O. I. Mazur, N. S. Nedorezaniuk, E. M. Znamirovska**THE STATE OF PARAOXONASE IN THE OXIDANT-ANTIOXIDANT SYSTEM IN COMORBIDITY
OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (REVIEW ARTICLE)***National Pyrogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine*

The aim is to study the nature of changes in the oxidant-antioxidant system and the role of paraoxonase in COPD in comorbidity with cardiovascular diseases.

Materials and methods. Scientific literature was searched in the informative databases of Scopus, Web of Science, Medline, The Cochrane Library, Pubmed, ResearchGate, Google Scholar, and other Internet resources.

Results. Pathological changes in COPD are based on such universal mechanisms as chronic systemic inflammatory processes of low intensity (low-grade inflammation) and oxidative stress. Numerous studies confirm the interdependence between inflammation and oxidative stress. Increased formation and release of reactive oxygen species (ROS) in the damaged area leads to progressive strengthening of the processes of lipid peroxidation (LPO) and oxidative modification of proteins, their glycosylation, and an increase in the modified atherogenic fraction of lipoproteins. In the future, there will be an increase in hypoxic and ischemic changes in organs and tissues.

The activity of oxidative stress processes is regulated by the antioxidant system (AOS), one of the factors of which is the enzyme paraoxonase (PON), associated with mitochondria and mitochondrial-associated membranes, as the main source of free radicals. The human PON family includes three calcium-dependent esterases: PON1, PON2, and PON3, which have different functions and are located in different locations. PON1 and PON3 are found in high-density lipoprotein (HDL), whereas PON2 is an intracellular enzyme. All PONs exhibit anti-inflammatory, antioxidant, anti-atherogenic, and detoxifying properties, and play a protective role in diseases associated with inflammation and oxidative stress, preventing atherosclerosis and cardiovascular diseases.

Conclusion. PON1 can be considered as a diagnostic marker of oxidant-antioxidant imbalance in COPD, associated with a predisposition to the development of cardiovascular diseases.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), comorbidity with cardiovascular diseases, inflammation, oxidative stress, antioxidant system, paraoxonase.

© Н. П. Масік, О. І. Масік, В. В. Килимчук та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Вступ. У редакції Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD, 2022) було запропоновано нове визначення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) як гетерогенного стану легень, що характеризується хронічними респіраторними симптомами унаслідок патологічних змін дихальних шляхів [1] із подальшим ремоделюванням у бронхах і бронхіолах [2; 3], яке спричиняє персистуючу, часто прогресуючу обструкцію повітряного потоку [1; 3]. Це призводить не лише до хронічної легеневої обструкції, фіброзу легеневої тканини та емфіземи [1; 4], а й множинних позалегенових проявів [1; 3; 5], серед яких найбільш поширені: серцево-судинні захворювання, дисфункція скелетних м'язів, метаболічний синдром, остеопороз, депресія, рак легень [1; 3; 6].

Коморбідність ХОЗЛ може бути передбачуваною не лише через широку розповсюдженість, але й завдяки наявності схожих патогенетичних чинників та факторів ризику або окремих елементів цих процесів [7]. В основі патологічних змін лежать хронічний системний запальний процес низької інтенсивності (low grade inflammation) [6] та окислювальний стрес (ОС), які супроводжуються хронічною гіпоксією тканин, що зумовлює як метаболічні порушення, так і тісно пов'язані з ними ендокринні та нейрогуморальні дисфункції [6; 7]. Гіпоксія призводить до посилення процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та окиснювальної модифікації білків, забезпечує збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїдів. Надалі відбувається зростання гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах [8], погіршення мікроциркуляції, метаболічний ацидоз, знижується активність макрофагів, підвищується апоптотична активність клітин, що є патогенетичною ланкою хронічної латентної запальної реакції [9].

Надмірна активація вільно-радикальних процесів тягне за собою цілий каскад негативних реакцій і патологічних процесів. При цьому тяжкість патологічного стану залежить від ступеня дисбалансу між окиснювальними процесами і функціонуванням систем антиоксидантного захисту (АОС). Отже, не викликає сумнівів те, що тонкий баланс між молекулами-окисниками і молекулами-відновниками є важливим інструментом регуляції клітинної активності [8]. Все це доводить необхідність вивчення фундаментальних клітинно-біологічних процесів, що лежать в основі пошкодження й механізмів їх захисту. До найбільш вивчених на сьогодні вільно-радикальних патологій належать атеросклероз, ішемічна хвороба серця (ІХС), артеріальна гіпертензія, ХОЗЛ [10].

Незважаючи на систематичне вивчення ХОЗЛ, багато аспектів його патогенезу та розвитку коморбідності із серцево-судинною патологією залишаються не досить зрозумілими, нерідко ускладненими через велику кількість випадкових комбінацій різних діючих факторів. При цьому не до кінця вивченими залишаються питання щодо особливостей метаболічних зрушень коморбідних хворих з ХОЗЛ, що зумовлює необхідність поглибленого вивчення цієї тематики. З огляду на протиріччя інформації, отриманої з різних літературних джерел, *мета* цього дослідження – вивчити

характер змін оксидантно-антиоксидантної системи та роль параоксонази у разі ХОЗЛ у коморбідності із серцево-судинними захворюваннями.

Матеріали та методи. На основі науково-інформаційного пошуку проведено аналіз наукової інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka, ResearchGate, а також джерел ВООЗ, МОЗ України та інших інтернет-ресурсів.

Результати. В основі метаболічних процесів людини лежать окислювально-відновні реакції, серед яких особливу роль відіграють вільно-радикальні реакції [10]. Вільно-радикальне окислення як універсальний механізм необхідний для здійснення фізіологічних процесів в організмі, зокрема, таких як апоптоз, елімінація ксенобіотиків, попередження злоякісної трансформації клітин, моделювання активності ферментів дихального ланцюга в мітохондріях, диференціювання клітин та транспорт іонів [6; 11]. Вільно-радикальні реакції необхідні для активації транскрипційних факторів за участю експресії генів, здійснюють трансдукцію гормональних та клітинних сигналів, регулюють процеси біоенергетичного обміну, експресію цитокінів, факторів росту, лежать в основі синтезу багатьох біологічно активних речовин, таких як лейкотрієни, макроергічні сполуки, пуринові дезоксирибонуклеотиди та ін. [11; 12].

В умовах нормальної життєдіяльності організму деякі вільні радикали виконують регуляторні функції й мають певне адаптаційне компенсаторне значення. Основними джерелами активних форм кисню (АФК) у клітині є дихальний ланцюг, неферментативне глікозилювання, НАДФ-оксидаза [11]. Разом з АФК утворюються й інші активні радикали (пероксида, епоксиди, альдегіди, кетони, спирти, діальдегіди та ін.), які здатні ковалентно взаємодіяти з окремими функціональними групами білків, що призводить до їх полімеризації й руйнування амінокислотних залишків, особливо тих, які містять SH-, SCH₃- групи цистеїну, метіоніну, NH- групи лізину тощо [13; 14]. До речовин, що мають виражені окисні властивості, відносять окислені ліпопротеїди (ox-LDL) низької щільності (ЛПНЩ) [15]. Загальновідомо, що ox-LDL сприяють активації, дисфункції, загибелі ендотеліальних клітин. Крім того, пошкодження ендотелію ox-LDL викликає експресію молекул адгезії та хемотаксичних цитокінів, тим самим стимулюючи активацію та міграцію імунних клітин, загострюючи запальні процеси та процеси утворення атеросклеротичної бляшки [16]. Підвищення рівня ox-LDL може призвести до пошкодження ендотелію, ОС та судинного запалення, які відіграють важливу роль у розвитку атеросклерозу та пов'язаних із ним захворювань серцево-судинної системи [17]. Водночас результати інших досліджень свідчать про те, що основою атеросклерозу є не кількісні зміни вмісту ліпопротеїдів у крові, а якісна їх перебудова й змінений характер обміну, у результаті чого окремі фракції ліпопротеїдів стають атерогенними, це й призводить до розвитку атеросклеротичної бляшки [18].

Більша частина вільних радикалів генерується фагоцитами й Т-лімфоцитами у разі запалення, виконує

захисну роль [10]. Вільні радикали здатні зв'язуватися з ДНК та білками ядерного хроматину з подальшим порушенням реплікації та транскрипції [12]. У разі утворення надлишку окислювачів, порівняно з антиоксидантним захистом, виникає ОС, що призводить до пошкодження ліпідів, білків і нуклеїнових кислот [8; 14; 19]. У цьому процесі різні молекули, такі як нуклеїнові кислоти, ліпіди та білки, окислюються внаслідок респіраторного вибуху лейкоцитів [5].

На сьогодні доведено, що у стані ОС під дією АФК перекисному окисненню підлягають не тільки ліпіди, а й білки плазматичних мембран. Вважається, що негативний ефект окисно-модифікованих білків у клітинах пов'язаний із тим, що окиснені білки є джерелом вільних радикалів, які виснажують запаси клітинних антиоксидантів. Продукти вільно-радикального окиснення білків призводять до окисного ураження ДНК. При цьому перекисне окиснення білків є не тільки пусковим механізмом патологічних процесів у разі стресу, а й найбільш раннім маркером ОС [20].

Встановлено участь ОС як патологічної ланки в низці дегенеративних, запальних, системних захворювань, старінні та ін. [11; 14; 21]. Повідомляється, що ОС викликає структурні зміни в основних компонентах легень, включаючи незворотне пошкодження як паренхіми, так і стінки дихальних шляхів [21] і вважається вирішальним фактором патології ХОЗЛ [21; 22].

Куріння та забруднення повітря, як одні з основних етіологічних чинників ХОЗЛ, призводять до посилення запалення й утворення вільних радикалів у дихальних шляхах та спричиняють підвищений тягар ОС [3; 4; 20]. Крім того, куріння тютюну є встановленим фактором ризику ІХС та інсульту, а також широкого спектра інших станів, що стало причиною 6,4 мільйона смертей у світі в 2015 році [23; 24].

Довготривалий вплив тютюнового диму викликає сильні та стійкі структурні зміни в мітохондріях епітелію хворих на ХОЗЛ. Тютюновий дим збільшує фрагментацію мітохондрій і АФК, знижує рівень АТФ в епітеліальних клітинах легень і фібробластах [23]. Продукція перекису водню ізольованими мітохондріями є значно вищою у пацієнтів із ХОЗЛ, ніж у контрольних осіб із нормальною функцією легень, а комплекс III визначено як основне мітохондріальне місце надлишкової продукції АФК у скелетних м'язах пацієнтів із ХОЗЛ [25]. Доведена роль мітохондріальної дисфункції в патогенезі ХОЗЛ, легеневого фіброзу та астми через надлишкову продукцію ними АФК, пошкодження та вивільнення мітохондріальної ДНК, дестабілізацію мітохондріальної мембрани, дисбаланс мітохондріального кальцію та аномальну й несвоєчасну мітофагію [23; 25].

Системне запалення, спричинене курінням, та ОС можуть сприяти розвитку та прогресуванню як ХОЗЛ, так і захворювань серця. Компоненти, присутні в тютюновому димі, негативно впливають на різні функції клітин, включаючи ендотеліальні клітини. Куріння також діє на імунну систему, порушуючи апоптоз і сприяючи ОС у дихальній, судинній системах [9; 23]. Нещодавно було показано, що куріння сигарет підвищує рівень N-кінцевого мозкового натрійуретичного пептиду

(NT-ProBNP) і високочутливого тропоніну Т, діагностичних і прогностичних маркерів серцевої дисфункції та ризику серцевої недостатності (СН) [26]. Встановлено збільшення відносного ризику СН на 75%, 16% і 44% серед нинішніх, колишніх і тих, хто коли-небудь курив, відповідно, і спостерігалось збільшення ризику на 8% на 10 пачок-років куріння серед курців і колишніх курців. Крім того, через 30 років відмови від куріння ризик знизився на 28% порівняно з тими, хто продовжує курити [23].

Критичною складовою частиною запалення є інфільтрація запальними клітинами, зокрема нейтрофілами [4]; однак макрофаги й моноцити [27], дендритні клітини [28] та лімфоцити (Т-хелпери, зокрема, клітини TH17) також відіграють важливу роль у сприянні та підтримці запалення [16]. Клітини, що перебувають у спокої, як правило, містять на своїх мембранах невелику кількість цитокінових рецепторів і тільки в процесі активації їх кількість збільшується. Індукування запального процесу зумовлене як цитокінами, що продукуються активованими макрофагами, нейтрофілами та ендотеліоцитами у місці пошкодження, так і появою мікроорганізмів. Цитокіни, такі як фактори некрозу пухлин-альфа і бета (TNF- α і TNF- β), інтерферон-гамма (IFN- γ), інтерлейкіни (IL) IL-2, IL-12, беруть активну участь у формуванні цитотоксичних клітин і здатні індукувати апоптоз [29]. Разом з цим нейтрофіли можуть взаємодіяти з антигенпрезентуючими клітинами та Т- і В-лімфоцитами в місцях запалення [16; 29]. При цьому активізовані запальні клітини вивільняють різні прозапальні месенджери та багато ферментів (нейтральні протеази, еластази, колагенази, кислотні гідролази, фосфатази, ліпази тощо), реактивні сполуки (супероксид, перекис водню, гідроксильні радикали, гіпохлорова кислота, перекисна оксидаза, 8-ізопростан тощо) [2; 4; 6; 30] і хімічні медіатори (ейкозаноїди, компоненти комплементу, цитокіни (TNF- α , IL-1 β та IL-6), хемокіни, простагландин E₂ (PGE₂), NO тощо), отже, індукують пошкодження тканин та ОС [6; 16; 31; 32].

Численні дослідження підтверджують взаємозалежність між запаленням та ОС [11; 32]. Так, дослідження 74 осіб з ХОЗЛ, коморбідних із метаболічним синдромом, встановило зв'язок між тяжкістю ХОЗЛ (GOLD \geq 3) і рівнем оксидантно/антиоксидантних біомаркерів; підтвердило залежність тяжкості ХОЗЛ, погіршення легеневої функції та метаболічного синдрому з ОС у осіб з ХОЗЛ [8; 14].

Зв'язки між ОС і запаленням було підтверджено позитивною кореляцією між рівнями прооксидантно-антиоксидантного балансу, кількістю нейтрофілів і концентрації СРБ у пацієнтів з ХОЗЛ у фазу загострення [22]. У результаті посилення поглинання кисню клітинами запалення, а отже, посилення вироблення та вивільнення АФК у пошкодженій зоні, формується механізм «дихальної пастки» [32]. Гіпоксія призводить до прогресуючого посилення процесів ПОЛ та окиснювальної модифікації білків, забезпечує збільшення модифікованої атерогенної фракції ліпопротеїдів. Надалі відбувається зростання гіпоксичних та ішемічних змін в органах і тканинах. Під дією перексиду водню спостерігають також зниження концентрації та

адренергічної активності β -адренорецепторів у мембранах міоцитів дихальних шляхів, що викликає бронхообструкцію у разі ХОЗЛ [8].

ОС і запалення тісно пов'язані один з одним як у гострій фазі після інфаркту міокарда, так і під час хронічного ремоделювання серця. Запалення викликає мікросудинну ендотеліальну дисфункцію, змінюючи перехресні перешкоди між коронарною мікроциркуляцією та кардіоміоцитами [33]. Ішемічно-реперфузійне пошкодження збільшує вироблення АФК, що, своєю чергою, активує запальну відповідь. Підвищені рівні АФК у дисфункціональних кардіоміоцитах спричиняють серйозне окислювальне пошкодження ДНК і, як наслідок, стимуляцію ядерного ферменту полі(АДФ-рибоза) полімерази 1. Надмірна активація останнього ферменту порушує кілька клітинних метаболічних шляхів і сприяє експресії медіаторів запалення, спричиняючи розвиток субклінічного запального стану, який значно сприяє серцевому ремоделюванню та СН [34].

Для протидії ОС провідне значення має АОС завдяки наявності речовин, які виробляються природно і спільно діють на вільні радикали з метою протистояння їх пошкодуючим ефектам [10; 12]. Завдяки своїй багатоступінчастій структурі, ферментативному та неферментативному забезпеченню АОС контролює не тільки фізіологічний генетично зумовлений апоптоз, але і його переорієнтацію на патологічний контроль [12; 35].

Одним із факторів АОС є фермент параксоназа (PON), активність якої пов'язана з мітохондріями та мітохондріально-асоційованими мембранами [36], зумовлена як генетичними факторами, так і токсичними впливами навколишнього середовища [5; 37]. Мітохондрії є основним джерелом ОС, пов'язаного з вільними радикалами; домінуюча локалізація PON у мітохондріях підтримує роль цього ферменту в захисті клітин від окисного пошкодження [38]. Надмірна експресія PON захищає мітохондрії від подальшої мітохондріальної дисфункції. Отже, протизапальні ефекти PON можуть бути опосередковані, принаймні частково, їхньою захисною роллю в мітохондріях і пов'язаній з ними функції органел [16; 36].

PON – це родина ферментів, що мають широку специфічність і каталітичну універсальність [5; 39]. PON регулює клітинні процеси за рахунок впливу на рецептори, що активуються пероксисомними проліфераторами – ядерними рецепторами, здатними регулювати клітинне диференціювання та обмін речовин [40; 41]. Фізіологічна роль PON пов'язана з її здатністю інгібувати окиснення ЛПНЩ та стимулювати видалення холестеролу з макрофагів. Саме за рахунок активності PON знижується поглинання макрофагами ЛПНЩ і попереджаються їх цитотоксичні дії на клітини [40; 41; 42]. Встановлена здатність PON-вмісних ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) модулювати секрецію моноцитарного хемотаксичного білка-1 (MCP-1) з ендотеліальних клітин і пригнічувати прозапальну відповідь макрофагів [40].

Сімейство PON людини включає три кальційзалежні естерази: PON1, PON2 і PON3 [5; 37]. Параксоназа 1 (PON1) як фермент, виявлений у тканинах ссавців, здатний гідролізувати фосфорорганічні пес-

тициди, є найбільш вивченим представником групи PON [43]. PON1 (раніше називалася сироватковою параксоназою/арилестеразою) локалізована у клітинах Клара (бронхіолярні або клубні клітини), ендотеліальних клітинах і клітинах I типу альвеолярного епітелію, здатних здійснювати метаболізм і детоксикацію ксенобіотиків та інших токсичних сполук, брати участь у процесі регенерації бронхіолярного епітелію [21]. Після синтезу в печінці PON1 виділяється в плазму, де циркулює у зв'язаному з ЛПВЩ стані, транспортується до деяких тканин, де взаємодіє з клітинними мембранами та запобігає ПОЛ [5; 43].

PON1 разом із супероксиддисмутазою й каталазою руйнує до 25% перекису водню [39], гідролізує до 19% пероксидів ліпідів і 90% гідропероксидів холестерину в ox-LDL [44]. Вільна PON1 має меншу ферментативну активність, ніж зв'язана з ЛПВЩ [16]. Останні дослідження показали, що PON1 виявляє протизапальні, антиоксидантні, антиатерогенні та детоксикаційні властивості [24; 45]. Крім того, PON1 захищає від постпрандіального ОС, детоксикує гомоцистеїн-тіолактон, стимулює зворотний транспорт холестерину [44], пригнічує його біосинтез у макрофагах, модулюючи метаболізм ліпідів у жировій тканині [17]. Зокрема, важливою функцією PON1 є захист від атеросклеротичних серцево-судинних захворювань шляхом метаболізму ox-LDL у ліпопротеїнових комплексах крові [6; 16]. Гідролізуючи пероксиди ліпідів в ox-LDL, PON1 захищає як ЛПВЩ, так і ЛПНЩ від окислення [21], пригнічує ПОЛ і підтримує антиоксидантний потенціал ЛПВЩ [44], що свідчить про ключову атеропротекторну дію за рахунок кліренсу пероксиду ЛПНЩ, таким чином, зменшуючи ризик розвитку та прогресування ушкоджень судинної стінки [34; 44]. Саме PON1 перешкоджає диференціюванню моноцитів у макрофаги, захопленню ними ox-LDL і перетворенню останніх на пінисті клітини [17; 40; 46; 47]. Також відомо, що PON1 є протизапальним білком гострої фази [5; 17; 21]. Уповільнюючи запальні процеси, його концентрація знижується під час запалення [17; 21], а дисбаланс між оксидантами та антиоксидантами грає важливу роль у патогенезі ХОЗЛ [21], тоді як зростання активності цього ферменту асоціюється зі зниженням ризику розвитку ОС та загрози розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань [48]. PON1 у легенях може відігравати роль захисту від ОС шляхом руйнування специфічних холестеринових ефірів та фосфоліпідів, що містяться в ox-LDL [5; 44]. PON1 також може захищати організм від утворення бактеріальної біоплівки завдяки своїй лактоназній активності, запобігаючи зараженню грамнегативними бактеріями, такими як *Pseudomonas* [16; 17; 49].

PON2 є внутрішньоклітинним ферментом лактоназою, не виявляється в плазмі [5; 37], а локалізується на внутрішній мітохондріальній мембрані [50], ендоплазматичному ретикулумі [37] та плазматичній мембрані, у яких запобігає розвитку ОС [5]. PON2 виявлена в багатьох тканинах організму, включаючи печінку, легені, нирки, серце, підшлункову залозу, тонкий кишечник, м'язи, сім'яники, ендотеліальні клітини [51]. Слід зазначити, що PON2 є єдиним ферментом, що експресується

в нервових тканинах, а високі рівні PON2 у мозку захищають нейрони від ПОЛ і токсичності ОС [5]. Найвищі концентрації PON2 виявлені в дофамінергічних нейронах та астроцитах. Відсутність або зниження рівня PON2 значно підвищує сприйнятливості тканин до дії АФК. PON2 є антагоністом ОС в ендотеліальних клітинах, клітинах карциноми легень, епітеліальних клітинах кишечника та макрофагах [50]. В ендотеліальних клітинах PON2 запобігає системній коагуляції та запаленню, регулюючи активність тканинних факторів за допомогою окисно-відновного механізму [50; 51]. Ці антиоксидантні ефекти PON2 відіграють значну роль у попередженні атеросклеротичного процесу та СН [52]. У ряді клітин PON2 зв'язана з коензимом Q10 і запобігає утворенню мітохондріального супероксиду [5], перешкоджає розвитку мітохондріальної дисфункції [50]. PON2 секвеструє нестабільний коензим Q під час циклу Q і перешкоджає йому передавати електрони до молекул кисню замість цитохрому С [5; 50]. Нижча активність PON2 пов'язана з вищим ризиком інфаркту міокарда, цукрового діабету та хвороби Альцгеймера [5]. Окрім того, дефіцит PON2 призводить до підвищеної схильності до ожиріння [53], порушення транспорту глюкози [54].

PON3 – остання з відкритих параоксоназ, синтезується головним чином у клітинах печінки [37] і меншою мірою у нирках [5]; циркулює у крові з ЛПВЩ, але також присутня у мітохондріях [5; 37]. PON3 виявлена в клітинах шкіри, слинних залозах, залозистому епітелії шлунка та кишечника, ендометрії, гепатоцитах, клітинах підшлункової залози, серці, жировій тканині та легеневому епітелії [5; 55]. Натепер доведено антиоксидантну, протизапальну та протимікробну дію PON3, що здійснюється за рахунок блокування кворум-залежних систем бактерій [17; 50]. PON3 має більш виражену антиоксидантну активність, ніж PON1 [37]. Експресія PON3 зменшує утворення атеросклеротичних бляшок і перешкоджає розвитку ожиріння [5]. Надмірне утворення PON3 відбувається у разі пухлинної трансформації клітин, що забезпечує їх стійкість до ОС та знижує апоптоз атипичних клітин [5; 56]. Також PON3 взаємодіє з коензимом Q10 і захищає від опосередкованої мітохондріальною ОС смерті клітин [5].

У різних дослідженнях ідеться про вищу або нижчу активність PON у разі різних захворювань. Однак досі неясно, чи підвищений рівень PON викликає захворювання, або ж є захисним механізмом, пов'язаним із їхніми антиоксидантними властивостями. Активність PON1 знижується під дією негенетичних (паління, вживання алкоголю, дієта) та генетичних факторів (поліморфізм гена). Виявлено кореляційну залежність частоти розвитку атеросклерозу та ІХС з курінням, а також із вживанням жирної їжі за рахунок зниження концентрації та активності PON1 [5].

Вважається, що ХОЗЛ викликає хронічний ОС, сприяє як катаболізму, так й інактивації молекул PON1. У дослідженні 105 пацієнтів із ХОЗЛ визначали арилерастразну (ARE) активність PON1 залежно від тяжкості захворювання та тривалості куріння. Встановлено достовірне зниження ARE PON1, а також концентрації відновлених тіолових груп у хворих на ХОЗЛ уже на стадії GOLD 2 порівняно з контролем. Автори припус-

кають, що сульфгідрильні групи PON1 окислюються у разі ХОЗЛ, що призводить до зниження активності PON та ARE PON1, а також до зниження їх антиоксидантної функції [21].

В іншому дослідженні ХОЗЛ легкого та середнього ступеня тяжкості було пов'язане з нижчою активністю PON1, натомість важке ХОЗЛ – із дещо вищою активністю [57]. Пошук причин, чому активність PON1 відрізнялася залежно від тяжкості ХОЗЛ, призвів до визначення вищого рівня альвеолярної інфільтрації макрофагами та поліморфно-ядерними лейкоцитами на ранніх стадіях та встановлення ролі мієлопероксидази (МРО) як критичного інактиватора PON1 [47]. На пізніх стадіях ХОЗЛ, коли більша частина паренхіми зруйнована, спостерігається менший контакт PON1 з МРО, а значить і менша інактивація [47; 57]. Недавні дослідження показали, що існує специфічна взаємодія МРО з білками-лігандами (апопротеїни I – apoAI) – apoAI-PON1 на поверхні ЛПВЩ, яка має відношення до атерогенезу. МРО спеціально пригнічує PON1, а PON1 пом'якшує ефекти МРО [58].

Призначення пацієнтам із тяжким ХОЗЛ кисневої й антиоксидантної терапії може запобігти посиленню катаболізму та інактивації PON1 [47]. Оскільки смертність зростає разом із прогресуванням захворювання, пацієнти з тяжким перебігом ХОЗЛ, які мають відносно вищу активність PON1, мають кращий рівень виживання (так звану «зворотну причинність») [59].

Дослідження I.M. Medina-Díaz et al. показали, що низька активність PON1 пов'язана зі старінням, а підвищення вікового ОС може частково пояснити зниження активності PON1 у людей похилого віку [16]. Крім того, зниження активності ARE PON1 у людей літнього віку демонструє кореляцію зі сприйнятливостю до окислення ЛПНЩ. Тому зниження активності PON1 може негативно вплинути на швидкість процесу старіння та перебіг захворювань, пов'язаних із віком [60].

Встановлена кардіопротекторна роль PON2 як у разі експериментальної СН, так і у разі СН людини, що може бути пов'язано зі здатністю PON2 покращувати функцію мітохондрій і зменшувати утворення АФК [52]. Було зазначено, що в умовах гіпоксії-ішемії завдяки своїй антиоксидантній здатності PON2 захищає кровоносні судини та пригнічує вивільнення ендотеліального фактора [61]. Показано, що PON2 опосередковано, але специфічно знижується в ендотеліальних клітинах людини супероксидом із внутрішньої мембрани мітохондрій, не впливаючи на рівні інших вільних радикалів, таких як перекис водню і пероксинітрит. Експресія ендотеліального фактора додатково посилює та підтримує кровоносні судини, включаючи прокоагулянти та прозапальну передачу сигналів [38]. Зазначено, що серед жінок зі стенокардією низька концентрація PON1 асоціюється з високим плазматичним рівнем МРО, що, своєю чергою, може визначати нестабільність атеросклеротичної бляшки [61]. Тоді як у хворих на ІХС активність PON1 у плазмі пов'язана з тяжкістю атеросклеротичного ураження коронарних артерій [25]. При цьому генетичний поліморфізм PON1 розглядається як головна детермінанта міжіндивідуальної мінливості активності цього ферменту [62].

На підставі проведеного аналізу літератури встановлено важливу роль ОС у формуванні й прогресуванні ХОЗЛ, особливо за наявності коморбідності із серцево-судинною патологією. Разом із тим патогенетичною ланкою дестабілізації клінічного перебігу коморбідних захворювань і виникнення ускладнень є дисбаланс співвідношення між компонентами позаклітинної та мітохондріальної антиоксидантної системи, що призводить до втрати захисних властивостей та формування прооксидантної спрямованості процесів. Для оцінювання оптимальної захисної спроможності організму необхідно комплексно вивчати компоненти АОС з огляду на їх можливість діяти у взаємодії або протистояти один одному, підсилюючи ефекти захисту або пошкодження клітин залежно від конкретних патологічних станів.

Всі три PON модулюють ОС і запалення. Незважаючи на те, що всі представники сімейства PON мають однакове походження та дуже подібні амінокислотні послідовності, вони виконують різні функції та знаходяться в різних місцях [5; 21; 37]. Огляд літератури

показав, що рівень параоксоназ, зокрема PON1, PON2 і PON3, у крові може служити маркерами оцінки антиоксидантного захисту з метою прогнозу та контролю ХОЗЛ у поєднанні із серцево-судинними захворюваннями.

Висновок. Патологічні зміни, що виникають як у разі ХОЗЛ, так і у разі серцево-судинної патології, є підґрунтям для розвитку вираженого оксидантного стресу. PON1 є ферментом з антиоксидантними та антиатерогенними властивостями і вимірювання його активності може стати корисним біомаркером для оцінки тягаря дисбалансу оксидантно-антиоксидантного стресу у разі ХОЗЛ за коморбідності із серцево-судинними захворюваннями.

Перспективи подальших досліджень полягають у необхідності ранньої, планомірної й комплексної оцінки змін оксидантно-антиоксидантної системи у разі ХОЗЛ і серцево-судинних захворювань та пошуку шляхів їх корекції.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів щодо цього рукопису.

ЛІТЕРАТУРА

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2022 Report. Available from: https://chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://staging.goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf.
2. Feshchenko YI, Gavrysyuk VK, Dziublyk AY et al. Adapted clinical guideline: chronic obstructive pulmonary disease. *Ukr. Pulmonol. J.* 2020; 3: 5–36. doi: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36 (in Ukrainian).
3. Cho WK, Lee CG, Kim LK. COPD as a Disease of Immunosenescence. *Yonsei Med J.* 2019; 60(5): 407–413. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.5.407>.
4. Peiser C. COPD and Inflammation [Internet]. A Compendium of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *IntechOpen*; 2023. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.107863>.
5. Taler-Verčič A, Goličnik M, Bavec A. The Structure and Function of Paraoxonase-1 and Its Comparison to Paraoxonase-2 and -3. *Molecules.* 2020; 25(24): 5980. doi: 10.3390/molecules25245980.
6. Buklioska Ilijevska D., Minov J, Bushev J, Kochovska Kamchevska N. Low-grade systemic inflammation in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratio Medical Journal.* 2019; 9 (1–2): 70–76. Available from: <http://hdl.handle.net/20.500.12188/18434>.
7. Lemko OI, Haysak MO, Reshetar DV. Comorbid conditions at chronic obstructive pulmonary disease: the questions under investigation and discussion. Part I. *Ukrainskyi terapevtychnyi zhurnal.* 2021; 1: 85–92. doi: <http://doi.org/10.30978/UTJ2021-1-85> (in Ukrainian).
8. Ivchuk VV, Kovalchuk TA. Oxidant and antioxidant system in chronic obstructive pulmonary disease occupational etiology. *Medychna ta klinichna khimiia.* 2019. 21(2): 61–67. doi: 10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i2.10295 (in Ukrainian).
9. Mahmood T, Singh RK, Kant S et al. Prevalence and etiological profile of chronic obstructive pulmonary disease in nonsmokers. *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society.* 2017, 34 (2), 122. doi: 10.4103/0970-2113.201298.
10. Lisetska IS, Rozhko MM. Biochemical indicators of oral fluid as markers for assessing the state of antioxidant-prooxidant systems in teenagers and young adults who smoke. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2023; 1(93): 51–56. doi: 10.15574/PP.2023.93.51 (in Ukrainian).
11. Bila I, Dzydzan O, Brodyak I, Sybirna N. Agmatine prevents oxidative-nitrative stress in blood leukocytes under streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Open Life Sciences.* 2019; 14: 299–310. doi: 10.1515/biol-2019-0033.
12. Kovalyova OM, Pasiieshvili TM. Biological and medical value of antioxidant protection system of the human body. *MEDYTSYNA SOHODNI I ZAVTRA.* 2021. 90(1): 21–32. <https://doi.org/10.35339/msz.2021.90.01.03> (in Ukrainian).
13. Bilyayeva OO, Osadchaya OI, Kryzhevskiy YeYe, Bitinsh AR. Substantiation of the use of antioxidant therapy in the complex conservative treatment of diabetic foot syndrome. *UKR. MED. ChASOPYS.* 2022. 1 (147) – I/II 1–5. doi: 10.32471/umj.1680-3051.147.225667 (in Ukrainian).
14. Korzhov VI, Zhadan VM, Poliaska MO et al. Oxidant and antioxidant systems of the blood in experimental pulmonary emphysema. *Asthma and allergy.* 2022; 4: 38–44. doi: 10.31655/2307-3373-2022-4-38-44 (in Ukrainian).
15. Lorey MB, Örmü K, Kovanen PT. Modified Lipoproteins Induce Arterial Wall Inflammation During Atherogenesis. *Front Cardiovasc Med.* 2022; 9: 841545. doi: 10.3389/fcvm.2022.841545.
16. Medina-Díaz IM, Ponce-Ruiz N, Rojas-García AE, et al. The Relationship between Cancer and Paraoxonase 1. *Antioxidants (Basel).* 2022; 11(4): 697. doi: 10.3390/antiox11040697.
17. Khalil A, Fulop T, Berrougui H. Role of Paraoxonase1 in the Regulation of High-Density Lipoprotein Functionality and in Cardiovascular Protection. *Antioxid Redox Signal.* 2021; 34(3): 191–200. doi: 10.1089/ars.2019.7998.
18. Dziublyk OYa, Gumenyuk NI, Mhitaryan LS et al. Qualitative composition of blood lipoproteids in patients with inflammation of lower respiratory tract as a risk factor of atherosclerosis. *Ukr. Pulmonol. J.* 2017; 3: 21–24 (in Ukrainian).

19. Thompson EW, Demissei BG, Smith AM. et al. Paraoxonase-1 Activity in Breast Cancer Patients Treated with Doxorubicin with or Without Trastuzumab. *JACC Basic Translational Science*. 2022; 7(1): 1–10. doi: 10.1016/j.jacbts.2021.10.010.
20. Lytvynets LY, Lytvynets-Golutiak UY, Lytvynets VY. Oksydatyvnyi stres i komponenty antyoksydantnoho zakhystu v mekhanizmax formuvannya bronkhialnoi astmy u ditei. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya «Medytsyna»*. 2022; 2(66), 106–110. doi: <https://doi.org/10.32782/2415-8127.2022.66.20> (in Ukrainian).
21. Watanabe J, Kotani K, Gugliucci A. Paraoxonase 1 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(12): 1891. doi: 10.3390/antiox10121891.
22. Zinellu E, Zinellu A, Pau MC et al. Paraoxonase-1 in stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Respiratory Medicine*. 2022; 61(3): 138–145. <https://doi.org/10.23736/S2784-8477.22.01999-4>.
23. Aune D, Schlesinger S, Norat T, Riboli E. Tobacco smoking and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(3): 279–288. doi: 10.1177/2047487318806658.
24. Shunmoogam N, Naidoo P, Chilton R. Paraoxonase (PON)-1: a brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. *Vasc Health Risk Manag*. 2018; 14: 137–143. doi: 10.2147/VHRM.S165173.
25. Zhou WC, Qu J, Xie SY, Sun Y, Yao HW. Mitochondrial Dysfunction in Chronic Respiratory Diseases: Implications for the Pathogenesis and Potential Therapeutics. *Oxid Med Cell Longev*. 2021; 2021: 5188306. doi: 10.1155/2021/5188306.
26. Kamimura D, Cain LR, Mentz RJ. et al. Cigarette Smoking and Incident Heart Failure: Insights From the Jackson Heart Study. *Circulation*. 2018; 137(24): 2572–2582. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031912.
27. Albregues J, Shields MA, Ng D. et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice. *Science*. 2018; 361(6409): 4227. doi: 10.1126/science.aao4227.
28. Min J, Yang D, Kim M. et al. Publisher Correction: Inflammation induces two types of inflammatory dendritic cells in inflamed lymph nodes. *Exp Mol Med*. 2018; 50(4): 1. doi: <https://doi.org/10.1038/emm.2017.292>.
29. Stasenko AA. Mistsevyi imunitet: textbook. NNTs «Instytut biologii ta medytsyny». Kyiv. 2021. 153 p. (in Ukrainian).
30. Lee PL, Lee KY, Cheng TM. et al. Relationships of Haptoglobin Phenotypes with Systemic Inflammation and the Severity of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 189. doi: 10.1038/s41598-018-37406-9.
31. Hu Y, Li J, Lou B. et al. The Role of Reactive Oxygen Species in Arsenic Toxicity. *Biomolecules*. 2020; 10(2): 240. <https://doi.org/10.3390/biom10020240>.
32. Kryghna SI, Kievvskaia YiO, Kozar VV. The state of immunologic resistance in terms of experimental bacterial rhinitis and its pharmacological correction. *Visnyk problem biologii i medycyny*. 2018; 2(143): 137–140 (in Ukrainian).
33. Albar Z, Albakri M, Hajjari J, et al. Inflammatory Markers and Risk of Heart Failure with Reduced to Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2022; 167: 68–75. doi: 10.1016/j.amjcard.2021.11.045.
34. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C. et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27(5): 494b510. doi: 10.1177/2047487319870344.
35. Pasiyeshvili LM, Zhelezniakova NM, Pasiyeshvili TM. Antioxidant system: norm and pathology. *Skhidnoevropeiskyi zhurnal vnutrishnoi ta simeinoi medytsyny*. 2021; 1: 40–46. doi: 10.15407/internalmed2021.01.040 (in Russian).
36. Camps J, García-Heredia A, Hernández-Aguilera A, Joven J. Paraoxonases, mitochondrial dysfunction and non-communicable diseases. *Chemico-Biological Interactions*. 2016; 259(B): 382–387. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.04.005>.
37. Cavallero A, Puccini P, Aprile V et al. Presence, enzymatic activity, and subcellular localization of paraoxonases 1, 2, and 3 in human lung tissues. *Life Sciences*. Volume 311, Part A, 2022. 121147. ISSN 0024-3205. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.121147>.
38. Xu JH, Lu SJ, Wu P, et al. Molecular mechanism whereby paraoxonase-2 regulates coagulation activation through endothelial tissue factor in rat haemorrhagic shock model. *Int. Wound J*. 2020; 17: 735–741. <https://doi.org/10.1111/iwj.13329>.
39. Belovol AN, Topchii II, Kirienko OM, Denisenko VP, Kirienko DA. Determination state of oxidative stress, pon1 activity and lipid spectrum in patients with diabetic nephropathies and hypertension disease. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2018; 79 (2–3): 71–78. Available from: <https://ecm.knmu.edu.ua/article/view/403> (in Ukrainian).
40. Zhao XJ, Liu LC, Guo C. et al. Hepatic paraoxonase 1 ameliorates dysfunctional high-density lipoprotein and atherosclerosis in scavenger receptor class B type I deficient mice. *Ann Transl Med* 2021; 9(13): 1063. doi: 10.21037/atm-21-682.
41. Durrington PN, Bashir B, Soran H. Paraoxonase 1 and atherosclerosis. *Front. Cardiovasc. Med*. 2023; 10: 1065967. doi: 10.3389/fcvm.2023.1065967.
42. Yemchenko Ya. The role of PPAR in the pathogenesis of psoriasis and obesity. *VISNYK Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia*. 2019; 2(66): 224–229. doi: 10.31718/2077-1096.19.2.224 (in Ukrainian).
43. Vatashchuk M, Hurza V, Bayliak M. Adapting of Spectrophotometric Assay of Paraoxonase Activity with 4-Nitrophenylacetate for Murine Plasma and Liver. *Journal of Vasyl Stefanyk Precarpathian National University*. 2023; 9(4): 6–14. doi: <https://doi.org/10.15330/jpnu.9.4.6-14>.
44. Vavlukis M, Vavlukis A, Krsteva K, Topuzovska S. Paraoxonase 1 gene polymorphisms in lipid oxidation and atherosclerosis development. *Front Genet*. 2022; 13: 966413. doi: 10.3389/fgene.2022.966413.
45. Kunachowicz D, Ścisalska M, Kepinska M. Modulatory Effect of Lifestyle-Related, Environmental and Genetic Factors on Paraoxonase-1 Activity: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(4): 2813. doi: 10.3390/ijerph20042813.
46. Mackness M, Sozmen EY. A critical review on human serum Paraoxonase-1 in the literature: truths and misconceptions. *Turkish Journal of Biochemistry*. 2021; 46(1): 3–8. <https://doi.org/10.1515/tjb-2020-0186>.
47. Bacchetti T, Ferretti G, Carbone F, Ministrini S. Dysfunctional high-density lipoprotein: The role of myeloperoxidase and paraoxonase-1. *Curr. Med. Chem*. 2021; 28: 2842–2850. doi: 10.2174/0929867327999200716112353.
48. Lipkan NG, Kuchmenko OB, Mkhitaryan LS. Inductive No-synthase activity and citrulline content in blood serum as markers of immuno-inflammatory activation and oxidative stress under chronic heart failure. *Bulletin of Medical and Biological Research*. 2021; 4(10): 46–52. doi: 10.11603/bmbr.2706-6290.2021.4.12492 (in Ukrainian)

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

49. Soomro S. Oxidative Stress and Inflammation. *Open Journal of Immunology*. 2019; 9(1): 1–20. doi: 10.4236/oji.2019.91001.
50. Parween F, Gupta RD. Insights into the role of paraoxonase 2 in human pathophysiology. *J Biosci*. 2022; 47: 4. <https://doi.org/10.1007/s12038-021-00234-7>.
51. Manco G, Porzio E, Carusone TM. Human Paraoxonase-2 (PON2): Protein Functions and Modulation. *Antioxidants*. 2021; 10(2):256. <https://doi.org/10.3390/antiox10020256>.
52. Li W, Kennedy D, Shao Z et al. Paraoxonase 2 prevents the development of heart failure. *Free Radic. Biol. Med*. 2018; 121: 117–126. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2018.04.583>.
53. Shih DM, Meng Y, Sallam T et al. PON2 Deficiency Leads to Increased Susceptibility to Diet-Induced Obesity. *Antioxidants (Basel)*. 2019; 8(1): 19. <https://doi.org/10.3390/antiox8010019>.
54. Nagarajan A, Dogra SK, Sun L. et al. Paraoxonase 2 Facilitates Pancreatic Cancer Growth and Metastasis by Stimulating GLUT1-Mediated Glucose Transport. *Mol Cell*. 2017; 67(4): 685–701. doi: 10.1016/j.molcel.2017.07.014.
55. Ritta MC, Baldez AM, Oliveira IO et al. Paraoxonase 1 serum activity in women: the effects of menopause, the C(-107)T polymorphism and food intake. *Arch Endocrinol Metab*. 2019; 63(3): 272–279. doi: 10.20945/2359-3997000000130.
56. Yang X, Yang C, Friesel RE, Liaw L. Sprouty1 has a protective role in atherogenesis and modifies the migratory and inflammatory phenotype of vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2023; 373: 17–28. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2023.04.007.
57. Mahrooz A, Mackness M. Epigenetics of paraoxonases. *Curr. Opin. Lipidol*. 2020; 31: 200–205. doi: 10.1097/MOL.0000000000000687.
58. Djekic S, Vekic J, Zeljkovic A. et al. HDL Subclasses and the Distribution of Paraoxonase-1 Activity in Patients with ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(11): 9384. doi: 10.3390/ijms24119384.
59. Sansbury LB, Rothnie KJ, Bains C, Compton C, Anley G, Ismaila AS. Healthcare, Medication Utilization and Outcomes of Patients with COPD by GOLD Classification in England. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis*. 2021; 16: 2591–2604.
60. Mehvari F, Imanparast F, Mohaghegh P, Alimoradian A. et al. Protective effects of paraoxonase-1, vitamin E and selenium, and oxidative stress index on the susceptibility of lowdensity lipoprotein to oxidation in diabetic patients with/without coronary artery disease. *Eur J Med Res*. 2023; 28(1): 300. doi: 10.1186/s40001-023-01254-9.
61. Varadhan S, Venkatachalam R, Perumal SM, Ayyamkulamkara SS. Evaluation of Oxidative Stress Parameters and Antioxidant Status in Coronary Artery Disease Patients. *Arch Razi Inst*. 2022; 77(2): 853–859. doi: 10.22092/ARI.2022.357069.1965.
62. Kotani K, Sakane N, Gugliucci A. Serum paraoxonase activity in familial hypercholesterolaemia. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2023; 8: 11–12. doi: 10.5114/amsad/160952.

Надійшла до редакції 01.03.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування tasikoj@i.ua

UDC 618.29-074/-079-056.7

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-11>

*Yu. I. Bazhora*¹ <https://orcid.org/0009-0005-5006-7339>
*M. M. Chesnokova*¹ <https://orcid.org/0009-0008-5644-5515>
*A. V. Shevelenkova*¹ <https://orcid.org/0009-0009-0038-7587>
*S. V. Matviyuk*² <https://orcid.org/0000-0002-2023-1709>
*K. V. Ostapchuk*¹ <https://orcid.org/0009-0002-5972-6466>

NON-INVASIVE PRENATAL TESTING (NIPT) AS A MORDEN METHOD OF PRENATAL SCREENING (A LITERATURE REVIEW)

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine²Regional Children's Clinical Hospital, Odesa, Ukraine

UDC 618.29-074/-079-056.7

Yu. I. Bazhora¹, M. M. Chesnokova¹, A. V. Shevelenkova¹, S. V. Matviyuk², K. V. Ostapchuk¹

NON-INVASIVE PRENATAL TESTING (NIPT) AS A MORDEN METHOD OF PRENATAL SCREENING (a literature review)

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine²Regional Children's Clinical Hospital, Odesa, Ukraine

Introduction. Non-invasive prenatal testing (NIPT), which is based on the examination of cell-free fetal DNA (cffDNA) in the blood of a pregnant woman, is an important addition to prenatal screening tests for chromosomal abnormalities. When used correctly, the test increases the probability of detecting chromosomal pathology in the fetus and, at the same time, reduces the number of invasive tests.

The research purpose is to summarize literature data on the principle of cffDNA testing for prenatal screening of chromosomal pathology.

Methods. Analysis of scientific publications in international electronic scientometric databases over the last 10 years.

Research and discussion. The analyses of characteristics of cffDNA, the principles of a non-invasive prenatal test (NIPT), its sensitivity, specificities, and the expected positive predictive value in relation to chromosomal diseases were performed. The algorithms for using NIPT in different countries were analysed. Testing of cffDNA is recommended from the 10th week of gestation throughout pregnancy. NIPT is used as a screening test and requires conformation of positive results by invasive methods. In a number of countries, it is included in state prenatal screening programs as a first- or second-line test. In Ukraine, the test is offered by private laboratories at the patients' own expense. The NIPT use requires the elaboration of own or adaptation of existing guidelines following the algorithm of the method's application and interpretation of test results.

Key words: cell-free fetal DNA, non-invasive prenatal test, NIPT, prenatal screening for chromosomal aneuploidy, NIPT implementation.

УДК 618.29-074/-079-056.7

Ю. І. Бажора¹, М. М. Чеснокова¹, А. В. Шевеленкова¹, С. В. Матвиюк², К. В. Остапчук¹

НЕІНВАЗИВНЕ ПРЕНАТАЛЬНЕ ТЕСТУВАННЯ (НИПТ) – СУЧАСНИЙ МЕТОД ПРЕНАТАЛЬНОГО СКРИНІНГУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна²КНП «Обласна дитяча клінічна лікарня» Одеської обласної ради, Одеса, Україна

Неінвазивний пренатальний тест (НИПТ) базується на дослідженні позаклітинної ДНК плода в крові вагітної жінки. Він є важливим доповненням до пренатальних скринінгових тестів на хромосомні аномалії. Тест збільшує імовірність виявлення хромосомної патології у плода й одночасно зменшує кількість необхідних інвазивних тестів. НИПТ використовується як скринінговий тест і потребує за позитивних результатів підтвердження діагнозу інвазивними методами. У ряді країн НИПТ передбачений у державних програмах пренатального скринінгу як тест першої або другої лінії. В Україні тест пропонується приватними лабораторіями за власні кошти пацієнтів. Використання НИПТ потребує створення власних або адаптації наявних рекомендацій щодо алгоритму застосування методу, інтерпретації результатів тесту.

Ключові слова: позаклітинна ДНК плода, неінвазивний пренатальний тест, NIPT, пренатальний скринінг на хромосомні анеуплоїдії, імплементація NIPT.

Introduction. The main task of prenatal screening is to select women at high risk of having children with congenital and hereditary pathology for further clarification of this diagnosis in the fetus. First of all, it concerns congenital malformations and chromosomal pathology.

In most countries of the world, including Ukraine, the following is used for prenatal screening: 1) combined screening in the first trimester at 11 weeks + 0–13 weeks + 6 days, 2) in II trimester, ultrasound at 18–22 weeks of gestation for a detailed assessment of the anatomical

structure of the fetus, excluding malformations of later terms, 3) determination of maternal serum markers at 16–20 weeks (“double test” – determination of AFP and free β -chorionic gonadotropin (β -hCG) or “triple test” – AFP + free β -hCG + free estriol, “quadruple test” – AFP + free β -hCG + free estriol + inhibin A), 4) non-invasive prenatal screening (NIPT) [1, 2].

Combined screening of the first trimester includes ultrasound screening to clarify the gestational age, assess fetal anatomy, search for early malformations and early markers of chromosomal abnormalities, such as nuchal translucency (NT) scan and visualisation of the nasal bones. If the fetal anatomy is normal and NT < 3.5 mm, biochemical

© Yu. I. Bazhora, M. M. Chesnokova, A. V. Shevelenkova et al., 2024



Стаття поширюється на умовах ліцензії

screening is performed simultaneously to determine serum markers: free β -hCG, pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A), and placental growth factor (PIGF) [2]. Combined screening is aimed at determining the individual risk of fetal trisomy 21, 18, 13 chromosomes and predicting the risk of pre-eclampsia. The calculation takes into account the results of the examination, the mother's age, body weight, ethnicity, smoking, diabetes mellitus and family genetic history.

Combined first-trimester screening can identify more than 90% of trisomies, with a screening-positive rate of 5% of the general population, most of which are false positives [3]. The sensitivity of the test (detection rate) for trisomy 21 is 87% at 11 weeks of gestation, 85% at 12 weeks and 82% at 13 weeks [3].

Determination of serum markers in the second trimester also allows calculating the individual risk of chromosomal abnormalities and, in addition, the risk of the neural tube defects [2]. The sensitivity of the second-trimester screening for chromosomal abnormalities is lower than that of the first trimester, with a quadruple test of 81% for trisomy 21 [4].

If the chromosomal abnormality risk score is higher than the cut-off value, the result is considered positive or "high risk". For Down syndrome, the cut-off risk in the first trimester can optionally be 1/150–1/250, and in the second trimester, the recommended cut-off risk is 1/250 [4]. Screening tests can be false positive, so to confirm the diagnosis of chromosomal pathology, it is necessary to perform invasive prenatal diagnostics – cytogenetic analysis of cells to determine the fetal karyotype. In the first trimester, chorionic villi biopsy (chorionocentesis) is most often performed, and in the second trimester, amniocentesis is performed. A possible complication of invasive diagnostics is pregnancy termination with a probability of 0.5%–1.2% for chorionocentesis and 0.5% for amniocentesis, but in recent years, a decrease in this risk to 0.06%–0.13% has been reported [5].

Non-invasive prenatal testing (NIPT), which is based on the study of cell-free fetal DNA (cffDNA) in the blood of a pregnant woman, is an important complement to prenatal screening tests for chromosomal abnormalities. When used correctly, NIPT increases the possibility of detecting chromosomal abnormalities in the fetus while reducing the number of invasive tests required [6].

The aim of the study is to summarise the literature data on using cfDNA for prenatal screening of chromosomal pathology.

Methods. We analysed scientific publications in the international electronic scientometric databases PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), ScienceDirect (<https://www.sciencedirect.com/>) and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>) using keywords.

Research results and their discussion

Characteristics of cffDNA. Cell-free nucleic acids released into the plasma/serum by various tissues through apoptosis, necrosis, and secretion are always circulating in the human blood. They are a mixture of single- or double-stranded nucleic acids and include DNA fragments, RNA, microRNA, long non-coding RNA, and mitochondrial DNA/RNA. Cell-free nucleic acids can be used as potential biomarkers in various clinical conditions [7].

The presence of cffDNA fragments in the blood plasma and serum of a pregnant woman was reported by Lo YM et al. in 1997 [8]. To identify fetal DNA, women carrying male fetuses were examined. The SRY gene, located in the Y-chromosome, was used as a genetic marker. The source of cffDNA circulating in the maternal blood is mainly placental cells that undergo a programmed cell death [9]. Later, Lo YM et al. demonstrated that the fetal fraction (the percentage of all cell-free fetal DNA in the maternal blood/plasma/serum) is higher in the maternal plasma than in the serum. This is due to the greater amount of background maternal DNA in the serum compared to plasma as the maternal DNA the release during the blood clotting process [10].

Cell-free fetal DNA can be detected as early as the first trimester from the 14th day after conception [11]. The fetal fraction increases at a rate of 0.10% per week between 10 and 21 weeks, and then at a rate of 1% per week [12]. For example, in one study, in the first (12–14 weeks), second (17–22 weeks) and third (38–39 weeks) trimesters of pregnancy, the fetal fraction was 9.7%, 9.0% and 20.4% of the total maternal plasma cfDNA concentration, respectively [13]. The increase in the cffDNA concentration in the maternal blood with the progression of pregnancy is explained by increased placental apoptosis [14].

After delivery, cell-free fetal DNA rapidly disappears from the maternal blood. The half-life of cell-free DNA is 16 minutes. In most women, it cannot be detected within 2 hours after delivery [15]. Purification of the mother's blood from fetal DNA after childbirth eliminates the possibility of false positive results of prenatal diagnosis in subsequent pregnancies.

The size of cfDNA fragments is determined by the way the DNA molecule is packaged in the cell. In chromosomes, DNA is joined to histone proteins to form nucleosomes. Nucleosomes are not closely spaced. The linker DNAs with an average length of 20 base pairs (bp) (varies from several to 80) are between them. During apoptosis, nuclear endonucleases cut chromosomal DNA along the linker DNA into fragments, so the size of cfDNA fragments circulating in the blood is a multiple of the nucleosomal DNA size (147 bp) [16]. It is interesting that fetal DNA molecules in the mother's bloodstream are shorter than maternal DNA molecules. Massive parallel sequencing (next generation sequencing (NGS) data showed that most maternal cfDNAs are 166 bp in size, followed by a pronounced peak of 143 bp and accompanied by a series of smaller peaks with a frequency of 10 bp at size below 143 bp [17]. Cell-free fetal DNA is predominantly 143 bp or smaller. It is assumed that the 166 bp peak represents nucleosomal DNA plus a portion of linker DNA. The elevation of the 143 bp peak for fetal cfDNA may be due to truncation of linker DNA.

It has been established that the size of cell-free DNA fragments in blood plasma positively correlates with the level of its methylation [18]. It is believed that unmethylated regions are more accessible for cutting by endonucleases. Maternal somatic cell DNA is hypermethylated compared to placental DNA. This leads to increased nucleosome stability and a longer average length of maternal cfDNA fragments compared to fetal DNA. During pregnancy, placental DNA methylation progressively increases, and

therefore the size of fetal cfDNA fragments in maternal plasma increases with gestational age [18].

Use of cfDNA for prenatal diagnosis

After the discovery of fetal cfDNA circulating in the mother's blood, it was proposed to test it to analyse genetic markers that the fetus may inherit from its father. The first steps were to determine the sex of the fetus by the presence of the SRY gene for the risk of X-linked diseases and the fetal Rh-positive gene in Rh negative pregnant women in 1998. These tests were quickly adopted by a number of laboratories in the UK and the Netherlands [19].

In 2007, the principle of non-invasive prenatal diagnosis of trisomy 21 in the fetus by cfDNA analysis was proposed. In case of trisomy 21, the fetal karyotype contains three copies of the 21st chromosome instead of two, as is normal, so the amount of genetic material of chromosome 21 in the mother's blood will be increased [20]. This principle was successfully implemented in 2011 through the use of massive parallel genomic sequencing (NGS) [17, 21]. The authors conducted a large-scale clinical trial of NIPT and achieved 100% sensitivity and 97.9% specificity for the prenatal diagnosis of trisomy 21.

NIPT has demonstrated high efficiency in detecting chromosomal diseases associated with changes in the number of chromosomes (aneuploidy). When analysing the effectiveness of tests, sensitivity, specificity, and the positive predictive value (PPV) are taken into account [22]. Sensitivity is the probability that a test result will be positive when a disease is present. Specificity – the probability that the test result will be negative when the disease is not present. The PPV indicates the proportion of patients with a positive test result who actually have the disease [22]. The high sensitivity and specificity of NIPT has been proven in numerous clinical trials. According to a 2017 meta-analysis for trisomy 21, the test sensitivity ranged from 94.4 to 100% with a false positive rate of 0 to 0.94% (99.7% and 0.04% on average, respectively). The sensitivity for trisomy 18 ranged from 87.5 to 100% with a false positive rate of 0 to 0.22% (on average 97.9% and 0.04%, respectively). The sensitivity for trisomy 13 ranged from 40.0 to 100% with a false positive rate of 0 to 0.25% (on average 99.0% and 0.04%) [23]. Modern methods of molecular genetic testing of cfDNA provide a sensitivity of 99–100% and a specificity of more than 99% for trisomies 21, 18, 13 [24–26].

For diseases caused by a change in the number of sex chromosomes, the method's efficiency is also high. For sex chromosome trisomies (polysomy X syndromes in women, polysomy Y in men, and Klinefelter syndrome), the average sensitivity and false positive rates were 100% and 0.004%, respectively [23]. When using NGS, the sensitivity of NIPT for monosomy X is 93.9% and the specificity is 99.6% [27].

If the sensitivity and specificity of the test for trisomies 21, 18, 13 are similar, the PPV is significantly different. According to the literature data, the PPV for trisomy 21 ranges from 84 to 98.9%, for trisomy 18 – from 47.6 to 82%, and for trisomy 13 – from 10 to 92.3% [28, 29]. A study conducted in China (Guangzhou) in 2017–2020 showed the PPV for these trisomies of 86.1%, 57.8% and 25.0%, respectively [28]. Unlike sensitivity, the PPV also takes into account the prevalence of the pathology and increases or decreases according to its higher or lower frequency in the

group under examination. If the prevalence of the disease in the investigated group is low, even tests with excellent sensitivity and specificity will have a low PPV and generate more false positive than true-positive results [22]. This, in turn, increases the number of unnecessary invasive prenatal diagnostic procedures [30].

For the group of aneuploidies on the sex chromosomes as a whole, the average PPV ranges from 31.39% to 54.54% according to different studies [29, 31, 32]. The lowest PPV is in monosomy 45,X (from 12.5 to 29.4%) [28, 31, 32]. For trisomies on the sex chromosomes, the PPV is higher. Thus, according to Li Y et al., the PPV for the 47,XXX syndrome was 58.82%, for the 47,XXY and 47,XYY syndromes – 85.71% [31].

Differences in the obtained PPV results may be explained with different characteristics of the investigated populations by size, demographics, clinical characteristics, and different NIPT techniques. A higher PPV is observed in the group of pregnant women with an increased risk of fetal chromosomal abnormality and increases with maternal age. Thus, with the 99% sensitivity and specificity of NIPT, the PPV in pregnant women aged 20 years for trisomy 21 is 38–80%, for trisomies on chromosomes 18 and 13, respectively, 11–41% and 5–13%. At the age of 40 years, the PPV for trisomy 21 is as high as 91–99%; for trisomy 18 it is 66–92% and for trisomy 13 it is 43–71% [33]. An increase in the PPV for trisomies 18 and 13 is observed in the group of pregnant women with an increase in the fetal NT [26].

The non-invasive test can be used to detect rare aneuploidies, microduplications and microdeletions, including deletion of 15q (Prader–Willi and Angelman syndromes), 22q11.2 (DiGeorge syndrome), 4p (Wolf–Hirschhorn syndrome), 5p (cat's cry syndrome), 11q (Jacobsen syndrome), etc. However, the sensitivity and PPV of the method for these syndromes are significantly lower. For rare aneuploidies, the PPV was less than 28%, and for deletions and duplications, it ranged from 29% to 50% [28, 34].

The expected positive result of NIPT is higher than the PPV of combined screening in the first trimester of pregnancy. For pregnant women with a trisomy 21 risk of 1:300 based on the results of combined screening in the first trimester, the PPV of combined screening is 7%, and the PPV of non-invasive testing is 76.8%. For 25-year-old pregnant women who have a 1:950 risk for trisomy 21, the PPV of combined screening is 2.3% and that of NIPT is 51.1% [6].

Fetal cfDNA testing can be attractive for many reasons. The test is more sensitive and specific than other prenatal screening methods, does not carry the risk of miscarriage, allows early screening for fetal chromosomal abnormalities, and leaves parents more time to decide whether to terminate or prolong the pregnancy [3]. The fetal cfDNA fraction is low before 10 weeks. At 10 weeks, it is approximately 10%, which is considered sufficient for analysis [12, 35, 36]. Accordingly, NIPT is recommended to perform from the 10th week throughout pregnancy [1, 3, 6, 37]. The test can give false positive results, so in 2016, the American College of Obstetricians and Gynaecologists emphasised that NIPT is a screening test, but not a diagnostic test. Confirmation of positive results by invasive testing is mandatory [33, 38]. In addition to false positives, false negatives and no-call results are also recorded.

Possible causes of false positive, false negative, and no-call NIPT results

False positive results are observed on average in 0.4% of cases [1]. This may be due to limited placental mosaicism [39, 40], the vanishing twin syndrome [41, 42], maternal mosaicism or chimerism, the presence of bone marrow or tissue transplants in pregnant women, or recent blood transfusion [6, 42]. False positive results can also be caused by an undetected malignant or benign maternal tumour [43, 44]. This is explained by the fact that a tumor DNA can contain numerous duplications and deletions. In this case, it is not the fetus that has health problems, but the mother. It is believed that in case of false positive NIPT results, especially when more than one chromosomal aberration is detected, it is necessary to discuss with the pregnant woman the risk of such a pathology. Accordingly, NIPT is not recommended for screening fetal anomalies in pregnant women with a diagnosed neoplasm [44]. It is the possibility of false positive NIPT results that requires mandatory confirmation by invasive diagnostics [45].

False negative NIPT results are less common than false positive results. For example, during examination of 81,601 pregnant women, the false negative rate was 0.01% [46]. According to Hartwig et al., 92% of all analysed false negatives were due to true fetal mosaicism [47]. Other causes may include placental mosaicism [48] and low fetal cfDNA fraction [47, 49].

No-call result occurs in approximately 0.3% of cases [43]. One of the main reasons for this is the low fetal cfDNA fraction (<4%) [50]. Thus, in study of 303 pregnant women with a no-call result, 135 women (44.6%) had a low fetal fraction [51]. The reasons for this include conducting the test earlier than the recommended time, high maternal body mass index, *in vitro* fertilisation, treatment of the pregnant woman with low-molecular-weight heparins and other anticoagulants, autoimmune diseases in pregnant women, and multiple pregnancy [43, 51, 52, 53]. Low fetal fraction is observed in trisomies 18 and 13 due to the small size of the placenta [23], in monosomy X and triploidy [6]. Therefore, pregnant women with a no-call result should be classified as a high-risk group for fetal chromosomal syndromes. According to the recommendations of the American College of Obstetricians and Gynaecologists, a no-call NIPT result can be considered an indication for invasive testing [38].

The no-call NIPT results requires high-quality medical and genetic counselling and identification of possible causes. Further recommendations should take into account the results of fetal ultrasound or combined screening in the first trimester of pregnancy. If there are no additional risk factors for fetal chromosomal abnormalities and the gestational age is early, NIPT should be repeated. When repeated, the test is informative in 50–80% of pregnant women [6, 39]. However, in case of high body mass index, repeated examination is not recommended [6].

Due to the presence of false positive, false negative and no-call results, it is recommended that the non-invasive test be accompanied by an ultrasound for more accurate analysis and to avoid diagnostic errors [42].

Implementation of NIPT in different countries

NIPT technology was first introduced commercially in Hong Kong in 2011 and later in the United States. Nowadays, NIPT is approved by many professional organisations and is used in more than 60 countries, including Ukraine [24].

There are different methods for detecting and evaluating fetal cfDNA in pregnant women's blood. In some countries, NGS is performed, in which all DNA fragments are "read". This provides information about aneuploidy on any chromosome or its part (non-targeted sequencing). Other countries use targeted (chromosome-selective) sequencing methods. In this case, information is read only for chromosomes 21, 18, 13, X and Y [37, 54].

The NIPT can be used as a primary screening test (first-line test) for all pregnant women without prior tests and risk assessment, or as a secondary screening test (second-line test). The first model has been implemented in Belgium and the Netherlands. For example, in Belgium, since 2017, NIPT has been offered as a first-line test and is almost fully reimbursed by the National Institute for Health and Disability Insurance (NIHDI) [55, 56]. Pre-test counselling for pregnant women is mandatory and is provided by obstetricians, family doctors, and midwives. Women are informed about the diseases that can be detected in the fetus, possible test results, and the cost of the test (€8.68). If a positive result is obtained, professional genetic counselling is required.

In other countries (Switzerland, the United Kingdom, Norway, Canada, etc.), NIPT has been introduced as a second-line test. It is suggested in groups of pregnant women with an increased risk of fetal aneuploidy calculated according the results of combined first trimester screening or determined by maternal age, previous pregnancy with trisomy 21, 18, 13. The aim of this approach is to reduce the frequency of invasive procedures. In this case, NIPT serves as an intermediate step between combined first trimester screening and invasive diagnosis [45]. Attention is drawn to the need for mandatory counselling of pregnant women both before testing and in case of positive test results. For example, the Swiss Society for Medical Genetics and the Federal Office of Healthcare recommend NIPT since July 2015 for pregnant women with a risk of trisomies 21, 18, 13 $\geq 1:1000$ based on the results of combined first trimester screening [57]. Fetal cfDNA testing for these trisomies is performed in singleton and twin pregnancies and is fully funded by insurance companies [57, 58]. In singleton pregnancies, screening for aneuploidies on the sex chromosomes is also offered without additional charge. If the risk of trisomy 21, 18 or 13 is $< 1:1000$, the test can be performed at the patient's own expense.

The UK National Screening Committee recommends non-invasive testing for pregnant women with a trisomy risk of 1:150 based on the results of a combined first trimester test or a second trimester quadruple test [59]. In Norway, the government introduced NIPT into the public antenatal care programme in March 2017 for women over 38 years of age who have a risk of trisomy 21 greater than 1:250 or trisomy 18/13 greater than 1:150 based on the results of a combined first trimester screening [60]. Since May 2020, all pregnant women over 35 years of age, as well as all pregnant women with an increased risk of fetal malformation/aneuploidy based on the results of a routine ultrasound in the first and second trimesters, have been authorised to undergo NIPT.

The implementation of NIPT in different countries depends on national healthcare systems, economic resources, the cost of the test and, finally, on the attitude of society towards the problem of pregnancy termination, raising children with chromosomal abnormalities, etc. [23, 54, 55].

In Ukraine, combined screening in the first trimester is mandatory, followed by ultrasound screening and maternal serum markers in the second trimester. NIPT is offered by private laboratories and is carried out at the patient's own expense. It is possible to sequence the entire genome or study the DNA of individual chromosomes. Unfortunately, there are no published data on the number and age of examined pregnant women, the reasons for fetal cfDNA testing, or the test results.

Conclusions. Fetal cfDNA testing (NIPT) is a modern method of prenatal screening characterised by higher specificity, sensitivity, and expected positive result compared to the combined first trimester screening. It is widely used in many countries as a first- or second-line test. The method is available in Ukraine and its use can be expected to increase in the future. This will require the development or adaptation of existing guidelines for the use of NIPT and the interpretation of test results. It is important to inform obstetricians and gynaecologists about the possibilities and limitations of NIPT and to train specialists to counsel pregnant women on the test results.

BIBLIOGRAPHY

1. Reinsperger I. Regulation and financing of prenatal screening and diagnostic examinations for fetal anomalies in selected European countries. AIHTA Policy Brief No. 12; 2022. Vienna: HTA Austria. Austrian Institute for Health Technology Assessment GmbH22. Available from: https://eprints.aihta.at/1369/1/Policy%20Brief_012.pdf
2. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated August 9, 2022, No. 1437 On approval of the Standards of medical care 'Normal pregnancy' (in Ukrainian). Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-09082022--1437-pro-zatverdzhennja-standativ-medichnoi-dopomogi-normalna-vagitnist>.
3. LeFevre NM, Sundermeyer RL. Fetal Aneuploidy: Screening and Diagnostic Testing. *Am Fam Physician*. 2020 Apr 15; 101 (8): 481–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32293844/>.
4. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated October 20, 2015, No. 685. Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Down syndrome (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0685282-15#n14>.
5. Choe SA, Seol HJ, Kwon JY, et al. Clinical Practice Guidelines for Prenatal Aneuploidy Screening and Diagnostic Testing from Korean Society of Maternal-Fetal Medicine: (1) Prenatal Aneuploidy Screening. *J Korean Med Sci*. 2021 Jan 25; 36 (4): e27. doi: 10.3346/jkms.2021.36.e27.
6. Harraway J. Non-invasive prenatal testing. *Aust Fam Physician*. 2017 Oct; 46 (10): 735–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29036772/>.
7. Beenish R, Taqveema A, Divika S, Aatish M, Jyotdeep K. Circulating Cell-Free Nucleic Acids as Epigenetic Biomarkers in Precision Medicine. *Front Genet*. 2020 Aug 11; 11: 844. doi: 10.3389/fgene.2020.00844.
8. Lo YM, Corbetta N, Chamberlain PF, et al. Presence of fetal DNA in maternal plasma and serum. *Lancet*. 1997; 350 (9076): 485–7. doi: 10.1016/S0140-6736(97)02174-0.
9. Alberry M, Maddocks D, Jones M, et al. Free fetal DNA in maternal plasma in anembryonic pregnancies: confirmation that the origin is the trophoblast. *Prenat Diagn*. 2007; 27 (5): 415–8. doi: 10.1002/pd.1700.
10. Lo YM, Tein MS, Lau TK, et al. Quantitative analysis of fetal DNA in maternal plasma and serum: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Am J Hum Genet*. 1998; 62: 768–75. doi:10.1086/301800.
11. Illanes S, Denbow M, Kailasam C, Finning K, Soothill PW. Early detection of cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Early Hum Dev*. 2007; 83 (9): 563–6. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2006.11.001.
12. Wang E, Batey A, Struble G, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Prenat diagn*. 2013 Jul;33(7):662-6. doi: 10.1002/pd.4119.
13. Lun FM, Chiu RW, Chan KC, Leung TY, Lau TK, Lo YM. Microfluidics digital PCR reveals a higher than expected fraction of fetal DNA in maternal plasma. *Clin Chem*. 2008 Oct; 54 (10): 1664–72. doi: 10.1373/clinchem.2008.111385.
14. Ariga H, Ohto H, Busch MP, et al. Kinetics of fetal cellular and cell-free DNA in the maternal circulation during and after pregnancy: implications for noninvasive prenatal diagnosis. *Transfusion*, 2001; 41: 1524–30. doi: 10.1046/j.1537-2995.2001.41121524.x.
15. Lo YM, Zhang J, Leung TN, Lau TK, Chang AM, Hjelm NM. Rapid clearance of fetal DNA from maternal plasma. *Am J Hum Genet*. 1999; 64 (1): 218–24. doi: 10.1086/302205.
16. Lichtenstein AV, Melkonyan HS, Tomei LD, Umansky SR. Circulating nucleic acids and apoptosis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001; 945: 239–49. doi: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03892.x.
17. Jiang P, Lo YM. The Long and Short of Circulating Cell-Free DNA and the Ins and Outs of Molecular Diagnostics. *Trends in Genetics* 2016; 32 (6): 360–71. doi: 10.1016/j.tig.2016.03.009.
18. Jiang P, Tong YK, Sun K, et al. Gestational age assessment by methylation and size profiling of maternal plasma DNA: A feasibility study. *Clin Chem*. 2017 Feb; 63 (2): 606–8. doi: 10.1373/clinchem.2016.265702.
19. Lo YM. Discovery of Cell-Free Fetal DNA in Maternal Blood and Development of Noninvasive Prenatal Testing 2022 Lasker-DeBakey Clinical Medical Research Award. *JAMA*. 2022; 328 (13): 1293–4. doi:10.1001/jama.2022.14982.
20. Lo YM, Lun FM, Chan KC, et al. Digital PCR for the molecular detection of fetal chromosomal aneuploidy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 13116–21. doi: 10.1073/pnas.0705765104.
21. Chiu RW, Akolekar R, Zheng YW, et al. Non-invasive prenatal assessment of trisomy 21 by multiplexed maternal plasma DNA sequencing: large scale validity study. *BMJ*. 2011; 342: c7401. doi: 10.1136/bmj.c7401

22. Slabky GO. Methodology for assessing the effectiveness of preventive medicine in the activities of a family doctor: method. recommendations. Kyiv, 2011. 38 p. (in Ukrainian). Available from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/24438/1/%2B%2B%20%20%D0%9C%D0%B5%D1%82%D0%BE%D0%B4%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D1%96%D1%8F.pdf>.
23. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: Updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017 Sep; 50 (3): 302–14. doi:10.1002/uog.17484.
24. Ravitsky V, Roy MC, Haidar H, et al. The Emergence and Global Spread of Noninvasive Prenatal Testing. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2021 Aug 31; 22: 309–38. doi: 10.1146/annurev-genom-083118-015053.
25. Wang F, Fu K, Wang Y, et al. Clinical evaluation of non-invasive prenatal screening in 32,394 pregnancies from Changzhi maternal and child health care hospital of Shanxi China. *J Med Biochem.* 2022 Jul 29; 41 (3): 341–6. doi: 10.1016/j.apsb.2023.12.010.
26. Xiang L, Zhu J, Deng K, et al. Non-invasive prenatal testing for the detection of trisomies 21, 18, and 13 in pregnant women with various clinical indications: A multicenter observational study of 1,854,148 women in China. *Prenat Diagn.* 2023 Jul; 43 (8): 1036–43. doi: 10.1002/pd.6312.
27. Soukhhaphone B, Lindsay C, Langlois S, Little J, Rousseau F, Reinharz D. Non-invasive prenatal testing for the prenatal screening of sex chromosome aneuploidies: A systematic review and meta-analysis of diagnostic test accuracy studies. *Mol Genet Genomic Med.* 2021 May; 9 (5): e1654. doi: 10.1002/mgg3.1654.
28. Liu S, Yang F, Chang Q, et al. Positive predictive value estimates for noninvasive prenatal testing from data of a prenatal diagnosis laboratory and literature review. *Mol Cytogenet.* 2022 Jul 6; 15 (1): 29. doi: 10.1186/s13039-022-00607-z.
29. Wei L, Zhang J, Shi N, et al. Association of maternal risk factors with fetal aneuploidy and the accuracy of prenatal aneuploidy screening: a correlation analysis based on 12,186 karyotype reports. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023 Mar 2; 23 (1): 136. doi: 10.1186/s12884-023-05461-4).
30. Moufarrej MN, Bianchi DW, Shaw GM, Stevenson DK, Quake SR. Noninvasive Prenatal Testing Using Circulating DNA and RNA: Advances, Challenges, and Possibilities. *Annu Rev Biomed Data Sci.* 2023 Aug 10; 6: 397–418. doi: 10.1146/annurev-biodatasci-020722-094144.
31. Li Y, Yang X, Zhang Y, Lou H, et al. The detection efficacy of noninvasive prenatal genetic testing (NIPT) for sex chromosome abnormalities and copy number variation and its differentiation in pregnant women of different ages. *Heliyon.* 2024 Jan 7; 10 (2): e24155. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e24155.
32. Lu X, Wang C, Sun Y, Tang J, Tong K, Zhu J. Noninvasive prenatal testing for assessing foetal sex chromosome aneuploidy: a retrospective study of 45,773 cases. *Mol Cytogenet.* 2021 Jan 6; 14 (1): 1. doi: 10.1186/s13039-020-00521-2.
33. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Genetics. Committee Opinion No. 545: Noninvasive prenatal testing for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2013; 122 (6): 1374–7. doi: 10.1097/01.AOG.0000438962.16108.d1.
34. Van Den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, et al. Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genet Med.* 2021 Jun; 23 (6): 1137–42. doi: 10.1038/s41436-021-01101-4.
35. Kinnings SL, Geis JA, Almasri E, et al. Factors affecting levels of circulating cell-free fetal DNA in maternal plasma and their implications for noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn.* 2015 Aug; 35 (8): 816–22. doi: 10.1002/pd.4625.
36. Wang E, Batey A, Struble C, Musci T, Song K, Oliphant A. Gestational age and maternal weight effects on cell-free fetal DNA in maternal plasma. *Prenat Diagn.* 2013 Jul; 33 (7): 662–6. doi: 10.1002/pd.4119.
37. Burka OA, Cherevashko VS, Martynova DA, Ishchenko GI, Maksian OI, Knyhnytska SO. Performance capabilities of prenatal diagnosis of chromosomal anomalies: what changed with the introduction of non-invasive prenatal test (NIPT)? *Reproductive endocrinology.* 2021; 60: 21–30 (in Ukrainian). doi.org/10.18370/2309-4117.2021.60.21-30. Available from: <https://reproduct-endo.com/article/view/242991/240934>.
38. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins – Obstetrics; Committee on Genetics; Society for Maternal-Fetal Medicine. Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities: ACOG Practice Bulletin, Number 226. *Obstet Gynecol.* 2020 Oct; 136 (4): e48–e69. doi: 10.1097/AOG.0000000000004084.
39. Palomaki GE, Kloza EM. Prenatal cell-free DNA screening test failures: a systematic review of failure rates, risks of Down syndrome, and impact of repeat testing. *Genet Med.* 2018 Nov; 20 (11): 1312–23. doi: 10.1038/gim.2018.22.
40. Kang KM, Kim SH, Park JE, et al. Inconsistency between non-invasive prenatal testing (NIPT) and conventional prenatal diagnosis due to confined placental and fetal mosaicism: Two case reports. *Front Med (Lausanne).* 2022 Dec 15; 9: 1063480. doi: 10.3389/fmed.2022.1063480. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36590946/>.
41. Kamath MS, Antonisamy B, Selliah HY, Sunkara SK. Perinatal outcomes of singleton live births with and without vanishing twin following transfer of multiple embryos: analysis of 113 784 singleton live births. *Hum Reprod.* 2018 Nov 1; 33 (11): 2018–22. doi: 10.1093/humrep/dey284.
42. Jayashankar SS, Nasaruddin ML, Hassan MF, et al. Non-Invasive Prenatal Testing (NIPT): Reliability, Challenges, and Future Directions. *Diagnostics (Basel).* 2023 Aug 2; 13 (15): 2570. doi: 10.3390/diagnostics13152570. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10417786/>.
43. Jay AM, Mason B, Lebovic D, Chuba P. More than an Incidentaloma: The Nonreportable NIPT. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2022 Apr 30; 2022: 2496057. doi: 10.1155/2022/2496057.
44. Lenaerts L, Van Calsteren K, Che H, Vermeesch JR, Amant F. Pregnant women with confirmed neoplasms should not have noninvasive prenatal testing. *Prenat Diagn.* 2019 Nov; 39 (12): 1162–5. doi: 10.1002/pd.5544.
45. Baldus M. “Overestimated technology – underestimated consequences” – reflections on risks, ethical conflicts, and social disparities in the handling of non-invasive prenatal tests (NIPTs). *Med Health Care Philos.* 2023 Jun; 26 (2): 271–82. doi: 10.1007/s11019-023-10143-1.

46. Xue Y, Zhao G, Qiao L, Lu J, Yu B, Wang T. Sequencing Shorter cfDNA Fragments Decreases the False Negative Rate of Non-invasive Prenatal Testing. *Front Genet.* 2020 Mar 26; 11: 280. doi: 10.3389/fgene.2020.00280. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32273885/>.
47. Hartwig TS, Ambye L, Sørensen S, Jørgensen FS. Discordant non-invasive prenatal testing (NIPT) – a systematic review. *Prenat Diagn.* 2017 Jun; 37 (6): 527–39. doi: 10.1002/pd.5049.
48. Zhao Q, Chen J, Ren L et al. Two cases of placental trisomy 21 mosaicism causing false negative NIPT results. *Mol Cytogenet.* 2023 Jul 14; 16 (1): 16. doi: 10.1186/s13039-023-00643-3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37452352/>.
49. Samura O, Okamoto A. Causes of aberrant non-invasive prenatal testing for aneuploidy: A systematic review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2020 Jan; 59 (1): 16–20. doi: 10.1016/j.tjog.2019.11.003.
50. Suzumori N, Sekizawa A, Takeda E, et al. Classification of factors involved in nonreportable results of noninvasive prenatal testing (NIPT) and prediction of success rate of second NIPT. *Prenat Diagn.* 2019 Jan; 39 (2): 100–6. doi: 10.1002/pd.5408.
51. Kong X, Zhang L, Yang R, et al. Reasons for failure of noninvasive prenatal test for cell-free fetal DNA in maternal peripheral blood. *Mol Genet Genomic Med.* 2024 Jan; 12 (1): e2351. doi: 10.1002/mgg3.2351.
52. Shree R, MacKinnon HJ, Hannan J, Kolarova TR, Reichel J, Lockwood CM. Anticoagulation use is associated with lower fetal fraction and more indeterminate results. *Am J Obstet Gynecol.* 2024 Jan; 230 (1): 95.e1–95.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2023.07.005.
53. Palomaki GE, Chiu RWK, Pertile MD, et al. International Society for Prenatal Diagnosis Position Statement: cell-free (cf) DNA screening for Down syndrome in multiple pregnancies. *Prenat Diagn.* 2021 Sep; 41 (10):1222–32. doi: 10.1002/pd.5832.
54. Carbone L, Cariati F, Sarno L, et al. Non-Invasive Prenatal Testing: Current Perspectives and Future Challenges. *Genes (Basel).* 2020 Dec 24; 12 (1): 15. doi: 10.3390/genes12010015. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33374411/>.
55. Lannoo L, van der Meij KRM, Bekker MN, et al. A cross-country comparison of pregnant women’s decision-making and perspectives when opting for non-invasive prenatal testing in the Netherlands and Belgium. *Prenat Diagn.* 2023 Mar; 43 (3): 294–303. doi: 10.1002/pd.6329. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36740754/>.
56. Van Den Bogaert K, Lannoo L, Brison N, et al. Outcome of publicly funded nationwide first-tier noninvasive prenatal screening. *Genet Med.* 2021 Jun; 23 (6): 1137–42. doi: 10.1038/s41436-021-01101-4.
57. Ochsenbein N, Burkhardt T, Raio L, et al. Expertenbrief No 52: Pränatale nicht-invasive Risikoabschätzung fetaler Aneuploidien. SGGG 2018 Accessed September 01, 2022 (in German). Available from: https://www.sggg.ch/fileadmin/user_upload/Formulardaten/52_def_Praenatale_nicht-invasive_Risikoabschaetzung_fetaler_Aneuploidien.pdf.
58. Proto A, Trottmann F, Schneider S, et al. First Trimester Contingent Screening for Aneuploidies with Cell-Free Fetal DNA in Singleton Pregnancies – a Swiss Single Centre Experience. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2024 Jan 3; 84 (1): 68–76. doi: 10.1055/a-2202-5282.
59. Okoror CEM, Arora S. Prenatal diagnosis after high chance non-invasive prenatal testing for trisomies 21, 18 and 13, chorionic villus sampling or amniocentesis? – Experience at a district general hospital in the United Kingdom. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X.* 2023 Jul 1; 19: 100211. doi: 10.1016/j.eurox.2023.100211. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10345242/>.
60. Salvesen KÅB, Glad R, Sitras V. Controversies in implementing non-invasive prenatal testing in a public antenatal care program. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2022 Jun; 101 (6): 577–80. doi: 10.1111/aogs.14351.

Надійшла до редакції 04.04.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування marchesn2005@gmail.com

A. S. Butsyk <https://orcid.org/0000-0002-0019-025X>
R. A. Moskalenko <https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>

NOVEL COPPER-LOADED DRESSING FOR WOUND HEALING: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS

Ukrainian-Swedish Research Center “SUMEYA”, Sumy State University, Medical Institute, Sumy, Ukraine

UDC 616-001.4-085:546.56-022.532

A. S. Butsyk, R. A. Moskalenko

NOVEL COPPER-LOADED DRESSING FOR WOUND HEALING: A BIBLIOMETRIC ANALYSIS

Ukrainian-Swedish Research Center “SUMEYA”, Sumy State University, Medical Institute, Sumy, Ukraine

Introduction. In recent years, there has been a significant increase in the number of patients requiring wound care. The attention is on the time required for wound healing and the growing risk of antibiotic resistance. The 2022 Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) report highlights alarming resistance rates among common bacterial pathogens. Thus, it is important to emphasize new alternative methods of wound care to address antibiotic resistance. Metal-based nanoparticles, such as copper nanoparticles (CuNPs), are a promising material for tissue regeneration and preventing the development of antibiotic resistance of microorganisms.

The *aim* is a bibliographic analysis of data on the use of copper nanoparticles as an antimicrobial agent for wound healing (and for other medical purposes).

Materials and methods. The authors searched for information in electronic databases such as PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar using the main keywords. Tools for bibliometrics network visualization (VOSviewer) were used in the analysis.

Results. We studied 142 publications in the Scopus database, where the main keywords were “copper nanoparticles” and “wound healing”. The results show that over the past 14 years, the number of publications on the research topic has begun to increase. The subject is mostly studied by researchers from China, India, and the USA, which indicates the relevance of the current subject among the scientists. From 2010 to 2024, a bibliometric analysis on the Scopus database identified four chronological stages based on keywords: 1) synthesis of copper nanoparticles and description of the antimicrobial properties; 2) antibacterial activity in wound healing; 3) inception of new biomaterials to wound care.

Thus, copper nanoparticles and their properties are actively studied. The ability of CuNPs to inhibit bacterial growth and promote angiogenesis can be used in wound healing and added to dressings to stimulate tissue regeneration.

Key words: copper nanoparticles, CuNPs, wound healing, tissue regeneration, wound dressing.

УДК 616-001.4-085:546.56-022.532

А. С. Буцик, Р. А. Москаленко

НОВІ КУПРУМ-ВМІСНІ ПОВ'ЯЗКИ ДЛЯ ЗАГОЄННЯ РАН: БІБЛІОМЕТРИЧНИЙ АНАЛІЗ

Українсько-шведський дослідницький центр SUMEYA, Медичний інститут, Сумський державний університет, Суми, Україна

Стаття присвячена аналізу літературних даних щодо використання наночастинок міді як антимікробного засобу для загоєння ран у зв'язку зі збільшенням кількості антибіотикорезистентних бактеріальних патогенів.

На основі досліджень 142 джерел було встановлено, що за останні 14 років кількість публікацій на вказану тему суттєво збільшилася, що пов'язано зі зростаючим інтересом науковців до нанотехнологій та пошуком альтернативних антимікробних речовин. Бібліометричний аналіз показав, що наночастинок міді активно вивчаються вченими в різних країнах світу, зокрема в Китаї, Індії та США. Їхня здатність пригнічувати ріст бактерій та сприяти ангіогенезу може бути використана безпосередньо під час лікування ран або додавання до перев'язувальних матеріалів для стимулювання регенерації тканин.

Ключові слова: наночастинок міді, загоєння ран, регенерація тканин, ранова пов'язка.

Introduction. In recent years, the number of patients with wounds has increased significantly around the world. This problem has become particularly acute in Ukraine. The number of wounds and injuries among the civil and military population has significantly boosted since the beginning of the full-scale invasion. The main concern is the time it takes to heal and the risk of antibiotic resistance. The 2022 Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) report underscores resistance rates observed among prevalent bacterial pathogens. In 76 countries, the average of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) causing bloodstream infections is 35% [1].

Thus, new alternative methods of wound care should be found to overcome antibiotic resistance.

The United States Environmental Protection Agency (EPA) acknowledged copper in 2008 as the inaugural metallic antimicrobial agent [2]. Nanomaterials containing copper (CuNPs) promote the synthesis of extracellular matrix (ECM) components, such as fibrinogen, and enhance the activity of matrix metalloproteases (MMPs) in fibroblasts. CuNPs play a role in the formation of collagen and integrins, which are vital for cellular binding to the extracellular matrix [3–5]. Therefore, copper nanoparticles can be promising material in the regeneration of tissue and wound healing.

The basis of wound treatment is different types of dressing. The choice of dressing depends on the specific wound type. It plays a crucial role in wound care by creating an optimal environment for healing, protecting the wound from infection, and promoting faster recovery [6].

© A. S. Butsyk, R. A. Moskalenko, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



There are a lot of dressing materials based on nanomaterials, such as silver and gold nanoparticles, which can be used for wound healing [7–9]. However, the development of dressings with copper nanoparticles is a promising direction, considering the high healing properties of CuNPs combined with antimicrobial action. They can enhance the effectiveness of wound dressings due to their strong antibacterial properties, lower tendency to induce microbial resistance compared to antibiotics, and improve their mechanical strength and absorption capacity, making them more effective and comfortable for patients.

The **aim** is to conduct a bibliographic analysis of data on the use of copper nanoparticles and their antimicrobial action in the dressing material for advanced regeneration capacity in wound care.

Materials and Methods. The authors analyzed and systematized scientific publications on material with CuNPs used in wound healing in the electronic database Scopus for the past fourteen years on the keywords “copper nanoparticles” and “wound healing”. The authors analyzed the data of publications, such as year, subject area, and country of the research using the Scopus database. VOSviewer system from the University of Leiden (<http://www.vosviewer.com/>) was used for the visualization of the bibliometric network.

Results and Discussion

Copper nanoparticles

Over the last ten years, the development of nanomaterials has expanded in various areas of clinical use. Currently, around 100 nanomedicines have gained approval from both the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA), with over 500 more undergoing clinical trials [10].

Nanotechnology involves the production and manipulation of materials at the nanoscale level, typically ranging from 1 to 100 nanometers (nm) in size. Nanoparticles (NPs) are a diverse class of materials within nanotechnology, encompassing particulate substances. These nanoparticles can be composed of various materials, including metals, metal oxides, polymers, and carbon-based materials. Due to their small size and unique properties, nanoparticles find applications in a wide range of fields, including medicine, electronics, environmental science, and materials science [11; 12]. One of the promising nanoparticles in recent years are copper nanoparticles.

Copper is a vital dietary element necessary for the proper functioning of the human body. The human body can acquire copper from diverse sources such as shellfish, seeds, nuts, cereals, whole grain products, and chocolate. Despite the availability of various sources for meeting the daily copper requirement, research indicates that the average adult loses about 1.4 mg/day for men and 1.1 mg/day for women [13].

Copper is present in over 30 types of proteins and important in the metabolism of living organisms. Enzymes, which contain copper, contribute to various body functions. Oxygen metabolism, regulation of skin pigmentation, synthesis of collagen, maintenance of blood vessel integrity, as well as iron balance, antioxidant defense, and neurotransmitter synthesis are among them [14; 15].

However, copper can become toxic, when consumed over human tolerance levels. Copper toxicity, or copperiedus,

can cause several pathological processes that adversely affect human organisms. Acute copper toxicity causes nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain, headaches, and dizziness, while chronic copper toxicity leads to liver damage, kidney failure, or neurological symptoms [16]. Thus, copper-based medications should be used carefully, in appropriate doses under the supervision of a doctor to avoid the toxic effect of copper on the human body.

Synthesis of CuNPs

There are three main methods to synthesize copper nanoparticles: chemical, physical, and green synthesis [17].

Chemical method based on the reduction of copper ions in a solution to form nanoparticles. This can be achieved through various techniques such as chemical reduction, precipitation, or electrochemical methods.

In the reduction technique, Cu (II) salts can be reduced by various reducing agents, such as ascorbic acid, sodium borohydride, or polyol. These agents allow to product nanoparticles with controlled size and shape.

Microemulsion is a method of synthesis of nanoparticles, where a thermodynamically stable dispersion is formed in two immiscible liquids, such as water-in-oil, oil-in-water, or water-in-carbon dioxide supercritical phases, which is facilitated by a surfactant. This category uses the reverse micelle method, which involves two inverted emulsions of water and oil. This method was used to synthesize copper nanoparticles ranging in size from 3 to 13 nm.

The electrochemical method used electricity as a controlling force to produce copper nanoparticles. This technique occurs by passing an electric current between two electrodes separated by an electrolyte. So, synthesis takes place at the electrode/electrolyte interface [18].

Chemical methods are the most widely used approaches to obtain copper nanoparticles. However, a significant drawback is the use of hazardous substances at the synthesis stage. The development of environmentally friendly methodologies becomes extremely necessary, considering the growing prevalence of the use of nanoparticles and their active interaction with people.

The main physical method used to produce copper nanoparticles is based on reducing bulk copper into nanoscale particles and includes the milling technique. Milling involves the reduction of the metal to either micro- or nano-scale dimensions, following the “top-down” approach, or assembling larger structures through the blending of precursor salts, following the “bottom-up” approach.

This method has limitations, such as difficulty in the production of ultrafine particles and long-time production. Contamination, which often occurs during mechanochemical processing, affects the quality of the produced material. Nevertheless, there are several advantages of milling synthesis, such as low-cost production and enabling large-scale production. The average size of nanoparticles, their type, and morphology can be adjusted by milling conditions. Thus, the milling method is a promising approach to developing a scalable synthesis of CuNPs, which can be used in different fields, such as biosensors, pharmaceutical and antimicrobial materials [19; 20].

Green synthesis is one of the most interesting methods of CuNPs production in recent years. According to this

approach, synthesis of nanoparticles includes the utilization of biological organisms (bacteria, plants, or fungi) and their extract as a reducing agent of the copper ions [21]. Green synthesis offers several advantages, including environmental friendliness, cost-effectiveness, and the potential for large-scale production without the use of harsh chemicals.

Various plants have been utilized to produce nanoparticles due to their medicinal values and properties. *Fortunella margarita*, *Asparagus adscendens*, *Citrus medica*, *Cissus vitifolia* have been previously used for the synthesis of copper nanoparticles [22–25].

The mechanism of green synthesis includes preparing a biological extract and mixing it with a solution of copper salt (copper sulfate, copper chloride). The reducing agents in the biological extract reduce the copper ions in the precursor solution to form copper nanoparticles [26].

All mechanisms of CuNPs have their advantages and disadvantages. However, green synthesis offers a more ecological approach to the synthesis of nanoparticles due to its use of renewable resources and reduce the generation of hazardous waste. Chemical and physical approaches provide control over particle size, and shape, while scaling up green synthesis is more challenging due to process complexity. Thus, the choice between methods of copper nanoparticles depends on the specific application requirements, desired nanoparticle properties, environmental impact, and scalability considerations.

Characterization and properties of CuNPs

Morphological characteristics, such as size and shape of nanoparticles, are crucial in studying because it significantly impacts on their efficacy. The most important techniques to describe CuNPs and determine their efficacy are scanning and transmission electron microscopy (SEM and TEM), atomic force microscopy (AFM), dynamic light scattering (DLS), energy dispersive X-ray (EDX), and X-ray diffractometer (XRD).

Copper nanoparticles have unique properties, which are effectively used in different fields, such as biomedical applications, electronics, the chemical industry, textiles, and agriculture.

One of the main properties of copper nanoparticles is antimicrobial action. CuNPs can reduce the viability of bacteria, viruses, or fungi, depending on the chemical composition, shape, and size of the nanomaterial. The mechanism of antimicrobial activity is based on the contact action of nanomaterials, the release of ions, and the production of reactive oxygen species (ROS).

The first stage of CuNPs effect is direct contact with the cell surface, which leads to a change in the cell wall of microorganisms and the cell membrane. CuNPs and their released ions are positively charged, while the surface of both Gram-positive and Gram-negative bacteria are negatively charged. Thus, copper nanoparticles adsorb on the surface of bacterial cells, which leads to the destruction of the cell wall and, therefore, entry of the nanoparticles and their ions inside the cell [27].

The release of copper ions plays an essential role in antimicrobial action. Once copper ions get into bacterial cells, they can bind to enzymes and disrupt their function, bacterial DNA, leading to DNA damage and interfering with

replication and transcription processes. The interaction of ions with bacterial DNA leads to the disruption of genetic material and prevents bacterial growth and proliferation [28].

Although ions play one of the key mechanisms in antimicrobial action, copper can only dissolve a small number of ions, which means that the release of ions is not the main antimicrobial mechanism of copper nanoparticles.

Both CuNPs and their ions can induce oxidative stress by generation of ROS. Reactive oxygen species are oxygen-containing derivatives composed of increasable oxygen radicals, such as superoxide (O_2^-), hydroxyl (OH), and hydrogen peroxide (H_2O_2), which are highly reactive and can increase in the presence of copper in the cell. The oxygen radicals damage cellular components such as proteins, lipids, and nucleic acids and lead to apoptosis [29–31].

Application of CuNPs in the wound healing

Chronic wounds are injuries that fail to heal in a systematic and timely manner throughout the different stages of the healing process within a 3-month period. Wounds can be classified into four groups: venous, arterial insufficiency, pressure, and diabetic ulcers. The classification is based on the etiology of the cause. Chronic wounds represent a considerable challenge to the healthcare system due to their prevalence and high-cost treatment. [32; 33].

Chronic infection is often associated with multiple bacterial species and, thus, effective care and appropriate treatment are essential. Bacteria, which are part of skin microbiota (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*), can penetrate wounds and cause chronic inflammation. At the beginning of chronic wound formation, gram-positive bacteria, especially *S. aureus*, are most common. Methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) has become a serious problem. There are only a few antibiotics that are effective against these stains. MRSA often forms a biofilm, where bacteria can transfer the resistance genes between each other and, thus, increase resistance to antibiotics and innate host immunity mechanisms. This biofilm can be formed by antibiotic resistance strains, which is more dangerous because treatment with antibiotics could be ineffective [34–37].

Copper nanoparticles are promising material in wound healing due to their antimicrobial properties. Moreover, they can stimulate tissue regeneration by promoting angiogenesis and collagen synthesis.

CuNPs can be merged with natural or synthetic materials, such as chitosan or poly(vinyl alcohol), due to their biocompatibility and ability to promote tissue regeneration [38; 39]. Wound dressings have been made using different materials (synthetic or natural) and come in various physical forms, such as sponges, hydrogels, hydrocolloids, films, and membranes. Various formulations and unique characteristics of dressing make them appropriate for treating specific types of wounds [40]. Copper nanoparticles can be used in dressing material to repair the skin barrier, promote wound regeneration, and decrease the risk of re-infection. Dressing material is used to enhance the proliferation and migration of fibroblasts and accelerate the formation of epithelial tissue [41].

Limitations of using copper nanoparticles

A lot of studies claim the cytotoxicity of metal nanoparticles. Thus, copper nanoparticles are not an

exception. The size and shape of nanoparticles determined the result of cytotoxicity. Most of the nanoparticles have a limited therapeutic index, despite their extensive antimicrobial properties [42; 43]. On the one hand, CuNPs have antimicrobial properties that can be used in the treatment of bacterial infections. On the other hand, they can also affect cells, organs, and systems of the human body [44]. Therefore, it is necessary to conduct more research to determine the cytotoxic level of CuNPs and the ways of their effect on the host organism. To achieve this goal, copper nanoparticles should be studied from a physical, chemical, and biological point of view.

Bibliometric analysis of scientific literature

We analyzed 142 publications in the Scopus database, which was filtered by the keywords “copper nanoparticles” and “wound healing”, although there are more than nine thousand publications that were found by the keyword “copper nanoparticles”. Thus, scientific interest in copper nanoparticles started in the early 90s and significantly increased over the past thirty years, while the interest of CuNPs’ use in wound healing started in 2010 and increased over the last few years (Fig. 1).

The copper nanoparticles and their effect on wound regeneration are mostly studied by researchers from China, India, and United States.

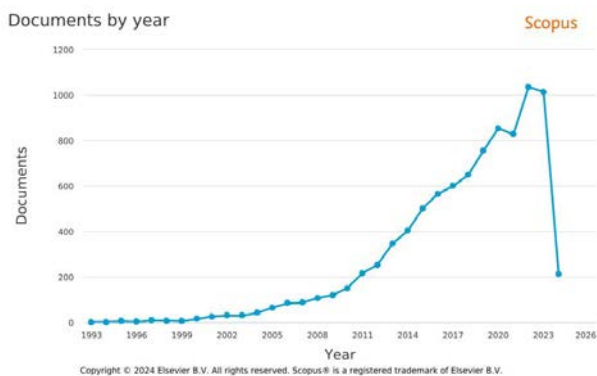
There is also great interest in the dissemination of publications on the subject. According to the data from the Scopus database, copper nanoparticles have been studied from the side of chemistry, material science, and engineering. Only in the past fourteen years the number of publications in biochemistry, molecular biology, and pharmacy increased (Fig. 2).

Thus, copper nanoparticles have been actively studied in the last 30 years mostly for their physical properties, leaving an unfilled niche in the study of properties of nanoparticles in wound healing. The use of nanoparticles in this direction began to be actively studied only in the last 14 years.

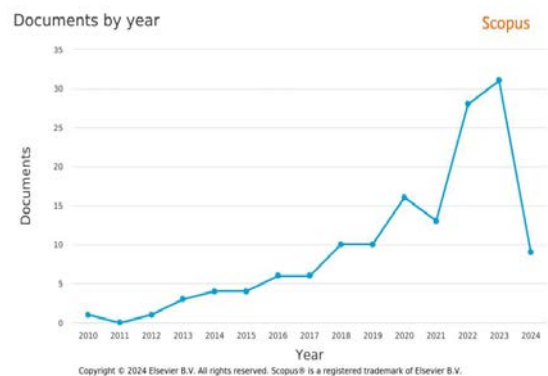
We analyzed the 142 publications published from 2010 to 2024 on the research topic. Selected articles were analyzed in the Scopus database using the keywords “copper nanoparticles” and “wound healing”. They can be divided into three thematic clusters: 1) copper nanoparticles; 2) antimicrobial activity; 3) wound infections (Fig. 3).

There are also three chronological stages: synthesis of copper nanoparticles and description of the antimicrobial properties; antibacterial activity in wound healing and creation of new biomaterials to wound care (Fig. 4).

Limitations. This research includes publications only in the Scopus database from 1993 to March 20, 2024.

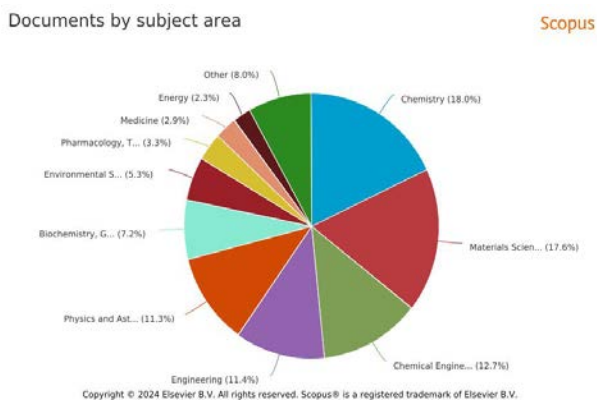


A

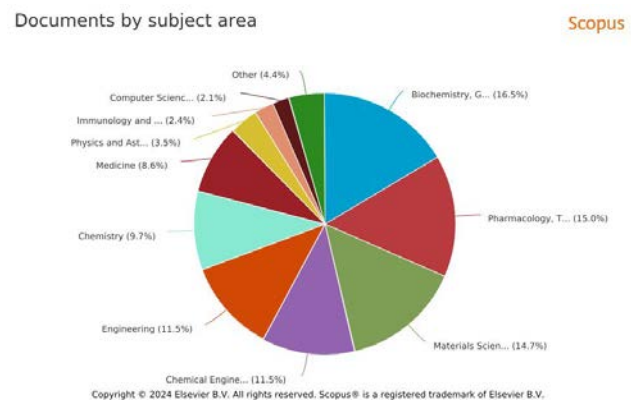


B

Fig. 1. Comparison of the publication chronology. A. Documents filtered by the keyword “copper nanoparticles”. B. Documents filtered by the keywords “copper nanoparticles” and “wound healing”



A



B

Fig. 2. Comparison of the distribution of publications on the subject area. A. Documents filtered by the keyword “copper nanoparticles”. B. Documents filtered by the keywords “copper nanoparticles” and “wound healing”

Conclusions.

Nowadays, the problem of antibiotic resistance requires special attention. More microorganisms are becoming resistant to antibiotics due to lack of control over their use. Thus, it is necessary to investigate alternative materials that could reduce the use of antibiotics in the treatment of infectious diseases, such as wounds.

Analysis of publications of the Scopus database due to the period from 2010 to 2024 shows rising scientific interest in the copper nanoparticles application in medicine, particularly for wound care. Notably, the interest in copper nanoparticles appeared in the 90s, but most publications are dedicated to the physical properties and synthesis of nanoparticles. Meanwhile, research on the use of CuNPs in wound care has increased over the past 14 years. Moreover, due to the active search and study of alternative methods of treating infections, the subject of interest is relevant and is being actively studied now.

We identified three chronological stages using the tool for building and visualizing bibliometrics: synthesis of

copper nanoparticles and description of the antimicrobial properties; antibacterial activity in wound healing and inception of new biomaterials to wound care. Scientific publications that were investigated can be split under the three thematic clusters: 1) copper nanoparticles; 2) antimicrobial activity; and 3) wound infections.

Thus, copper nanoparticles are now actively being studied by scientists in different parts of the world. The ability of CuNPs to suppress bacterial growth can be used in wound care. CuNPs promote angiogenesis and collagen synthesis and can be added to the wound dressing. To improve antimicrobial action and decrease the cytotoxicity of CuNPs, different components, such as chitosan, are used due to their synthesis.

Financial support.

Ukrainian-Latvian bilateral project “Modern copper-containing dressing materials with improved regenerative and antibacterial properties”, contract M/01-2024, state registration number 0123U103301.

Conflict of interest.

The authors declare no conflict of interest.

BIBLIOGRAPHY

1. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report 2022. Geneva: World Health Organization; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702>.
2. Vincent M, Duval RE, Hartemann P, Engels-Deutsch M. Contact killing and antimicrobial properties of copper. *J Appl Microbiol*. 2018 May; 124(5): 1032–1046. doi: 10.1111/jam.13681.
3. Sharma P, Goyal D, Chudasama B. Ecotoxicity of as-synthesised copper nanoparticles on soil bacteria. *IET Nanobiotechnol*. 2021 Apr; 15(2): 236–245. doi: 10.1049/nbt.12039.
4. Malandrakis AA, Kavroulakis N, Chrysikopoulos CV. Copper nanoparticles against benzimidazole-resistant *Monilinia fructicola* field isolates. *Pestic Biochem Physiol*. 2021 Mar; 173: 104796. doi: 10.1016/j.pestbp.2021.104796.
5. Mendes C, Thirupathi A, Corrêa MEAB, Gu Y, Silveira PCL. The Use of Metallic Nanoparticles in Wound Healing: New Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2022 Dec 6; 23(23): 15376. doi: 10.3390/ijms232315376.
6. Vivcharenko V, Trzaskowska M, Przekora A. Wound Dressing Modifications for Accelerated Healing of Infected Wounds. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr 13; 24(8): 7193. doi: 10.3390/ijms24087193.
7. Sakthi Devi R, Girigoswami A, Siddharth M, Girigoswami K. Applications of Gold and Silver Nanoparticles in Theranostics. *Appl Biochem Biotechnol*. 2022 Sep; 194(9): 4187–4219. doi: 10.1007/s12010-022-03963-z.
8. Nqakala ZB, Sibuyi NRS, Fadaka AO, Meyer M, Onani MO, Madiche AM. Advances in Nanotechnology towards Development of Silver Nanoparticle-Based Wound-Healing Agents. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 19; 22(20): 11272. doi: 10.3390/ijms222011272.
9. Toczek J, Sadłocha M, Major K, Stojko R. Benefit of Silver and Gold Nanoparticles in Wound Healing Process after Endometrial Cancer Protocol. *Biomedicines*. 2022 Mar 16; 10(3): 679. doi: 10.3390/biomedicines10030679.
10. Woźniak-Budyń MJ, Staszak K, Staszak M. Copper and Copper-Based Nanoparticles in Medicine-Perspectives and Challenges. *Molecules*. 2023 Sep 18; 28(18): 6687. doi: 10.3390/molecules28186687.
11. Khan I, Saeed K, Khan I. Nanoparticles: properties, applications and toxicities. *Arabian Journal of Chemistry*. 2019; 12(7): 908–931 doi: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2017.05.011>.
12. Joudeh N, Linke D. Nanoparticle classification, physicochemical properties, characterization, and applications: a comprehensive review for biologists. *J Nanobiotechnology*. 2022 Jun 7; 20(1): 262. doi: 10.1186/s12951-022-01477-8.
13. Institute of Medicine (US) Panel on Micronutrients. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US); 2001. doi: 10.17226/10026.
14. Vimbela GV, Ngo SM, Frazee C, Yang L, Stout DA. Antibacterial properties and toxicity from metallic nanomaterials. *Int J Nanomedicine*. 2017 May 24; 12: 3941–3965. doi: 10.2147/IJN.S134526.
15. Gromadzka G, Tarnacka B, Flaga A, Adamczyk A. Copper Dyshomeostasis in Neurodegenerative Diseases-Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 4; 21(23): 9259. doi: 10.3390/ijms21239259.
16. Ingle AP, Duran N, Rai M. Bioactivity, mechanism of action, and cytotoxicity of copper-based nanoparticles: a review. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2014 Feb; 98(3): 1001–9. doi: 10.1007/s00253-013-5422-8.
17. Crisan MC, Teodora M, Lucian M. Copper Nanoparticles: Synthesis and Characterization, Physiology, Toxicity and Antimicrobial Applications. *Applied Sciences*. 2021; 12(1): 141. <https://doi.org/10.3390/app12010141>.
18. Khodashenas B, Ghorbani HR. Synthesis of Copper Nanoparticles: An Overview of the Various Methods. *Korean Journal of Chemical Engineering*. 2021; 31 (7): 1105–9. doi: 10.1007/s11814-014-0127-y.
19. Sandoval SS, Silva N. Review on Generation and Characterization of Copper Particles and Copper Composites Prepared by Mechanical Milling on a Lab-Scale. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(9): 7933. doi: 10.3390/ijms24097933.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

20. Iliger KS, Sofi TA, Bhat NA, Ahanger FA, Sekhar JC, Elhendi AZ, Al-Huqail AA, Khan F. Copper nanoparticles: Green synthesis and managing fruit rot disease of chilli caused by *Colletotrichum capsici*. *Saudi J Biol Sci*. 2021 Feb; 28(2): 1477–1486. doi: 10.1016/j.sjbs.2020.12.003.
21. Akintelu SA, Folorunso AS, Folorunso FA, Oyebamiji AK. Green synthesis of copper oxide nanoparticles for biomedical application and environmental remediation. *Heliyon*. 2020; 6(7): 04508. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e04508.
22. Amjad R, Mubeen B, Ali SS, et al. Green Synthesis and Characterization of Copper Nanoparticles Using *Fortunella margarita* Leaves. 2021 Dec 13;13(24): 4364. doi: 10.3390/polym13244364.
23. Thakur S, Sharma S, Thakur S, Rai R. Green Synthesis of Copper Nano-Particles Using *Asparagus adscendens* Roxb. Root and Leaf Extract and Their Antimicrobial Activities. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 2018; 7(04): 683–94. doi: 10.20546/ijcmas.2018.704.077.
24. Shende S, Ingle AP, Gade A, Rai M. Green synthesis of copper nanoparticles by *Citrus medica* Linn. (Idilimbu) juice and its antimicrobial activity. *World J Microbiol Biotechnol*. 2015 Jun; 31(6): 865–73. doi: 10.1007/s11274-015-1840-3.
25. Wu S, Rajeshkumar S, Madasamy M, Mahendran V. Green synthesis of copper nanoparticles using *Cissus vitifolia* and its antioxidant and antibacterial activity against urinary tract infection pathogens. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*. 2020; 48(1): 1153–1158. doi: 10.1080/21691401.2020.
26. Mohamed EA. Green synthesis of copper & copper oxide nanoparticles using the extract of seedless dates. *Heliyon*. 2020 Jan 30; 6(1): e03123. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e03123.
27. Ma X, Zhou S, Xu X, Du Q. Copper-containing nanoparticles: Mechanism of antimicrobial effect and application in dentistry: a narrative review. *Front Surg*. 2022 Aug 5; 9: 905892. doi: 10.3389/fsurg.2022.905892.
28. Wang L, Hu C, Shao L. The antimicrobial activity of nanoparticles: present situation and prospects for the future. *Int J Nanomedicine*. 2017 Feb 14; 12: 1227–1249. doi: 10.2147/IJN.S121956.
29. Fu Y, Chang FM, Giedroc DP. Copper transport and trafficking at the host-bacterial pathogen interface. *Acc Chem Res*. 2014 Dec 16; 47(12): 3605–13. doi: 10.1021/ar500300n.
30. Denluck L, Wu F, Crandon LE, Harper BJ, Harper SL. Reactive oxygen species generation is likely a driver of copper based nanomaterial toxicity. *Environ Sci Nano*. 2018 Jun 1; 5(6): 1473–1481. doi: 10.1039/C8EN00055G.
31. Salah I, Parkin IP, Allan E. Copper as an antimicrobial agent: recent advances. *RSC Adv*. 2021 May 19; 11(30): 18179–18186. doi: 10.1039/d1ra02149d.
32. Ermini ML, Voliani V. Antimicrobial Nano-Agents: The Copper Age. *ACS Nano*. 2021 Apr 27; 15(4): 6008–6029. doi: 10.1021/acsnano.0c10756.
33. Raffi M, Mehrwan S, Bhatti TM, et al. Investigations into the antibacterial behavior of copper nanoparticles against *Escherichia coli*. *Annals of Microbiology*. 2010; 60(1): 75–80. doi: 10.1007/s13213-010-0015-6.
34. Salvo J, Sandoval C. Role of copper nanoparticles in wound healing for chronic wounds: literature review. *Burns Trauma*. 2022 Jan 21; 10: tkab047. doi: 10.1093/burnst/tkab047.
35. Sandoval C, Ríos G, Sepúlveda N, Salvo J, Souza-Mello V, Fariás J. Effectiveness of Copper Nanoparticles in Wound Healing Process Using In Vivo and In Vitro Studies: A Systematic Review. *Pharmaceutics*. 2022 Aug 31; 14(9): 1838. doi: 10.3390/pharmaceutics14091838.
36. Hsueh YH, Tsai PH, Lin KS. pH-Dependent Antimicrobial Properties of Copper Oxide Nanoparticles in *Staphylococcus aureus*. *Int J Mol Sci*. 2017 Apr 8; 18(4): 793. doi: 10.3390/ijms18040793.
37. Goswami AG, Basu S, Banerjee T, Shukla VK. Biofilm and wound healing: from bench to bedside. *Eur J Med Res*. 2023 Apr 25; 28(1): 157. doi: 10.1186/s40001-023-01121-7.
38. Han G, Ceilley R. Chronic Wound Healing: A Review of Current Management and Treatments. *Adv Ther*. 2017 Mar; 34(3): 599–610. doi: 10.1007/s12325-017-0478-y.
39. Diao W, Li P, Jiang X, Zhou J, Yang S. Progress in copper-based materials for wound healing. *Wound Repair Regen*. 2023 Oct 11. doi: 10.1111/wrr.13122.
40. Nuutila K, Eriksson E. Moist Wound Healing with Commonly Available Dressings. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021 Dec; 10(12): 685–698. doi: 10.1089/wound.2020.1232.
41. Simões D, Miguel SP, Ribeiro MP, Coutinho P, Mendonça AG, Correia IJ. Recent advances on antimicrobial wound dressing: A review. *Eur J Pharm Biopharm*. 2018 Jun; 127: 130–141. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.02.022.
42. Matica MA, Aachmann FL, Tøndervik A, Sletta H, Ostafe V. Chitosan as a Wound Dressing Starting Material: Antimicrobial Properties and Mode of Action. *Int J Mol Sci*. 2019 Nov 24; 20(23): 5889. doi: 10.3390/ijms20235889.
43. Hanan NA, Chiu HI, Ramachandran MR, Tung WH, Mohamad Zain NN, Yahaya N, Lim V. Cytotoxicity of Plant-Mediated Synthesis of Metallic Nanoparticles: A Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 2018 Jun 11; 19(6): 1725. doi: 10.3390/ijms19061725.
44. Xiong P, Huang X, Ye N, et al. Cytotoxicity of Metal-Based Nanoparticles: From Mechanisms and Methods of Evaluation to Pathological Manifestations. *Adv Sci (Weinh)*. 2022; 9(16): 2106049. doi: 10.1002/advs.202106049.

Надійшла до редакції 30.04.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування r.moskalenko@med.sumdu.edu.ua

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

УДК 615.1:616.71-007.234-053.87

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-13>*О. А. Степанова* <https://orcid.org/0000-0003-3218-2702>*О. І. Беляєва* <https://orcid.org/0000-0001-6792-5911>*Л. М. Унгурян* <https://orcid.org/0000-0001-5391-9676>*І. В. Вишницька* <https://orcid.org/0000-0002-0467-3988>*І. С. Ящук* <https://orcid.org/0000-0002-3697-5454>*Х. Ю. Волощук* <https://orcid.org/0009-0001-2940-1647>МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ
ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗУ
НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ

Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна

УДК 615.1:616.71-007.234-053.87

О. А. Степанова, О. І. Беляєва, Л. М. Унгурян, І. В. Вишницька, І. С. Ящук, Х. Ю. Волощук
МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ АСОРТИМЕНТУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗУ НА ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ РИНКУ УКРАЇНИ*Одеський національний медичний університет, м. Одеса, Україна*

Дослідження спрямоване на вивчення препаратів, які впливають на структуру та мінералізацію кісток (M05B). В Україні зареєстровано 41 лікарський засіб, із яких понад 85% іноземного виробництва. Установлено розбіжності у співвідношенні зареєстрованих препаратів групи M05B та фактично наявних пропозицій в аптечних закладах різних областей України, що знижує фізичну доступність ліків для пацієнтів. Державний формуляр лікарських засобів містить у середньому 40,4% досліджуваних ліків від загальної кількості зареєстрованих. Установлено відсутність препаратів із золедроновою кислотою в Реєстрі оптово-відпусних цін, що унеможливує їх закупівлю за кошти державного та місцевих бюджетів. У Національному переліку основних лікарських засобів представлені золедронові та ібандронові кислоти, що визначає відсутність державного регулювання цін на інші препарати досліджуваної групи в роздрібному та оптовому сегментах фармацевтичного ринку України.

Ключові слова: маркетингові дослідження, постменопауза, остеопороз, бісфосфонати, доступність.

UDC 615.1:616.71-007.234-053.87

O. A. Stepanova, O. I. Bielyaieva, L. M. Unhurian, I. V. Vyshnytska, I. S. Yashchuk, Ch. Yu. Voloshchuk
MARKET RESEARCH OF THE RANGE OF MEDICINES FOR THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL
OSTEOPOROSIS IN THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

The medical and social problem of postmenopausal osteoporosis has a significant financial burden on the health care system. The purpose of the study is to examine medicines of subgroup M05B "Drugs affecting the structure and mineralization of bone tissue" in the pharmaceutical market of Ukraine and determine their physical availability to consumers.

The purpose of the study. The purpose of the study is to examine medicines of subgroup M05B "Drugs affecting the structure and mineralization of bone tissue" in the pharmaceutical market of Ukraine and determine their physical availability to consumers.

Materials and methods of research. The materials of the study included medical and technological documents of postmenopausal osteoporosis, data from the State Register of Medicines of Ukraine (dated 01.02. 2024), the aggregator site tabletki.ua, the State Formulary of Medicines (issues 12-16), the National List of Essential Medicines, and the Register of Wholesale Prices.

To achieve the goal, we used content analysis, marketing, statistical, comparative, graphical and generalization methods.

Result and Conclusion. There are 41 registered medicines in Ukraine, of which more than 85% are foreign-made, mostly in the form of concentrate for solution for infusion. Discrepancies have been identified in the ratio of registered M05B medicines to the actual supply in pharmacies in Odesa, Kyiv and Lviv regions, which reduces the physical availability of medicines for patients. The State Formulary of Medicines averagely contains 40.4% of the medicines under study out of the total number of registered ones. The absence of drugs with zoledronic acid in the Register of Wholesale Prices has been established, which makes it impossible to procure them at the expense of state and local budgets. The National List of Essential Medicines includes zoledronic and ibandronic acids, which means that there is no state regulation of prices for other drugs of the investigated group in the retail and wholesale segment of the pharmaceutical market of Ukraine.

Key words: market research, postmenopause, osteoporosis, bisphosphonates, availability.

© О. А. Степанова, О. І. Беляєва, Л. М. Унгурян та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Вступ. Остеопороз (ОП) названо «тихою, мовчазною епідемією». Стрімке зростання кількості людей, які страждають на ОП, протягом останніх років викликає занепокоєння медичної та фармацевтичної спільноти в усьому світі. Прогнози, озвучені світовими медичними організаціями, є доволі загрозливими. За статистичними даними, кожна третя жінка зазнає остеопоротичних переломів протягом свого життя. Щохвилини в Європейському Союзі (ЄС) трапляється вісім нових випадків таких переломів, що веде до болю різної локалізації, значного погіршення якості життя й у багатьох випадках до інвалідизації [1].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає ОП як «прогресуюче системне захворювання скелета, що характеризується зниженням кісткової маси та порушенням мікроструктури кісткової тканини, що призводить до підвищення крихкості кісток та ризику переломів» [2].

За даними дослідження SCOPE (EU27+2), понад 23 млн чоловіків і жінок мають високий ризик остеопоротичного перелому. У європейських країнах зафіксовано 4,3 млн крихких переломів, кількість яких до 2034 р. зросте до 5,34 млн випадків. Загальні прямі витрати на лікування ОП коштують системі охорони здоров'я Європи понад € 56 млрд щороку [1].

Статистичні дані дослідження, проведеного в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу із використанням двофотонної рентгенівської абсорбціометрії, свідчать про виявлення остеопорозу у 8,4% загальної кількості жіночого населення та у 20% жінок у віці 50 років і старше [3].

Медико-соціальна проблема ОП та, як наслідок, значне фінансове навантаження на систему охорони здоров'я країни потребують розроблення сучасних ефективних стратегій щодо профілактики та лікування даного захворювання.

Найбільш поширеним типом системного ОП є постменопаузальний остеопороз (ПМП ОП). Згідно з оновленими рекомендаціями, вибір щодо діагностики, профілактики та лікування ПМП ОП [4–7], вибір медикаментозного лікування має ґрунтуватися на рівні ризику переломів, додаткових клінічних чинниках ризику, економічності ефективності лікування та вподобань пацієнта. Жінкам у постменопаузальному періоді з високим ризиком переломів рекомендовано фармакологічну терапію, зокрема застосування лікарських засобів (ЛЗ) з антирезорбтивною та анаболічною дією.

До ЛЗ з антирезорбтивною дією відносять бісфосфонати, деносумаб (моноклональне антитіло людини до ліганду рецептора активатора ядерного фактору каппа-В (RANKL)), селективні модулятори рецепторів естрогенів SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator) – ралоксифен, базедоксифен, менопаузальну гормональну терапію, тиболон – селективний тканинний регулятор естрогенної активності (СТЕАР, Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator, STEAR).

До групи ЛЗ з анаболічною дією відносяться аналози білка, зв'язаного з гормонами паращитоподібної залози та паратиреоїдними гормонами – терипаратид та абалопаратид, а також антитіло до склеростину – ромосозумаб.

Вибір групи бісфосфонатів як об'єкта нашого дослідження зумовлено сучасними рекомендаціями фармакотерапії ПМП ОП у жінок із високим ризиком переломів як початкової фармакотерапії [6; 7].

Бісфосфонати завдяки своїй схожості з гідроксиапатитом є найбільш дослідженими засобами з антирезорбтивною дією на кістку. Позитивний ефект бісфосфонатів зберігається протягом кількох років після закінчення прийому препаратів, що дає змогу розглядати можливість перерв у медикаментозному лікуванні, що відрізняє їх від інших засобів для лікування остеопорозу. Також бісфосфонати застосовують як наступну лінію лікування після курсу анаболічних препаратів [8; 9].

Дослідженнями клініко-економічного аналізу стану фармацевтичного забезпечення хворих із переломами внаслідок остеопорозу займалися М. Р. Матушак., О. М. Горошко та ін. [3]. Питанням фармакоеконічного аналізу групи бісфосфонатів у пацієнок із ПМП ОП займалися О. Матяшова, О. О. Герасимова та ін. [10]. Проте маркетингового дослідження вітчизняного ринку ЛЗ для лікування ПМП ОП з урахуванням фізичної доступності споживачам не знайшло висвітлення в наукових публікаціях.

Мета: проведення дослідження асортименту ЛЗ, що впливають на структуру і мінералізацію кісток, на фармацевтичному ринку України та визначення їх фізичної доступності споживачам.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалами дослідження стали медико-технологічні документи з ПМП ОП, класифікаційна система АТС [11], дані Державного реєстру лікарських засобів України (ДРЛЗ) України (станом на 01.02.2024) [13], сайту агрегатору tabletki.ua. (дата звернення: 02.02.2024) [14], Державного формуляру лікарських засобів (ДФЛЗ) (випуски 12–16) [15], Національного переліку основних лікарських засобів (далі – Національний перелік) [16], Реєстру оптово-відпускних цін (Реєстр ОВЦ) (від 14.05.2024) [18].

Для досягнення поставленої мети було застосовано контент-аналіз, маркетинговий, статистичний, порівняльний, графічний методи та метод узагальнення. Об'єктом дослідження стала група ЛЗ, яка за міжнародною АТС-класифікаційною системою відноситься до підгрупи M05B «Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кістки».

Результати дослідження та обговорення. Було проведено порівняння структури досліджуваної групи ЛЗ, визначених у довідниках Компендіум [11] та АТС/DDD Index Центру ВООЗ із методології статистичних досліджень ЛЗ [12]. Установлено, що, за даними Центру ВООЗ, терапевтична група M05B містить чотири підгрупи, а саме: M05BA «Бісфосфонати», M05BB «Бісфосфонати, комбінації», M05BC «Кісткові морфогенетичні білки» та M05BX «Інші лікарські засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кістки». Проте підгрупа M05BC «Кісткові морфогенетичні білки» та рівень M05BA01 «Етидроновна кислота» у довіднику Компендіум узагалі не представлені.

Під час проведення контент-аналізу даних ДРЛЗ України [13] станом на 01 лютого 2024 р. встановлено, що підгрупа M05B представлена 41 торговим наймену-

ванням (ТН) різних форм випуску (табл. 1). Найбільшу питому вагу становлять препарати підгрупи M05BA08 Кислота золедронова – 39% та M05B A06 Кислота ібандронова – 36,6%.

Як видно з табл. 1, підгрупа M05B A «Бісфосфонати» на фармацевтичному ринку України представлена 34 ТН ЛЗ, з яких 5 ЛЗ вітчизняного виробника, 29 ЛЗ – іноземного походження. Підгрупа M05B B «Бісфосфонати, комбінації» містить одне ТН у двох дозуваннях, обидва іноземного виробництва.

Група M05B X «Інші засоби, що впливають на структуру і мінералізацію кісток» представлена 5 ТН ЛЗ, з яких лише один українського виробництва, решта – іноземного. Наступний етап роботи полягав у дослідженні асортименту ЛЗ групи M05B за країнами-виробниками (рис. 1).



Рис. 1. Структура асортименту лікарських засобів, що впливають на структуру і мінералізацію кісток за країнами-виробниками

Як, видно, з рис. 1, лідерами у виробництві досліджуваних препаратів є Іспанія, Україна, Індія та Греція, частка яких складає 17%, 15%, 12%, 12 % відповідно. ЛЗ іспанського походження представлені здебільшого виробником Сінтон Хіспанія СЛ- 6 ТН. Сегментування українського ринку серед вітчизняних виробників виглядає наступним чином: ТОВ «Фармекс груп»-3 ТН, ПАТ «Лекхім-Харків», АТ «Фармак» та ПрАТ «Національна Гомеопатична Спілка» по 1 ТН. Поміж виробників Індії лідируючі позиції у Гетеро Лабз Лімітед -3 ТН, Євролайф Хелткеар Пвт. Лтд., Інтас Фармасьютикелс Лімітед та Кусум Хелтхкер пвт ЛТД по 1ТН ЛЗ. Монопольну позицію у Греції займає виробник Фарматен інтернешнл с.а. - 5 ТН.

На наступному етапі проведено аналіз ЛЗ досліджуваної групи за лікарською формою. Так, кислота памідронова представлена на ринку у вигляді концентрату для розчину для інфузій (1 ТН). Алендронова кислота представлена двома ТН та трьома лікарськими препаратами у вигляді таблеток, лише одна ТН має комбінований склад алендронованої кислоти та холекальциферолу в двох дозуваннях. Ібандронова кислота представлена 9 ТН та 15 ЛЗ у формі таблеток, розчину для ін'єкцій та концентрату для розчину для інфузій. Кислота ризедронова представлена 1 ТН у таблетованій формі. Золедронова кислота зареєстрована під 16 ТН та 18 ЛЗ у вигляді концентрату для розчину для інфузій. Деносумаб представлений 2 ТН у вигляді розчину для ін'єкцій. Група M05B X10** «Інші засоби» представлена 3 лікарськими препаратами у вигляді крапель, таблеток та гранул.

Під час проведення порівняльного аналізу асортименту ЛЗ за лікарською формою та походженням (рис. 2) нами встановлено, що найбільшу питому вагу

Таблиця 1

Асортимент ТН ЛЗ, що впливають на структуру і мінералізацію кісток, дозволених до застосування в Україні

АТХ-код	Фармако-терапевтична група	Кількість зареєстрованих ТН лікарських препаратів		Кількість торгових назв лікарських засобів за виробниками			
		абсолютна кількість	частка одиниць у загальній сумі	Вітчизняні виробники		Іноземні виробники	
				абсолютна кількість	частка одиниць у загальній сумі	абсолютна кількість	частка одиниць у загальній сумі
M05B A03	Кислота памідронова	1	2,44	0	0	1	100
M05B A04	Кислота алендронова	1	2,44	0	0	1	100
M05B A06	Кислота ібандронова	15	36,6	2	13,33	13	86,6
M05B A07	Кислота ризедронова	1	2,44	0	0	1	100
M05B A08	Кислота золедронова	16	39	3	18,75	13	81,25
M05B B03	Алендронова кислота і холекальциферол	2	4,88	0	0	2	100
M05B X04	Деносумаб	2	4,88	0	0	2	100
M05B X10**	Інші засоби Інші засоби, що впливають на структуру і мінералізацію кісток	3	7,32	1	33,3	2	66,67
Разом		41	100,00	6	14,64	35	85,36

становлять препарати іноземного виробництва, з яких левова частка (60%) представлена у вигляді концентрату для інфузій, друге місце посідають таблетки – близько 32%, менша частка зареєстрована у вигляді розчину для ін'єкцій – понад 14%.

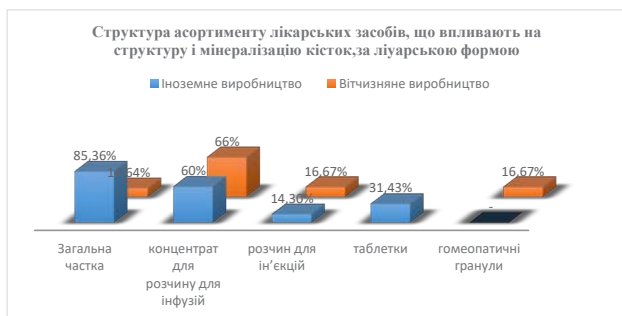


Рис. 2. Структура асортименту лікарських засобів, що впливають на структуру і мінералізацію кісток, за лікарською формою

Частка ЛЗ вітчизняних виробників становить близько 15% від загального асортименту, з яких понад 65% припадає на концентрати для інфузій та близько 17% – на розчини для ін'єкцій та гранули. ЛЗ у формі таблеток вітчизняним виробником не представлені. Слід зазначити, що лікарська форма у вигляді концентрату для інфузій займає найбільшу частку серед зареєстрованих в Україні ЛЗ групи M05B.

На наступному етапі нашого дослідження було проаналізовано окремі аспекти доступності ліків. Так, за визначенням ВООЗ, тлумачення поняття «доступність ліків» включає два аспекти: фізичну й економічну доступність. Саме фізична доступність у вигляді пропозиції населенню ЛЗ належної якості та у потрібній кількості й асортименту. Фізична доступність реалізується за допомогою власного виробництва/імпорту ЛЗ та системи реалізації, насамперед, через аптечну мережу. Тому було проведено порівняльний аналіз між зареєстрованими ЛЗ групи M05B та фактично наявними пропозиціями в аптечних закладах на прикладі трьох

областей України, які представляють Західний, Північний і Південний регіони, а саме: Одеській, Київській та Львівській, які не входять до Переліку територій, на яких ведуться прями бойові дії або тимчасово окупованих. За даними сайту агрегатору tabletki.ua [14], установлено, що досліджуваний асортимент представлений нерівномірно (табл. 2). За результатом аналізу встановлено, що ЛЗ групи M05B A03 (Кислота памідронова) та M05B B03 (Алендроновна кислота і холекальциферол) відсутні в пропозиціях на вітчизняному ринку. Переважна більшість фактично представлених препаратів визначається у групах M05B A06 (Кислота ібандронова) та M05B A08 (Кислота золедронова) – 80% та 56,3% відповідно. Таким чином, установлені відмінності у співвідношенні зареєстрованих ЛЗ групи M05B та фактично наявних пропозицій в аптечних закладах.

На наступному етапі проаналізували досліджувану групу ЛЗ із позиції нормативно-правових документів, які мають суттєве соціально-економічне значення для пацієнтів. Для аналізу вибрано ДФЛЗ та Національний перелік.

Із метою оптимізації використання ЛЗ у закладах охорони здоров'я (ЗОЗ) та підвищення якості лікування через призначення хворим безпечних, ефективних ліків на державному рівні нашої країни запроваджена формулярна система забезпечення ЛЗ закладів охорони здоров'я.

Систематичне оновлення ДФЛЗ шляхом додавання нових препаратів із доведеною ефективністю та безпекою, яке ґрунтується на джерелах наукової інформації відповідно до засад доказової медицини та на вилученні неефективних препаратів, забезпечує працівників охорони здоров'я актуальною професійно спрямованою інформацією, що сприяє покращанню якості й підвищенню клінічної та економічної ефективності медичної допомоги.

Нами було проведено аналіз ДФЛЗ, а саме розділу «Засоби, що впливають на структуру та мінералізацію кісток» за останні п'ять років [15]. Під час проведення ретроспективного аналізу ДФ ЛЗ установлено, що група ЛЗ групи M05B становить у середньому 40% від загальної кількості зареєстрованих ЛЗ за дослі-

Таблиця 2

Співвідношення між зареєстрованими ЛЗ групи M05B та фактично наявними пропозиціями в аптечних закладах Одеської, Київської та Львівської областей

АТХ-код	Фармако-терапевтична група	Кількість зареєстрованих ТН ЛЗ	Кількість ТН ЛЗ у пропозиціях на фармацевтичному ринку України	Наявність пропозицій ТН ЛЗ		
				Одеська обл.	Київська обл.	Львівська обл.
M05B A03	Кислота памідронова	1	0	0	0	0
M05B A04	Кислота алендроновна	1	1	1	1	1
M05B A06	Кислота ібандронова	15	12	11	8	6
M05B A07	Кислота ризедронова	1	1	1	1	1
M05B A08	Кислота золедронова	16	9	9	9	9
M05B B03	Алендроновна кислота і холекальциферол	2	0	0	0	0
M05B X04	Деносумаб	2	2	2	2	2
M05B X10**	Інши засоби, що впливають на структуру і мінералізацію кісток	3	2	2	2	2
		41	27	26	23	21

джуваними випусками ДФЛЗ. Максимальна кількість представлена у 12-му випуску ДФЛЗ – (19 ТН), шістнадцятий випуск ДФЛЗ містить 15 ТН препаратів для лікування ПМП ОП.

Спостерігається суттєве скорочення кількості ЛЗ з алендроновіою кислотою. У 12-й випуск ДФЛЗ включено п'ять, у 13-й – чотири, із 14 по 16 випуск ДФЛЗ тільки одна ТН алендроновіою кислоти. ЛЗ на основі кислоти ібандроновіою представлено найбільшою кількістю ТН у 14-му – 9 ТН, у 12-му, 15-му та 16-му випусках – 8 ТН, у 13-му – 7 ТН. Лікарські препарати із золедроновіою кислотою представлені у 12-му – 2 ТН, 13-му – 3 ТН, у 14–16-му випусках ДФЛЗ – по 4 ТН. Кількість лікарських препаратів на основі деносумабу з трьох ТН у 12-му та 13-му випусках зменшується до 1 ТН у 14-му та збільшується до 3 ТН у 15-му та 16-му випусках ДФЛЗ. Лікарські препарати зі стронцієм ранелатом були присутні лише у 12-му та 13-му випусках, починаючи з 14-го випуску їх було виключено. Кислоту ризедронову не включено до зазначених випусків ДФ ЛЗ (рис. 3).

Слід зазначити, що досліджувана група ЛЗ також представлена в інших розділах ДФЛЗ. Так, у розділі «Лікарські засоби для лікування злоякісних новоутворень» представлена найбільша кількість ЛЗ, які рекомендовані для профілактики симптомів, пов'язаних з ураженням кісткової тканини (патологічні переломи, компресія хребетного стовба, ускладнення після хірургічних утручань і променевої терапії або гіперкальціємія, зумовлена злоякісною пухлиною), у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями на пізніх стадіях; лікування гіперкальціємії, зумовленої злоякісною пухлиною.

Асортимент лікарських засобів групи М05В у 12-16 випусках ДФЛЗ



Рис. 3. Асортименту лікарських засобів групи М05В у 12–16-му випусках ДФЛЗ

Наступним етапом дослідили Реєстр ОВЦ та Національний перелік, якими мають користуватися ЗОЗ під час закупівлі ЛЗ за кошти державного та місцевих бюджетів. Так, ЗОЗ державної та комунальної форм власності, що частково або повністю фінансуються з державного та місцевих бюджетів, здійснюють закупівлі ЛЗ, що в установленому законом порядку зареєстровані в Україні та включені до Національного переліку [16]. За умови задоволення повного обсягу потреби у ЛЗ, включених до Національного переліку, ЗОЗ можуть здійснювати закупівлі зареєстрованих в Україні ЛЗ, які не включені до Національного переліку, якщо їхні діючі речовини (або їхні комбінації) включені до стандартів медичної допомоги або клінічних протоколів, затверджених Міністерством охорони здоров'я [17].

Механізм ціноутворення ЛЗ, які закуповуються за бюджетні кошти, заснований на декларуванні оптово-

відпускних цін. Під час проведення аналізу Реєстру ОВЦ [18] було встановлено, що в ньому присутні: натрію алендронат – 1 ТН; ібандроновіа кислота – 6 ТН; ризедронату натрію – 1 ТН; деносумаб – 2 ТН, а препарати золедроновіою кислоти відсутні. Водночас у Національному переліку наявні лише золедроновіа та, як альтернатива, ібандроновіа кислоти (станом на 16.02.2024) [16].

Уважаємо доцільним включення препаратів золедроновіою кислоти до Реєстру ОВЦ із метою можливості їх закупівлі за кошти державного та місцевих бюджетів. Відсутність досліджуваних ЛЗ у Національному переліку залишає механізм ціноутворення вільним від державного регулювання на рівні оптового та роздріб-ного сегментів ринку.

Висновки.

1. Досліджено асортимент ЛЗ терапевтичної групи М05В. Установлено, що на вітчизняному ринку представлено 41 ТН ЛЗ з урахуванням різних форм випуску. Найбільшу частку становлять кислота золедроновіа – 39% та кислота ібандроновіа – 36,6%.

2. Бісфосфонати на фармацевтичному ринку України представлені 34 ТН, з яких 5 ЛЗ вітчизняного виробника, 29 ЛЗ – іноземного походження.

3. Питома вага ЛЗ іноземного виробництва становить 60%, які здебільшого представлені у вигляді концентрату для інфузій. Серед країн постачання лідером є Іспанія (17%), друге місце посідає Україна (15%), третє – Індія та Греція (по 12%). Провідним виробником ЛЗ, імпортованих з Іспанії, є «Сінтон Хіспанія СЛ». Вітчизняним лідером із виробництва є ТОВ «Фармекс груп».

4. Проведено аналіз співвідношення між зареєстрованими ЛЗ групи М05В та фактично наявними пропозиціями в аптечних закладах. Установлено, що ЛЗ групи М05В А03 (Кислота памідронова) та М05В В03 (Алендроновіа кислота і холекальциферол) відсутні на вітчизняному ринку. Відсоток ядерної групи бісфосфонатів (ібандроновіа та золедроновіа кислоти) становить 80% та 56,25% відповідно.

5. Проведено ретроспективний аналіз динаміки кількості ЛЗ групи М05В у 12–16-му випусках у ДФЛЗ України. Асортимент становить у середньому 40,4% від загальної кількості зареєстрованих. Визначено, що кількість ЛЗ з алендроновіою кислотою суттєво зменшилася з 6 ТН до 1 ТН у чинному випуску ДФЛЗ. Лікарські препарати зі стронцієм ранелатом виключено з ДФЛЗ. Кислоту ризедронову не було включено до жодного випусків.

6. За даними аналізу Реєстру ОВЦ встановлено наявність: натрію алендронату, ібандроновіою кислоти, ризедронату натрію, деносумабу. Золедроновіа кислота до Реєстру ОВЦ не включена. До Національного переліку входить лише золедроновіа та, як альтернатива, ібандроновіа кислоти.

7. Із метою можливості закупівлі ЗОЗ препаратів золедроновіою кислоти за кошти державного та місцевих бюджетів доцільним є включення їх до Реєстру ОВЦ.

8. Відсутність досліджуваних ЛЗ у Національному переліку залишає механізм ціноутворення вільним від державного регулювання на рівні оптового та роздріб-ного сегментів ринку.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kanis J.A., Norton N., Harvey N.C. *et al.* SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021; 16:82 Available from: <https://doi.org/10.1007/s11657-020-00871-9>
2. World Osteoporosis Day | Simple ways to prevent osteoporosis. 2019 Oct 20. Available from: <https://www.who.int/westernpacific/articles/item/simple-ways-to-prevent-osteoporosis>
3. Matushchak M.R., Horoshko O.M., Zakharchuk O.O., Ezhned M. A., Palamar A. O. Kliniko-ekonomichniy analiz stanu farmatsevtichnoho zabezpechennia khvorykh z perelomamy vnaslidok osteoporozdoi: Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu. 2018; Tom 4, 1 (17): 172–176 (in Ukrainian). Available from: <https://doi.org/10.26693/jmbs04.01.172>
4. Grygorieva N., Kovalenko V., Korzh M. et al Guideline for diagnostic, prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *PAIN, JOINTS, SPINE.*2023; 13(3): 128–154. Available from: <https://doi.org/10.22141/pjs.13.3.2023.378>
5. Menopauzalni porushennia ta inshi rozladyv perymenopauzalnomu periodi klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh (in Ukrainian). Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/menopauzalni-porushennya-ta-inshi-rozlady-v-perymenopauzalnomu-periodi/>
6. Shoback D, Rosen C. J, Black D.M, Cheung A.M, Murad M.H, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2020; 105(3): 587–594. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa048>
7. Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis 2021. Available from: <https://www.nogg.org.uk/full-guideline>
8. Rogers MJ, Mönkkönen J, Munoz MA. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. *Bone.* 2020; 139:115493. doi: 10.1016/j.bone.2020.115493. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32569873.
9. Compston J. Practical guidance for the use of bisphosphonates in osteoporosis. *Bone.* 2020;136:115330. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115330>.
10. Matiashova N.O., Herasymova O.O. Farmakoeconomichniy analiz likarskykh preparativ, yaki vplyvaiut na strukturu ta mineralizatsiiu kistok. *Klinich. farmatsiia.* 2019; 1(23); 56–61 (in Ukrainian). Available from: <https://doi.org/10.24959/cphj.19.1481>
11. Compendium – likarski preparaty (in Ukrainian). Available from: <https://compendium.com.ua/>
12. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Available from: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=M05&showdescription=no
13. Derzhavnyi reiestr likarskykh zasobiv Ukrainy (in Ukrainian). Available from: <http://www.drlz.com.ua/>
14. Tabletki.ua - ahrehator aptek, medychnykh preparativ, tovariv dlia hihiieny, zdorovia ta krasny (in Ukrainian). Available from: <https://tabletki.ua/>
15. Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy (in Ukrainian). Available from: <https://www.dec.gov.ua/>
16. Natsionalnyi perelik osnovnykh likarskykh zasobiv (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#n15>
17. Postanova KMU vid 25 bereznia 2009 r. № 333 Deiaki pytannia derzhavnoho rehuliuвання tsin na likarski zasoby ta vyroby medychnoho pryznachennia (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/333-2009-%D0%BF#Text>
18. Reiestr optovo – vidpusknykh tsin na likarski zasoby stanom na 14.05.2024 (in Ukrainian). Available from: <https://moz.gov.ua/en/reestr-optovo-vidpusknykh-cin-na-likarski-zasobi>

Надійшла до редакції 10.07.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування oksana.stepanova@onmedu.edu.ua

UDC 615.065:616-053.2:615.33

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-14>G. V. Zaychenko¹ <https://orcid.org/0000-0002-3506-4800>M. M. Babenko² <https://orcid.org/0009-0003-7123-4664>D. O. Kozak¹ <https://orcid.org/0000-0001-7007-4687>Ye. V. Ishkova² <https://orcid.org/0000-0002-8597-7042>T. I. Bashkatova² <https://orcid.org/0009-0000-8238-8851>

ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTIONS TO ANTIBACTERIAL AGENTS FOR SYSTEMIC USE IN CHILDREN

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine² The State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

UDC 615.065:616-053.2:615.33

G.V. Zaychenko¹, M.M. Babenko², D.O. Kozak¹, Ye.V. Ishkova², T.I. Bashkatova²

ANALYSIS OF ADVERSE DRUG REACTIONS TO ANTIBACTERIAL AGENTS FOR SYSTEMIC USE IN CHILDREN IN UKRAINE

¹ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine² The State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The rational use of antibacterial agents (ABAs) for systemic use is crucial to the pediatric population, since every year the above-mentioned drugs are most often prescribed to children under two years old, and inappropriate use of ABAs at an early age contributes to an increased risk of comorbidities in children.

The study **aimed to** analyze the frequency of adverse reactions in children to ABAs (by J01 antibacterial drugs for systemic use) in Ukraine during the period of 2018–2023 and highlight those that have the highest rates of adverse reactions.

Materials and methods. During the study, methods of system analysis, passive pharmacovigilance, spontaneous reports, and methods of statistical data processing were applied. General trends in the development of manifestations of adverse reactions in the form of exponential trends were determined with the calculation of the validity value of approximation. There were analyzed 3207 spontaneous card reports (Form No. 137/o) received by the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine on cases of adverse drug reactions (ADRs) of ABAs in children during the entire study for 2018–2023.

Results. Analysis of the incidence of ADRs revealed the highest rate in ceftriaxone – 998 cases of ADRs. Ceftriaxone, cefotaxime, azithromycin, and moxifloxacin had a declining tendency of the adverse effects, while levofloxacin had an upward trend. The obtained results justify the necessity of strict control over the usage of antibacterial drugs, that might reduce undesirable adverse reactions from their use.

Key words: pharmacovigilance, pediatrics, adverse drug reactions, antibacterial medicinal agents, drugs safety.

УДК 615.065:616-053.2:615.33

Г. В. Зайченко¹, М. М. Бабенко², Д. О. Козак¹, Є. В. Ішкова², Т.І. Башкатова²

АНАЛІЗ ПОБІЧНИХ РЕАКЦІЙ НА АНТИБАКТЕРІАЛЬНІ ЗАСОБИ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ У ДІТЕЙ

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна² Державний експертний центр МОЗ України, Київ, Україна

Було проаналізовано 3207 спонтанних карт-повідомлень (Форма № 137/о), що надійшли до Державного експертного центру МОЗ України, про випадки побічних реакцій (ПР) антибактеріальних засобів для системного застосування (АБЗ) у дітей протягом усього дослідження за період 2018–2023 рр.

Аналіз частоти виникнення ПР ЛЗ виявив найбільший показник у цефтріаксону – 998 випадків ПР ЛЗ. Цефтріаксон, цефотаксим, азитроміцин і моксифлоксацин виявили тенденцію до зниження частоти побічних ефектів, водночас стосовно левофлоксацину спостерігалась тенденція до зростання частоти. Отримані результати обґрунтовують необхідність жорсткого контролю щодо використання антибактеріальних засобів, що може знизити частоту побічних ефектів під час їх застосування.

Ключові слова: фармаконагляд, педіатрія, побічні реакції, антибактеріальні лікарські засоби, безпека ліків.

Introduction. The rational use of antibacterial agents (ABAs) for systemic use is crucial to the pediatric population, since every year the above-mentioned drugs are most often prescribed to children under two years old, and inappropriate use of ABAs at an early age contributes to an increased risk of comorbidities in children [1].

According to the modern literature, from 19% to 51% of cases of basic pharmacotherapy in children have adverse reactions to prescribed ABAs [2]. The anatomical and physiological features of the child's body significantly affect the metabolism of drugs used for pharmacotherapy in the pediatric population, namely the absorption of drugs, their distribution, pharmacokinetics, and immunological response to them. The presence and class of comorbidity contribute to complications seen in pediatric patients and adverse drug reactions [3; 4]. According to A.M. Butler et al., in the cohort of pediatric patients in the US study, between 31% and 36% received ABAs that cannot be used

© G. V. Zaychenko, M. M. Babenko, D. O. Kozak et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



for bacterial infections such as purulent acute otitis media, pharyngitis, and sinusitis. As a result, 30-day health care costs were generally higher among pediatric patients who received inappropriate ABAs, which ranged from \$ 21 to \$ 56 for bacterial infections. Annual costs in the US were highest for purulent acute otitis media (\$ 25,3 million) and pharyngitis (\$ 21,3 million) [5].

Antibacterial agents for systemic use are the drugs most commonly prescribed by physicians in the pediatric population. According to a study by M. Hufnagel et al., involving 17693 pediatric patients in 41 countries, 36.7% of children were prescribed antibiotics [6]. From which it follows that ABAs also provoke a higher frequency of adverse drug reactions (ADRs) in children, especially in hospitalized children, as it was found out in a cross-sectional study from Greece [7]. This is facilitated by both the peculiarities of these drugs (their high immunogenicity, in particular, allergenicity), and the significant frequency of medication errors (calculation of the single, daily and course doses; off-label drug use), and sometimes also the lack of adapted dosage forms for children. According to Italian scientists, the non-rational use of ABAs in the pediatric population can, among other things, not only cause an excessive economic burden on the healthcare system, but also contribute to the development of antibiotic resistance. Therefore, inappropriate use of ABAs in pediatric patients should be avoided in order to reduce the risks of ADRs, increased costs spent on pharmacotherapy, lifelong consequences, and the development of resistant organisms that provoke unexpected death [8].

Thus, in one of the studies conducted by S. Iftikhar et al., among 11892 pediatric patients, in 40.8% of cases, there were errors in the use of ABAs caused by incorrect dosage (19.9%), incorrect frequency (18.9%) or dual therapy with several ABAs (18.1%). Medication errors were most common in cases of lower respiratory tract infections, especially among children who had been in a healthcare facility for a long time [9].

A recent study in Serbia focused on the fact that antibacterial agents for systemic use are prescribed non-rationally [10]. According to a 2015 study by B. Bozic and M. Bajcetic, more than 85% of children in Serbia with a viral infection of the upper respiratory tract received an antibacterial agent for systemic use agent that does not meet treatment protocols [11].

There is a lack of data on the frequency of adverse reactions to ABAs used in children in Ukraine, which needs to be filled with appropriate research.

The study aimed to analyze the frequency of adverse reactions in children to ABAs (by J01 antibacterial drugs for systemic use) in Ukraine during the period of 2018–2023 and highlight those that have the highest rates of adverse reactions.

Materials and methods. The object of the study was notification cards (Form No. 137/o) on adverse reactions of medicinal agents received from the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine from the National Database of Adverse Reactions of the Automated Pharmacovigilance Information System (APIS, in Ukrainian – AISF). Totally, it was analyzed 3207 spontaneous report cards on cases of ADRs to antibacterial agents for systemic

use in children during the entire study for the period of 2018–2023. The manifestations of adverse drug reactions were analyzed, in particular, to group J01 antibacterial drugs for systemic use in the pediatric population. During the study, methods of system analysis, passive pharmacovigilance, spontaneous reports and methods of statistical data processing were applied, i.e., method of mass observations, grouping method, method of generalizing indicators and method of qualitative analysis. General trends in the development of manifestations of adverse reactions in the form of exponential trends were determined with the calculation of the validity value of approximation [12].

Results. Nevertheless, levofloxacin and moxifloxacin are contraindicated to the pediatric patients, the notification cards with ADRs to these fluoroquinolones were received by SEC MOH of Ukraine due to inappropriate use of the above-mentioned medicines in this cohort of population by physicians and pediatricians.

Analysis of the incidence of ADRs revealed the highest rate in ceftriaxone – 998 cases of ADRs (Fig. 1). Antibiotics in general had significantly more adverse reactions (84%) than synthetic antimicrobials (16%). Antibiotics included such medicines as ceftriaxone, amoxicillin, amoxicillin with clavulanic acid, azithromycin and cefotaxime. Linezolid, levofloxacin and moxifloxacin belonged to the group of synthetic antimicrobials. It is quite logical that ABAs are the leaders of this rating in the updated Standard of antimicrobial therapy (2023) [13] as linezolid, ceftriaxone and levofloxacin were assigned to group C (reserve group) under the WHO AWaRe classification (2021) [14].

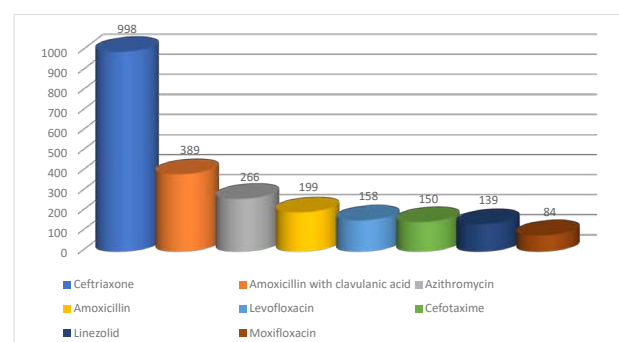


Fig. 1. Absolute indicators of the incidence of adverse reactions to antibacterial agents for systemic use in children by drugs for the period of 2018–2023

The absolute numerical indicator of the adverse reaction is not always a reflection of a reliable trend, therefore, for the sake of objectification, we considered the frequency index of the development of ADRs for the specified ABAs for a period of 6 years with the calculation of the value of the approximation reliability. This approach makes it possible to see significant trends in the pediatric cohort of patients receiving ABAs.

Among the specified class of ABAs, rates of incidence of ADRs to ABAs are presented on Table 1.

The trend of detection of ADRs to ceftriaxone among children for the period of 2018–2023 is mostly reliable, since the value of the approximation reliability ($R^2 = 0,8547$) of this trend is an acceptable value, since it is in the range from 0.5 to 0.8 (Fig. 2).

Table 1

Analysis of the frequency of detection of adverse reactions to the antibacterial drugs in children for 2018–2023

ABAs INN	Years of observation											
	2018		2019		2020		2021		2022		2023	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Ceftriaxone	296	41.05	278	35.74	127	24.80	123	31.70	67	20.42	107	22.19
Amoxicillin	46	6.30	45	5.79	35	6.83	20	5.15	18	5.48	35	7.23
Amoxicillin with clavulanic acid	53	7.30	96	12.36	63	12.30	48	12.37	32	9.75	97	20.04
Cefotaxime	42	5.80	52	6.69	19	3.71	14	3.60	8	2.43	15	3.01
Azithromycin	68	9.43	63	8.11	45	8.78	25	6.44	24	7.31	41	8.47
Linezolid	1	0.13	–	–	48	9.37	33	8.50	40	12.19	17	3.51
Levofloxacin	9	1.24	–	–	9	1.75	30	7.73	72	21.95	38	7.85
Moxifloxacin	–	–	–	–	74	14.45	3	0.77	3	0.91	4	0.83
Total	721		777		512		388		328		484	

The trend of detection of ADRs to amoxicillin among children for the period of 2018–2023 is not reliable, since the value of the approximation reliability ($R^2 = 0,514$) of this trend is close to the permissible value, as it approaches the range from 0.5 to 0.8, but is still not enough to be acceptable (Fig. 3).

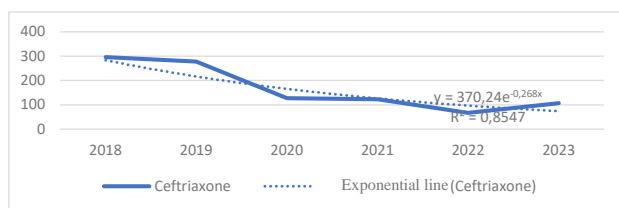


Fig. 2. The trend of detection of adverse reactions to ceftriaxone among children for the period of 2018–2023, line, trend equation and value of the approximation reliability

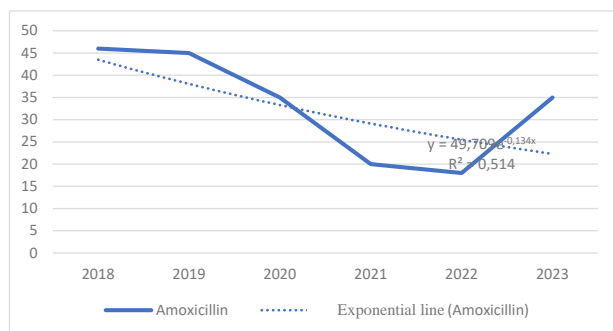


Fig. 3. The trend of detection of adverse reactions to amoxicillin among children for the period of 2018–2023, line, trend equation and value of the approximation reliability

Meanwhile, the trend of detection of ADRs to amoxicillin with clavulanic acid among children for the period of 2018–2023 is practically not reliable, since the value of the approximation reliability ($R^2 = 0,0005$) of this trend is not a reliable enough value, since it is in the range from 0 to 0.5 (Fig. 4).

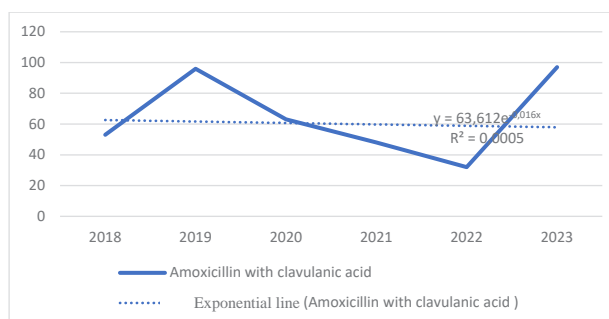


Fig. 4. The trend of detection of adverse reactions to amoxicillin with clavulanic acid among children for the period of 2018–2023, line, trend equation and value of the approximation reliability

The trend of detection of ADRs to cefotaxime among children for the period of 2018–2023 is mostly reliable, since the value of the approximation reliability ($R^2 = 0,7162$) of this trend is an acceptable value, since it is in the range from 0.5 to 0.8 (Fig. 5).

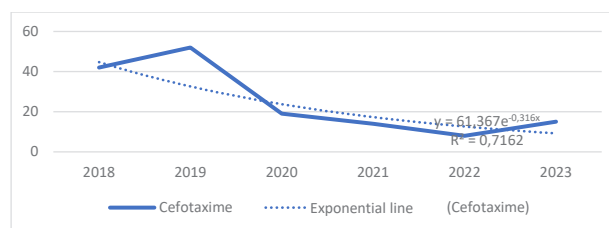


Fig. 5. The trend of detection of adverse reactions to cefotaxime among children for the period of 2018–2023, line, trend equation and value of the approximation reliability

At the same time, the trend of detection of ADRs to azithromycin among children for the period of 2018–2023 is also reliable, since the value of the approximation reliability ($R^2 = 0,6974$) of this trend is an acceptable value, since it is in the range from 0.5 to 0.8 (Fig. 6).

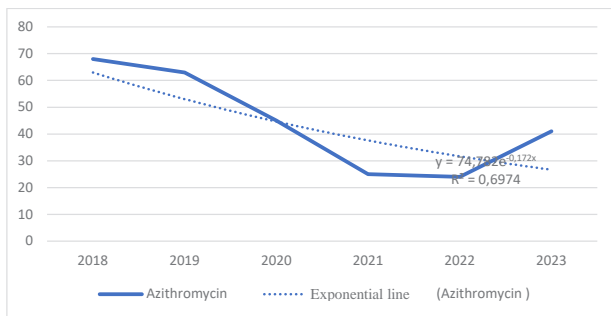


Fig. 6. The trend of detection of adverse reactions to azithromycin among children for the period of 2018–2023, line, trend equation and value of the approximation reliability

On the other hand, the trend of detection of ADRs to linezolid among children for the period of 2018–2023 is unreliable, since the value of the approximation reliability ($R^2 = 0,0017$) of this trend is not an acceptable value, since it is in the range from 0 to 0.5 (Fig. 7).

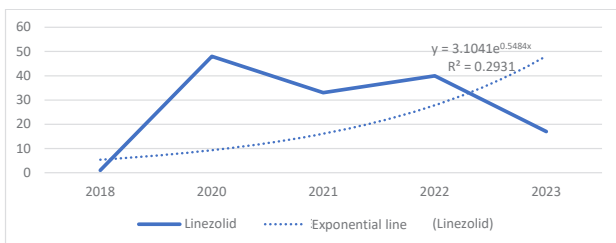


Fig. 7. The trend of detection of adverse reactions to linezolid among children for the period of 2018–2023, line, trend equation and value of the approximation reliability

In addition, the trend of detection of ADRs to levofloxacin among children for the period of 2018–2023 is reliable, since the value of the approximation reliability ($R^2 = 0,3804$) of this trend is an acceptable value, since it is in the range from 0.5 to 0.8 (Fig. 8).

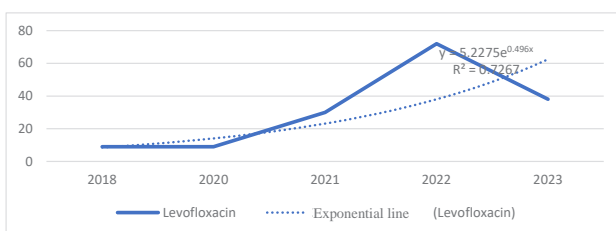


Fig. 8. The trend of detection of adverse reactions to levofloxacin among children for the period of 2018–2023, line, trend equation and value of the approximation reliability

The trend of detection of ADRs to moxifloxacin among children for the period of 2020–2023 is mostly reliable, since the value of the approximation reliability ($R^2 = 0,8726$) of this trend is an acceptable value, since it is in the range from 0.5 to 0.8 (Fig. 9). It’s worth noting that there were detected no ADRs to moxifloxacin in 2018 and 2019.

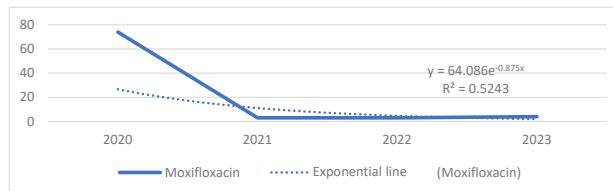


Fig. 9. The trend of detection of adverse reactions to moxifloxacin among children for the period of 2020–2023, line, trend equation and value of approximation reliability

Summarizing the above-mentioned indicators, it should be noted that the linear trends of detection of ADRs to ceftriaxone, amoxicillin, cefotaxime, azithromycin and moxifloxacin had a general downward tendency. This can be explained by the fact that since 2021, the requirements for dispensing prescription drugs have been strengthened, and the stewardship of antimicrobial drugs in healthcare facilities has been introduced. And the position of a clinical pharmacist (pharmacist) has been introduced into the pharmacotherapeutic teams in the infection control departments. On the other hand, the trend of detection of ADRs to levofloxacin indicates an increase in these indicators. In the updated Standard of medical care “Rational use of antibacterial and antifungal drugs for therapeutic and prophylactic purposes”, Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1513 dated 23.08.2023, levofloxacin is assigned to the reserve group.

Compared to the data of a similar study conducted during 2008–2013 and published in 2019 in Brazil, the most widespread in the 3330 cases of adverse events among children detected during this period were adverse reactions to antibacterial agents for systemic use, in particular to vancomycin (352 cases of adverse reactions, which accounted for 9.08% of the total number of all detected ADRs to all groups of drugs according to the ATC classification) [14]. In contrast, in our study, only 9 cases of ADRs were detected to vancomycin in 2018, which was 1.2%, 14 cases of ADRs in 2019, which was 1.8%, 7 cases of ADRs in 2020, which was 1.4%, 11 cases of ADRs in 2021, which was 2.8%, 3 cases in 2022, which was 0.9%, and 9 cases of ADRs in 2023, which accounted for 1.9% of the total number of detected ADRs to J01 antibacterial drugs for systemic use. At the same time, during the entire period of our study, only 53 cases of ADRs to vancomycin were detected, which accounted for only 1.7% of all cases of ADRs to J01 antibacterial drugs for systemic use.

According to Brazilian scientists, the second place was taken by ceftriaxone (217 cases of adverse reactions, which were 5.6%) compared to 998 cases of ADRs, which was 31.1% of the total number of detected ADRs to J01 antibacterial drugs for systemic use in our study in Ukraine. Also, among the pediatric population of Brazil, oxacillin ranked 3rd (211 cases of adverse reactions, which were 5.45%) [15]. However, during our study, no ADRs for oxacillin were detected at all, as this drug is not registered in Ukraine at the moment.

In addition, among all groups of drugs according to the ATC classification in Brazil, ADRs were also caused by such ABAs as cefepime (59 cases of ADRs, which

were 1.52%) compared to 49 cases of ADRs in our study in Ukraine, which accounted for 1.5% of the total number of detected ADRs for J01 antibacterial drugs for systemic use, amoxicillin (53 cases of ADRs, which were 1.37%) compared to 199 cases in our study in Ukraine, which were 6.2%, meropenem (43 cases of ADRs, which were 1.11%) compared to 16 cases of ADRs in our study in Ukraine, which were 0.5%, ampicillin (42 cases of ADRs, which were 1.08%) compared to 37 cases in our study in Ukraine, which were 1.2%, benzylpenicillin (41 cases of ADRs, which were 1.06%) compared to 5 cases in our study in Ukraine, which were 0.2%, cefuroxime (39 cases of ADRs, which were 1.01%) compared to 58 cases in our study in Ukraine, which were 1.8%, metronidazole (30 cases of ADRs, which were 0.77%) compared to 18 cases in our study in Ukraine, which were 0.6%, piperacillin and tazobactam (29 cases of ADRs, which were 0.75%), imipenem and cilastatin (28 cases of ADRs, which accounted for 0.72% and clindamycin (28 cases of ADRs, which were 0.72%) [15]. For the period of 2018–2023, the last three above-mentioned ABAs did not provoke any ADRs in our study in Ukraine among children.

Following a study by scientists from the United States, Yu. Kalvin et al., after implementing antimicrobials stewardship programs at two health care facilities, prescribing of all classes of antimicrobials decreased, as well as costs per 1000 patient-days. At the same time, the implementation of antimicrobial stewardship programs in health care facilities with the involvement of clinical pharmacists/pharmacists contributed to a reduction in health care costs by \$ 228353 during the study period, which lasted 12 months (the study was conducted in two health care facilities with antimicrobials stewardship, and three health care facilities in the control group with antimicrobials use rates, that were slightly above average). Cost reduction can be achieved in different healthcare settings using the above-mentioned model, while healthcare costs increase in the absence of control over the use of antimicrobials [16].

Conclusions

1. Among the antibacterial drugs, antibiotics more often cause adverse effect in children than synthetic antibacterial agents – 84% vs 16% respectively.

2. Among antibiotics during the period of 2018–2023, the leading positions in terms of quantity are occupied by ceftriaxone (998 cases of adverse reactions, which are 31.1% of all adverse reactions to antibacterial agents for systemic use), amoxicillin with clavulanate (389 cases, which are 12.1%) and azithromycin (266 cases, which are 8.3%). The inhibitor-protected amoxicillin/clavulanate is 2 times more likely than amoxicillin without clavulanate to cause adverse reactions in children — 389 cases of adverse reactions versus 199 cases, respectively.

3. The approximation values we calculated allowed us to identify reliable trends in the frequency of adverse reactions in the pediatric population. Ceftriaxone, cefotaxime, azithromycin, and moxifloxacin had a tendency to decline, while levofloxacin had an upward trend.

4. A comparative analysis revealed a similar trend in Brazil, in particular, high rates of adverse reactions to the antibiotics ceftriaxone and amoxicillin, which are among the top five, and antibacterial drugs, as well as in Ukraine, cause the highest frequency of adverse reactions among children.

5. The trends we have identified actualize the strengthening of control over the circulation of antibacterial drugs, the restriction of the clinical use of their individual representatives (ceftriaxone, azithromycin, fluoroquinolones in children) and not only in order to restrain antibiotic resistance, but also to reduce undesirable adverse reactions from their use.

6. Widespread implementation of antimicrobials stewardship can be a real lever of influence on the safety of antibiotic therapy in children and help to reduce adverse reactions and antibiotic resistance among children. International experience shows that it is expedient to involve clinical pharmacists/pharmacists in the stewardship of antimicrobials, which can reduce the rate of adverse reactions and optimize healthcare costs.

The authors declare that there is no conflict of interest.

BIBLIOGRAPHY

1. Good A, Olans R. CE: Pediatric Antibiotic Stewardship. *Am J Nurs*. 2021; 121(11): 38–43. doi: <https://doi.org/10.1097/01.naj.0000798052.41204.18>.
2. Murphy JL, Fenn N, Pyle L et al. Adverse Events in Pediatric Patients Receiving Long-term Oral and Intravenous Antibiotics. *Hosp Pediatr*. 2016; 6(6): 330–8. doi: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2015-0069>.
3. Sage DP, Kulczar C, Roth W, Liu W, Knipp GT. Persistent pharmacokinetic challenges to pediatric drug development. *Front Genet*. 2014; 5: 281. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2014.00281>.
4. Principi N, Esposito S. Antibiotic-related adverse events in paediatrics: unique characteristics. *Expert Opin Drug Saf*. 2019; 18(9): 795–802. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1640678>.
5. Butler AM, Brown DS, Durkin MJ et al. Association of Inappropriate Outpatient Pediatric Antibiotic Prescriptions with Adverse Drug Events and Health Care Expenditures. *JAMA Netw Open*. 2022; 5(5): e2214153. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.14153>.
6. Hufnagel M, Versporten A, Bielicki J et al. High Rates of Prescribing Antimicrobials for Prophylaxis in Children and Neonates: Results from the Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children Point Prevalence Survey. *J Pediatr Infect Dis Soc*. 2018; 8(2): 143–51. doi: <https://doi.org/10.1093/jpids/piy019>.
7. Toska A, Mary G, Kyriakos S, Maria S, Costas D. Adverse Drug Reaction Reporting Related to the Administration of Antibiotics in Hospitalized Pediatric Patients in Greece. *Curr Drug Saf*. 2014; 9(1): 49–55. doi: <https://doi.org/10.2174/15748863113086660064>.
8. Aricò MO, Valletta E, Caselli D. Appropriate Use of Antibiotic and Principles of Antimicrobial Stewardship in Children. *Children*. 2023; 10(4): 740. doi: <https://doi.org/10.3390/children10040740>.
9. Ifikhar S, Sarwar MR, Saqib A, Sarfraz M, Shoaib QU. Antibiotic Prescribing Practices and Errors among Hospitalized Pediatric Patients Suffering from Acute Respiratory Tract Infections: A Multicenter, Cross-Sectional Study in Pakistan. *Medicina*. 2019; 55(2): 44. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina55020044>.

10. Sammons H, Choonara I. Learning Lessons from Adverse Drug Reactions in Children. *Children*. 2016; 3(1): 1. doi: <https://doi.org/10.3390/children3010001>.
11. Bozic B, Bajcetic M. Use of antibiotics in paediatric primary care settings in Serbia. *Arch Dis Child*. 2015; 100(10): 966–9. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308274>.
12. Venhrovych D, Bielinskyi I, Denysiuk I, Lemeshko V. Doslidzhennia avtomatichnoi aproksymatsii pry zaluchenni linii trendu prohramoiu Excel paketu MS Office. U: Materialy V Mizhnarodnoi naukovu-tekhnichnoi konferentsii “*Kompiuterne modeliuvannia ta optymizatsiia skladnykh system*”, November, 6–8, 2019; Dnipro, Ukraina. Dnipro: Derzhavnyi vyshchyi navchalnyi zaklad “Ukrainskyi derzhavnyi khimiko-tekhnologichniy universytet”. 2019. 196–7 (in Ukrainian).
13. Pro zatverdzhennia Standartu medychnoi dopomohy “Ratsionalne zastosuvannia antybakterialnykh i antyfunhalnykh preparativ z likuvalnoiu ta profilaktychnoiu metoiu”, Nakaz MOZ Ukrainy No. 1513, August, 23, 2023. (In Ukrainian). Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023--1513-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoi-dopomogi-racionalne-zastosuvannja-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metuju>.
14. World Health Organization (WHO). [AWaRe classification]; September, 30, 2021. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/2021-aware-classification>
15. Lima ED, Matos GC, Vieira JM, Gonçalves IC, Cabral LM, Turner MA. Suspected adverse drug reactions reported for Brazilian children: cross-sectional study. *J Pediatr*. 2019; 95(6): 682–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.05.019>.
16. Yu K, Rho J, Morcos M et al. Evaluation of dedicated infectious diseases pharmacists on antimicrobial stewardship teams. *Am J Health Syst Pharm*. 2014; 71(12): 1019–28. DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp130612>.

Надійшла до редакції 05.05.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування dmytrokozak@gmail.com

UDC 615.4

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-3-15>

L. V. Fizer <https://orcid.org/0009-0009-2963-0421>
 Zh. D. Parashchyn <https://orcid.org/0000-0002-4922-2371>
 O. Z. Komarovska-Porokhnyavets <https://orcid.org/0000-0003-2439-481X>
 V. I. Lubenets <https://orcid.org/0000-0001-6189-0084>

DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF ORALLY DISINTEGRATING ANTIVIRAL TABLETS WITH THIOSULFONATE COMPONENT, ALLYL ESTER OF 4-METHACRYLOYLAMINO BENZENETHIOSULFONIC ACID

Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

UDC 615.4

L. V. Fizer, Zh. D. Parashchyn, O. Z. Komarovska-Porokhnyavets, V. I. Lubenets
 DEVELOPMENT OF THE COMPOSITION OF ORALLY DISINTEGRATING ANTIVIRAL TABLETS WITH THIOSULFONATE COMPONENT, ALLYL ESTER OF 4-METHACRYLOYLAMINO BENZENETHIOSULFONIC ACID

Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

The development of the optimal composition of solid dosage forms for using in the oral cavity with new antimicrobial active ingredients has become a particular issue nowadays. Orally disintegrating tablets occupy a special place in the pharmaceutical market, considering the demand from many categories of patients. Compounds with thiosulfonate pharmacophores are promising active pharmaceutical ingredients for the development of new drugs due to their wide range of biological activity and compound stability.

The aim of the study is to develop an optimal composition of orally disintegrating tablets based on allyl ester of 4-methacryloylaminobenzenethiosulfonic acid that has antiviral, antibacterial and antifungal effects, as well as to select excipients to achieve the required pharmaco-technological parameters.

Materials and methods. The target ester was synthesised according to the authors' method. The structure and individuality of the synthesised compound were confirmed by elemental analysis, IR and NMR spectroscopy. While studying the development of the composition of tablets, tentatively called "Virulin", the effect of 16 excipients was investigated. Mathematical planning of the experiment was used to obtain the optimal combination. The direct compression method was used to manufacture the tablets.

Results. A new method for the synthesis of the allyl ester of 4-methacryloylaminobenzenethiosulfonic acid has been developed, which involves 3 stages via preparation of 2 important intermediates. The structure and individuality of the compound were confirmed by elemental analysis, IR and NMR spectroscopy. The conducted studies enabled us to determine the impact of excipients on the main pharmaco-technological parameters of powder masses for tableting, as well as tablets based on them, obtained by direct compression. The optimal excipients were selected for the introduction to the dosage form.

Key words: formulation optimization, synthesis, antiviral activity, thiosulfonates, tablets, mathematical planning of the experiment, Virulin.

УДК 615.4

Л. В. Фізер, Ж. Д. Парашин, О. З. Комаровська-Порохнявець, В. І. Лубенець
 РОЗРОБЛЕННЯ СКЛАДУ АНТИВІРУСНИХ ТАБЛЕТОК, ЩО ДИСПЕРГУЮТЬСЯ У РОТОВІЙ ПОРОЖНИНІ, ІЗ ТІОСУЛЬФОНАТНИМ СКЛАДНИКОМ, АЛІЛОВИМ ЕСТЕРОМ 4-МЕТАКРИЛОЇЛАМІНО-БЕНЗЕНТІОСУЛЬФОКИСЛОТИ

Національний університет «Львівська політехніка», Львів, Україна

Статтю присвячено розробленню твердої лікарської форми у вигляді таблеток, що диспергуються у ротовій порожнині, під умовною назвою «Вірулін», на основі алілового естеру 4-метакрилоїламінобензентіосульфоїкислоти. Методика синтезу потенційної діючої речовини з антимікробною дією розроблена авторами і включає три хімічні стадії. Будова та індивідуальність сполуки підтверджені даними елементного аналізу, ІЧ та ЯМР-спектроскопії. Авторами було використано математичне планування експерименту. Результати досліджень із розроблення складу таблеток «Вірулін» дали змогу встановити вплив допоміжних речовин на основні фармако-технологічні показники порошкових мас для таблетування і сформованих таблеток. Вибрано оптимальні допоміжні речовини для таблеток з антимікробною дією.

Ключові слова: розроблення складу, синтез, антивірусна дія, тіосульфонати, таблетки, математичне планування експерименту, «Вірулін».

Introduction. One of the most promising approaches to developing new drugs is the synthesis of structural analogues of biologically active compounds (BAC) of natural origin and their further use as potential active pharmaceutical ingredients (APIs) in dosage forms.

Newly synthesised compounds may have equivalent or higher effectiveness and be less toxic than well-known biologically active molecules.

A large number of disulfur-containing compounds of the general formula $RS(O)_nSR$, where R is alkyl/alken thiosulfonates ($n = 1$) and thiosulfonates ($n = 2$) are phytoncides obtained from plants of the genus *Allium* and *Brassica*. They demonstrate antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial activity, participate in

© L. V. Fizer, Zh. D. Parashchyn et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



the regulation of lipid metabolism, glucose metabolism and protect the cardiovascular and nervous systems [1, 2]. Synthetic thiosulfonates also have a wide range of biological activities and are stable compounds compared to thiosulfates. These sulfur-containing compounds are potential active ingredients for the development of drugs of various pharmacotherapeutic groups, demonstrating fungicidal [3, 4], anthelmintic [5, 6], antithrombotic [7], and anticancer [8, 9] effects; there are some substances among them that have been proposed for the treatment of Alzheimer's disease [10]. It has been established that S-alkyl thiosulfonate esters have bactericidal properties against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* [11].

A study on the antibacterial and antiviral effects of various thiosulfonate derivatives, including those derived from 4-acetylamino-benzenethiosulfonic acid and 4-methacryloylaminobenzenethiosulfonic acid, revealed S-allyl-4-methacryloylaminobenzene sulfonate (AMABT) as the most potent compound against viruses. It demonstrated significant inhibition of *in vitro* replication of herpes simplex virus strains (HSV-1 and HSV-2) compared to other studied compounds [12]. This ester is also effective against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* [12].

In our opinion, orally disintegrating tablet (ODT) is a promising dosage form as a drug delivery system that is a good alternative to traditional tablets, particularly in paediatrics, geriatrics and psychiatry, in cases of dysphagia, helping to achieve better patient compliance by combining the advantages of liquid drugs and the positive characteristics of tablets [13].

During the process of a drug development, it is necessary to go through all the stages from the primary idea to the final product, including the development of the composition and technology. It is important to substantiate the composition and number of excipients and choose the optimal technology. To conduct the research, it is recommended to use an experimental design that allows you to determine the impact of various factors on the quality of the final product. For this purpose, various mathematical and statistical methods are used, united by the concept of mathematical planning of the experiment (MPE) [14].

The aim of the work is to develop an optimal composition of a solid dosage form based on AMABT with antiviral, antibacterial and antifungal effects and to select the excipients to achieve the required pharmacological and technological parameters.

Materials and methods. The following reagents were used for the reaction: sodium sulfide nonahydrate $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ 95% ('Sfera Sim'), 4-acetamidobenzenesulfonyl chloride 98% ('Alfa Aesar'), sodium hydroxide NaOH 99% ('Sfera Sim'), allyl bromide 98% ('Ukrorgsintez'), methacryloyl chloride 97% ('Sigma-Aldrich'), tetrahydrofuran 99% ('Sigma-Aldrich'), triethylamine 99% ('Sigma-Aldrich').

The structure of the active compound has been confirmed by ^{13}C -, ^1H -, IR spectroscopy and elemental analysis. The spectral studies of the compounds were carried out using the following instruments: spectrometer for IR spectra ('PerkinElmer'); spectrometer Bruker Avance DRX-500 for ^1H and ^{13}C NMR spectra (500 MHz, chemical shifts of ^1H are expressed in δ scale relative to tetramethylsilane, DMSO- D_6 as a solvent). The elemental analysis was carried out using Euro Vector EA-3000 microanalyzer (Italy).

For manufacturing tablets by direct compression (DC), 16 excipients were selected and classified into 4 groups: sugar-based fillers (Factor A), disintegrants (Factor B), microcrystalline cellulose (MCC)-based fillers (Factor C), and lubricants (Factor D), each consisting of four compounds.

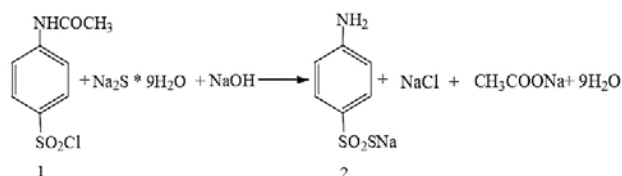
"Virulin" powder masses and tablets based on them, obtained by DC method, were investigated by 6 parameters: bulk and tapped density of powder masses, angle of repose, resistance to crushing, abrasion and disintegration time in accordance to generally accepted methods of the State Pharmacopoeia of Ukraine (SPhU). Tablets were pressed with a laboratory hydraulic press at a specific pressure of 180 MPa, tablet diameter – 12 mm, average weight – 0.5 g.

A 4x4 Greco-Latin square of the fourth order was used as an experimental plan. The results were subjected to analysis of variance.

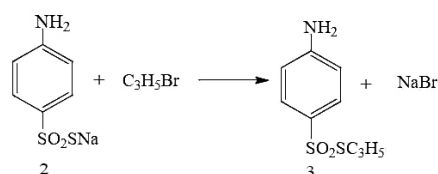
The determination of the bulk density and tapped density was carried out in accordance to the SPhU (2.9.34. Bulk density and tapped density. SPhU 2.0). The angle of repose was determined using the VP-12A device (2.9.36. Flowability of powders. Angle of repose. SPhU 2.0). The resistance to crushing of tablets was determined using ERWEKA TBH 220 TD device. The crush resistance of 10 tablets with a diameter of 12 mm was measured (2.9.8. Resistance of tablets to crushing. SPhU 2.0). A drum-type device with one blade was used to determine the abrasion of tablets (2.9.7. Abrasion of uncoated tablets. SPhU 2.0). The disintegration time of tablets was determined using an ERWEKA ZT 502 device (2.9.1. Disintegration of tablets and capsules. SPhU 2.0).

Results and discussion. Taking into account the pronounced antimicrobial (antiviral, antibacterial, antifungal) activity of S-allyl-4-methacrylamidobenzenesulfonothioate and the expediency of the ODTs development, we have improved a method for the synthesis of AMABT and its intermediates and selected conditions for obtaining the highest product yield. The synthesis of the allyl ester of 4-methacryloylaminobenzenethiosulfonic acid involves three stages:

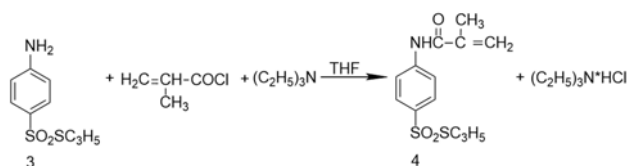
1. Preparation of the intermediate *sodium 4-aminobenzenesulfonothioate 2* by redox interaction of *4-acetamidobenzenesulfonyl chloride 1* with an aqueous solution of sodium sulfide nonahydrate and deacylation of the acyl group with sodium hydroxide:



2. Preparation of *S-allyl 4-aminobenzenesulfonothioate 3* by alkylation of sodium 4-aminobenzenethiosulfonate 2 with allyl bromide:



3. Preparation of *S*-allyl 4-methacrylamidobenzenesulfonothioate 4 by acylation of *S*-allyl 4-aminobenzenesulfonothioate 3 with methacryloyl chloride:



Optimising the reaction involves increasing the yield and economic efficiency as well as reducing the process time.

The structure and identity of the synthesised compound were confirmed by elemental analysis (Table 1), IR and NMR spectroscopy.

Results of IR and NMR spectroscopy of the synthesised compound. Yield: 76 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 10.46 (s, 1H, NH), 7.85 (s, 4H, ArH), 5.67 (dd, *J* = 15.5, 7.7 Hz, 1H, allyl), 5.51 (s, 1H, CH₂ methacryl.), 5.43 (s, 1H, CH₂ methacryl.), 5.19 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H, allyl), 5.05 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, allyl), 3.42 (br.s, 2H, CH₂ allyl), 2.10 (s, 3H, CH₃ methacryl). ¹³C NMR (126 MHz, DMSO-d₆) δ, ppm: 169.25 (C=O), 144.30 (C, Ar), 137.66 (C, Ar), 131.39 (CH allyl), 128.21 (2CH, Ar), 119.61 (CH₂ methacryl), 118.74 (2CH, Ar), 38.27 (CH₂ allyl), 24.18 (CH₃ methacryl). IR : 1138, 1316 (SO₂); 1582 (Ar); 1624 (C=C); 1630 (NH); 1670 (C=O); 3232 (NH).

Taking into account the physical properties of the synthesised substance *S*-allyl 4-methacrylamidobenzenesulfonothioate (particle size, fluidity), the direct compression is a rational method for manufacturing tablets with this compound.

In recent years, considerable attention has been paid to the development of tablets characterised rapid dissolution and/or disintegration in the oral cavity. Thus, medicines can be absorbed by sublingual, buccal or local delivery. Such tablets combine the benefits of liquid drugs (speed of delivery, onset of action, high bioavailability) with the positive characteristics of tablets (dosing accuracy, ease of use, avoidance of pain, masking of organoleptic characteristics, stability over a longer period of time compared to liquid drugs). They are also attractive for busy people or travelers who have limited access to water [13].

Orally disintegrating tablets are defined in the SPhU as uncoated tablets that are placed in the mouth where they disperse rapidly before entering the stomach. Samples of this oral dosage form should disintegrate within 3 minutes according to the SPhU 2.0. The Food and Drug

Administration (FDA) sets the disintegration time at no more than 30 seconds [15].

Substances transported from the stomach and intestines enter the liver through the portal vein system, where they are inactivated by enzymes. This process is called the first-pass effect. Unlike drugs that pass through the gastrointestinal tract in full, the active substances of the ODTs, dispersed in the oral cavity, begin to be absorbed through the mucous membrane, thus mitigating the above-mentioned effect and, consequently, the toxic effect on the liver [16].

Successful drug development of the ODTs requires consideration of certain specific requirements: sufficient mechanical strength along with rapid disintegration in a small amount of liquid, pleasant tactile and taste sensations. Moreover, ODTs are mostly packaged in moisture-protective packaging to ensure stability of them and protect the tablets from humidity and other environmental factors [17, 18].

Direct compression is widely used because it is cost-effective and is constantly being improved as the market of excipients expands and new approaches to pharmaceutical formulation are developed.

It is known that excipients used in pharmacy have a significant impact on the effectiveness of drugs. It can vary depending on the chemical structure of excipients and biologically active substances, their size, shape, ability to intermolecular association and other characteristics, directly affecting pharmacological, pharmacodynamic and pharmacokinetic parameters [19, 20]. Hence, we have studied a number of combinations of excipients to determine the optimal composition of new ODTs.

Table 2

Excipients studied in the development of tablets	
Factors	Levels of factors
A – sugar-based fillers	a ₁ – lactose monohydrate 200 a ₂ – ludipress a ₃ – mannitol 60 a ₄ – sorbitol
B – disintegrants	b ₁ – corn starch b ₂ – croscarmellose sodium b ₃ – sodium carboxymethyl starch b ₄ – sodium starch glycolate
C – MCC-based fillers	c ₁ – MCC 102 c ₂ – MCC 200 c ₃ – MCC 500 c ₄ – Prosolv SMCC 90
D – lubricants	d ₁ – calcium stearate d ₂ – magnesium stearate d ₃ – sodium stearyl fumarate d ₄ – sodium lauryl sulfate

Table 1

Results of elemental analysis of the synthesised compound

Compound	Yield, %	Melting point, °C	Found, %				Brutto-formula
			C	H	N	S	
	83.1	112–113	52.22	5.41	4.48	21.26	C ₁₃ H ₁₅ NO ₃ S ₂
			52.53	5.05	4.71	21.55	

During the development of the composition of dosage form, the authors used MPE that significantly reduces the number of experiments, saving time and resources. A crucial stage of the MPE is the analysis of variance. It analyses the influence of qualitative factors that is known for its great variety in the sphere of tablet manufacturing. The list of all considered excipients we studied is given in Table 2. The study of 4 quantitative factors, each of which is taken at four levels, was carried out using a Greco-Latin square.

According to the results of microbiological studies, the recommended concentration of AMABT in the tablet is 2%. The weight of AMABT in the tested tablet samples was 0.01 g. The composition of excipients and their concentration (Table 3) were selected on the basis of literature data [12].

The experimental plan and the results of the study of powder masses and tablets based on them are given in Table 4. Each series of experiments was carried out in 2 repeats. We estimated three properties of the powder masses: bulk and tapped density, angle of repose. Additionally, tablets of “Virulin” were assessed for three parameters: abrasion, resistance to crushing and disintegration time. The results were subjected to analysis of variance.

The analysis of variance for bulk density showed the significance of the factors studied and the interaction between them in such a way: $C > A > B > D > \text{res}$.

The suitability of powder masses for direct compression is significantly determined by their tapped density. The analysis of variance for the study of the bulk density of powder masses after showed a similar significance of the studied factors and the interaction between them: $C > A > B > D > \text{res}$.

One of the parameters that characterises the propensity of powder masses to be pressed is the angle of repose. A decreased value of this indicator suggests an increased probability of obtaining tablets by the chosen method. The angle of repose should be less than 41 degrees. The influence of the studied factors on the above-mentioned indicator is illustrated by the following range of advantages: $B > A > C$ with statistical insignificance of factor D and interaction between factors.

Resistance to crushing plays a crucial role in the manufacturing of the ODTs. For manufactured tablets with the diameter of 12 mm this criterion should be at least 40 N. The studied factors impacted the resistance of “Virulin” to crushing as follows: $C > A > D > B$.

Table 3

Composition of components per 1 tablet of Virulin

Component name	Amount of compound in 1 tablet, g	Compound concentration in 1 tablet, %
AMABT	0.01	2
Fillers based on sugars (factor A)	0.1	20
Disintegrants (factor B)	0.04	8
Fillers based on MCC (factor C)	0.345	69
Lubricants (factor D)	0.005	1

Table 4

Experimental planning matrix and results of the study of powder masses for tableting and “Virulin”

№*	A	B	C	D	y ₁	y' ₁	y ₂	y' ₂	y ₃	y' ₃	y ₄	y' ₄	y ₅	y' ₅	y ₆	y' ₆
1	a ₁	b ₁	c ₁	d ₁	0.439	0.431	0.594	0.591	43	46	111.2	117.3	0.04	0.05	15	17
2	a ₁	b ₂	c ₂	d ₄	0.438	0.438	0.592	0.591	45	49	85.8	87.9	0.12	0.13	20	22
3	a ₁	b ₃	c ₃	d ₂	0.556	0.551	0.715	0.712	37	40	67.5	66.9	0.71	0.74	24	20
4	a ₁	b ₄	c ₄	d ₃	0.398	0.401	0.555	0.552	40	36	230.3	233.1	0.08	0.09	35	30
5	a ₂	b ₁	c ₂	d ₃	0.451	0.457	0.592	0.590	43	47	112.5	109.7	0.21	0.26	14	17
6	a ₂	b ₂	c ₁	d ₂	0.450	0.454	0.584	0.586	42	39	121.5	126.3	0.21	0.18	23	26
7	a ₂	b ₃	c ₄	d ₄	0.412	0.417	0.524	0.527	39	36	295.2	304.3	0.06	0.05	56	59
8	a ₂	b ₄	c ₃	d ₁	0.554	0.551	0.644	0.642	36	31	76.3	77.5	0.28	0.23	27	34
9	a ₃	b ₁	c ₃	d ₄	0.584	0.589	0.667	0.655	40	36	91.8	87.4	0.24	0.28	11	15
10	a ₃	b ₂	c ₄	d ₁	0.407	0.409	0.586	0.584	35	37	220.5	231.8	0.14	0.11	25	32
11	a ₃	b ₃	c ₁	d ₃	0.477	0.472	0.626	0.623	35	34	115.2	113.8	0.18	0.19	26	23
12	a ₃	b ₄	c ₂	d ₂	0.500	0.504	0.646	0.644	40	37	77.7	80.4	0.38	0.26	27	29
13	a ₄	b ₁	c ₄	d ₂	0.417	0.414	0.527	0.526	38	40	326.3	319.7	0.52	0.59	189	176
14	a ₄	b ₂	c ₃	d ₃	0.501	0.504	0.667	0.668	40	37	137.7	143.4	0.18	0.15	50	55
15	a ₄	b ₃	c ₂	d ₁	0.499	0.494	0.624	0.621	35	36	168	164.8	0.22	0.24	101	107
16	a ₄	b ₄	c ₁	d ₄	0.455	0.451	0.588	0.585	40	37	212.3	217.5	0.17	0.15	122	131

Note:

- y₁ and y'₁ - bulk density of powder masses of the first and second series, respectively, g/cm³;
 - y₂ and y'₂ - tapped density of powder masses of the first and second series, respectively, g/cm³;
 - y₃ and y'₃ - angle of repose of the first and second series, respectively, in degrees;
 - y₄ and y'₄ - crush resistance of tablets of the first and second series, respectively, N;
 - y₅ and y'₅ - abrasion of tablets of the first and second series, respectively, %;
 - y₆ and y'₆ - disintegration time of tablets of the first and second series, respectively, sec.
- * - № of series.

The studied qualitative factors can be placed in the following order of preference in terms of their influence on the abrasion of tablets: $D > C > \text{res} > B > A$. The significant value of res indicates that there is a big interaction between the levels of the studied factors. Due to the high resistance of Virulin to crushing, their abrasion was low and did not exceed 1% in any series of experiments.

The obtained ODTs were tested for disintegration time using a disintegration tester. It was found that tablets of “Virulin” that have high resistance to crushing and low abrasion, disintegrated within 1 minute in most series of experiments. The influence of the factors studied on the disintegration time of “Virulin” is illustrated by the following order: $A > C > D > \text{res} > B$.

The results of the ODTs study showed that the powdered masses and tablets based on them, obtained by direct pressing, meet the pharmacopoeial requirements of Ukraine. The high value of crushing strength, low abrasion and disintegration time allowed us to select the following excipients: prosolv SMCC 90, ludipress, sodium carboxymethyl starch and sodium lauryl sulfate.

Several series of “Virulin” have been manufactured to study their stability during storage.

Conclusions. To sum up, the relevance of manufactured antiviral tablets for use in the oral cavity “Virulin” based on allyl ester of 4-methacryloylaminobenzenethiosulfonic acid, synthesized according to the author’s method, was substantiated.

To obtain this compound with a potential multifunctional (antibacterial, antifungal and antiviral) effect, the method of synthesis of AMABT was improved, which is carried out in three stages through the preparation of intermediates – sodium 4-aminobenzenesulfonothioate and S-allyl 4-aminobenzenesulfonothioate. The structure and identity of the synthesized BAC were confirmed by elemental analysis, IR and NMR spectroscopy.

The studies on the development of the composition of “Virulin” made it possible to establish the influence of excipients on the main pharmaco-technological parameters of powder masses, as well as tablets based on them. Having analyzed the results of the tests, the optimal excipients were selected for the formulation of the ODTs.

BIBLIOGRAPHY

- Xu S, Liao Y, Wang Q, Liu L, Yang W. Current studies and potential future research directions on biological effects and related mechanisms of allicin. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2023;63(25):7722–48. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2022.2049691>
- Zhu L, Andersen-Civil AIS, Castro-Meija JL et al. Garlic-derived metabolites exert antioxidant activity, modulate gut Microbiota composition and limit Citrobacter rodentium infection in mice. *Antioxidants (Basel)*. 2022;11(10):2033. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/antiox11102033>
- Sorlozano-Puerto A, Albertuz-Crespo M, Lopez-Machado I, et al. Antibacterial and antifungal activity of propyl-propane-thiosulfinate and propyl-propane-thiosulfonate, two organosulfur compounds from Allium cepa: In vitro antimicrobial effect via the gas phase. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;14(1):21. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ph14010021>
- Martirosyan I, Pakholiuk O, Dziubynskyi A, et al. Resource-saving technology of producing textile materials with antimicrobial properties. *Vlák text*. 2023;29(4):3–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.15240/tul/008/2022-4-001>
- Ward DJ, Van de Langemheen H, Koehne E, Kreidenweiss A, Liskamp RMJ. Highly tunable thiosulfonates as a novel class of cysteine protease inhibitors with anti-parasitic activity against Schistosoma mansoni. *Bioorg Med Chem*. 2019;27(13):2857–70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2019.05.014>
- Dmitryjuk M, Szczotko M, Kubiak K, et al. S-methyl-(2-methoxycarbonylamino-benzimidazole-5) thiosulfonate as a potential antiparasitic agent – its action on the development of Ascaris suum eggs in vitro. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020;13(11):332. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ph13110332>
- Bolibrukh K, Polovkovych S, Khoumeri O, et al. Synthesis and anti-platelet activity of thiosulfonate derivatives containing quinone moiety. *Sci Pharm*. 2015;83(2):221–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.3797/scipharm.1411-14>
- Ghilardi AF, Yaaghubi E, Ferreira RB, et al. Anticancer agents derived from cyclic thiosulfonates: Structure-reactivity and structure-activity relationships. *ChemMedChem*. 2022;17(14):202200165 Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cmde.202200165>
- Nantes CI, Pereira ID, Bai R, et al. S-(4-methoxyphenyl)-4-methoxybenzenesulfonothioate as a promising lead compound for the development of a renal carcinoma agent. *ChemMedChem*. 2020;15(5):449–58. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/cmde.201900566>
- Zilbeyaz K, Oztekin A, Kutluana EG. Design and synthesis of garlic-related unsymmetrical thiosulfonates as potential Alzheimer’s disease therapeutics: In vitro and in silico study. *Bioorg Med Chem*. 2021;40(116194):116194. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2021.116194>
- Blume L, Long TE, Turos E. Applications and opportunities in using disulfides, thiosulfonates, and thiosulfonates as antibacterials. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):8659. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms24108659>
- Zaczynska E, Czarny A, Karpenko O, et al. Obtaining and Determining Antiviral and Antibacterial Activity of S-Esters of 4-R-Aminobenzenethiosulfonic Acid. *Chemistry & Chemical Technology*. 2023;17(2):315–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.23939/chcht17.02.315>
- Singh R, Nautiyal U, Singh SK, Singh R, Kakar S. Fast dissolving tablets as a novel boon: A Review. *Review Journal of pharmaceutical, chemical and biological sciences*. 2014;2(1):5–26.
- Hroshovi TA, Demchuk MB, Beley NM, Nayda YV, Pavliuk BV. Experimental design in research at the creation of tablet medicines. *Pharmaceutical review*. 2020;(2):101–10 (in Ukrainian). Available from: <http://dx.doi.org/10.11603/2312-0967.2020.2.11204>

15. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Orally Disintegrating Tablets. *Fed Regist.* 2008;1–6.
16. Mahanur V, Rajge R, Tawar M. A Review on Emerging Oral Dosage Forms which helps to bypass the Hepatic First Pass Metabolism. *Asian J Pharm Technol.* 2022;12(1):47–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.52711/2231-5713.2022.00009>
17. Arora P, Sethi VA. Orodispersible Tablets: A Comprehensive Review. *International Journal of Research and Development in Pharmacy and Life Sciences.* 2013;2(2):270–84. Available from: <https://ijrdpl.com/index.php/ijrdpl/article/view/276>
18. Ghourichay MP, Kiaie SH, Nokhodchi A, Javadzadeh Y. Formulation and quality control of orally disintegrating tablets (ODTs): Recent advances and perspectives. *Biomed Res Int.* 2021;2021:1–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2021/6618934>
19. Jain S, Kaur S, Rathi R, Nagaich U, Singh I. Application of co-processed excipients for developing fast disintegrating tablets: A review. *Polim Med.* 2023;53(1):59–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.17219/pim/158009>
20. Van der Merwe J, Steenekamp J, Steyn D, Hamman J. The role of functional excipients in solid oral dosage forms to overcome poor drug dissolution and bioavailability. *Pharmaceutics.* 2020;12(5):393. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/pharmaceutics12050393>.

Надійшла до редакції 03.05.2024.

Прийнята до друку 30.08.2024.

Електронна адреса для листування liubov.v.fizer@lrnu.ua

ДЛЯ АВТОРІВ

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» було засновано в 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чий імена були всесвітньо відомі вже того часу або які здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 1930-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором із часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України, лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні й зарубіжні вчені.

«Одеський медичний журнал» включений до Переліку наукових фахових видань України в категорії «Б» (галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «Стоматологія», 222 «Медицина», 226 «Фармація, промислова фармація», 228 «Педіатрія») (Наказ Міністерства освіти і науки України № 894 від 10.10.2022, додаток 2; доступ за посиланням <https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/634/554/a9b/634554a9b478a810320066.pdf>; Наказ Міністерства освіти і науки України №185 від 20.02.2023, додаток 4; доступ за посиланням

<https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/640/5b3/0d1/6405b30d14b2a618655959.pdf>). Щороку в журналі друкується близько дев'яноста статей і повідомлень. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни – він занесений до Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, BASE-Search, Google Академії, «Наукової періодики України», Scopus Content Selection and Advisory Board (CSAB) розглянула заявку журналу «Одеського медичного журналу» та схвалила її для реферування в наукометричній базі Scopus 25.10.2023 р.

У серпні 2022 року наукове видання «Одеський медичний журнал» отримало тримісячну стипендію від проєкту «Підтримка українським редколегіям» (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff). SUES є ініціативою європейських установ та організацій, мета яких полягає в підтримці наукової спільноти України.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна в будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс – 48717.

Журнал виходить шість разів на рік.

ISSN 2226-2008

DOI 10.54229/2226-2008, 10.32782/2226-2008 (починаючи з № 3 (181) 2022 р.)

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних та експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт із медицини, стоматології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні та оригінальні статті загальним обсягом 7–15 сторінок, огляди – до 12–20 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, стоматологічних та фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних та прикладних проблем із таких спеціальностей: 221 – стоматологія, 222 – медицина, 226 – фармація, промислова фармація, 228 – педіатрія:

– генетика та прикладні аспекти медичної генетики;

– біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;

– роботи з новітніх клітинних технологій;

– новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

– досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

– профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) експериментальні дослідження, огляди, клінічні випадки, нові методи та технології з сучасних актуальних проблем стоматології, медицини, педіатрії та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї, матеріали з історії науки та медицини, фармації, стоматології, рецензії.

5. Стаття надсилається до редакції в електронному варіанті зі сканом першої сторінки з підписами всіх авторів. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті в журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується сканом (1) направлення до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, (2) відомостями про авторів (з декларуванням участі кожного автора з деталізацією вкладу у підготовці статті), (3) декларацією щодо оригінальності тексту наукової статті, а для

вітчизняних авторів також (4) експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію від кожної із цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього – по 2 см, правого – 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей – англійська та українська (перевага віддається англійській мові).

10. Матеріал статті має бути викладений за такою схемою:

- а) індекс УДК – зліва, відповідно до ключових слів;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), ORCID ID кожного автора;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, тоді необхідно арабськими цифрами позначити цифровий надрядковий знак, що відповідає установі, де працює кожний з авторів; а назва установи має бути вказана з відповідним цифровим позначенням, електронна адреса (адреси), номер телефону;
- д) два резюме: українською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) та англійською мовою обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка). Резюме українською мовою має складатися за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти);
- е) постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- ж) формулювання мети статті (постановка завдання);
- з) матеріали і методи дослідження з описами методів дослідження, кількості та розподілу об'єктів дослідження. Має бути зазначено дотримання принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучаються люди, або принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах;
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) літературні посилання в порядку їх цитування або за алфавітом.

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включно зі вступом, метою та завданнями, методами, результатами, висновками, і містити ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери

(великі позначають двома рисками знизу, малі – двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі – обводять червоною олівцем; підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 10 років і лише в окремих випадках – більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 20 джерел, в оглядах – до 60. На кожну роботу у списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї в тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список літератури оформлюється латиницею за нижченаведеними схемами англійською мовою або транслітеровані. Оформлювати їх необхідно згідно зі стандартом National Library of Medicine (NLM) або Vancouver style.

Для статей:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensing C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Транслітерацію можна зробити автоматично на сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. У бібліографічному посиланні кожного джерела слід вказати всіх авторів, відокремлюючи один від одного комою і пробілом. Ініціали вказують після прізвища, знаками пунктуації не відокремлюються. Повні імена авторів не наводяться. У випадку **7 і більше** авторів ставиться посилання “et al.” після перших трьох прізвищ. Якщо авторів **6 і менше**, “et al.” не використовується. Після переліку авторів ставлять крапку і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою повністю, без скорочень. Після назви статті ставлять крапку і пробіл. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерується символами латинського алфавіту. Дозволяється наводити зареєстровані скорочення назви періодичного видання. Зазвичай ця форма написання самостійно

приймається виданням, її можна дізнатися на сайті журналу, видавництва, на сайті ISSN або необхідно наводити його повну назву без скорочення. Назви вітчизняних журналів скорочувати не можна. Після назви видання ставлять крапку і пробіл. Інформація щодо видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, якщо необхідно, у круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки наводиться діапазон сторінок. Для статті, що надрукована не англійською мовою, наприкінці сформованого посилання у круглих дужках вказується мова оригіналу. Додаткова інформація стосовно статті – номери DOI («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, режим доступу до першоджерела тощо – наводиться наприкінці посилання у форматі активного гіперпосилання. Форма для пошуку DOI: Crossref system.

Для матеріалів конференцій:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці – у перекладі англійською. Головне в описах конференцій – назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви англійською. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) – англійською.

Для монографій та інших книжок:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, autors; Panasyuk YN, editor. *Lektyny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]*. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки – у транслітерації з перекладом англійською мовою у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок – англійською, назва видавництва – у транслітерації.

Зуважуємо: у списку латиницею потрібно зазначати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаетесь. Також не слід у ньому застосовувати знаки розділення: // та -. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Наприкінці літературного джерела потрібно вказувати цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади

оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки в електронному вигляді.

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів – 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх зміст, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Після отримання підтвердження від редколегії про прийняття статті до публікації надаються реквізити для сплати публікаційного внеску. Вартість публікації становить 2000 гривень (за 12 сторінок). За кожен додатковий сторінку необхідно додати до публікаційного внеску 40 гривень. Публікаційний внесок покриває витрати, пов'язані з коректурою і редагуванням статей, макетуванням журналу та розміщенням його електронної версії. За бажанням автор статті може замовити собі друкований примірник журналу. Вартість друкованого примірника – 800 гривень, які необхідно сплатити додатково до публікаційного внеску. Підтвердження проведеної оплати (відскановану квитанцію або її фотографію) автор надсилає в електронному вигляді на e-mail omj@onmedu.od.ua.

24. Редакція «Одеського медичного журналу»: Валіховський пров., 2, ректорат Одеського національного медичного університету, м. Одеса, 65082, Україна;

e-mail: redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua

Відповідальний секретар журналу – Юрченко Ірина, тел.: +380 (50) 8155305

Контактна особа (Видавничий дім «Гельветика») – Демченко Христина, тел.: +380 (93) 035 42 60; e-mail: omj@onmedu.od.ua

Науковий редактор – Антоненко Петро, тел.: +380 (97) 587 56 36

Сторінки журналу: journal.odmu.edu.ua, journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home

25. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Середній час очікування публікації (від дня подачі до дня публікації) – 2–8 місяців (залежно від фактичної кількості поданих авторами публікацій у конкретний випуск).

ДЕКЛАРАЦІЯ щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), *(П.І.Б. автора або авторів – зазначаються всі автори наукової статті)*, декларує(ємо), що у статті *(назва наукової статті)* наявний оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), *відсутні* некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не містяться елементи плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної установи.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ рукописів наукових статей, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню. Завданням рецензування є максимально об'єктивна оцінка змісту наукової статті, її відповідності вимогам журналу, аналіз її переваг та недоліків, винесення конкретних рекомендацій щодо її вдосконалення. Відповідальний секретар журналу проводить попередній аналіз статей, що надійшли до редакції, їхню відповідність тематиці та спеціалізації журналу. Рецензентів призначає головний редактор журналу. В окремих випадках за рішенням головного редактора призначення рецензента(ів) може бути доручене члену редакційної колегії або вирішене на засіданні редакційної колегії.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці – доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. У разі потреби редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Рецензенти мають відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з Наказом МОН України від 15.01.2018 № 32. Наукові статті, що надійшли до журналу, спрямовуються на рецензію одному рецензенту, за необхідності – двом рецензентам. Для всіх статей, що надходять до журналу, визначається рівень їхньої унікальності за допомогою Системи програмно-обчислювального комплексу Strikeplagiarism.com.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, переваги й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензування проводиться конфіденційно за принципом подвійного «сліпого» рецензування (ані автор, ані рецензент не знають П.І.Б. одне одного). Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

В окремих випадках на прохання рецензента та за узгодженням із редакційною колегією журналу взаємодія рецензента та автора може відбуватись у відкритому режимі. Така практика застосовується лише в тому випадку, якщо відкрита взаємодія забезпечить поліпшення викладу матеріалу роботи, що рецензується. Зазвичай рецензент робить висновок щодо можливості публікації статті протягом 14 діб.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через сім днів після одержання. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання преринту, у якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден із думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

У разі потреби за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.

INFORMATION ABOUT EDITION

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odesa Medical Journal”)

Publication information

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odesa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founder and publisher of “The Odesa Medical Journal” is the Odesa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

“The Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “B” (branch – medical sciences, specialties – 221 “Dentistry”, 222 “Medicine”, 226 «Pharmacy, industrial pharmacy», 228 “Pediatrics” (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 894 dated 10.10.2022, appendix 2; available at <https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/634/554/a9b/634554a9b478a810320066.pdf> and Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 185 dated 20.02.2023, appendix 4; available at

<https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/640/5b3/0d1/6405b30d14b2a618655959.pdf>). About 90 articles are published in the Journal annually.

It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory, BASE-Search, Google Academy, “Scientific Periodics of Ukraine”, “Scientific Periodics of Ukraine”. The Scopus Content Selection & Advisory Board (CSAB) has reviewed application of the Odesa Medical Journal and approved it for coverage in Scopus database 25.10.2023. In August 2022, the scientific publication “The Odesa Medical Journal” received a three-month scholarship from the “Support to Ukrainian Editorial Staff” (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff) project. SUES is an initiative of European institutions and organizations, the purpose of which is to support the scientific community of Ukraine.

The Journal is distributed by subscription. The Journal can be subscribed at any subscription point. Subscription index – 48717.

ISSN 2226-2008

Frequency of the Journal: The Journal appears bimonthly.

DOI 10.54229/2226-2008, 10.32782/2226-2008 (since N 3 (181) 2022)

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odesa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, dentistry and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem and original articles with total volume of 7–15 pages, reviews – up to 12–20 pages.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, dental and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental and applied problems in 221 – dentistry, 222 – medicine, 226 – pharmacy, industrial pharmacy, 228 – pediatrics;

– genetics and applied aspects of medical genetics;

– biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

– works on modern cellular technologies;

– modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

– achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

– prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) c) experimental manuscripts, reviews, clinical cases, novel methods and technologies on current issues of dentistry, medicine, pediatrics, and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries, materials on history of science and medicine, pharmacy, dentistry, reviews.

5. The author sends to the editorial office an on-line version of the article with a scan of the first page and signatures of all authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odesa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of

the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal's site and in other sources.

6. An article is accompanied with a scan of (1) letter to the editorial staff, a vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, (2) information about the authors (with each author's contribution statement detailing his/her participation in the work), (3) the declaration of originality of the text of the scientific article and for the home authors also (4) by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right – 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian and English.

10. The material of the article should be placed in the following order:

a) UDC index – on the left correspondingly to key words;

b) initials and the last name of the author (authors), authors' ORCID ID;

c) the title of the article;

d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country. If there are several authors and they work in different institutions, it is necessary to indicate in Arabic numerals a digital superscript corresponding to the institution where each of the authors works; and the name of the institution must be indicated with the appropriate numerical designation, e-mail, phone number;

e) two abstracts – in Ukrainian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page). Ukrainian abstracts after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five);

f) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;

g) formulation of the aim of the article (raising a task);

h) research materials and methods with descriptions of research methods, number and distribution of the research objects. Compliance with the principles of the World Medical Association Code of Ethics (Helsinki Declaration) for human research or the principles of the EU Directive 2010/10/63 EU on animal experiments should be noted;

i) presentation of the main material of the study with a full justification of the obtained scientific results;

j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;

k) references in the citation order or after the alphabet order.

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration,

the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are inprinted or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones – by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones – with a red pencil; subscript and superscript letters – by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 10 years and only sometimes – more early publications. In the original works they quote no more than 20 sources, in the reviews – about 60. Every work in the references should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works which have not been published yet.

17. The references should be arranged in Latin alphabet according to rules below in English or transliterated according to the National Library of Medicine (NLM) standard or Vancouver style.

For articles:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

The authors' surnames and the title of the Journal are given in Latin in transliteration, the title of the article is translated into English. Transliteration can be done automatically at the site: <http://ukrlit.org/transliterationsii>. In the bibliographic reference of each source it is necessary to specify all authors, separating from each other a comma and a space. Initials are indicated after the surname, punctuation marks are not separated. The full names of the authors are not given. In the case of 7 or more authors, the reference "et al." after the first three surnames. If the authors are 6 or less, "et al." not used. After the list of authors a point and a space is put. The title of the publication is given in English in full, without abbreviations. After the title of the article a

point and a space are put. The title of the periodical is given in English or transliterated with the symbols of the Latin alphabet. It is allowed to cite the registered abbreviations of the title of the periodical. Usually this form of writing is accepted by the publication itself, it can be found on the website of the Journal, publisher, on the ISSN website, or it is necessary to give its full name without abbreviation. The names of domestic Journals cannot be abbreviated. After the title of the publication a point and a space are put. Information about the publication: the year of publication is separated by a semicolon, then the volume's number is given, if necessary, in parentheses indicate the number of the Journal, after the colon follows the range of pages. For an article that is not published in English, the language of the original is indicated in parentheses at the end of the generated link. Additional information about the article – DOI number («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, source access mode, etc. – is provided at the end of the link as hyperlink. Search form for DOI: Crossrefsystem.

For materials of conferences:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the work – in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English title), indicated by italic. Translation of the title into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) – in English.

For monographs and other books:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, autors; Panasyuk YN, editor. *Lektyny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]*. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the book – in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages – in English, name of publishing house – in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. It should also not use punctuation: // and –. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

At the end of the literature source, the digital identifier DOI must be indicated (if it is present). The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of citation databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to State Standards of Ukraine 3582-97 and National State Standard 7.12-93.

Those who have no access to the full content of NSS can find it at the site of the Odesa Medical University, the bibliography examples style is presented. Available from http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. The printed materials executed with the use of computer technologies are added by computer type-setting materials and graphic in digital form.

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

The graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of line originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, halftone (pictures, etc.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals – 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

20. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision is taken whether to publish the work or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

21. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors.

22. The date of article's coming to the Journal is the day when the editorial office receives the final variant of the text.

23. After the editorial board confirms that the article has been submitted, requisite payment details are provided. The cost of publication is UAH 2,000 (up to 12 pages). Each additional page is paid separately UAH 40. The publication fee covers costs of proofreading and editing, page-planning and on-line version of the Journal. At the request the author of the article can order a printed copy of the Journal. The cost of a printed copy is UAH 800, which must be paid in addition to the publication fee. The author sends confirmation of the payment (a scanned check or its photo) to e-mail omj@onmedu.od.ua.

24. "Odesa Medical Journal" contacts:

Valikhovsky Lane, 2, Odesa National Medical University Rectorate, Odesa, 65082, Ukraine;

e-mail: redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua

Executive Secretary – Associated professor Iryna Yurchenko, phone +380 (50) 8155305

Person of contact (Publishing House "Helvetica") – Khrystyna Demchenko,

phone: +380 (93) 035 42 60;

e-mail: omj@onmedu.od.ua

Scientific editor – Petro Antonenko, phone: + 380 (97) 587 56 36

Journal sites: journal.odmu.edu.ua,

journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home

25. The articles that fail to meet these requirements are not admitted. Reprinting of articles is possible only with the written consent of the editors and with reference to the Journal.

The average waiting time of publication (from the day of submission to the day of publication) is 2–3 months (depending on the actual number of publications submitted by authors to a definite issue).

DECLARATION on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) (*name, first name and patrymonic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)*) declare that in (*the name of the scientific article*) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine “On Higher Education” *absent*.

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate’s and doctoral dissertations have the proper references.

I’m(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal of scientific article publication in the scientific journals of the Odesa National Medical University.

Date

Signature(s)

Notes: 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER

Scientific articles submitted to “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odesa Medical Journal”) need reviewing. The task of reviewing is the most objective assessment of the content of the scientific article, its compliance with the requirements of the Journal, analysis of its advantages and disadvantages, making specific recommendations for its improvement. The executive secretary of the Journal conducts a preliminary analysis of the articles received by the editors, their relevance to the subject and specialization of the Journal. The reviewers are appointed by the editor-in-chief of the Journal. In some cases, by the decision of the editor-in-chief, the appointment of the reviewer (s) may be entrusted to a member of the editorial board or decided at the meeting of the editorial board.

The reviewers of the Journal are experienced specialists – doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors invite external experts for cooperation. The reviewers must meet the qualification requirements in accordance with the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 15.01.2018 No 32. The scientific articles submitted to the Journal are sent for review to one reviewer, if necessary – to two reviewers. For all articles submitted to the Journal, the level of their uniqueness is determined using the programming and computing suite Strikeplagiarism.com. The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondence of the article style to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn at the end.

Reviewing is conducted confidentially by the principle of double “blind” reviewing (neither the author nor the reviewer know each other’s names). The review is provided to the author of the article at his request without a signa-

ture, indication of the name, position and place of work of the reviewer. In some cases, at the request of the reviewer and in agreement with the editorial board of the Journal, the interaction of the reviewer and the author may take place in an open mode. This practice is used only if open interaction will improve the presentation of the peer-reviewed work. Usually the reviewer concludes that the article can be published within 14 days.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in. The articles submitted to authors for correction should be returned to the editors no later than seven days after receipt. Proofreaders are not sent to the authors, but if this does not disturb the schedule of the Journal, it is possible to provide a preprint in which it is permissible to correct only typing and factual errors.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent a reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer’s point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief’s or vice-editor-in-chief’s decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.

НОТАТКИ

Науково-практичний журнал

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (188) 2024

Коректура • *Наталія Славгородська*

Комп'ютерна верстка • *Наталія Кузнєцова*

E-mail: omj@onmedu.od.ua

Сайти: <http://journals.onmedu.od.ua>, <http://journal.odmu.edu.ua>

Підписано до друку: 02.09.2024.

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.

Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 12,41. Ум. друк. арк. 12,32.

Замов. № 0924/633. Наклад 100 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»

65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1

Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08

E-mail: mailbox@helvetica.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 7623 від 22.06.2022 р.