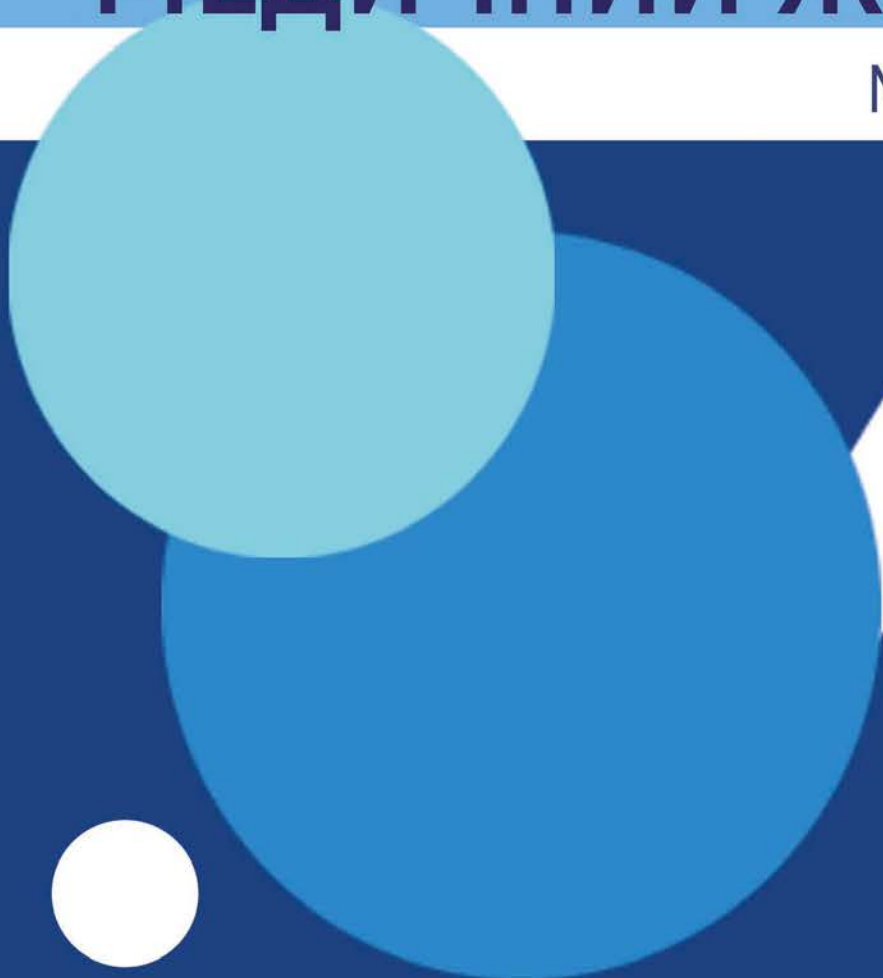


ISSN 2226-2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (189)/2024



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (189)



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

№ 4 (189) 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), М. П. Ландіні – Болонський універси-
тет (Італія), В. Скрипаріу – Університет медицини та фармації імені Г. Попа (Ясси, Румунія), Д. Утлі – BioMedES (Велика
Британія), Р. Хусс – Університетська клініка Аугсбургського університету (Німеччина), В. Чупіна – Університет «Овідіус»
(Констанца, Румунія)

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету,
протокол № 3 від 28.11.2024 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'KIJ MEDICNIJ ZURNAL

№ 4 (189)



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

№ 4 (189) 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. Hodlevskyi, M. Ya. Holovenko, V. N. Horokhivskyi, B. P. Hromovyk, V. V. Hrubnik, O. V. Denha, B. S. Zaporozhchenko, M. M. Lebedyuk, V. G. Marichereda, S. M. Marchyshyn, V. V. Nikolaievskyi, Ya. V. Rozhkovskyi, 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), 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 28 November of 2024, protocol № 3

(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

Н. О. Гевкалюк, Р. О. Древніцька ЕКСВІЗИТНІ РЕАКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЯЗИКА ПРИ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ.....	7
О. V. Guzun, O. S. Zadorozhnyy, P. P. Chechyn, O. V. Artemov, Wael Chargui, A. R. Korol HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN RABBIT EYES AFTER TRANSSCLERAL DIODE CYCLOPHOTOCOAGULATION.....	13
I. V. Smirnov, B. A. Nasibullin, S. G. Gushcha, A. L. Plakida USE OF MINERAL WATER WITH HIGH ORGANIC SUBSTANCES IN EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME.....	19

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

I. Ye. Shapovalenko THE COURSE OF METABOLIC COMPLICATIONS UNDER CHILDHOOD OBESITY AND OVERWEIGHT	25
О. С. Фітькало НАСЛІДКИ ВПЛИВУ ПТСР З РОЗЛАДАМИ ПСИХІКИ ТА ПОВЕДІНКИ НА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ.....	29
M. I. Tutchenko, D. V. Rudyk, S. L. Chub, M. S. Besedinskyi, I. V. Klusko, O. A. Sirenko CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SPLENECTOMY AND SELECTIVE SPLENIC ARTERY LIGATION IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED PORTAL HYPERTENSION.....	34
N. I. Khramenko, L. M. Velychko, N. V. Konovalova, O. V. Bohdanova THE LEVEL OF MOLECULAR MARKERS ACTIVITY ON PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH OPTIC NEURITIS.....	40
D. O. Tymchyshyn, O. O. Budniuk EFFECTIVENESS OF ANALGESIA FOR THE WOUNDED WITH COMBAT TRAUMA OF THE EXTREMITIES AT THE EARLY HOSPITAL LEVELS OF PROVIDING MEDICAL CARE.....	46
L. M. Semeniuk, Ye. S. Kozachuk, O. I. Kryzhanovska THE ROLE OF DEHYDROEPIANDROSTERONE IN THE FORMATION OF FUNCTIONAL HYPOANDROGENISM, ENDOMETRIOSIS AND WOMEN'S SEXUAL HEALTH DISORDERS.....	51

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

O. V. Marfian, A. Ye. Demkovych, Yu. I. Bondarenko, O. Yu. Balitska, Ye. O. Loza, K. O. Loza THE ROLE OF IMMUNE LINK IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY PROCESSES IN THE PERIODONTIUM.....	56
Г. С. Сенаторова, О. В. Омельченко, І. М. Галдіна, О. В. Бучнева СИНДРОМ ПОДОВЖЕНОГО ІНТЕРВАЛУ QT У ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА	62
Ye. I. Yurchenko, G. F. Stepanov, I. V. Yurchenko DIABETES MELLITUS AND COVID-19: A POSSIBLE ASSOCIATION AND RISKS OF DEVELOPMENT (LITERATURE REVIEW).....	72

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

Б. П. Громовик, О. Б. Панькевич РОЛЬ І МІСЦЕ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ БЕЗПЕКИ У СИСТЕМІ НАЦІОНАЛЬНОЇ БЕЗПЕКИ.....	78
L. I. Kucherenko, O. V. Khromylova, R. R. Akopian, G. R. Nimenko, I. V. Pavliuk VALIDATION OF THE METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE ACTIVE SUBSTANCE ((S)-2,6-DIAMINOHEXANOIC ACID 3-METHYL-1,2,4- TRIAZOLYL-5- THIOACETATE IN EYE DROPS	84
L. I. Budniak, S. M. Marchyshyn, L. V. Slobodianiuk, R. B. Kotsyuba, N. Ya. Muzyka, P. V. Kryvosh CHOICE OF THE OPTIMAL METHOD OF EXTRACTION OF FLAVONOIDS AND POLYPHENOLS OF <i>CENTAURIUM ERYTHRAEA</i> RAFN. HERB	90

CONTENTS

THEORY AND EXPERIMENT

- N. O. Gevkaliuk, R. O. Drevnitska
EXQUISITE REACTIONS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE TONGUE
IN THE PATHOLOGY OF THE ORGANS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT.....7
- O. V. Guzun, O. S. Zadorozhnyy, P. P. Chechyn, O. V. Artemov, Wael Chargui, A. R. Korol
HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN RABBIT EYES AFTER TRANSSCLERAL
DIODE CYCLOPHOTOCOAGULATION.....13
- I. V. Smirnov, B. A. Nasibullin, S. G. Gushcha, A. L. Plakida
USE OF MINERAL WATER WITH HIGH ORGANIC SUBSTANCES
IN EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME.....19

CLINICAL PRACTICE

- I. Ye. Shapovalenko
THE COURSE OF METABOLIC COMPLICATIONS UNDER CHILDHOOD OBESITY
AND OVERWEIGHT25
- O. S. Fitkalo
EFFECTS OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER WITH MENTAL
AND BEHAVIORAL DISORDERS ON THE MILITARY'S MENTAL HEALTH29
- M. I. Tutchenko, D. V. Rudyk, S. L. Chub, M. S. Besedinskyi, I. V. Klusko, O. A. Sirenko
CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SPLENECTOMY AND SELECTIVE
SPLENIC ARTERY LIGATION IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED PORTAL HYPERTENSION.....34
- N. I. Khramenko, L. M. Velychko, N. V. Konovalova, O. V. Bohdanova
THE LEVEL OF MOLECULAR MARKERS ACTIVITY ON PERIPHERAL BLOOD
LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH OPTIC NEURITIS.....40
- D. O. Tymchyshyn, O. O. Budniuk
EFFECTIVENESS OF ANALGESIA FOR THE WOUNDED WITH COMBAT TRAUMA
OF THE EXTREMITIES AT THE EARLY HOSPITAL LEVELS OF PROVIDING MEDICAL CARE.....46
- L. M. Semeniuk, Ye. S. Kozachuk, O. I. Kryzhanovska
THE ROLE OF DEHYDROEPIANDROSTERONE IN THE FORMATION OF FUNCTIONAL
HYPOANDROGENISM, ENDOMETRIOSIS AND WOMEN'S SEXUAL HEALTH DISORDERS.....51

LITERATURE REVIEW

- O. V. Marfian, A. Ye. Demkovich, Yu. I. Bondarenko, O. Yu. Balitska, Ye. O. Loza, K. O. Loza
THE ROLE OF IMMUNE LINK IN THE PATHOGENESIS
OF INFLAMMATORY PROCESSES IN THE PERIODONTIUM.....56
- G. S. Senatorova, O. V. Omelchenko, I. M. Galdina, O. V. Buchnieva
LONG QT SYNDROME IN PEDIATRIC PRACTICE.....62
- Ye. I. Yurchenko, G. F. Stepanov, I. V. Yurchenko
DIABETES MELLITUS AND COVID-19: A POSSIBLE ASSOCIATION AND RISKS
OF DEVELOPMENT (LITERATURE REVIEW).....72

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

- B. P. Hromovyk, O. B. Pankevych
THE ROLE AND PLACE OF PHARMACEUTICAL SECURITY IN THE NATIONAL
SECURITY SYSTEM.....78
- L. I. Kucherenko, O. V. Khromylova, R. R. Akopian, G. R. Nimenko, I. V. Pavliuk
VALIDATION OF THE METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE ACTIVE
SUBSTANCE ((S)-2,6-DIAMINOHEXANOIC ACID 3-METHYL-1,2,4- TRIAZOLYL-5-
THIOACETATE IN EYE DROPS84
- L. I. Budniak, S. M. Marchyshyn, L. V. Slobodianiuk, R. B. Kotsyuba, N. Ya. Muzyka, P. V. Kryvosh
CHOICE OF THE OPTIMAL METHOD OF EXTRACTION OF FLAVONOIDS
AND POLYPHENOLS OF *CENTAURIUM ERYTHRAEA* RAFN. HERB90

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

УДК 616.313:616.33/34

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-1>

Н. О. Гевкалюк <http://orcid.org/0000-0002-7718-4616>

Р. О. Древніцька <https://orcid.org/0000-0002-2156-8506>

ЕКСВІЗИТНІ РЕАКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЯЗИКА ПРИ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

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

УДК 616.313:616.33/34

Н. О. Гевкалюк, Р. О. Древніцька

ЕКСВІЗИТНІ РЕАКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ЯЗИКА ПРИ ПАТОЛОГІЇ ОРГАНІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

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

Стаття присвячена проблемі екзівітних реакцій гомологічно однакових органів. Моделювання гастриту в лабораторних щурів показало потовщення рогового шару слизової оболонки язика, десквамацію, гіперплазію, акантоз, порушення міжклітинних контактів у роговому шарі, формування міхурів із дрібнозернистим вмістом. Цитоплазма клітин рогового шару містить гранули кератогіаліну. Ділянки десквамації епітелію вкриті значною кількістю мікрофлори. Під час ультраструктурного дослідження епітеліоцити мають вигляд без'ядерних клітин із цитоплазмою середньої електронно-оптичної щільності. Метод корозійних зліпків показав реактивну перебудову мікроциркуляторного русла слизової оболонки язика. У разі імпрегнації азотнокислим сріблом виявляється структурна перебудова периферичного нервового апарату. Отримані результати показали зміни структурних елементів слизової язика та ангіоархітекtonіки при експериментальному гастриті.

Ключові слова: слизова оболонка язика, мікроциркуляторне русло, екзівітні реакції, експериментальний гастрит, морфологічні дослідження, СЕМ-дослідження.

UDC 616.313:616.33/34

N. O. Gevkaliuk, R. O. Drevnitska

EXQUISITE REACTIONS OF THE MUCOUS MEMBRANE OF THE TONGUE IN THE PATHOLOGY OF THE ORGANS OF THE GASTROINTESTINAL TRACT

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

Gastrointestinal diseases manifest not only on its mucous membrane but also on extraintestinal lesions of the oral cavity, which is functionally related to the digestive organs.

The aim of the study is to establish morphological features and reveal patterns of remodeling of the mucous membrane of the tongue and its neuromuscular endings in experimental gastritis.

Materials and methods. Gastritis was simulated in 60 laboratory rats, after which the animals were removed from the experiment. Samples of the mucous membrane of the tongue were prepared following standard methods and examined on a scanning electron microscope "JEOL-25M-T220A" (Japan) and an electron microscope PEM-100 ("SELM", Ukraine). Angioarchitectonics of tongue papillae was studied by SEM of corrosion casts. Histological preparations after staining with hematoxylin and eosin, as well as after impregnation with silver nitrate, were examined under a light microscope MS 300 (TCR) and Leica DME and photographed with a digital microscope camera DCM 900, digital camera "Olympus Camedia C-480 ZOOM" (Olympus corp., Japan).

Results. In experimental gastritis, the stratum corneum of the mucous membrane of the tongue thickens, hyperplasia, acanthosis, and desquamation of the epithelium of the tongue, areas of which are covered with coccal microflora, are observed. In the epithelium, intercellular contacts in the stratum corneum are disrupted, bubbles with fine-grained content are formed. The cytoplasm of cells of the stratum corneum contains randomly distributed granules of keratohyalin. The nuclei are rounded, shifted to the basal pole of the cell. During ultrastructural examination, epitheliocytes have the appearance of anucleated cells with a cytoplasm of medium electron-optical density. The method of corrosion casts demonstrates the reactive reconstruction of the microcirculatory channel of the mucous membrane of the tongue. During impregnation with silver nitrate, a structural rearrangement of the peripheral nervous system is revealed. The obtained results indicate changes in the external structure and angioarchitectonics of the structural elements of the tongue mucosa in experimental gastritis.

Key words: mucous membrane of the tongue, microcirculatory channel, reactions of exquisite, experimental gastritis, morphological studies, SEM studies.

© Н. О. Гевкалюк, Р. О. Древніцька, 2024



Стаття поширюється на умовах ліцензії

Вступ. Патологія органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) давно перебуває в центрі уваги наукових досліджень, оскільки вона широко розповсюджена серед людей усіх вікових категорій та не має тенденції до зниження. Поширеність запальних захворювань кишечника (ЗЗК) у багатьох регіонах світу значно зросла, що може стати значним соціальним та економічним тягарем для систем охорони здоров'я в найближчі роки [1]. У США захворювання органів травлення вражають понад 40 мільйонів людей, а витрати на охорону здоров'я в 2018 році становили 119,6 мільярда доларів США [2]. За останнє десятиліття також значно зросла захворюваність на шлунково-кишкові захворювання в Європі, й демографічні дослідження підкреслили важкий їх тягар у різних країнах Європи з урахуванням географічних та економічних відмінностей [3]. В країнах, що розвиваються, подібним чином зростає поширеність захворювань органів травлення [4], становлячи значний фінансовий тягар для населення цих країн. Наведені дані свідчать про необхідність покращення скринінгу захворювань шлунково-кишкового тракту, профілактики та ефективного лікування.

Разом із тим інтерес до запальних захворювань ШКТ зумовлений не тільки невинним ростом захворюваності, але й наявністю атипичних симптомів, які ускладнюють діагностику та потребують комплексного дослідження лікарями різного профілю. Хоч основний механізм, який запускає ЗЗК, ще не досить вивчений, однак дані свідчать про багатофакторну етіологію [5]. ЗЗК – збірний термін для групи хронічних запальних ентеропатій, які характеризуються запаленням кишечника та постійними або частими шлунково-кишковими симптомами [5]. Однак ЗЗК мають не тільки прояви на його слизовій оболонці (СО), але також і позакишкові ураження в порожнині рота, яка функціонально напряму пов'язана з ШКТ. Слизова оболонка порожнини рота (СОПР) є ділянкою рефлексорного впливу різних відділів ШКТ. Анатомо-фізіологічна близькість, спільність іннервації та гуморальної регуляції порожнини рота та ШКТ – органів одного гомологічного ряду – створюють передумови для втягнення органів порожнини рота в патологічний процес при захворюваннях органів ШКТ [6]. Результати клінічних досліджень свідчать про те, що у разі порушення функції органів ШКТ одночасно спостерігається ушкодження як твердих тканин зубів, так і СОПР [7; 8]. Оральні прояви можуть допомогти в діагностиці та моніторингу активності ЗЗК.

Історія розвитку внутрішньої медицини має приклади, коли вчені-клініцисти висловлювали геніальні здогадки про поєднані, так звані відображені, або еквівізитні реакції різних за топографією, але гомологічно однакових органів під час різних патологічних станів. Прояви патологічного процесу в органах одного гомологічного ряду лежать в основі еквівізитної реакції слизової оболонки язика під час різних патологічних станів, зокрема, захворювань ШКТ. Так, внутрішній стан організму віддзеркалює язик, що важливо у діагностиці низки захворювань. Одна з найдавніших систем діагностики за язиком полягає в тому, що кожен орган має своє «представництво» на язичку, згідно зі схемою про-

екцій на ньому відповідних органів [9]. Про функціональний стан різних систем організму дозволяє судити детальний огляд язика: його зволоженість, характеристика нальоту, наявність почервоніння чи синюшності, підвищена чутливість чи її втрата, інші ознаки. Зазвичай клінічний перебіг уражень ротової порожнини є паралельним до активності ЗЗК; тому оральні прояви на СОПР є хорошим маркером ЗЗК [10; 11; 12].

Лікування уражень порожнини рота включає терапію місцевих проявів відповідно до етіології разом із лікуванням основного захворювання ШКТ, що вимагає відповідних знань і тісної співпраці між гастроентерологами та фахівцями з оральної медицини [12; 13]. Комплексне дослідження терапевтичних стратегій при ЗЗК у людей і тварин, проведене І.Е. Dias та співавт. [5], показало, що захворювання демонструє вражаючу схожість загальних симптомів. Аналогічні дослідження низки авторів [14; 15; 16] підтверджують це спостереження, що дає підґрунтя для зосередження можливостей на фактичних знаннях про виявлені порушення для потенційного лікування.

Виходячи з наведених даних, із метою розширення діапазону знань про еквівізитні реакції слизової оболонки язика при захворюваннях органів ШКТ вбачаємо необхідність у проведенні доклінічних досліджень. Наше дослідження має безпосередню мотивацію, оскільки слизова язика є одним із об'єктів дослідження в практиці стоматологів, і ця робота є спробою дати морфологічну характеристику еквівізитних реакцій топографічно різних органів одного гомологічного ряду на однотипні патологічні фактори.

Мета дослідження – встановити морфологічні особливості та виявити закономірності перебудови слизової оболонки язика та його нервово-м'язових закінчень при експериментальному гастриті.

Матеріал та методи дослідження. Для дослідження використовували 60 білих лабораторних нелінійних статевозрілих щурів-самців із середньою масою тіла 180–210 г, яких утримували у стандартних умовах віварію. Експериментальний гастрит у тварин моделювали за методикою Н.І. Мисули, О.В. Авдєєва (патент України на корисну модель № 98021 від 10.04.2015 р). Для цього тваринам раз на день протягом 14 днів внутрішньошлунково вводили 10% розчин етилового спирту з розрахунку 0,15 мл/100 г маси тіла та через 5 хвилин 1,25% розчин соляної кислоти у розрахунку 0,31 мл/100 г маси тіла тварини. На чотирнадцятий день експерименту в тварин розвивалися явища гастриту та запальні й дистрофічні зміни СОПР, що було підтверджено морфологічно. Тварин виводили з експерименту шляхом інтраперитонеального передозування розчину тіопенталу натрію з розрахунку 6,0 мг/100 г маси тіла. Забір матеріалу проводили через 15 і 60 днів після розвитку експериментального гастриту.

Кровоносне русло промивали теплим ізотонічним розчином хлориду натрію і заповнювали компаундом – розведеним хлороформом у пропорції 1:1. Після його полімеризації тканини розчиняли спочатку у сірчаній кислоті, а потім у 30% розчині NaOH за температури 80°C. Отримані репліки кровоносних судин промивали у дистильованій воді, обезжирювали у спирті та ацетоні,

після чого монтували на спеціальні алюмінієві столики. Поверхню реплік покривали в приладі для вакуумного розпилення металів «ВУП-6М» (ВО «SELMI» м. Суми, Україна) шаром хімічно чистого алюмінію (проба⁹⁹⁹), товщиною близько 200 А°. Для дослідження використовували скануючий електронний мікроскоп (SEM) «JEOL-25M-T220A» (Японія) з прискорюючою напругою 20 кВ за збільшення 1500 крат. Ангіоархітектоніку сосочків язика вивчали методом SEM корозійних зліпків, приготовлених загальноприйнятим способом. Такий метод є стандартним, який дає тривимірну візуалізацію з хорошою роздільною здатністю нормальних і аномальних мікросудин, включаючи капіляри різних органів і тканин.

Для SEM взірці нативної слизової оболонки язика фіксували в 2,4% розчині глютаральдегіду на фосфатному буфері (РН = 7,4). Після цього зразки висушували методом заморожування переходом критичної точки та напилювали вуглецем (під кутом 90°), відтіняли алюмінієм (під кутом 15°) і створювали електропровідний шар срібла (15 нм). Для кращого виявлення сосочків язика його дорсальну поверхню обробляли 10,0% розчином їдкою натру для видалення рогових мас. Зразки для трансмісійної електронної мікроскопії готували за стандартною методикою, препарати переглядали в електронному мікроскопі ПЕМ-100 (ВО «SELMI», м. Суми, Україна). Гістологічні препарати після забарвлення гематоксилином та еозином, а також після імпрегнації 20% розчином азотнокислого срібла вивчали під світловим мікроскопом MC 300 (ТХР) і Leika DME та фотографували за допомогою Digital camera for microscope DCM 900, цифрової фотокамери «Olympus Camedia C-480 ZOOM» (Olympus corp., Японія).

Під час проведення доклінічних досліджень етаназія лабораторних тварин у разі завершення дослідження проводилась відповідно до принципів гуманної експериментальної практики (1959), положення Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директив Ради Європи 86/609/СЕС (1986) та Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах, Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 15.12.2009 р. і наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р., що підтверджено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 75 від 01.11.2023).

Результати дослідження та їх обговорення. Епітелій дорсальної поверхні язика є спеціалізованим епітелієм, представленим зроговілим і незроговілим епітелієм. Поверхневі ділянки епітелію забезпечують проникний бар'єр завдяки вмісту керамідів, холестерину, вільних жирних кислот. Антимікробні ліпіди на поверхні СОПР, зокрема язика, є невід'ємною частиною вродженого імунітету [17]. Результати проведених нами гістологічних досліджень показали, що через 15 діб від початку моделювання гастриту на гістологічних препаратах дорсальної поверхні язика роговий шар його СО потовщується, простежується тенденція до його десквамації (рис. 1).

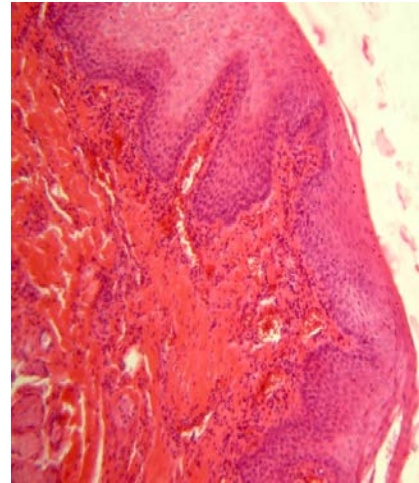


Рис. 1. Потовщення рогового шару слизової оболонки дорсальної поверхні язика. Забарвлення гематоксилином та еозином; ок. $\times 7$, об. $\times 20$

Процеси посиленої десквамації епітелію язика дозволяють уточнити гістологічну морфологію ниткоподібних сосочків, оскільки вони є найчисленнішими та завдяки зроговілому епітелію виконують захисну функцію. Через 15 діб від початку моделювання гастриту в щурів спостерігається гіперплазія багат шарового плоского епітелію, акантоз із нерівномірним розташуванням клітин базального шару. Кількість шарів збільшена, спостерігається проникнення сосочків сполучної тканини в епітеліальну вистилку на різну її глибину (рис. 2). Візуалізується також потовщення рогового шару СО дорсальної поверхні язика. Здебільшого потовщення рогового шару оцінювалось нами як гіперкератоз. Зроговілий епітелій, який має протистояти сильним фізичним і хімічним навантаженням, створює міцну структуру, зроговілу клітинну оболонку, яка є основним компонентом епітеліального бар'єру на поверхні тканини язика.

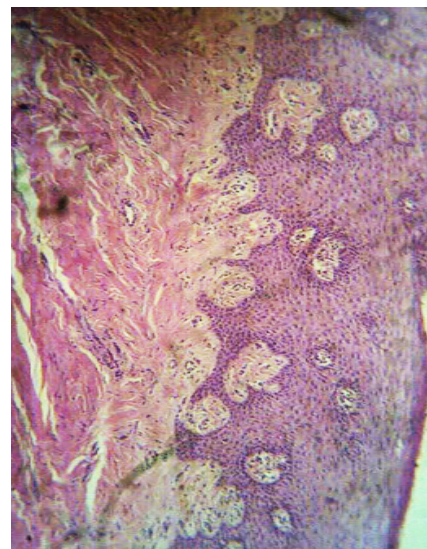


Рис. 2. Гіперплазія багат шарового плоского епітелію, акантоз клітин базального шару через 15 діб від початку моделювання гастриту. Забарвлення гематоксилином та еозином; ок. $\times 7$, об. $\times 20$

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

За відсутності рогового шару поверхневий епітелій СО язика виглядає потовщеним, відбувається десквамація декількох шарів паракератозних клітин. В окремих ділянках порушуються міжклітинні контакти в роговому шарі й формуються міхури різного розміру з дрібнозернистим вмістом. Цитоплазма клітин рогового шару слабо забарвлюється, містить дрібні гранули кератогіаліну. Часто цитоплазма цих епітеліоцитів виглядає оптично порожньою. Ядра округлі, нерідко зміщуються до базального полюсу клітини. В ультраструктурному дослідженні поверхневі епітеліоцити мають вигляд без'ядерних клітин із цитоплазмою середньої електронно-оптичної щільності (рис. 3). Гранули кератогіаліну дрібні, хаотично розподілені в цитоплазмі. Тонofilamenti мають нечіткі контури. Міжклітинні контакти не порушуються, а міжклітинні проміжки не простежуються. Цитоплазматичні мембрани виглядають розмитими.

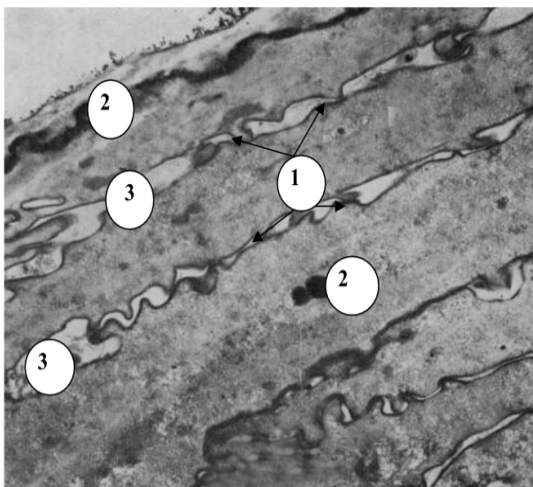


Рис. 3. Поверхневі епітеліоцити слизової оболонки язика щура через 15 діб експериментального гастриту: 1 – міжклітинні контакти, 2 – гранули кератогіаліну, 3 – міжклітинний простір. Електронна трансмісійна мікрофотографія; $\times 15000$

За допомогою методу корозійних зліпків нами досліджено реакцію на патологічний процес мікроциркуляторного русла (МЦР) сосочків язика. Ця реакція проявляється спіралізацією їх капілярів, що, очевидно, має велике адаптивне значення. Метод мікросудинної корозії/СЕМ дозволяє візуалізувати перетворення ізольованої капілярної петлі конусоподібного сосочка язика щура в *ansae capillares intrapapillares* «спірального типу» при експериментальному гастриті. При цьому за незмінного об'єму забезпечується максималізація площі контакту з оточуючими тканинами, що відповідає загальнобіологічному закону відповідності структури до функції. Такий стан, очевидно, створює більш вигідні умови економізації простору для максимального забезпечення тканин енергетичним і пластичним матеріалом. Крім того, в результаті дослідження показано, що при експериментальному гастриті реактивна перебудова капілярної ланки МЦР у СО язика, крім зміни форми, їх спіралізації, характеризується зміною діаметру гемокапілярів (рис. 4).

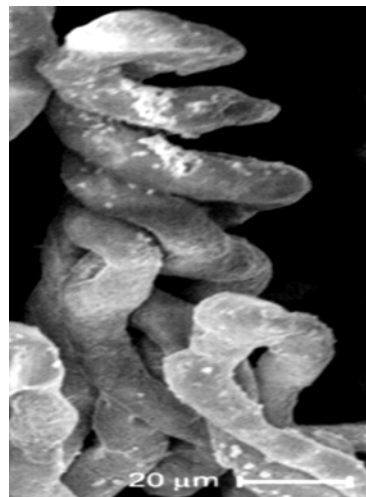
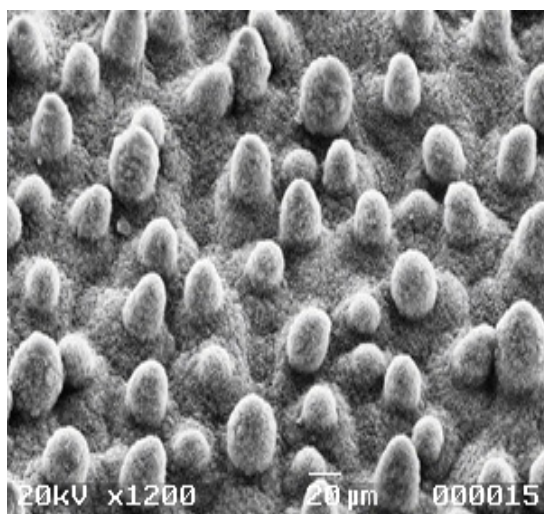
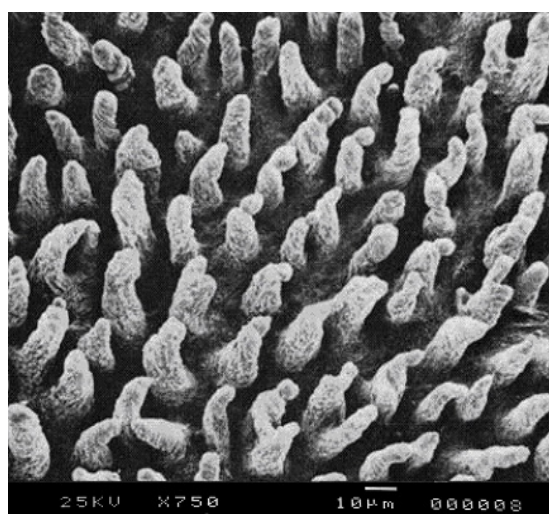


Рис. 4. Загальний вигляд судинно-корозійного зліпка сосочка язика щура. СЕМ. Прискорююча напруга – 25 кВ; масштабний відрізок = 20 мкм; $\times 1500$



а



б

Рис. 5. Атрофія конусоподібних (а) і ниткоподібних (б) сосочків язика щура при експериментальному гастриті. СЕМ. Прискорююча напруга: а – 20 кВ, б – 25 кВ; масштабний відрізок: а = 20 мкм; б = 10 мкм; а $\times 1200$; б $\times 750$

Внаслідок реактивної перебудови ангіоархітекτονіки язика, підтвердженням якого є морфологічні зміни структурної організації гемокапілярної сітки СО язика, відбуваються зміни поверхневої структури сосочків язика (рис. 5). Ці зміни полягають у зменшенні висоти та деформації сосочків, насамперед ниткоподібних і конусоподібних, що поєднуються з посиленням процесів кератинізації СО дорсальної поверхні язика. СЕМ-картина дорсальної поверхні язика характеризується зміною структури епітелію сосочків язика. Процес десквамації має рецидивуючий характер, внаслідок чого регенеративні процеси сприяють швидкому відновленню сосочків язика. Очевидно, це говорить про те, що, незважаючи на значні пошкодження, в епітелії зберігаються структури, які відповідають за морфогенез сосочків, а посилена їх десквамація виконує захисну чи регенеративну функцію через апоптоз певних клітин епітелію.

Виявлені нами патологічні зміни вказують на стан запалення, що відображає взаємозв'язок між етіологічними факторами та індукованими запаленням і відповідними імунними реакціями [18]. Значну роль епітеліальні клітини порожнини рота відіграють у забезпеченні толерантності, впливаючи як на вроджений, так і на адаптивний імунітет [19]. Епітеліальні бар'єри СОПР захищають підлеглі тканини, запобігаючи впливу великої кількості антигенів, зокрема комменсальної мікрофлори, яка за певних умов здатна долати захисні бар'єри та проявляти патологічні ефекти. На поверхні епітелію язика в експериментальних тварин виявляється значна кількість мікроорганізмів (рис. 6). Вже через 15 діб від початку моделювання гастриту СО дорсальної поверхні язика вкрита значною кількістю кокової мікрофлори, в основному на ділянках десквамації епітелію. Значна кількість мікрофлори розміщується на поверхні зовнішнього шару епітеліальних клітин сосочків язика, й очевидно, що такий зв'язок із поверхнею не дуже міцний. У процесі посиленої десквамації ниткоподібні сосочки втрачаються разом із присутньою на них мікрофлорою. Таким чином, під час аналізу мікробного обсеменіння поверхні ниткоподібних сосочків язика виявлена тенденція до збільшення кількості прикріпленої до них мікробної флори. Зміна

мікробіоти СО дорсальної поверхні язика має потенційну цінність для виявлення захворювань травної системи та може слугувати неінвазивним біомаркером для діагностики запальних захворювань ШКТ.

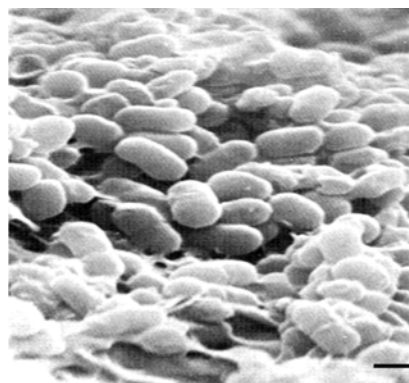
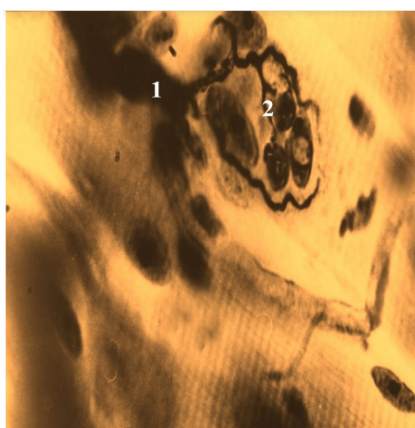
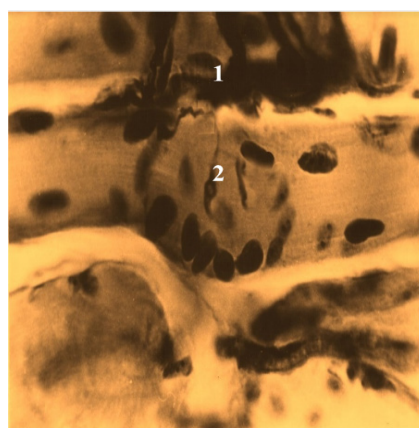


Рис. 6. Кокова форма мікрофлори дорсальної поверхні язика через 15 діб від початку експериментального гастриту. СЕМ. Прискорююча напруга – 15 кВ; масштабний відрізок = 3 мкм; × 3500

Морфологічні зміни поверхневої структури сосочків язика та структурної організації його гемокапілярної сітки відбуваються на фоні перебудови периферичного нервового апарату язика. Відомо, що язик щура має велику та складну іннервацію від чотирьох черепних нервів. Ці знання є вирішальними для вивчення механізмів, які регулюють розвиток та іннервацію органів смаку язика, смакових сосочків та резидентних смакових рецепторів [18]. Сенсорні та рухові нерви язика розподіляються незалежно один від одного, а сосочки язика можуть залучати щільну сенсорну іннервацію. Відомо, що ниткоподібні сосочки язика не мають смакових цибулин, проте мають тактильні нервові закінчення. Через 60 діб від початку експериментального гастриту відбувається посилення процесів кератинізації СО дорсальної поверхні язика, яке супроводжується певною структурною перебудовою периферичного нервового апарату. При імпрегнації 20% розчином азотнокислого срібла виявляються примітивної форми тонкі терміналі, які слід відносити до так званих вторинних розгалужень рухових аксонів (рис. 7).



а



б

Рис. 7. Нервово-м'язові закінчення язика в нормі (а) та через 60 діб від початку моделювання експериментального гастриту (б): 1 – термінальні гілки аксона; 2 – ядра нейролемоцитів. Імпрегнація за Більшовським-Грос. Мікрофотографія; ок. × 15, об. × 40

Висновки. У результаті проведеного дослідження показано зміни структурних елементів слизової оболонки язика, що проявляються потовщенням його рогового шару із вмістом гранул кератогліну, десквамацією зі значною кількістю мікрофлори, гіперплазією, акантозом, порушенням міжклітинних контактів і формуванням міхурів із дрібнозернистим вмістом. Під час ультраструктурного дослідження епітеліоцити мають вигляд без'ядерних клітин із цитоплазмою середньої електронно-оптичної щільності. Метод корозійних зліпків показав реактивну перебудову мікроциркуляторного русла слизової оболонки язика, яке супроводжується певною структурною перебудовою периферичного нервового апарату – появою примітивної форми тонких терміналів, вторинних розгалужень рухових аксонів.

Результати дослідження можна використовувати в клінічній медицині для пояснення сутності еквізитних реакцій органів, віднесених до одного гомологічного ряду, що дозволять практичним стоматологам формувати рекомендації стосовно лікування захворювань СОПР у разі патології органів ШКТ і розглядати їх як загальнобіологічні реакції. Наше дослідження має експериментальний характер і є тільки окремим фрагментом, що обґрунтовує необхідність більш широкого кола клінічних досліджень у практиці терапевтичної стоматології.

Перспективним напрямом подальших досліджень вважаємо проведення клінічних досліджень для розширення діапазону знань про еквізитні реакції слизової оболонки язика у разі захворювань органів шлунково-кишкового тракту.

ЛІТЕРАТУРА

1. GBD 2017 Inflammatory Bowel Disease Collaborators. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990–2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020; 5(1): 17–30. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30333-4.
2. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology.* 2022; 162(2): 621–644. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.017.
3. O'Morain N, O'Morain C. The burden of digestive disease across Europe: Facts and policies. *Dig Liver Dis.* 2019; 51(1): 1–3. doi: 10.1016/j.dld.2018.10.001.
4. Sepanlou SG, Malekzadeh F, Delavari F, et al. Burden of Gastrointestinal and Liver Diseases in Middle East and North Africa. *Middle East J Dig Dis.* 2015; 7(4): 201–15. PMID: 26609348; PMCID: PMC4655840.
5. Dias IE, Dias IR, Franchi-Mendes T, et al. A Comprehensive Exploration of Therapeutic Strategies in Inflammatory Bowel Diseases: Insights from Human and Animal Studies. *Biomedicines.* 2024; 12(4): 735. doi: 10.3390/biomedicines12040735.
6. Alvarado-Julio A, Chumacero-Palma K, Buenahora MR, et al. Oral manifestations associated with inflammatory bowel disease and early endoscopic findings in patients with spondyloarthritis. *BMC Oral Health.* 2022; 22(1): 477. doi: 10.1186/s12903-022-02497-4.
7. Peng X, Cheng L, You Y, et al. Oral microbiota in human systematic diseases. *Int J Oral Sci.* 2022; 14(1): 14. doi: 10.1038/s41368-022-00163-7.
8. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Hein R, et al. The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. *J Dent Res.* 2020; 99(9): 1021–1029. doi: 10.1177/0022034520924633.
9. Kanawong R, Obafemi-Ajayi T, Liu D, et al. Tongue Image Analysis and Its Mobile App Development for Health Diagnosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 1005: 99–121. doi: 10.1007/978-981-10-5717-5_5.
10. Li C, Wu Y, Xie Y, et al. Oral manifestations serve as potential signs of ulcerative colitis: A review. *Front Immunol.* 2022; 13: 1013900. doi: 10.3389/fimmu.2022.1013900.
11. Al-Zahrani MS, Alhassani AA, Zawawi KH. Clinical manifestations of gastrointestinal diseases in the oral cavity. *Saudi Dent J.* 2021; 33(8): 835–841. doi: 10.1016/j.sdentj.2021.09.017.
12. Muhvić-Urek M, Tomac-Stojmenović M, Mijandrušić-Sinčić B. Oral pathology in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(25): 5655–67. doi: 10.3748/wjg.v22.i25.5655.
13. Salekh AY, Shnaider SA, Dienha OV, Makarenko OA. Experimental substantiation of the use of a therapeutic and preventive complex in dental practice against the background of gastroesophageal reflux. *Journal of dentistry.* 2020; 1(110): 7–11. (in Ukrainian).
14. Collins MT. Canine inflammatory bowel disease: current and prospective biomarkers for diagnosis and management. *Compend Contin Educ Vet.* 2013; 35(3): E5. PMID: 23532922.
15. Wang S, Martins R, Sullivan MC, et al. Diet-induced remission in chronic enteropathy is associated with altered microbial community structure and synthesis of secondary bile acids. *Microbiome.* 2019; 7(1): 126. doi: 10.1186/s40168-019-0740-4.
16. Jergens AE, Heilmann RM. Canine chronic enteropathy-Current state-of-the-art and emerging concepts. *Front Vet Sci.* 2022; 9: 923013. doi: 10.3389/fvets.2022.923013.
17. Dawson DV, Drake DR, Hill JR et al. Organization, barrier function and antimicrobial lipids of the oral mucosa. *Int J Cosmet Sci.* 2013; 35(3): 220–3. doi: 10.1111/ics.12038.
18. Lee KY. Common immunopathogenesis of central nervous system diseases: the protein-homeostasis-system hypothesis. *Cell Biosci.* 2022; 12(1): 184. doi: 10.1186/s13578-022-00920-5.
19. Pelaez-Prestel HF, Sanchez-Trincado JL, Lafuente EM, Reche PA. Immune Tolerance in the Oral Mucosa. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(22): 12149. doi: 10.3390/ijms222212149.

Надійшла до редакції 23.05.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування gevkalyuk@tdmu.edu.ua

UDC 617.7-007.681-085.849.19-091.8-092.9

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-2>

O. V. Guzun <https://orcid.org/0009-0003-6873-8503>
 O. S. Zadorozhnyy <https://orcid.org/0000-0003-0125-2456>
 P. P. Chechyn <https://orcid.org/0009-0003-4839-4678>
 O. V. Artemov <https://orcid.org/0009-0004-7971-159X>
 Wael Chargui <https://orcid.org/0009-0007-2491-1246>
 A. R. Korol <https://orcid.org/0000-0003-0516-308X>

HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN RABBIT EYES AFTER TRANSSCLERAL DIODE CYCLOPHOTOCOAGULATION

State Institution “The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odesa, Ukraine

UDC 617.7-007.681-085.849.19-091.8-092.9

O. V. Guzun, O. S. Zadorozhnyy, P. P. Chechyn, O. V. Artemov, Wael Chargui, A. R. Korol

HISTOPATHOLOGICAL CHANGES IN RABBIT EYES AFTER TRANSSCLERAL DIODE CYCLOPHOTOCOAGULATION

State Institution “The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odesa, Ukraine

Currently, the issue of choosing the energy characteristics of laser radiation to ensure the optimal effect on the structures of the ciliary body during diode (810 nm) transscleral cyclophotocoagulation (TSC CPC) remains debatable.

The research purpose is to determine histopathological changes occurring in the sclera and ciliary body after transscleral diode cyclophotocoagulation with different energy characteristics of laser radiation in the experiment.

Material and methods. The study was conducted on the eyes of 2 rabbits (4 eyes). TSC CPC was carried out using a diode laser with a wavelength of 810 nm and a contact fibre-optic G-probe. Two energy regimes were used: 1 – power 2000 mW, exposure 1.5 sec (3 J energy per pulse) and 2 – power 1000 mW, exposure 1.5 sec (1.5 J energy per pulse). The analysis of the experimental studies' results included light microscopy of histological sections on the 10th day after TSC CPC.

Results. After 2000 mW/1.5 sec TSC CPC (energy 3 J) per pulse, pronounced destruction of ciliary processes and underlying stroma of the ciliary body, as well as pigmented and non-pigmented ciliary epithelium, was observed. The coagulation necrosis of collagen fibres of the sclera was detected. After 1000 mW/1.5 sec TSC CPC (energy 1.5 J) per pulse, the destruction of the pigmented and non-pigmented epithelium of the ciliary body was observed, with less disorganisation of the stroma of the ciliary body. The sclera was not affected when the energy was reduced.

Conclusions. Diode TSC CPC (810 nm) with a laser radiation power of 1000 mW (exposure 1.5 sec) is a more selective form of cyclophotocoagulation, which leads to less destruction of the ciliary body and sclera and at the same time ensures damage to the epithelium of the ciliary body, compared to the use of laser radiation with 2000 mW power.

Key words: diode laser, transscleral cyclophotocoagulation, histopathology, necrosis.

УДК 617.7-007.681-085.849.19-091.8-092.9

О. В. Гузун, О. С. Задорожний, П. П. Чечин, О. В. Артёмов, В. Шаргі, А. Р. Король

ГІСТОПАТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ОЧАХ КРОЛИКІВ ПІСЛЯ ТРАНССКЛЕРАЛЬНОЇ ДІОДНОЇ ЦИКЛОФОТОКОАГУЛЯЦІЇ

ДУ «Інститут очних хвороб та тканинної терапії імені В. П. Філатова Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна

Стаття присвячена проблемі забезпечення оптимального впливу на структури циліарного тіла діодної (810 нм) трансклеральної циклофотокоагуляції (ТСК ЦФК). Мета роботи – вивчити гістопатологічні зміни у склері та циліарному тілі після ТСК ЦФК в експерименті з використанням двох енергетичних режимів (1 – потужність 2000 мВт, експозиція 1,5 с та 2 – потужність 1000 мВт, експозиція 1,5 с). В результаті 1-го режиму спостерігалось виражене руйнування циліарних відростків, циліарного епітелію і підлеглої строми циліарного тіла, а також коагуляційний некроз колагенових волокон склери. Використання 2-го режиму має більш селективну дію, що супроводжувалось руйнуванням пігментного і безпігментного епітелію циліарного тіла, з меншою дезорганізацією архітекtonіки, збереженням строми циліарного тіла та неушкодженої склери.

Ключові слова: діодний лазер, трансклеральна циклофотокоагуляція, гістопатологія, некроз.

© O. V. Guzun, O. S. Zadorozhnyy, P. P. Chechyn et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Introduction. Neovascular glaucoma (NVG) is a refractory form of secondary glaucoma, which is associated with high morbidity in patients with retinal ischemic diseases. It often manifests itself as a terminal stage of the disease, leading to blindness, constant pain and, ultimately, the loss of an eye. Treatment aims to reduce intraocular pressure (IOP), relieve pain and preserve the eyeball. To achieve this goal, there is no consensus on the most effective and safe procedure. The main treatment methods are trabeculectomy with the use of antimetabolites, implantation of filtration devices, and cyclodestructive procedures. However, when patients refuse surgery or their general health does not allow for surgery, cyclophotocoagulation (CPC) becomes the method of choice.

In the process of transscleral (TSC) CPC, the laser beam passes through the sclera and is absorbed by melanin at the level of the pigment epithelium of the ciliary body and converts into heat with a coagulation effect [1]. The melanin-dependent mechanism of action of CPC was confirmed by Dotson in the ineffective treatment of a patient with classic signs of cutaneous-ocular albinism [2].

Different types of lasers were used for the TSC CPC. Today, the diode laser is considered the most optimal. The radiation of the diode laser (wavelength 810 nm) is best absorbed by the melanin of the pigment epithelium. TSC CPC provides a continuous supply of laser energy. Continuous-wave TSC CPC is effective for reducing IOP but has a risk of serious complications such as decreased visual acuity, hypotony, chronic uveitis, and phthisis bulbi. These complications are probably the result of damage to the surrounding tissues due to the spread of thermal energy [3; 4]. The continuous-wave diode laser can affect the pars plana and pars plicata of the ciliary body, the ciliary muscle and sclera.

According to Barac, a micropulse diode laser can affect the choroidal thickness, as the authors suggest, due to the improvement of uveoscleral outflow [5]. Some authors have reported that when using a micropulse diode laser (2000 mW), sound phenomena of the “popcorn effect” are often observed, and severe ciliary body damage is noted after TSC CPC. At the same time, with the power of laser radiation up to 1000 mW against the background of a significant decrease in IOP, no significant structural changes or tissue damage to the ciliary body, sclera, or ciliary muscles was observed [6].

Therefore, we believe that to avoid some serious complications after TSC CPC, it is advisable to avoid the use of powerful laser radiation, which leads to thermal damage not only to the epithelium of the ciliary body, which directly participates in the production of intraocular fluid but also causes the destruction of other ocular structures. The selection of optimal conditions for TSC CPC requires additional experimental studies of histopathological changes in the ciliary body after exposure to laser radiation with different energy parameters.

Currently, there is no consensus on the optimal choice of laser type and laser radiation parameters to effectively reduce IOP and the risk of complications during TSC CPC in patients with NVG.

We analyzed data from our previous histopathological studies, both of rabbit eyes after TSC CPC of the ciliary

body using a neodymium laser [7], and of the structures of the removed eye of a patient with choroidal melanoma after palliative diode TSC CPC of painful neovascular glaucoma with effective reduced IOP [8].

The research purpose is to determine histopathological changes in the sclera and ciliary body after transscleral diode cyclophotocoagulation with a wavelength of 810 nm depending on the laser energy in an experiment on rabbits.

Material and methods. The experimental procedures in this study were carried out following the rules of safety, ethical treatment and work with experimental animals according to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986), and Law of Ukraine No. 3447-IV “On the Protection of Animals from Cruelty”. The study was conducted at the State Institution “The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” and was approved by the ethics committee of the institute for the care and use of animals (research protocol No. 3 of 2024). Rabbits were housed in a standard animal facility with appropriate temperature and humidity control ($22^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ and $55\% \pm 10\%$, respectively) and a 12-h light/dark cycle. The rabbits were given water and food according to the ration.

Experimental studies were carried out on 2 rabbits (4 eyes) of the Chinchilla breed weighing 5–5.5 kg, aged 1 year. Before the TSC CPC, the experimental animals underwent ophthalmoscopy to exclude the pathology of the intraocular structures. The experimental TSC CPC was carried out in an equipped vivarium. Local anaesthesia: epibulbar (oxybuprocaine 0.4% 3 times) and retrobulbar (lidocaine hydrochloride solution 2% 1 ml). Material from intact animals (2 rabbits, 4 eyes) was used as a control.

TSC CPC was performed using a diode laser with a wavelength of 810 nm and a contact fibre-optic G-probe attached to a Vitra 810 semiconductor laser (Quantel Medical, France). The sole of the G-probe was held parallel to the visual axis, with the shorter edge of the sole firmly held between the anterior border and the middle of the limbus, placing the laser fibre over the pars plicata. Pars plicata is defined as the area that includes the ciliary processes with non-pigmented and pigmented epithelium, as well as the stroma of the ciliary body.

TSC CPC was carried out concentrically around a 360° circle, at a distance of 1–1.5 mm from the surgical limbus. Interventions in the 3 and 9 o'clock zones were not performed to avoid damage to the ciliary vascular-nerve bundle. Two energy modes were used: 1 – power of 2000 mW, exposure of 1.5 sec (energy of 3 J per one pulse) and 2 – power of 1000 mW, exposure of 1.5 sec (energy of 1.5 J per pulse). Previously, control transscleral laser coagulation of the ocular tissues was performed using the above-mentioned energies in the area in front of the equator with ophthalmoscopy.

Evaluation of the results of experimental studies included observation in the postoperative period and histopathological examination on the 10th day after TSC CPC. Ophthalmoscopy was performed every day after TSC CPC, and on the 10th day, colour photography of the fundus was performed.

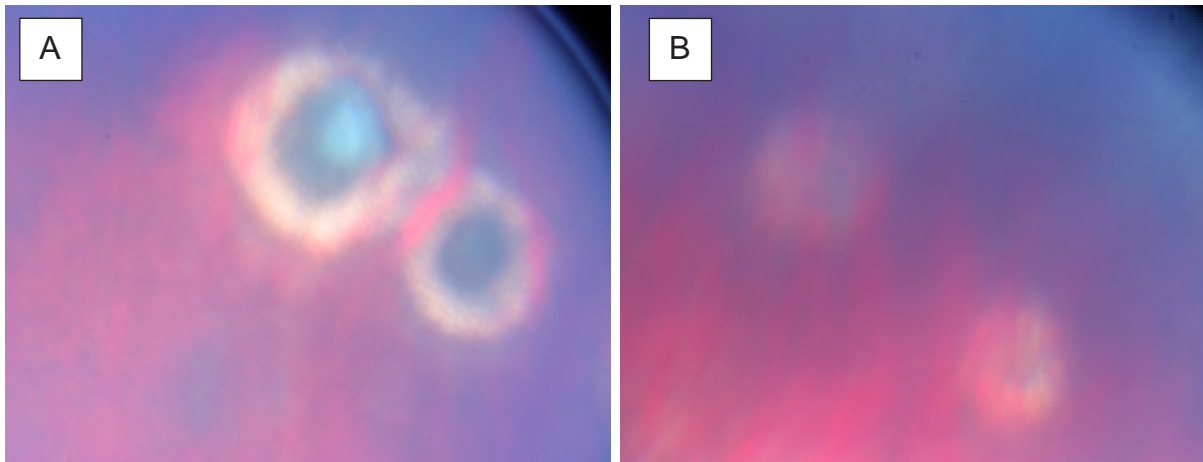


Fig. 1. Colour photo of control laser coagulates of rabbit's retina: A – power 2000 mW and exposure 1.5 sec (3 J); B – power 1000 mW and exposure 1.5 sec (1.5 J)

Histopathological studies were conducted in the laboratory of pathomorphological and electron microscopic studies of the State Institution “The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. After 10 days, the animals were removed from the experiment by the method of air embolism, the eyes were enucleated and fixed in a 10% solution of neutral formalin. After washing in water, the central block of the eye was cut out, dehydrated in a battery of alcohols of increasing concentration, clarified in xylene and embedded in paraffin. Paraffin sections with a thickness of 6–8 μm were stained with hematoxylin-eosin and embedded in Canadian balsam. Histopathological examination of enucleated eyes was carried out on 147 tissue samples stained with hematoxylin-eosin within 10 days after TSC CPC with magnification of 100 \times , 200 \times and 400 \times .

Results.

In the initial stage, control transscleral laser coagulations of rabbit fundus structures were ophthalmoscopically evaluated in the area anterior to the equator. Thus, immediately after transscleral laser intervention, the presence of local foci of oedema and coagulation of the retina and choroid was determined due to the use of both energies of laser exposure. On the 10th day after transscleral laser intervention using energy of 3 J, destruction of all layers of the retina and a larger area of atrophy of the fundus structures were found compared to energy of 1.5 J, the use of which was accompanied by damage mainly to the outer layers of the retina (Fig. 1).

At a laser power of 2000 mW with an exposure of 1.5 s during laser treatment, the sound phenomena "popcorn effect" was observed, and at a power of 1000 mW with an exposure of 1.5 s, the sound phenomena were isolated.

On the 10th day after TSC CPC using 3 J of energy, swelling of the stroma of the ciliary body, foci of the coagulation necrosis, including detritus of pigmented epithelium cells and destroyed non-pigment epithelium of the ciliary body, dilated choroidal vessels with coagulation of blood cells in the lumen, swollen scleral stroma, foci of the destruction and coagulation necrosis of adjacent collagen fibres of the sclera were revealed (Fig. 2–4).

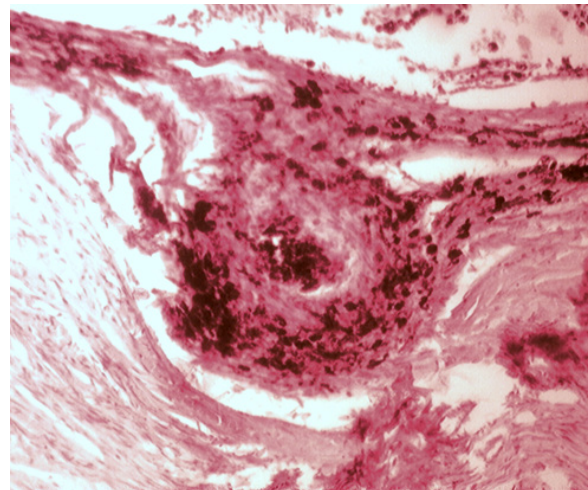


Fig. 2. Microscopic image of ocular tissue section after exposure to a 3 J diode laser in the projection of the ciliary body. Near the ora serrata there is a massive focus of coagulative necrosis, including detritus of pigmented epithelial cells and destroyed non-pigmented cellular elements of the choroid and ciliary body. A sharply swollen scleral stroma is visible on the periphery. Hematoxylin-eosin staining. Magnification 200 \times

On the 10th day after TSC CPC with the 1.5 J energy in the projection of the ciliary body, the areas of destruction of the non-pigmented and pigmented epithelium of the ciliary body, swelling and pigment deposits in the stroma of the ciliary body prevailed (Fig. 5, 6). However, the destruction of the ciliary body and sclera in the area of laser exposure and surrounding tissues were not as vividly represented as after exposure to laser radiation with higher energy.

Discussion. Neovascular glaucoma is a resistant form of glaucoma secondary to ischemic retinal lesions. It is believed that such patients have a significantly increased risk of developing hypotony after TSC CPC [9]. However, the results of laser exposure are difficult to predict, since direct imaging of ciliary body structures is limited. The level of pigmentation of the ciliary body can additionally

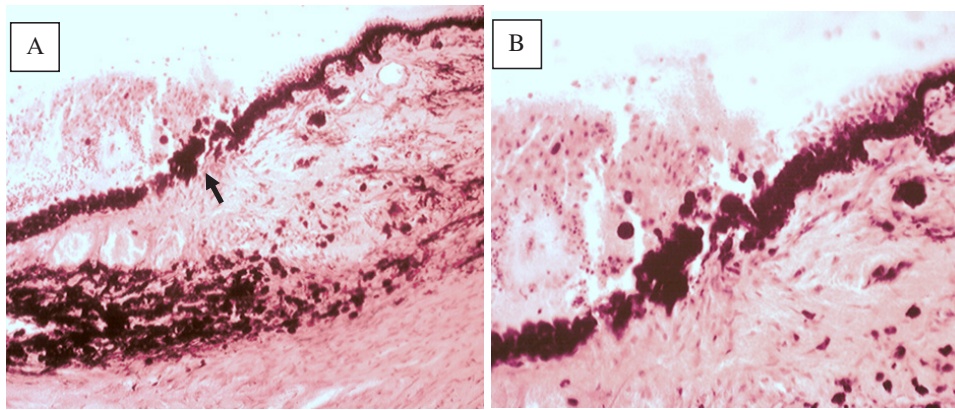


Fig. 3. Microscopic images of ocular tissue section after exposure to a 3 J diode laser in the projection of the ciliary body. A – the focus of destruction of the non-pigmented epithelium (massive cellular detritus), a strip of preserved cells of the non-pigmented epithelium of the ciliary body. A small area of destruction of the pigmented epithelium in the central part (arrow). Hematoxylin-eosin staining. Magnification 100×. B – Fragment of Figure 3A at higher magnification. Details of destructive changes in the ciliary non-pigmented and pigmented epithelium. Hematoxylin-eosin staining. Magnification 200×

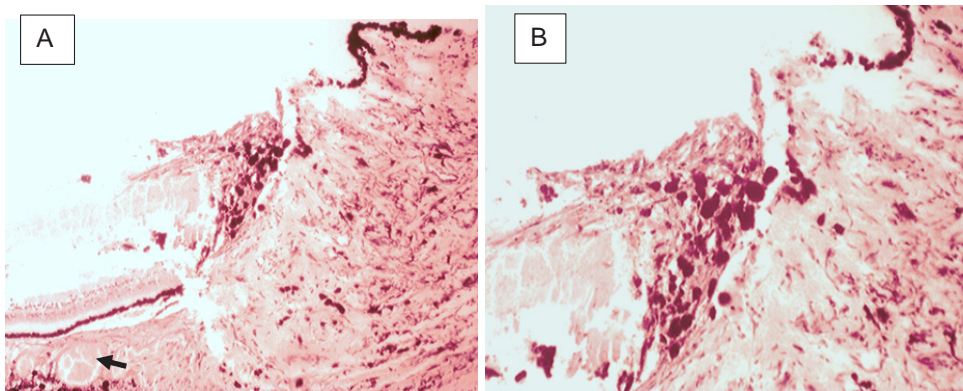


Fig. 4. Microscopic images of ocular tissue section after exposure to 3 J diode laser in the projection of the ciliary body. A – an extended focus of damage near the ora serrata with destruction of the non-pigmented epithelium and the adjacent retina. Dilated vessels with coagulation of blood cells in the lumen (arrow). A zone of destruction of the pigmented epithelium with swelling of the stroma of the ciliary body. Hematoxylin-eosin staining. Magnification 100×. B – a fragment of Fig. 4A at higher magnification. Details of destructive changes in the ciliary non-pigmented and pigmented epithelium. Hematoxylin-eosin staining. Magnification 200×

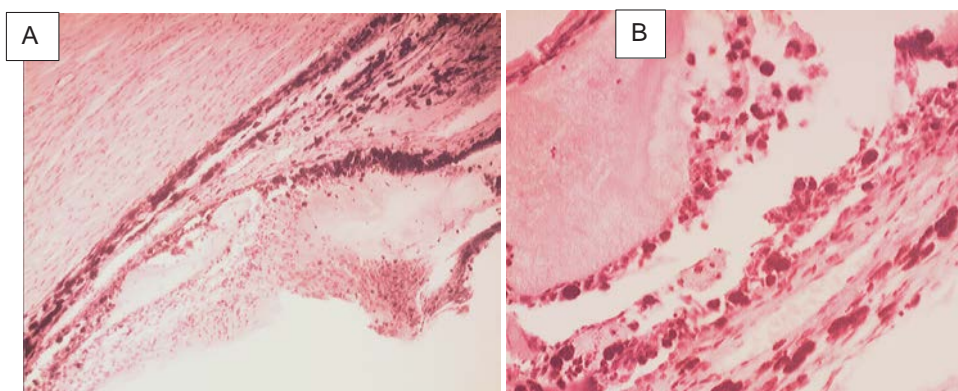


Fig. 5. Microscopic images of ocular tissue after exposure to 1.5 J diode laser in the projection of the ciliary body. A – the focus of the destruction of non-pigmented and partially pigmented epithelium (massive cellular detritus), a strip of the retina with the destruction of cellular layers. Hematoxylin-eosin staining. Magnification 100×. B – the focus of the destruction of the pigmented epithelium of the adjacent part of the ciliary body, numerous deposits of the destroyed pigment. Hematoxylin-eosin staining. Magnification 400×

influence the success of treatment. Another important issue is the optimal setting of the laser radiation power and exposure. Thus, it is essential to carefully select the average energy per session and the frequency of repeated treatment sessions.

It is known that for a successful TSC CPC, the laser radiation pulse energy of 2.5–4.5 J is needed. Even though the power of 2000 mW is often used for human studies, during the CPC at such power, there was a distinct “popcorn effect”, which indicated excessive ciliary body exposure. Given the risks of complications when using high laser energy and based on our previous study, which determined the effectiveness of TSC CPC and reduced complication rates when using energy of 1.5 J [8], we decided to conduct an experimental study with the confirmation of sufficient (to achieve a hypotensive effect) destruction of pigmented and non-pigmented epithelium under the condition of avoiding pronounced coagulation necrosis of the ciliary body.

To control the imaging of the coagulation effect when using different diode laser energy, we made several TSC burns on the peripheral ocular fundus. Laser spot formation was observed ophthalmoscopically. Their appearance was noted immediately after application, and formation after a few days. Depending on the power, we detected foci of different diameters and levels of fundus damage, more pronounced at a power of 2000 mW.

Tsujisawa et al. noted that a potential mechanism of IOP reduction after micropulse transscleral cyclophotocoagulation in the experiment is the dysfunction of intraocular fluid transport due to damage to non-pigmented epithelial cells of the pars plicata of the ciliary body and destruction of the basal infoldings [10].

We also relied on the results of a histopathological examination of enucleated eyes of patients with hypotony after TSC CPC using high-energy laser radiation. Data from enucleated eyes after diode laser treatment showed destruction of pigmented and non-pigmented ciliary epithelium with pigment accumulation, coagulation necrosis, and extensive destruction [11]. Williams also identified pronounced coagulation necrosis with complete loss of cell nuclei and a large amount of damaged pigment epithelium of the ciliary body, as well as exudative retinal detachment after CPC (with an energy of 1800–2000 mW and an exposure of 2 sec) [12].

Numerous histological changes in the ciliary body of cadaveric eyes have been described in the available literature following CPC procedures. Moussa noted splitting of the epithelium of the ciliary body, separation of the pigmented epithelium from the stroma, collagen coagulation and damage of the stroma of the ciliary body with full-layer destruction of the epithelium [13]. Similar extensive destruction of ciliary processes was described in rabbits [14].

Our findings align with results from studies on animal eyes, cadaveric eyes, and the enucleated eyes of patients [11; 13–16]. We found clear differences in tissues treated with two different diode laser energies. Histological changes of the rabbit eye after low-energy (1.5 J) TSC CPC showed the destruction of the mainly pigmented and non-pigmented epithelium of the ciliary body, but no ciliary body necrosis and scleral damage were noted (Fig. 5, Fig. 6). And when

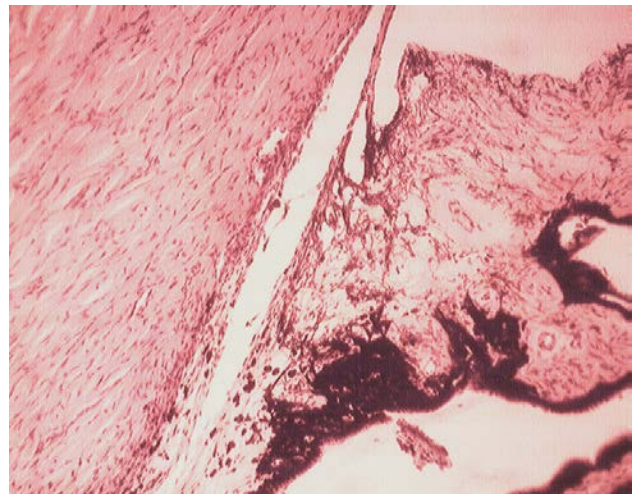


Fig. 6. Microscopic image of ocular tissue after exposure to a 1.5 J diode laser in the projection of the ciliary body. The focus of the destruction of the pigmented and non-pigmented epithelium of the ciliary body, and numerous deposits of the destroyed pigment (pigment knock-out effect) in the underlying stroma of the ciliary body. Exudative detachment of the ciliary body, and destructive changes. Hematoxylin-eosin staining. Magnification 200×

the energy was increased to 3 J, full-thickness destruction of the pigmented ciliary epithelium with swelling of the stroma of the ciliary body with wide, full-layer coagulation necrosis was observed, including the detritus of pigment epithelium cells and destroyed non-pigmented cellular elements of the ciliary body and choroid. Swelling of the scleral stroma and coagulation necrosis of its collagen fibres (Fig. 2–4). These damages can subsequently threaten visual functions and be the basis of a pronounced inflammatory reaction and lead to hypotony and phthisis [17–19].

In the previous study, we determined that two components are associated with the mechanism of hypotensive action of neodymium TSC CPC: coagulation and hydrodynamic cavitation [7]. Different authors emphasize that the mechanism of the hypotensive effect of diode TSC CPC may be related to the thermal destruction of ciliary processes, improvement of uveoscleral outflow of intraocular fluid, formation of biologically active substances or changes in perfusion [12; 19]. Some authors determine the marked thinning of the capillary network in the treated areas of the ciliary body [14], and also that the level of intraocular fluid production depends on the ciliary blood flow [20]. Reitsamer noted that in rabbits' fluid production depends on ciliary blood flow until ciliary blood flow critically drops below 74% of control [21]. Also, the decrease in IOP correlates with the thickening of the choroid [5].

One of the main limitations of our study is the difference in the anatomy of human and rabbit eyes. In the rabbit eye, the size of the ciliary body is smaller compared to the human ciliary body, and the pigmented ciliary processes extend to the back of the peripheral iris. Another anatomical difference is that the rabbit sclera is thinner than the human sclera, potentially leading to a more pronounced

treatment effect in the rabbit compared to the human eye. Despite the small number of eyes included in this study, there was a clear difference in the histological pattern between eyes after exposure to a diode laser with a power of 1000 mW/1.5 sec and 2000 mW/1.5 sec.

Conclusions. Transscleral cyclophotocoagulation using diode laser (810 nm) with a power of 1000 mW and

exposure of 1.5 sec caused, according to histopathological findings, mainly selective damage to the ciliary epithelium (pigmented and non-pigmented) with less disorganization of the architecture and preservation of the stroma of the ciliary body, in contrast to laser radiation with power 2000 mW, which revealed gross damage to the ciliary body and sclera.

BIBLIOGRAPHY

1. Aquino MC, Barton K, Tan AM, et al. Micropulse versus continuous wave transscleral diode cyclophotocoagulation in refractory glaucoma: a randomized exploratory study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015; 43(1): 40–6. doi: 10.1111/ceo.12360.
2. Dotson AD, Fingert JH, Boese EA. Unsuccessful transscleral cyclophotocoagulation in oculocutaneous albinism. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2024; 34: 102020. doi: 10.1016/j.ajoc.2024.102020.
3. Johansyah CAP, Bambang L. A Systematic Review of Cyclophotocoagulation Techniques: Continuous Wave Versus Micropulse for Glaucoma Treatment. *Beyoglu Eye J*. 2024; 9(1): 1–7. doi: 10.14744/bej.2024.47123.
4. Zemba M, Dumitrescu OM, Vaida F, et al. Micropulse vs. continuous wave transscleral cyclophotocoagulation in neovascular glaucoma. *Exp Ther Med*. 2022; 23(4): 278. doi: 10.3892/etm.2022.11207.
5. Barac R, Vuzitas M, Balta F. Choroidal thickness increase after micropulse transscleral cyclophotocoagulation. *Rom J Ophthalmol*. 2018; 62(2): 144–148. PMID: 30206558; PMCID: PMC6117517.
6. Nemoto H, Honjo M, Okamoto M, Sugimoto K, Aihara M. Potential Mechanisms of Intraocular Pressure Reduction by Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Rabbit Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022; 63(6): 3. doi: 10.1167/iov.63.6.3.
7. Chechin PP, Vit VV, Guzun OV. Histomorphologic changes after contact transscleral Nd: YAG laser cyclophotocoagulation with scleral compression. *J. Ophthalmol.* (in Ukrainian). 2018; 2: 41–4. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh/2018/2/4144>.
8. Guzun O, Zadorozhnyy O, Artyomov A, Elagina V. Histological Changes in the Intraocular Structures of an Enucleated Eye with Uveal Melanoma and Secondary Painful Neovascular Glaucoma after Palliative Diode Transscleral Cyclophotocoagulation (Clinical Case). *Oftalmologija. Vostochnaja Evropa*. 2021; 3(11): 368–377. <https://doi.org/10.34883/PI.2021.11.3.037>.
9. Lanzagorta-Aresti A, Montolio-Marzo S, Davó-Cabrera JM, Piá-Ludeña JV. Transscleral versus endoscopic cyclophotocoagulation outcomes for refractory glaucoma. *European Journal of Ophthalmology*. 2021; 31(3): 1107–1112. doi: 10.1177/1120672120914230.
10. Tsujisawa T, Ishikawa H, Uga S, et al. Morphological Changes and Potential Mechanisms of Intraocular Pressure Reduction after Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation in Rabbits. *Ophthalmic Res*. 2022; 65(5): 595–602. doi: 10.1159/000510596.
11. Williams IM, Neerukonda VK, Stagner AM. The Histopathology of Two Eyes Enucleated after Continuous Transscleral and Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation for Refractory Secondary Glaucoma. *Ocul Oncol Pathol*. 2022; 8(2): 93–99. doi: 10.1159/000521739.
12. Moussa K, Feinstein M, Pekmezci M, et al. Histologic Changes Following Continuous Wave and Micropulse Transscleral Cyclophotocoagulation: A Randomized Comparative Study. *Transl Vis Sci Technol*. 2020; 9(5): 22. doi: 10.1167/tvst.9.5.22.
13. Schlote T, Beck J, Rohrbach JM, Funk RH. Alteration of the vascular supply in the rabbit ciliary body by transscleral diode laser cyclophotocoagulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2001; 239(1): 53–8. doi: 10.1007/pl00007898.
14. Souissi S, Le Mer Y, Metge F, Portmann A, Baudouin C, Labbé A, Hamard P. An update on continuous-wave cyclophotocoagulation (CW-CPC) and micropulse transscleral laser treatment (MP-TLT) for adult and paediatric refractory glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2021; 99(5): e621–e653. doi: 10.1111/aos.14661.
15. Cakir I, Altan C, Yalcinkaya G, et al. Anterior chamber laser flare photometry after diode laser cyclophotocoagulation. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2022; 37: 102580. doi: 10.1016/j.pdpdt.2021.102580.
16. Ahn SM, Choi M, Kim SW, Kim YY. Changes After a Month Following Micropulse Cyclophotocoagulation in Normal Porcine Eyes. *Transl Vis Sci Technol*. 2021; 10(13): 11. doi: 10.1167/tvst.10.13.11.
17. Kelada M, Normando EM, Cordeiro FM, et al. Cyclodiode vs micropulse transscleral laser treatment. *Eye (Lond)*. 2024; 38(8): 1477–1484. doi: 10.1038/s41433-024-02929-1.
18. Reitsamer HA, Kiel JW. Relationship between ciliary blood flow and aqueous production in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003; 44(9): 3967–71.
19. Zarzecki M, Obuchowska I, Ustymowicz A, Konopińska J. Glaucoma Surgery and Ocular Blood Flow in Colour Doppler Imaging: Is There a Link? *Clin Ophthalmol*. 2024; 18: 49–60. doi: 10.2147/OPTH.S441805.

Надійшла до редакції 03.06.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування olga.v.guzun@gmail.com

UDC 615.327.015.1:616-608.8-092.9

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

I. V. Smirnov¹ <https://orcid.org/0009-0004-1249-0622>
 B. A. Nasibullin¹ <https://orcid.org/0000-0003-3963-2374>
 S. G. Gushcha¹ <https://orcid.org/0000-0003-3097-5258>
 A. L. Plakida² <https://orcid.org/0000-0001-7157-4317>

USE OF MINERAL WATER WITH HIGH ORGANIC SUBSTANCES IN EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

¹State Institution “Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine”, Odesa, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 615.327.015.1:616-608.8-092.9

I. V. Smirnov¹, B. A. Nasibullin¹, S. G. Gushcha¹, A. L. Plakida²

USE OF MINERAL WATER WITH HIGH ORGANIC SUBSTANCES IN EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

¹State Institution “Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine”, Odesa, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. Metabolic syndrome (MS) is considered a combination of several pathological processes – obesity, high blood pressure, dyslipidemia, carbohydrate metabolism disorder, and diabetes mellitus (DM), which determines the involvement of many functional systems of the body. One method for correcting metabolic disorders is crenotherapy, i.e., drinking various mineral waters (MW).

The research **aims** to determine experimentally the possibility of using MW with a high content of organic substances to restore the morpho-functional parameters of the body of a rat with a model of metabolic syndrome.

Materials and methods. Twenty-four rats were reproduced in the MS model using a high-glycemic load diet. After reaching the MS model, all rats were randomly divided into two groups of 12 animals each. All rats continued to receive the diet described above; however, the second (experimental) group also received intragastric MW with a high content of organic substances at a dose of 1% of body weight.

Results. The establishment of the MS model in rats is a crucial step, as it leads to significant functional disorders of the liver and kidneys. A comprehensive study of the histological structure of the liver and kidneys in rats with a model of MS revealed the dystrophic changes in hepatocytes and nephrons, underscoring the relevance of our research. MW treatment significantly improved the structural characteristics of the liver and kidney parenchyma of experiment rats. The level of endogenous intoxication normalized, and the water-electrolyte balance was restored.

Conclusions. Using a course of MW with an increased content of organic substances in rats with a metabolic syndrome model promotes the restoration of the structural organization of liver and kidney tissue, which leads to the normalization of the corresponding functional indicators. The obtained experimental results allow us to recommend the use of mineral waters with increased organic content for clinical studies in the rehabilitation of patients with metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, natural mineral water, liver, kidneys.

УДК 615.327.015.1:616-608.8-092.9

І. В. Смірнов¹, Б. А. Насібуллін¹, С. Г. Гуща¹, О. Л. Плакіда²
**ВИКОРИСТАННЯ МІНЕРАЛЬНОЇ ВОДИ З ВИСОКИМ ВМІСТОМ ОРГАНІКИ ПРИ
 ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ**

¹Державна установа «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України», Одеса, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Мета роботи – експериментально визначити можливість використання МВ із високим вмістом органічних речовин для відновлення морфофункціональних показників організму щура з моделлю метаболічного синдрому. На 24 щурах була відтворена модель МС із використанням дієти з високим глікемічним навантаженням. Дослідна група отримувала внутрішньошлунково МВ з високим вмістом органічних речовин у дозі 1% від маси тіла. Комплексне вивчення гістологічної структури печінки та нирок у щурів з моделлю МС виявило дистрофічні зміни гепатоцитів та нефронів. На фоні прийому МВ відбувалися значні позитивні зміни структурних характеристик паренхіми печінки та нирок дослідних щурів; нормалізація рівня ендогенної інтоксикації та відновлення водно-електролітного балансу. Отримані експериментальні результати дозволяють рекомендувати використання мінеральних вод із підвищеним вмістом органічних речовин для клінічних досліджень у реабілітації хворих на метаболічний синдром.

Ключові слова: метаболічний синдром, природна мінеральна вода, печінка, нирки.

© I. V. Smirnov, B. A. Nasibullin, S. G. Gushcha et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Introduction. Metabolic syndrome (MS) is one of the most pressing problems of modern medicine. Today, there is a steady trend of increasing disease cases among the population of most world countries [1]. MS is considered a combination of several pathological processes – obesity, high blood pressure, dyslipidemia, carbohydrate metabolism disorder, and diabetes mellitus (DM), which determines the involvement of many functional systems of the body [2]. There is no single method for treating MS, and existing pharmacotherapy requires the constant use of a large number of drugs, which can cause unwanted side effects [3]. Therefore, an essential task for researchers dealing with MS is searching for new non-drug correction agents with optimal metabolic, physiological, and organoprotective effects [4].

One method for correcting metabolic disorders is crenotherapy, i.e., drinking various mineral waters (MW). This treatment affects metabolic processes and activates protective and adaptive mechanisms by modulating the activity of the body's functional systems [5]. The use of MW has several advantages compared to medications: they do not cause negative side effects, have great polyvalent biological activity, have a long-term therapeutic effect, and can be used in complex treatment [6].

MW are characterized by high bioavailability of macro- and microelements, biologically active compounds, and components, which, in some cases, makes them more effective in achieving a therapeutic effect at a dose significantly lower than in pharmaceutical preparations [7]. In this regard, our attention was drawn to low-mineralized minerals with a high content of organic substances (OS). These minerals, with low total mineralization (the content of HCO_3^- , Cl^- , SO_4^{2-} , Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} does not exceed 1 g/l), are distinguished by proven corrective and therapeutic properties [8]. The high biological activity of this type of MW is associated precisely with OS, which include low molecular weight fatty acids, amine-like substances, volatile and non-volatile organic acids, phenols, bitumens, humins, and estrogen-like compounds similar to natural hormones. At the same time, these OS do not influence independently but in combination with a complex of basic salts and MW gases as a single bioactive complex [9]. Considering their specific composition, these MW can exert a systemic effect on the mechanisms regulating the body's vital activity as a whole, not just on individual organs.

This hypothesis was the basis for the **aim of the present work** – to determine experimentally the possibility of using MW with a high content of organic substances to restore the morpho-functional parameters of the body of a rat with a model of metabolic syndrome.

Materials and methods of research. The experiment was carried out on female white rats of the Wistar line, herd breeding, 12 months old, obtained from the nursery of the private enterprise “Biomodelservis”, Kyiv. Experimental studies were carried out in the vivarium of the State Institution “Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine”. The keeping of rats and research were carried out by regulatory documents – Directive of the European Parliament and Council (2010/63/EU), and the order of the Ministry of Education and Science, Youth and Sports

of Ukraine dated 01.03.2012 No. 249 “On approval of the Procedure for conducting research by scientific institutions experiments, experiments on animals” and Protocol No. 3 of 05/03/2024 from the Bioethics Commission of the State Institution “Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resort Therapy of the Ministry of Health of Ukraine”. The animals were kept under standard conditions, at a temperature of 19–24°C, in plastic cages (6 animals in each), under natural day-night light conditions.

The study design was as follows: the MS model was reproduced in 24 animals by daily adding 30 g of white bread and 10% fructose solution in distilled water as a drink to the standard diet [10].

After 60 days, all rats were randomly divided into two groups of 12 animals each, 1st – “Control”, and 2nd – “Experimental”. All rats continued to receive the diet described above, but the second (experimental) group also received intragastric MW at a dose of 1% of body weight. The study used natural, low-mineralized sodium bicarbonate water with a high organic content. The organic content in the water in terms of total organic carbon (Corg) was 12.00 mg/l (with the balneological norm for waters with a high Corg content over 5.00 mg/l). The composition of the MW complied with the requirements according to the Industry Standard of Ukraine 42.10-02-96. Kyiv: Ministry of Health of Ukraine, 1996. 30 p. and the Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 06/09/2003 No. 243 “On approval of the Procedure for carrying out medico-biological assessment of the quality and value of natural medicinal resources, determination of methods of their use.” The total mineralization of MW was 81.00 mg/l. The formula of the chemical composition of water has the following form:

$$C_{\text{org}} 0.012 M_{0,81} \frac{(\text{HCO}_3 + \text{CO}_3) 94}{(\text{Na}+\text{K})99}$$

MW was injected into the esophagus of rats with a soft probe once a day, at a dose of 1% of the animal's body weight, in the evening (at approximately 17.00), taking into account the peculiarities of rats' daily biorhythm. The course of taking MW was 12 days. One day before the end of the experiment, the animals were placed in special container cages, and daily urine was collected to assess kidney function.

The functional state of the kidneys was assessed by the effect on urine formation function (glomerular filtration rate, tubular reabsorption, daily diuresis), excretory function (by creatinine and urea excretion), and ion-regulatory function (by concentration and daily excretion of ions). The acid-base reaction of 24-hour urine was also determined based on the concentration of hydrogen ions (a pH-meter pH-150 MI was used). The Cl^- , Na^+ , and K^+ concentrations in urine were determined using an AEK-01 “Kver” analyzer for the concentration of electrolytes in biological fluids.

In the blood serum, the glucose content, the content of triglycerides and cholesterol, and the content of molecules of average weight (MAW_{254} and MAW_{280}) were determined by biochemical methods: urea, creatinine, and uric acid content. The studies of the above indicators were carried out using generally accepted procedures [11].

Animals were removed from the experiment by decapitation under ether anesthesia. Three ml of blood was

taken from the animals for biochemical studies, and parts of the kidney and liver for morphological studies.

During the autopsy, pieces of kidneys and liver measuring ten mm² were selected. Material for histological examination was prepared according to generally accepted methods [12].

Microscopic studies of structural changes were carried out on the resulting preparations. The methodological techniques involved in the research were approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 692, dated September 28, 2009, "On approval of methodological recommendations on methods for studying the biological effects of natural medicinal resources and preformed medicinal products".

The statistical processing of the obtained data was carried out using the statistical package Statistica 10.0. All data were tested for normality using the Kolmogorov-Smirnov test. The significance of differences was determined using Student's t-test. Data were presented as mean ± standard deviation.

Results and discussion. The proposed nutritional methodology led to evidence-based reproduction of the MS model on the 60th day of the experiment, which is consistent with the data of other authors [13]. Table 1

shows changes in metabolic parameters upon reaching the MS model.

According to the data in Table 1, in rats with the MS model, all studied metabolic parameters change significantly, which are unidirectional negative. The content of cholesterol (p<0.01), triglycerides (p<0.01), and glucose (p<0.01) increases significantly, which indicates a violation of lipid and carbohydrate metabolism.

Similar changes are observed with the urea level, indicating a protein metabolism violation. The uric acid content also significantly increases (p<0.05), indicating negative changes in purine metabolism, increased catabolic processes, and the risk of developing cardio-renal disorders [14]. The combination of the above changes in metabolic parameters leads to an increase in endogenous intoxication, confirmed by a significant rise in MAW₂₈₀ [15].

Table 2 shows data on the configuration of the filtration characteristics and excretory functions of the kidneys of rats during the development of MS.

According to Table 2, the development of MS in rats leads to impaired renal function in addition to changes in metabolism. This primarily concerns indicators of electrolyte metabolism: against the background of a practically unchanged level of potassium ion excretion,

Table 1

Metabolic parameters of rats before the experiment and after reaching the metabolic syndrome model, (M ± m)

Indexes	Before the experiment (norm) n=24	After reaching the MS model n=24	P
Glucose, mmol/l	5.11 ± 0.22	7.42 ± 0.33	< 0.001
Cholesterol, mmol/l	1.63 ± 0.10	2.04 ± 0.11	< 0.001
Triglycerides, mmol/l	1.10 ± 0.06	2.48 ± 0.27	< 0.001
Urea, mmol/l	2.80 ± 0.27	3.52 ± 0.21	< 0.01
MAW ₂₅₄ , c. u	0.34 ± 0.02	0.33 ± 0.01	> 0.05
MAW ₂₈₀ , c. u	0.22 ± 0.01	0.29 ± 0.02	< 0.01

Note: P is the reliability of the differences between indicators before the experiment and after reaching the MS model

Table 2

The state of functional activity of the kidneys of rats before the experiment and upon reaching the metabolic syndrome model, (M ± m)

Indexes	Before the experiment (norm) n=24	After reaching the MS model n=24	P
Daily diuresis, ml/dm ² of body surface	0.98 ± 0.07	1.25 ± 0.11	< 0.05
Glomerular filtration rate, ml/(dm ² ×min)	0.16 ± 0.01	0.18 ± 0.02	> 0.05
Tubular reabsorption percentage of filtration, %	99.54 ± 0.04	97.37±0.16	> 0.05
Creatinine excretion, mmol	0.016 ± 0.001	0.017±0.002	> 0.05
Urea excretion, mmol	0.74 ± 0.09	0.79 ± 0.13	> 0.05
Daily urine pH, units. pH	7.21 ± 0.16	8.13 ± 0.11	< 0.001
Concentration of potassium ions in daily urine, mmol/l	108.00 ± 5.60	111.27 ± 8.44	> 0.05
Daily excretion of potassium ions, mmol.	0.11 ± 0.01	0.12 ± 0.01	> 0.05
Concentration of sodium ions in daily urine, mmol/l	152.64 ± 10.87	102.78 ± 8.25	< 0.001
Daily excretion of sodium ions, mmol	0.13 ± 0.01	0.07 ± 0.02	< 0.05
Concentration of chloride ions in daily urine, mmol/l	231.09 ± 17.64	227.16 ± 16.35	> 0.05
Daily excretion of chloride ions, mmol	0.22 ± 0.02	0.21 ± 0.05	> 0.05
Uric acid, mkmol/l	122.98 ± 8.43	185.23 ± 11.16	< 0.01
Creatinine, mkmol/l	48.36 ± 1.13	54.02 ± 2.17	< 0.05

Note: P is the reliability of the differences between indicators before the experiment and after reaching the MS model

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

sodium excretion sharply decreases, which is a sign of the formation of disturbances in water-electrolyte metabolism.

Other authors also note negative changes in water-electrolyte balance in rats with a model of MS induced by prolonged use of a 10% fructose drinking solution [16].

Such a disturbance of electrolyte metabolism may be caused by a significant increase ($p < 0.001$) in the glomerular filtration rate (GFR), which leads to an increase in the volume of daily diuresis. The effect of glomerular hyperfiltration against the background of MS development that we have established is confirmed in the works of other researchers [17]. Its further progression creates prerequisites for the development of nephropathy.

At the same time, it should be noted that the excretory function of the kidneys in terms of urea excretion is practically no different from the control.

Therefore, it can be concluded that the development of the MS model in rats, which leads to pronounced functional

disorders of the liver and kidneys, opens up new avenues for future research.

Table 3 presents data showing how consumption of mineral water with a high organic content affects the above-described disorders.

Unlike rats of Control group, where negative dynamics continued, rats of Experimental group experienced significant improvements in almost all recorded metabolic parameters (Table 3). Compared to animals with uncorrected MS, a substantial decrease in the content of glucose, triglycerides, cholesterol, creatinine, and MAW₂₈₀ was observed. As a result, all of the above indicators are normalized except glucose levels, which indicates a complete restoration of lipid metabolism and a significant improvement in protein metabolism.

The glucose level in rats of the Experimental group decreased significantly compared to the control, but complete recovery did not occur. Given this trend, a longer course of MW is required. In general, the metabolic structure

Table 3

Changes in metabolic parameters of rats with the MS model during course use of MW, (M ± m)

Indexes	Before the experiment (norm) n=24	Control Group n=12	Experimental Group n=12	P
Glucose, mmol/l	5.11 ± 0.22	8.06 ± 0.33***	6.01 ± 0.14**	< 0.001
Cholesterol, mmol/l	1.63 ± 0.10	2.15 ± 0.11**	1.61 ± 0.07	< 0.01
Triglycerides, mmol/l	1.10 ± 0.06	2.80 ± 0.27***	1.07 ± 0.06	< 0.001
Urea, mmol/l	0.34 ± 0.02	0.30 ± 0.01	0.31 ± 0.01	> 0.05
MAW ₂₈₀ , ум. од.	0.22 ± 0.01	0.31 ± 0.01***	0.24 ± 0.01	< 0.001
Creatinine, mkmol/l	48.36 ± 1.13	59.04 ± 2.58**	52.04 ± 1.45*	< 0.05

Note: * – reliability of comparison of indicators of groups 1 and 2 with the norm:

* – (< 0.05), ** – (< 0.01), *** – (< 0.001);

P – the reliability of the comparison between the indicators of 1 and 2 groups.

Table 4

Changes in indicators of the functional state of the kidneys in rats with a model of MS during course use of MW, (M ± m)

Indexes	Before the experiment (norm) n=24	Control Group n=12	Experimental Group n=12	P
Diurnal diuresis, ml/dm ² of body surface	0.98 ± 0.07	1.29 ± 0.11*	1.94 ± 0.17**	< 0.05
Glomerular filtration rate, ml/(dm ² ×min)	0.16 ± 0.01	0.19 ± 0.08	0.14 ± 0.05	> 0.05
Tubular reabsorption percentage of filtration, %	99.54 ± 0.04	99.37 ± 0.16	97.20 ± 0.26***	< 0.001
Creatinine excretion, mmol	0.016 ± 0.001	0.019 ± 0.001*	0.014 ± 0.002	< 0.05
Urea excretion, mmol	0.74 ± 0.09	0.82 ± 0.13	0.99 ± 0.09*	> 0.05
Daily urine pH, units. pH	7.21 ± 0.16	8.31 ± 0.11**	8.35 ± 0.15**	> 0.05
Concentration of potassium ions in daily urine, mmol/l	108.00 ± 5.60	119.83 ± 8.44	71.00 ± 6.12**	< 0.01
Daily excretion of potassium ions, mmol.	0.11 ± 0.01	0.12 ± 0.01	0.07 ± 0.01**	< 0.001
Concentration of sodium ions in daily urine, mmol/l	152.64 ± 10.87	90.98 ± 8.25**	93.67 ± 7.56**	> 0.05
Daily excretion of sodium ions, mmol	0.13 ± 0.01	0.08 ± 0.02*	0.09 ± 0.03	> 0.05
Concentration of chloride ions in daily urine, mmol/l	231.09 ± 17.64	221.98 ± 16.35	138.07 ± 10.22**	< 0.05
Daily excretion of chloride ions, mmol	0.22 ± 0.02	0.21 ± 0.03	0.13 ± 0.04*	< 0.05
Urea, mmol/l	2.80 ± 0.23	3.71 ± 0.21*	3.46 ± 0.15*	> 0.05
Uric acid, mkmol/l	122.98 ± 8.43	196.77 ± 11.62**	142.71 ± 9.26	< 0.01

Note: * – reliability of comparison of indicators of groups 1 and 2 with the norm:

* – (< 0.05), ** – (< 0.01), *** – (< 0.001);

P – the reliability of the comparison between the indicators of 1 and 2 groups.

approaches the state in intact rats, which is confirmed by the normalization of the level of endogenous intoxication (reduction of MAW₂₈₀ content to control level).

As seen from Table 4, using a course of MW with increased OC in rats of an Experimental Group causes positive changes in kidney activity. Compared with the data of the Control group, this primarily concerns the function of urine formation due to the restoration of the glomerular filtration rate and a significant decrease in tubular reabsorption ($P < 0.001$). As a result, the concentration of potassium, sodium and chloride ions in the urine decreases sharply, which leads to the restoration of the ionic balance of the blood and, as a consequence, the restoration of the water-electrolyte balance. We consider a reliable increase in the excretion of urea with daily urine (against the background of its decrease to the control level in the blood) as a positive phenomenon, which is due to the activation of the excretory function of the kidneys. These observed dynamics of functional indicators are of significant importance in understanding the physiological processes at play.

In the next stage of work, we investigated what morphological changes in the studied organs led to the observed dynamics of functional indicators.

A study of the histological structure of the liver in rats with a model of MS demonstrated the preservation of the lobular organization of the parenchyma and increased blood filling of the vessels, edema of Kupffer cells, and a corresponding narrowing of the interstitial spaces. Hepatocytes are mostly moderate in size, with a busy cytoplasm and small fat-containing vacuoles. There are structural manifestations of dystrophic changes – development of steatosis, which is confirmed by data from other authors [18].

During taking MW, significant positive changes occurred in the structural characteristics of the liver parenchyma of experiment rats. The vessels of the triads returned to moderate blood filling, the edema of Kupffer cells disappeared, and, as a consequence, an expansion of the interstitial space was observed. Hepatocytes in the beams are generally quite large, medium-sized nuclei are richly colored, and binucleate hepatocytes are found. The cytoplasm becomes homogeneous and darkly eosinophilic in color. That is, there is a restoration of the structural organization of the liver parenchyma and the disappearance of manifestations of dystrophy.

When studying the structural organization of the kidneys in rats with the MS model, the following was

found: the placement and shape of the renal corpuscles did not change compared to the control, there are corpuscles with a swollen outer membrane, but the capillary glomeruli have a spherical shape. The epithelial cells are edematous, some with vacuoles in the cytoplasm. The interstitial spaces are also edematous and moderately infiltrated with lymphocytes. The twisting tubules are partly sharply dilated, partly with disordered epithelium, some of them contain cylinders in the lumen. The picture we observe corresponds to the morphological signs of dystrophic processes in the tissue other researchers observed [19].

A histological study of the kidneys of rats in Experimental Group determined that the nephron structure corresponded to the picture we observed in the intact animals. It can be concluded that the use of MW contributed to the disappearance of dystrophic changes and the complete restoration of the kidneys' morphological structure.

Natural MW are characterized by a high content of minerals and biologically active substances (microelements, gases, organic substances, etc.) [20]. Although to date the exact mechanism of the influence of natural minerals on the metabolic status 796 46 40 of the body has not yet been determined (or not studied, not established), a large number of substantiated evidence of their corrective and therapeutic properties are provided [21]. Natural MW are essentially non-specific modulators. They have a corrective effect on the state of numerous pathogenetic links that determine the course of the pathological process in the body. The results obtained by many researchers confirm this position [22; 23; 24].

Conclusions. Thus, the research findings showed that the development of metabolic syndrome in rats is accompanied by changes in the morphological structure and, accordingly, the function of the liver and kidneys. The progressing pathological process is caused by dystrophic changes in the parenchyma cells of these organs, which leads to disruption of carbohydrate, lipid, and protein metabolism and water-electrolyte balance. Using a course of MW with increased content of organic substances in rats with a metabolic syndrome model promotes the restoration of the structural organization of liver and kidney tissue, which leads to the normalization of the corresponding functional indicators.

The obtained experimental results allow us to recommend using mineral waters with increased organic content for clinical studies in rehabilitating patients with metabolic syndrome.

BIBLIOGRAPHY

1. Noubiap JJ, Nansseu JR, Lontchi-Yimagou E, et al. Geographic distribution of metabolic syndrome and its components in the general adult population: A meta-analysis of global data from 28 million individuals. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 188: 109924. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2022.109924>.
2. Jha BK, Sherpa ML, Imran M, et al. Progress in Understanding Metabolic Syndrome and Knowledge of Its Complex Pathophysiology. *Diabetology.* 2023; 4(2): 134–159. <https://doi.org/10.3390/diabetology4020015>.
3. Larsen RJ, Dima L, Correll CU, Manu P. The pharmacological management of metabolic syndrome. *Exp Rev Clin Pharm.* 2018; 11(4): 397–410. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1429910>.
4. Mohamed SM, Shalaby MA, El-Shiekh RA, et al. Metabolic syndrome: risk factors, diagnosis, pathogenesis, and management with natural approaches. *Food Chemistry Advances.* 2023; 3: 100335. <https://doi.org/10.1016/j.focha.2023.100335>.
5. Di Marco M, De Novellis AMP, Carluccio V, et al. Short- and long-term beneficial effects of medicinal mineral water administration. *Environ Geochem Health.* 2020; 42: 353–364. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10653-019-00290-x>.
6. Quattrini S, Pampaloni B, Brandi ML. Natural mineral waters: chemical characteristics and health effects. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016; 13(3): 173–180. <https://doi.org/10.11138/cmbm/2016.13.3.173>.
7. Jovicic N, Andjic M, Novakovic J, et al. The effects of low mineral content water on microbiota, metabolic, and oxidative stress parameters in patients with type 2 diabetes mellitus. *Heliyon.* 2023; 9(8): 18725. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e18725>.

8. Szabó I, Varga C. Finding possible pharmacological effects of identified organic compounds in medicinal waters (BTEX and phenolic compounds). *International J Biometeorology*. 2020; 64: 989–995. <https://doi.org/10.1007/s00484-019-01808-9>.
9. Gozhenko A, Badiuk N, Nasibullin B, et al. The role of macronutrients in the implementation of the corrective effect of low-mineralized water in experimental metabolic syndrome. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2020; 71(4): 423–430. <https://doi.org/10.32394/rpzh.2020.0136>.
10. Levchuk NI, Lukashenya OS, Kovzun OI. Experimental modeling of diet-induced metabolic syndrome in laboratory animals. *Endocrinology*. 2021; 26(3): 298–310. <https://doi.org/10.31793/16801466.2021.263.298>. (in Ukrainian).
11. Laposata M, McCaffrey P. *Clinical Laboratory Methods: Atlas of Commonly Performed Tests*. McGraw Hill, 2022; 192 p. ISBN 978-1-260-47028-4.
12. Vareniuk IM, Dzerzhynskiy ME. *Methods of cyto-histological diagnosis: study guide*. Kyiv: Interservice, 2019. (in Ukrainian). Available from: <https://www.pdau.edu.ua/sites/default/files/nppdaa-vet/2011/3/51.pdf>.
13. Gunawan S, Aulia A, Soetikno V. Development of rat metabolic syndrome models: A review. *Vet World*. 2021; 14(7): 1774–1783. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2021.1774-1783>.
14. Toop CR. Metabolic Syndrome Phenotype in Rat: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2016; 8(9): 577. <https://doi.org/10.3390/nu8090577>.
15. Kostyuk OA, Deneffil OV. The value of molecular weight averages in the prognostic assessment of ethanol liver damage in rats with different emotionality. *Bulletin of medical and biological research*. (in Ukrainian). 2020; 4 (6): 42–48. <https://doi.org/10.11603/bmbr.2706-6290.2020.4.11671>.
16. Tovchiga O. Effects of Aegopodium Podagraria Preparations on the Metabolic Disorders Induced in Rats by Excess Fructose Combined WITH Hydrochlorothiazide: The Relationship Between Influence on Electrolyte and Carbohydrate Metabolism. *International Journal of Biochemistry Research & Review*. 2014; 4 (1): 80–98. <https://doi.org/10.9734/IJBCRR/2014/7201>.
17. Lin L, Tan W, Pan X, et al. Metabolic Syndrome-Related Kidney Injury: A Review and Update. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 904001. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.904001>.
18. Didenko V, Gaidar Yu, Klenina I, et al. Stiffness of rat liver parenchyma in simulating alimentary steatosis and its correction. *The Medical and Ecological Problems*. 2019; 23(5–6): 36–41. <https://doi.org/10.31718/mep.2019.23.5-6.06>.
19. Rodríguez-Rodríguez R, Hornum M, Rodríguez Rodríguez AE, et al. Renal Disease in Metabolic Syndrome: the Hidden Role of Intrarenal Ischemia. *Kidney Int Rep*. 2024; 9(5): 1419–1428. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2024.02.1403>.
20. Li Vigni L, Daskalopoulou K, Calabrese S, et al. Characterization of trace elements in thermal and mineral waters of Greece. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023; 30(32): 78376–78393. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-27829-x>.
21. Pereira CD, Severo M, Rafael L, et al. Effects of natural mineral-rich water consumption on the expression of sirtuin 1 and angiogenic factors in the erectile tissue of rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Asian J Androl*. 2014; 16(4): 631–8. <https://doi.org/10.4103/1008-682X.122869>.
22. Pichette J, Gagnon J. Implications of Hydrogen Sulfide in Glucose Regulation: How H₂S Can Alter Glucose Homeostasis through Metabolic Hormones. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: 3285074. <https://doi.org/10.1155/2016/3285074>.
23. Narciso L, Martinelli A, Torriani F, et al. Natural Mineral Waters and Metabolic Syndrome: Insights From Obese Male and Female C57BL/6 Mice on Caloric Restriction. *Front Nutr*. 2022; 9: 886078. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.886078>.
24. Costa-Vieira D, Monteiro R, Martins MJ. Metabolic Syndrome Features: Is There a Modulation Role by Mineral Water Consumption? A Review. *Nutrients*. 2019; 11(5): 1141. <https://doi.org/10.3390/nu11051141>.

Надійшла до редакції 16.06.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування arlakida01@gmail.com

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

UDC 616.36-003.8-008.9-056.257-053.2:613.22
DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-4>

I. Ye. Shapovalenko <https://orcid.org/0000-0003-0510-7125>

THE COURSE OF METABOLIC COMPLICATIONS UNDER CHILDHOOD OBESITY AND OVERWEIGHT

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.36-003.8-008.9-056.257-053.2:613.22

I. Ye. Shapovalenko

THE COURSE OF METABOLIC COMPLICATIONS UNDER CHILDHOOD OBESITY AND OVERWEIGHT

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. Obesity is one of the greatest modern health problems among adults and children. Due to the constant significant increase in the prevalence of childhood obesity and overweight, the prevalence of comorbidities is also increasing. Childhood and adolescent obesity significantly raises the risk of cardiovascular disease and premature death, regardless of the presence of this disease and BMI level in adulthood. The metabolic complications of childhood overweight and obesity are asymptomatic and underdiagnosed conditions that lead to their progression and negative impact on the health of young adults.

The research **aim** is to analyze the course of metabolic complications of childhood obesity and overweight.

Materials and methods. The cohort non-intervention study involved 200 children aged 8 to 14 years with obesity criteria and overweight. Children were divided into comparison groups depending on their physical development. Group 1 included overweight children (133 children), and Group 2 included obese children (67 children). The criteria for exclusion from the study were the presence of infectious, endocrine, immune, and genetic diseases that could lead to liver damage.

Results and discussion. As a result of the assessment of all metabolic complications, a high incidence of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) was found in both groups. Thus, it emphasizes the need to screen for these conditions and prevent the development of metabolic complications not only in obese but also in overweight children.

Conclusions. MAFLD is the most common and, at the same time, poorly studied pathology of the digestive system associated with obesity. Among the most frequent factors that may be associated with the development of metabolic complications in overweight and obese children, a group of factors related to early feeding and eating habits in the future, as well as a sedentary lifestyle, deserve attention. Metabolic-associated fatty liver disease occurs and requires treatment in both obese and overweight children.

Key words: children, obesity, overweight, liver, metabolic-associated fatty liver disease.

УДК 616.36-003.8-008.9-056.257-053.2:613.22

I. Є. Шаповаленко

ХАРАКТЕР МЕТАБОЛІЧНИХ УСКЛАДНЕНЬ ПРИ ОЖИРІННІ ТА НАДЛИШКОВІЙ МАСІ ТІЛА У ДІТЕЙ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Ожиріння є однією з найважливіших сучасних проблем здоров'я дорослих і дітей. У зв'язку з постійним суттєвим збільшенням поширеності ожиріння та надлишкової маси тіла у дітей відповідно зростає і розповсюдженість супутніх захворювань. Метаболічні ускладнення надлишкової маси тіла і ожиріння у дітей є малосимптомними і недостатньо діагностованими станами, що призводить до їх прогресування та негативного впливу на стан здоров'я молодих дорослих. Серед найбільш частих факторів, що можуть мати асоціацію з розвитком метаболічних ускладнень у дітей з надлишковою масою тіла та ожирінням, заслуговує уваги група факторів, пов'язаних з раннім годуванням і харчовими звичками в подальшому, а також малорухомий спосіб життя.

Ключові слова: діти, ожиріння, надлишкова маса тіла, печінка, метаболічно асоційована жирова хвороба печінки.

Introduction. Obesity is one of the greatest contemporary health problems among adults and children. Over the past 40 years, many studies involving more than 130 million children aged 5 to 18 have revealed an increase in the prevalence of obesity among girls from 1% (respectively 5 million) to 6% (respectively 50 million) and among boys from 1% (respectively 8 million) to 8% (respectively 74 million). The total number of children

with obesity has increased more than 10-fold over the observation period, from 11 million to 124 million [1]. It should be noted that, according to estimates, 213 million children worldwide are overweight and at high risk of developing obesity [2]. In recent years, the prevalence of obesity and overweight in children has increased not only in high-income countries, but also in low- and middle-income countries [3]. In general, the number of overweight and obese children is expected to outnumber children with moderate and severe underweight worldwide [4]. In developed countries, 25% of adolescents are overweight and 15% are obese. In Ukraine, 18–20 thousand new cases of obesity among children and adolescents are recorded

© I. Ye. Shapovalenko, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



annually [4]. Due to the ongoing significant increase in the prevalence of obesity and overweight in children, the prevalence of comorbidities is also increasing. Certain co-morbidities that can be observed in obese and overweight children, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM) and metabolically associated fatty liver disease (MAFLD), were previously considered 'adult diseases'. But nowadays, they are increasingly seen in obese and overweight children. Obesity in childhood and adolescence significantly increases the risk of cardiovascular disease and premature death, regardless of the presence of this disease and the level of body mass index (BMI) in adulthood [5].

The most common and, at the same time, insufficiently studied pathology of the digestive system associated with obesity is metabolic-associated fatty liver disease. Non-alcoholic fatty liver disease is considered to be a hepatic manifestation of metabolic syndrome associated with central obesity, hypertension, T2DM and/or insulin resistance. In 2020, a consensus of international experts decided to change the definition and nomenclature of non-alcoholic fatty liver disease to MAFLD. These changes should increase the perception and awareness of the pathogenesis of this condition [6].

In general, metabolic complications of obesity pose a significant health problem for young adults, affecting morbidity, quality of life, and premature mortality. The course of some of them, for example, MAFLD in obese and overweight children, is almost asymptomatic or has nonspecific manifestations. That is why, due to the lack of specific clinical manifestations and insufficient screening of liver condition in children, timely diagnosis of this condition along with other metabolic complications in children is both a very urgent and insufficiently studied issue.

The study **aims** to analyze the course of metabolic complications of childhood obesity and overweight.

Materials and methods. A cohort non-interventional study included 200 children aged 8 to 14 years with obesity criteria (body mass index greater than the 97th percentile for age and sex and/or waist circumference greater than the 97th percentile for age and sex) and overweight (body mass index greater than the 85th percentile and less than the 97th percentile for age and sex and/or waist circumference greater than the 85th percentile and less than the 97th percentile for age and sex). Children were divided into comparison groups depending on their physical development. Group 1 included overweight children (133 children), and Group 2 included obese children (67 children). Exclusion criteria were the presence of infectious, endocrine, immune and genetic diseases that could lead to liver damage.

The diagnosis of ALT was made in the presence of increase in ALT levels of more than 22 U/L for girls and 26 U/L for boys (level of evidence A1) for more than two months, the presence of liver steatosis on ultrasound, and the determination of the stage of the disease (steatosis, steatohepatitis, or liver fibrosis/cirrhosis), if possible [7].

The questionnaire used for the study has sections on the nutritional characteristics of the patient's family, with a note on the presence of diseases of family members; the nature of the patient's diet at the time of the examination, indicating the amount and range of food per week, dietary regimen, etc.

Statistical data processing was performed using the Statistica 12 software package. The study was conducted at the clinical base of the Multidisciplinary Medical Centre as part of the scientific work of the Department of Pediatrics of Odesa National Medical University (Protocol of the Bioethics Committee Meeting No. 13 of May, 10 2023). All stages of the study were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki on the Ethical Principles for Medical Research, the CoE Convention on Human Rights and Bioethical Aspects, and the laws of Ukraine.

Study results and discussion. According to the criteria of the International Diabetes Association [8], the main components of metabolic syndrome in children are abdominal type of subcutaneous fat distribution (according to percentile tables according to age and sex); increased blood pressure (according to percentile tables for age and sex); elevated glucose levels (more than 5.6 mmol/l) or insulin resistance or type 2 diabetes mellitus or elevated glycated hemoglobin levels; elevated cholesterol or high-density lipoprotein levels (less than 0.9 mmol/l) and elevated triglyceride levels (more than 1.7 mmol/l).

When assessing the complaints of the children under study, the most frequent were changes in food preferences (mainly cravings for foods containing sugar and easily digestible carbohydrates) in 180 children. The gastrointestinal complaints included nausea in 33 children, bitterness in the mouth in 27 children, abdominal pain without clear localization in 82 children, and constipation in 121 children. Anamnesis revealed the following disorders and peculiarities of feeding in the first year of life and at an early age:

- Early artificial feeding (natural feeding for less than 1 month) in 147 children of the study cohort and in the vast majority of obese children;

- Late introduction of solid components of complementary foods (later than 27 weeks of age) in 127 children, most of them in group 1 (57 children).

In general, the presence of eating disorders (consumption of large amounts of carbohydrates, fast food, sweet drinks, etc.) was noted in 165 children of the study cohort (65 children in group 2 and 100 patients in group 1). A decrease in physical activity (less than 60 minutes per day) and an increase in screen time (more than 2 hours per day, including the school curriculum) was observed in 189 children (65 obese children and 124 patients with a normal weight); lack of activities at the sports clubs – in 167 children (60 children in group 2 and 107 children in group 1). The majority of children in the study cohort showed a tendency of changes in physical development towards overweight and obesity from the age of 2 (97 children). Rapid weight gain was recorded in 84 children in the study cohort. Rapid weight gain was defined as a weight gain exceeding +2σ according to the WHO curves [4]. A burdened family history (overweight/obesity, T2DM, changes in eating behavior) was found in 191 families (65 children of group 2 and 126 children of group 1).

Most of the pathological findings identified in the objective clinical examination of children in the study cohort could be attributed to physical development parameters and changes in the distribution of subcutaneous fat (abdominal type), which were found in 84 children,

an increase in waist circumference > 97th percentile (99 children), and BMI > 85th percentile (37 children). Changes in blood pressure depending on age and sex were detected in 5 children (Table 1).

To detect possible metabolic complications of obesity and overweight, all children in the study cohort underwent tests of the activity of alanine aminotransferase (ALT), alkaline phosphatase and the main indicators of carbohydrate and lipid metabolism. Ultrasound examination of the abdominal cavity and kidneys was also performed.

Comparison of the results of laboratory and instrumental studies in overweight and obese children is shown in Table 2.

Obese children (group 1) had significantly more frequent increases in ALT activity, total cholesterol, and NOMA, which is consistent with the data from many studies on the sensitivity and specificity of clinical screening for MAFLD in children [3].

The distribution of patients with metabolic complications of obesity and overweight between the comparison groups in the study cohort is shown in Table 3.

The data of our study on the assessment of life and medical history in a cohort of overweight and obese children indicate the probable high significance of risk factors

associated with early artificial feeding, late introduction of solid complementary foods, high sugar intake, easily digestible carbohydrates and subsequent development of metabolic complications. The statistical significance of these factors is evidenced by the results obtained in studies by the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition and the American Association for the Study of Liver Diseases [4, 5].

It should be noted that the metabolic complications of obesity and overweight in children of the comparison groups have nonspecific clinical manifestations, which correlates with many European studies [3].

The assessment of all metabolic complications revealed a high incidence of MAFLD both in patients of group 2 and in overweight children, which emphasizes the need to screen for these conditions and prevent the development of metabolic complications not only in obese but also in overweight children. Despite the fact that carbohydrate and fat metabolism disorders are mostly present in obese children, their detection, treatment and prevention are an urgent task in the management of not only obese but also overweight children.

Table 1

Assessment of the frequency of main complaints, changes in anamnestic and objective data in obese and overweight children

Clinical data	Frequency	
	1 group, n=133, %	2 group, n=67, %
Complaints		
Changes in food preferences	88.50	92.38
Constipation	55.50	70.03
Pain syndrome without clear localization	43.50	35.76
Rapid weight gain	22.50	80.46
Nausea	4.50	40.23
Bitterness in the mouth	7.50	25.33
Life and medical history data		
Artificial feeding	65.25	89.40
Late introduction of solid components of complementary foods	50.25	89.40
Early tendency to accelerate the rate of weight gain	30.00	65.56
Presence of obese patients with metabolic complications in the family	94.50	96.85
Reduced physical activity and increased screen time	93.00	96.85
Recorded eating disorders	75.00	96.85
Objective examination data		
Abdominal type of subcutaneous fat distribution	24.00	77.48
Plaque on the tongue	52.50	70.03
Increase in waist circumference	33.75	80.46
Increase in BMI	3.75	47.68
Increase in blood pressure	0.75	5.96

Table 2

Results of laboratory and instrumental studies in overweight and obese children

Laboratory and instrumental data	Group 1, n=133%	Group 2, n=67
Increase in ALT depending on the sex and age norm	23.88	12.03
Increase in alkaline phosphatase	26.67	18.8
Increase in cholesterol levels	33.33	15.04
Increase in triglyceride levels	26.67	14.29
Increase in HDL	23.33	13.53
Increase in glucose levels	37.31	33.83
Increase in glycosylated hemoglobin level	33.33	24.06
Increase in the NOMA index	30.00	15.04
Changes in liver ultrasound examination	53.33	57.14

Table 3

Prevalence of metabolic complications in overweight and obese children

Metabolic complications	Group 1, n=133, % (95% CI)	Group 2, n=67, % (95% CI)
Metabolically associated fatty liver disease	23.88 (13.68–38.88)	15.04 (9.19–23.22)
Prehypertension	0.75* (0.01–4.18)	5.97 (1.62–15–28)
Diabetes mellitus type 2	2.25* (0.46–6.52)	10.45 (4.20–21.53)
Disorders of carbohydrate metabolism / Prediabetes	40.3 (26.56–58.63)	42.11 (31.81–54.68)
Disorders of lipid metabolism	25.37 (14.78–40.62)	15.04 (9.19–23.22)

*The difference between the comparison groups is statistically significant

Conclusions. Metabolic complications of childhood overweight and obesity are asymptomatic and underdiagnosed conditions, which lead to their progression and negative impact on the health of young adults.

Among the most frequent factors that may be associated with the development of metabolic complications in

overweight and obese children, a group of factors associated with early artificial feeding and subsequent eating habits, as well as a sedentary lifestyle, deserve attention.

MAFLD occurs and requires treatment in both obese and overweight children.

BIBLIOGRAPHY

1. Abaturov AE, Nikulina AO. Metabolically associated fatty liver disease in children: educational and methodological guide. Dnipro: LIRA; 2021. 724 p. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.2.2024.1683> (Ukrainian)
2. Eslam M, Sanyal AJ, George J; International Consensus Panel. MAFLD: A Consensus-Driven Proposed Nomenclature for Metabolic Associated Fatty Liver Disease. *Gastroenterology*. 2020;158(7):1999-2014.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.11.312
3. Abaturov O., Nikulina A. Metabolic dysfunction-associated fatty liver disease/metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: general provisions. *CHILD'S HEALTH*. 2024;19(2): 107–116. <https://doi.org/10.22141/2224-0551.19.2.2024.1683> (Ukrainian)
4. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;67(1):328–357. doi: 10.1002/hep.29367
5. Alisi A, Cianfarani S, Manco M, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome in adolescents: pathogenetic role of genetic background and intrauterine environment. *Ann Med*. 2012;44(1):29-40. doi:10.3109/07853890.2010.547869
6. Kryuchko TO, Pylypenko OA, Nesina IM, et al. Clinical and genetic aspects of non-alcoholic fatty liver disease in children with metabolic syndrome. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2014;5(1):37-43 doi: 10.1016/j.jceh.2019.11.004 (Ukrainian)
7. Ministry of Health of Ukraine. Order on September 24, 2022 No 1732. On Adoption of the Standards of Medical Care for Obesity in Children. <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-24092022--1732-pro-zatverdzhennja-standartiv--medichnoi-dopomogi-ozhirinnja-u-ditej> Accessed: March 7, 2024. Ukrainian
8. Vos MB, Abrams SH, Barlow SE, et al. NASPGHAN clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children: Recommendations from the expert committee on NAFLD (ECON) and the North American Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017; 64:319. doi: 10.1097/MPG.0000000000001482

Надійшла до редакції 26.06.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування ігуна.sharovalenko@onmedu.edu.ua

УДК 616.8-008.615:616-001]:616.8:355.11

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-5>О. С. Фітькало <https://orcid.org/0000-0001-6321-9518>

НАСЛІДКИ ВПЛИВУ ПТСР З РОЗЛАДАМИ ПСИХІКИ ТА ПОВЕДІНКИ НА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 616.8-008.615:616-001]:616.8:355.11

О. С. Фітькало

НАСЛІДКИ ВПЛИВУ ПТСР З РОЗЛАДАМИ ПСИХІКИ ТА ПОВЕДІНКИ НА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

У статті висвітлено особливості впливу травматичного стресу з різним рівнем ризику на психічне здоров'я військовослужбовців. У дослідженні брали участь 280 військовослужбовців, які отримали бойову психічну травму; із них – 230 осіб з ПТСР, ускладненим залежністю від алкоголю, і 50 курсантів. Використано комплекс психодіагностичних методик. Розглядався вплив психотравмуючих чинників у рамках психоемоційної реакції особистості на травматичний стрес, зумовлений виникненням надто сильного психічного напруження, викликаного реальною загрозою життю. Рівень когнітивних порушень пацієнтів становив: у 202 (87,8%) осіб основної групи виявлено легкі когнітивні порушення, у 16 (6,9%) осіб – помірні, у 12 (5,2%) осіб – тяжкі. Доведено, що стресове психоемоційне напруження провокує порушення адаптації, яке супроводжується розладами афективної, когнітивної, особистісної та поведінкової сфери, що впливає на психічне здоров'я.

Ключові слова: емоційний стрес, посттравматичний стресовий розлад, психічне здоров'я.

UDC 616.8-008.615:616-001]:616.8:355.11

O. S. Fitkalo

EFFECTS OF POST-TRAUMATIC STRESS DISORDER WITH MENTAL AND BEHAVIORAL DISORDERS ON THE MILITARY'S MENTAL HEALTH

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The influence of psycho-traumatic factors within the psycho-emotional reactions of an individual to traumatic stress caused by the occurrence of too strong mental stress in the form of a real threat to life was considered.

The article aims to study the impact of combat mental trauma on the mental health of the military with post-traumatic stress disorder and mental and behavioral disorders.

Materials and methods. 280 people participated in the study. Based on the results of the MMSE test and the MoCA test, mild cognitive impairment was diagnosed "Moderate cognitive impairment". Deviations from the norm were observed in all patients of the main group compared to the control group ($p < 0.05$). The main value of using the scales was to draw the attention of specialists to the role of cognitive deviations in mental health disorders.

The results. In order to objectively assess the results of the research on the presence and impact of the syndrome of mild cognitive decline due to the action of factors of an extreme situation in the presence of symptoms of combat PTSD, cognitive functioning disorders were determined by comparing the obtained results of neuropsychological testing of patients to further use these data in the development of a set of measures for neurocognitive recovery of the relevant group of patients.

According to the MMSE scale, 202 (87.8%) of the main group had mild cognitive impairment, 16 (6.9%) had moderate, and 12 (5.2%) had severe. Control group (50 cadets) – 14 (38.0%) persons had mild impairments, and 3 (6%) persons had moderate cognitive impairments. Quantitative analysis of cognitive function disorders showed that 230 (100%) patients of the main group and 23 (46.0%) of the control group had cognitive function disorders.

The listed cognitive disorders are associated with functional deficiency, a decrease in the level of energy support for mental activity and a change in the general background components of human activity and alcohol abuse, which indicates a mental health disorder.

Key words: emotional stress, post-traumatic stress disorder, mental health.

© О. С. Фітькало, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Вступ. Війна, яка вже два роки триває в Україні, характеризується застосуванням супротивником технологічно вдосконалених та особливо інтенсивних засобів ураження різного впливу. Якщо раніше найбільш травматичним вважали перебування на «передовій», то нині військові ЗСУ зазнають загрози життю з боку окупаційної армії РФ як по лінії фронту, так і по всій території України. Бойовий стрес, бойова психічна травма, розлади адаптації, маніфестації коморбідної патології, віддалені наслідки – все це увійшло в життя українців [5].

Одним із наслідків повномасштабної війни є порушення психічного здоров'я через екстремальні умови, що призводять до посттравматичного стресового розладу (ПТСР). ПТСР формується через комплекс чинників психічної травматизації, до якого належать бойові психогенії (загроза власному життю, смерть товаришів по службі), психогенії, пов'язані з умовами життя (порушений відпочинок, недостатня тривалість сну, погана забезпеченість засобами індивідуального захисту), бойові психогенії (неналежний рівень військової підготовки), а також інформаційні нарративи як інструмент маніпуляцій [5; 8]. Термін ПТСР (Posttraumatic stress disorder – PTSD) введений у науковий обіг 1980 року М. Horowitz, В. Dohrenwend. У ветеранів в'єтнамської війни 1988 року діагностовано 30,6% випадків ПТСР: із них – у 55,8% осіб виявлено нервово-психічні розлади (зміни в емоційній сфері, депресії, тривожні розлади, зловживання психоактивними речовинами). За результатами досліджень [13] у 54% військовослужбовців АТО виявлено ПТСР з ознаками вживання алкоголю, кожний четвертий з опитаних уживав наркотики або транквілізатори (переважно це військовослужбовці контрактної служби). Згідно з літературними даними, військові у 2,3 рази частіше ніж цивільні зловживають психоактивними речовинами, зокрема алкоголем, більшість з них – з надією відновити свій психічний стан [2; 6; 9]. Тривожний стан, пов'язаний з переживанням критичних (травматичних) ситуацій у поєднанні з особистісними властивостями, має надзвичайний вплив на психічне здоров'я, який призводить до розвитку не характерної донедавна симптоматики за силою та специфікою прояву (моральна травма, складне горе, почуття провини). Сильні психічні переживання спричиняють найбільші ризики для психічного здоров'я військовослужбовців, які безпосередньо беруть участь у бойових діях, рятувальних операціях та перебувають в умовах постійної небезпеки. У військовослужбовців, які отримали бойову психічну травму, в 3–4 рази частіше спостерігається ураження психіки [10]. Психічні переживання підвищують ризик посттравматичної дезадаптації навіть без наявності фізичних травм. Сильні емоційні стани провокують порушення адаптації, супроводжуються розладами афективної, когнітивної, особистісної та поведінкової сфери [7]. Доведено, що навіть сам страх війни здатний спричинити затяжну тривогу та депресію. Крім того, нині військові стикнулись з новим досвідом, який підриває основне почуття людяності та порушує глобальні людські цінності. Під час бойових дій більшість бійців переживали шоковий стан, коли на очах у них гинули їхні товариші. Наслідком є психологічні симптоми і моральна травма – пере-

важаючи емоції у вигляді почуття провини, що теж має серйозні наслідки для психічного здоров'я.

Емоційний апарат першим включається у стресову реакцію у разі дії екстремальних і травматичних чинників. Емоції спричиняють каскад фізіологічних, поведінкових та когнітивних змін, що безпосередньо шкодять психічному здоров'ю. Звичайно, емоції, стреси і неврози є різними станами, кожному із яких притаманні свої особливості. Однак науковці [11; 12] вважають, що в них багато спільного, а їхнє розмежування є умовним, а все разом узятє є станами психічного напруження, що впливає на психічне здоров'я. Поняття «психічне здоров'я» – стан душевного комфорту (wellbeing), найважливіший складник високого рівня якості життя, який дозволяє людині вважати його повноцінним і значущим, бути активним без хворобливих психічних проявів і забезпечує адекватну умовам дійсності регуляцію поведінки. Через порушення стану психічного здоров'я, коли душевний комфорт змінюється душевним дискомфортом, знижується ефективність діяльності самої особистості та наноситься шкода людям, які перебувають поруч [1].

Однією з найважливіших характеристик емоцій є їхній зв'язок з пізнавальними (когнітивними) процесами, тобто єдність «афекту і інтелекту». Патогенне значення за такої умови мають тривалі емоції, які проявляються у вигляді страху, гніву, агресії [12]. Наявність тривалого негативного-емоційного стану викликає когнітивне виснаження [7; 10]. Нині проблема порушення психічного здоров'я через когнітивне виснаження набуває катастрофічних розмірів і тому цілком зрозуміло, що такі розлади вивчаються різними напрямками медицини. Порушення когнітивних функцій знижує можливість концентрувати увагу, уповільнює швидкість сприйняття та обробку інформації зі значними змінами довготривалої пам'яті, характеризується швидкою втомлюваністю. Найчастіше уповільнюються розумові функції, відбувається ослаблення пам'яті, зменшення сенсорної чутливості, гальмування процесу ухвалення рішення.

Після війни щонайменше кожна п'ята людина буде мати негативні наслідки для психічного здоров'я [3]. Донедавна питанням психічного (ментального) здоров'я постраждалих на війні не приділяли належної уваги. Однак уже нині порушення психічного здоров'я військовослужбовців з діагностованим ПТСР потребують більш ефективних превентивних заходів, спрямованих на мінімізацію відхилень, які є наслідками бойової обстановки. З огляду на вищевикладене констатуємо, що проблема захисту ментального здоров'я надзвичайно загострилася після початку повномасштабної війни Росії проти України. Тому підхід до бойової травми та її наслідків є першочерговим завданням, а підтримка психічного здоров'я повинна бути серед найпріоритетніших напрямів державної політики. 7 травня 2022 р. Кабінет Міністрів України затвердив постанову № 539 про утворення Міжвідомчої координаційної ради з питань охорони психічного здоров'я та надання психологічної допомоги особам, які постраждали внаслідок збройної агресії РФ проти України, що має вагомє значення для українців нині [4].

Мета дослідження – вплив перенесеної бойової психічної травми на психічне здоров'я військових з ПТСР та розладами психіки і поведінки.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 280 військовослужбовців віком від 20 до 56 років; із них основна група нараховувала 230 осіб і контрольна група – 50 осіб. Усі обстежені – особи чоловічої статі. Відбір пацієнтів проводили з дотриманням Конвенції Ради Європи з прав людини та протоколу дослідження № 10 від 16 грудня 2019 р., затвердженого комітетом з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького на таких клінічних базах, як:

- кафедра психіатрії та психотерапії факультету післядипломної освіти ЛНМУ імені Данила Галицького протягом 2019–2023 рр.

- наркологічне відділення № 2 Львівського обласного клінічного наркологічного диспансеру – 2019–2023 рр.;

- військово-медичний клінічний центр Західного регіону м. Львова, відділення № 16 – 2019–2023 рр.;

- Національна академія сухопутних військ імені гетьмана Петра Сагайдачного – 2019–2023 рр.

Усі особи основної та контрольної груп надали інформовану згоду на участь у дослідженні, були обізнані з його перевагами та можливими ризиками. Дослідження не передбачало використання під час його проведення інвазивних методів та введення препаратів, які б суперечили медичним показам, а тому не становило загрози для здоров'я і життя його учасників.

Гіпотеза дослідження полягала в тому, щоб виявити симптоми травматизації психіки у вигляді психологічних розладів, які прогнозовано впливають на психічне здоров'я.

У дослідженні використано комплекс психодіагностичних методик: спостереження, клінічне інтерв'ю, «Шкалу Впливу Подій» для моніторингу таких симптомів ПТСР, як повторне переживання травматичних подій та поведінка уникнення спогадів про події (Horowitz et al., 1979). Діагностику депресивної симптоматики визначали за шкалою депресії Бека, шкалою Спілберга-Ханіна. Оцінку частоти і обсягів споживання алкоголю здійснювали за допомогою трьох перших питань опитувальника AUDIT, більш відомих під назвою AUDIT-C. Застосування такого нескладного опитувальника використано з метою стимулювання пацієнта до комплаєнтного саморозкриття загрозливого вживання алкоголю. Для об'єктивізації когнітивних порушень запропоновано спрощений варіант тесту MMSE (шестикомпонентний скринінговий тест), розпрацьований С. Callahan et al. Для оцінювання стану когнітивних функцій у дослідженні використано також шкалу MoCA (Montreal Cognitive Assessment), яку вважають більш чутливою до виявлення легких та помірних нейрокогнітивних порушень. Шкалу MoCA характеризують також як найчутливіший скринінговий тест, специфічність якого становить 90%, чутливість – 87%, що оцінює різні когнітивні аспекти: увагу, виконавчі функції, пам'ять, мовлення, зорово-конструктивні навички, абстрактне мислення, рахування й орієнтацію. Оцінювання психічного статусу за шкалою MoCA відбувалось з розрахунку від 23 до 30 балів, з максимально можливим результатом у 30 балів. Результат у 26 балів вважали критичним.

Під час використання таких шкал звертали увагу на вільне володіння пацієнтами українською мовою, можливі порушення зору та слуху, які б утруднювали розуміння мови і т. п. Обстежувані особи мали достатній рівень освіти для сприйняття інструкцій, вільно читали й писали українською мовою.

Основним завданням дослідження було привернення уваги спеціалістів до ролі когнітивних відхилень та впливу цих порушень на психічне здоров'я.

Результати дослідження. На початку дослідження всі скарги пацієнтів були пов'язані переважно із невротичною реакцією (патологічною тривогою). Більшість пацієнтів скаржилась на загальну слабкість – 208 (90,4%) осіб, частий головний біль – 150 (65,2%) осіб, швидку втомлюваність – 198 (86,0%) осіб, емоційну нестійкість – 164 (71,3%) особи, проблеми із запам'ятовуванням – 139 (60,4%) осіб. Внутрішню напруженість, особливо в нічний час з неможливістю розслабитися та заснути, констатували 148 (64,3%) осіб. Невмотивоване занепокоєння спостерігалось у 134 (58,3%) випадках. Під час опитування пацієнтів одними з найпоширеніших були скарги на тривожність. Практично всі 100% учасників дослідження мали пригнічений настрій, відчували тривогу. Стормлюваність – найпоширеніша скарга, яка практично завжди супроводжує тривогу та депресію, була на першому місці в опитуванні пацієнтів. Водночас майже всі пацієнти відзначали порушення сну, болі різної локалізації, емоційну та фізичну напруженість, розлади пам'яті й уваги, шум у голові, знижену працездатність. Всі ці прояви були стійкі та спричиняли у пацієнтів невротичну реакцію у вигляді патологічної тривоги, яка призводить до формування нейровегетативного синдрому.

Відзначено, що у період підвищеної тривожності 220 (95,6%) пацієнтів споживали спиртні напої – починали пити на самоті, невеликими порціями, 10 (4,3%) осіб приймали алкоголь у великих дозах. Виявлено, що 10 осіб зловживали алкоголем протягом усього свідомого життя. У поведінці цих пацієнтів відчувалась суб'єктивна напруга і дратівливість, з часом появлялась невластива їм раніше агресія, озлобленість і недисциплінованість.

Діагностику депресивної симптоматики визначали за шкалою депресії Бека, шкалою Спілберга-Ханіна. Проводячи порівняльний аналіз результатів діагностики психологічних наслідків травматичного стресу та депресії, встановили корелятивну залежність ступеня депресії від рівня бойового стресу: чим вищий прояв бойового стресу, тим суттєвіші були ознаки депресії ($p < 0,05$). Так, у 125 (54,3%) пацієнтів виявлені ознаки середнього та високого ступенів депресії. Виявлено, що депресивний стан та розвиток ПТСР симптоматики корелював зі значними негативними характеристиками психічного стану учасників бойових дій після їхнього повернення, що безпосередньо впливало на якість психічного здоров'я.

Вивчаючи динаміку когнітивних порушень за шкалою MMSE, виявили, що в основній групі ($n=230$) показники становили 25,8 бала, у контрольній групі ($n=50$) – 30,3 бала. Рівень когнітивних порушень за шкалою MMSE мав такий вигляд: у 202 (87,8%) осіб основної групи виявлено легкі когнітивні порушення (26–27 балів), 16 (6,9%) осіб – помірні (24–25 балів), 12 (5,2%) осіб – тяжкі. Контрольна група (50 курсантів) – легкі пору-

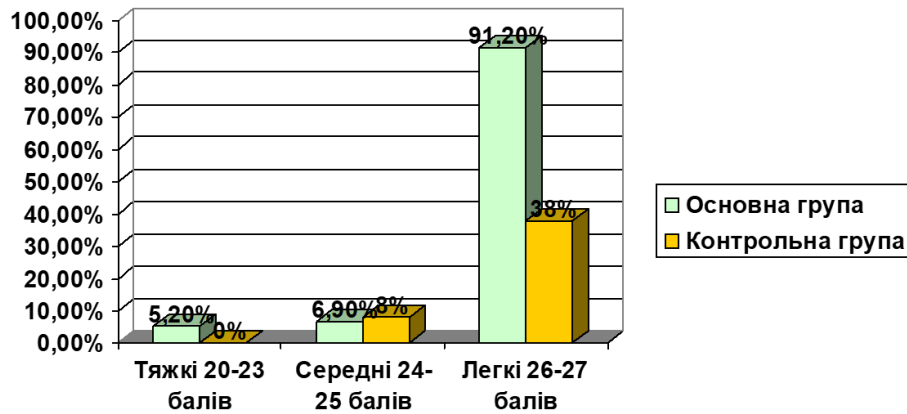


Рис. 1. Результати обстежених досліджуваних груп за рівнем когнітивних розладів за шкалою МоСА

шення були в 14 (38,0%) осіб, у 3 (6%) осіб спостерігали помірні когнітивні порушення; тяжких порушень не було. Кількісний аналіз порушень когнітивної функції показав, що у 230 (100%) пацієнтів основної групи та у 23 (46,0%) осіб контрольної групи виявлено порушення когнітивної функції. Легкі та помірні когнітивні порушення (19+4) осіб контрольної групи пов'язані, в основному, з тривожністю під час сесії та можливістю відраджень у зону бойових дій. 27 (54,0%) курсантів набрали за шкалою MMSE 28–30 балів, тобто їхня інтелектуальна продуктивність була в межах норми.

Згідно з класифікацією МКХ-11, результати MMSE-тесту відповідали легкому когнітивному порушенню та діагностувались як «Помірні когнітивні розлади». Відхилення від норми спостерігались у всіх пацієнтів основної групи, що вказувало на когнітивну дисфункцію легкого ступеня. Пацієнти скаржилися на порушення сну, погіршення пам'яті, недостатню концентрацію уваги.

Когнітивні порушення за шкалою МоСА (менше 26 балів) різного ступеня зафіксовані у 91,2% пацієнтів основної групи. За результатами тесту МоСА виявлено когнітивну дисфункцію в усіх респондентів основної групи порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). Аналізуючи детально результати шкали МоСА відповідно до рубрик, найбільші зміни виявили під час дослідження функції уваги, мови, пам'яті (рис. 1). Відзначено зниження стійкості та швидкості запам'ятовування, уповільнення темпу під час виконання дорученої справи, сповільнення засвоєння та переробки інформації з елементами заучування, обмеження під час поточного запам'ятовування, звуження обсягу психічної активності у вигляді одночасного паралельного виконання кількох дій. Більшість пацієнтів демонстрували порушення уваги, пам'яті, швидкості обробки інформації, що є когнітивним ризиком для подальших емоційних труднощів. Отже, отримані дані свідчать, що показник психічного здоров'я військовослужбовців є низьким порівняно з контрольною групою.

Можна припустити, що перелічені когнітивні порушення пов'язані з функціональною дефіцитністю, зниженням рівня енергетичного забезпечення психічної діяльності, зміною загальних фонових складників активності людини та зловживанням алкоголем і вка-

зують на порушення психічного здоров'я. Зловживання алкоголем пацієнти пояснювали спробою позбутись посттравматичних симптомів і можливістю заглушити в такий спосіб почуття провини.

Нині в клініці практично не діагностуються легкі або субклінічні когнітивні розлади та і сама діагностика у пацієнтів з алкогольною адикцією утруднена з огляду на те, що такі хворі менше пред'являють скарг на зниження настрою та психоемоційні порушення; не помічають суттєвих відхилень у їхній емоційній сфері і близькі. Не досить вивчені особливості когнітивних порушень у відповідності до різних змін афективної сфери на початку хвороби залежності.

Тому у світі для підтвердження наявності когнітивних розладів широко використовують так звані скринінгові нейропсихологічні шкали, які дозволяють кількісно та якісно оцінити ці зміни.

Незважаючи на достатню кількість наукових праць щодо особливостей впливу посттравматичного стресу з його основними критеріями, сучасна медична служба потребує розширення симптомів ПТСР, які мають безпосередній вплив на психічне здоров'я постраждалих.

Висновки. На сучасному етапі наукових спостережень маловивченими є наслідки впливу ПТСР на психічне здоров'я через порушення когнітивних функцій, які мають прямий корелятивний зв'язок з афективними розладами, що призводять до порушення психічного здоров'я у пацієнтів. Дослідження встановило, що емоційний стрес, який супроводжує бійців під час бойових дій та викликає симптоми ПТСР, спричиняє синдром м'якого когнітивного зниження внаслідок дії чинників екстремальної ситуації.

Тому найактуальнішим завданням під час соціально-психологічної підтримки є реалізація інтегрованої системи збереження психічного здоров'я учасників бойових дій під час переходу від статусу військовослужбовця до статусу ветерана, що передбачає психологічну реабілітацію бійців з бойовою психічною травмою та ПТСР і ветеранів.

Вважаємо за потрібне переглянути діагностичні та лікувальні підходи до осіб, які брали участь у бойових діях, з усіма проявами ПТСР (наявність тривоги, депресії, суїцидальної поведінки, вживання алкоголю зі шкідливими наслідками).

ЛІТЕРАТУРА

1. Babaian YuO, Hrishman LO. Osoblyvosti psykholohichnoi hotovnosti viiskovosluzhbovtziv do dii v ekstremalnykh umovakh. *Naukovyi visnyk Mykolaivskoho natsionalnoho universytetu imeni V.O. Sukhomlynskoho. Serii: Psykholohichni nauky*. 2014; (2.13): 17–21. (in Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Nvmdups_2014_2.13_4.
2. Blinov OA. Psykholohichni zakhyst vid boiovooho stresu v zbroinykh sylakh providnykh krain svitu. *Problemy suchasnoi psykholohii*. 2017; (38): 38–52. (in Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Pspl_2017_38_6.
3. Voloshyn PV, Maruta NO. Stratehiiia okhorony psykhiichnoho zdorovia naseleння Ukrainy: suchasni mozhlyvosti ta pereshkody. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii*. 2015; 23 (1): 5–11. (in Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2015_23_1_3.
4. Kontsepsiia rozvytku okhorony psykhiichnoho zdorov'ia v Ukraini na period do 2030 roku. *NeuroNews*. 2018; 2 (95): 6–10 (in Ukrainian).
5. Nauholnyk LB. Psykholohiia stresu: pidruchnyk. Lviv: Lviv. derzh. un-t vnutr. sprav. 2015. 324 s. Available from: https://pedagogy.lnu.edu.ua/wp-content/uploads/2016/10/Наугольник_психологія_стресу.pdf (in Ukrainian).
6. Bondarev HV, Krut PP. Osnovy viiskovoi psykholohii: navchalnyi posibnyk. Kharkiv: Kharkiv. nats. un-t vnutr. sprav. 2020. Pp. 185–190. ISSN 978-966-610-054-5 (in Ukrainian).
7. Suchasne bachennia problemy kohnityvnykh porushen pry depresii. Perspektyvy vyvchennia ta likuvannia. *NeuroNews*. 2016; 10(84): 16–19 (in Ukrainian).
8. Veteran Hub [Internet]. 2022 [tsytovano 2022 cherv. 18]. (in Ukrainian). Available from: <https://veteranhub.com.ua>.
9. Combat and Operational Stress Reactions (COSRs) [Internet]. 2021 [cited 2024 Mar 11]. Available from: <https://health.mil/Military-Health-Topics/Centers-of-Excellence/Psychological-Health-Center-of-Excellence/Psychological-Health-Readiness/Combat-and-Operational-Stress-Control/COSRs>.
10. Shaikhislamov ZR, Kovtun AS. Osoblyvosti vplyvu boiovooho stresu na psykholohichnu pidhotovku viiskovosluzhbovtziv v umovakh boiovykh dii. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho natsionalnoho universytetu. Serii: Psykholohiia*. 2023; (3): 142–5. doi: 10.32782/psy-visnyk/2023.3.28 (in Ukrainian).
11. Orlovska OA. Osoblyvosti adaptatsii viiskovosluzhbovtziv do umov tsyvilnoho zhyttia. *Molodyi vchenyi. Serii: Psykholohichni nauky*. 2019; 8(72): 45–49. <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2019-8-72-11> (in Ukrainian).
12. Liashch OP. Osoblyvosti rozvytku afektyvno-kohnityvnoho komponentu v strukturi emotsiinoho intelektu yunakiv. *Tekhnolohii rozvytku intelektu. Laboratorii suchasnykh informatsiinykh tekhnolohii navchannia* [Internet]. 2019; 3 (2) [tsytovano 2024 Liut 22]. Available from: <http://www.psytir.org.ua/upload/journals/3.23/authors/2019/> (in Ukrainian).
13. Tymbaliuk VI, (red). Dosvid okhorony mentalnoho zdorovia ta medyko-psykholohichnoi rehabilitatsii viiskovosluzhbovtziv v umovakh hibrydnoi viiny: monographiya. Kyiv. 2020. 307 s. ISBN 978-617-5058-66-4 (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 22.04.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування avfitkalo@gmail.com

M. I. Tutchenko¹ <https://orcid.org/0000-0002-9368-9139>

D. V. Rudyk¹ <https://orcid.org/0000-0002-9429-1798>

S. L. Chub¹ <https://orcid.org/0000-0001-6489-7345>

M. S. Besedinskyi¹ <https://orcid.org/0000-0001-6489-7345>

I. V. Klusko² <https://orcid.org/0000-0001-6683-7696>

O. A. Sirenko³ <https://orcid.org/0000-0001-7199-053X>

CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SPLENECTOMY AND SELECTIVE SPLENIC ARTERY LIGATION IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED PORTAL HYPERTENSION

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

³Vyshgorod Central District Hospital, Vyshgorod, Ukraine

UDC 616.149-008.341.1

M. I. Tutchenko¹, D. V. Rudyk¹, S. L. Chub¹, M. S. Besedinskyi¹, I. V. Klusko², O. A. Sirenko³

CLINICAL AND PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF SPLENECTOMY AND SELECTIVE SPLENIC ARTERY LIGATION IN PATIENTS WITH DECOMPENSATED PORTAL HYPERTENSION

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Kyiv Regional Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

³Vyshgorod Central District Hospital, Vyshgorod, Ukraine

The research aims to demonstrate the difference in approaches to correcting hypersplenism in portal hypertension of various etiology.

Materials and methods. The approach of splenectomy (SE) and splenic artery ligation (SAL) without removal of the spleen during porto-azygos disconnection in patients with upper variceal bleeding was compared. Differences in hematological changes and portal hemodynamics in the postoperative period were evinced. Participants: patients (n=37) with decompensated portal hypertension complicated by variceal bleeding, who underwent porto-azygos dissection and splenectomy formed group 1 (n=20), those who underwent porto-azygos dissection and splenic artery ligation formed group 2 (n=17). The comparative characteristics of surgical interventions in the two groups were performed.

Results. Diameter of the portal vein, blood flow and congestion index were correlated with spleen size and type of surgical intervention ($p < 0.005$). The increase in thrombotic activity after splenectomy was characterized by an increase in the number of platelets and changes in blood coagulation. Complications in the form of thrombosis of the portal and superior mesenteric veins were observed in patients after splenectomy with concomitant Covid-19 infection. In the patients of the second group, thromboembolic complications were not observed, instead, there were purulent-septic complications in the form of splenic infarction, subdiaphragmatic and intrapleural accumulation of pathological contents.

Conclusions. In the studied cohort of patients, the performance of splenectomy indicates a clinically significant improvement in portal hemodynamics. Decrease of intrahepatic blood flow due to reduction of splenic blood flow leads to improvement of liver function. Any type of reduction in splenic blood flow leads to an increased risk of thrombosis in the portal vein system.

Key words: portal hypertension, variceal bleeding, splenectomy, splenic artery ligation.

УДК 616.149-008.341.1

М. І. Тутченко¹, Д. В. Рудик¹, С. Л. Чуб¹, М. С. Бесединський¹, І. В. Ключко², О. А. Сіренко³

КЛІНІКО-ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИКОНАННЯ СПЛЕНЕКТОМІЇ ТА СЕЛЕКТИВНОГО ЛІГУВАННЯ СЕЛЕЗІНКОВОЇ АРТЕРІЇ У ХВОРИХ ІЗ ДЕКОМПЕНСОВАНОЮ ПОРТАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

²Київська обласна клінічна лікарня, Київ, Україна

³Вишгородська районна лікарня, Вишгород, Україна

Порівняно підходи спленектомії та перев'язки селезінкової артерії без видалення селезінки під час порто-азигального роз'єднання у пацієнтів із варикозною кровотечею з верхніх відділів шлунково-кишкового тракту. У пацієнтів після спленектомії із супутньою інфекцією COVID-19 спостерігались ускладнення у вигляді тромбозу ворітної та верхньої брижових вен. У хворих другої групи тромбоемболічних ускладнень не спостерігалось, натомість мали місце гнійно-септичні ускладнення у вигляді інфаркту селезінки, піддіафрагмального та внутрішньоплеврального скупчення рідинного вмісту. У досліджуваній популяції пацієнтів виконанню спленектомії слідувало клінічно значуще покращення портальної гемодинаміки. Зниження портального кровотоку за рахунок зменшення селезінкового призводить до поліпшення функції печінки. Будь-який тип зниження кровотоку у селезінці призводить до підвищеного ризику тромбозу у системі ворітної вени.

Ключові слова: портальна гіпертензія, варикозна кровотеча, спленектомія, лігування селезінкової артерії.

© М. І. Tutchenko, D. V. Rudyk, S. L. Chub et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Introduction. In the coagulation system of patients with liver cirrhosis, procoagulant and anticoagulant factors are in a dangerous balance, they are too complex and delicate to find a balance between bleeding or thrombosis [1; 2]. Disturbances in the balance between procoagulation and anticoagulation factors can be caused by splenectomy, infection, acute renal failure, etc. [3]. Portal vein thrombosis (PVT) is a common complication after splenectomy, which can negatively affect the prognosis of patients with liver cirrhosis [4]. Many factors are associated with the occurrence of postoperative PVT, such as hemodynamic changes, splenomegaly, splenectomy, coagulation and anticoagulation disorders, liver cirrhosis, platelet count, D-dimer level, infection, inflammation, and other factors [5]. It is believed that prolonged prothrombin time is an independent factor in the occurrence of postoperative PVT [6]. An enlarged spleen secretes related factors that inhibit the release of platelets from the bone marrow and decrease thrombopoietin in cirrhosis [7]. After splenectomy, suppression and clearance of platelets disappear, megakaryocytes proliferate in the bone marrow, causing a short-term platelet spike, and PVT may be associated with a rapid increase in platelet counts after surgery [8]. Thrombocytosis is considered an independent risk factor for portal vein thrombosis after splenectomy [9]. Partial splenic artery embolization has been used to increase platelet counts and has been combined concurrently or heterochronously with retrograde transvenous obliteration with balloon occlusion (B-RTO) resulting in improved liver function [10]. All this indicates the difficulty of assessing and the possibility of correcting hemodynamic disorders in the portal system aimed at improving the functional capabilities of the liver in patients with decompensated portal hypertension (PH).

The aim. The present study was performed to determine the effect of splenectomy or splenic artery ligation in patients with splenomegaly and hypersplenism on portal hemodynamics and liver function in patients with decompensated portal hypertension.

Materials and methods. Hemodynamic features of the portal system were studied in 37 patients with decompensated PH who were operated on for variceal upper gastrointestinal bleeding, hypersplenism, and splenomegaly. The study was conducted at Kyiv Emergency Hospital from 2019–2024. Based on retrospectively analyzed clinical material of treatment of 46 operated patients from 2010 to 2015, an algorithm for surgical reduction of splenic blood flow was formed. In 20 patients included in the first group, esophagogastric devascularization, transection of the esophagus and splenectomy were performed, and in 17 patients in the second group, esophagogastric devascularization and transection of the esophagus were supplemented with splenic artery ligation to correct hypersplenism.

Among the patients of the first group, there were 6 (30%) women and 14 (70%) men. The age of patients among women ranged from 30 to 68 years, an average of 45.33 ± 13.32 years ($p < 0.1$), among men from 29 to 65 years, an average of 49.15 ± 10.71 years ($p < 0.1$). In the second group there were 6 (35.3%) women and 11 (64.7%) men. The age of patients among women ranged from 29 to 65 years, an average of 47.00 ± 11.71 years ($p < 0.1$), among men from 32 to 52 years, an average of 47.45 ± 9.26 years ($p < 0.1$).

Patients underwent Doppler and contrast-enhanced computed tomography (CT) to assess splenic volume, portal hemodynamics, collateral screening, and splanchnic vein thrombosis before and 7–14 days after surgery. Endoscopy of the upper parts of the gastrointestinal tract to assess the severity of esophageal varices was performed before and within 1 month after surgery. The severity of PH was assessed according to the Child-Pugh scale. CT in a patient with sinistral portal hypertension revealed isolated gastric varices of the first type according to the Sarin classification with collaterals in the form of posterior and short gastric veins.

During endoscopic examination, varicose veins of the third degree were detected in 11 (55%) patients of the first group and 6 (35.3%) of the second group. In addition, the stigmata of probable recurrence as red spots, which were observed after the bleeding stopped, determined indications for surgical treatment.

Doppler ultrasonography imaging was performed to determine blood flow in the portal vein (ml/min) with calculation of velocity (cm/s) and cross-sectional area (cm²). The cross-sectional area of the portal vein was calculated using the formula: cross-sectional area of the portal vein = $\pi (R^2/4)$ (where R is the diameter of the portal vein). The “congestion index” is used to mean the ratio between the cross-sectional area (cm²) and the blood flow velocity (cm/sec) of the portal vein, as determined by a duplex Doppler system. There was a statistically significant difference between the congestion indices from the normal subject group and indices obtained from patients with chronic hepatitis, cirrhosis, and idiopathic portal hypertension.

The Child Pugh scale made it possible to assess the severity of the patient's condition, carry out preoperative preparation corresponding to the indicators of the scale, and predict the peculiarities of the postoperative period course.

Among the patients of the first group, according to the Child Pugh scale, 18 (90%) patients were classified as B-class, 2 (10%) C patients, and in the second group, 16 (94.1%) had B class and 1 patient C class (5.9%).

Hemostasis was performed medically and using an interventional method by ligating varices $n=3$ and installing a Sengstaken-Blakemore probe $n=7$ in the first group, and in $n=2$ and $n=5$ in the second, respectively.

Indications for ligation of the splenic artery were the size of the spleen, which did not exceed 20 cm, and the number of platelets was $> 50 \times 10^9$. If the size of the spleen was > 20 cm in length and/or thrombocytosis $< 50 \times 10^9$, splenectomy was performed.

Intraoperative blood loss was minimized by using a laparoscopic surgical approach using the Covidien ValleyLab LigaSure© electroligation tool. In the postoperative period, no patient received transfusion of blood components.

Blood tests were performed on a LabAnalyt 3000 Plus hematology analyzer.

Ultrasound examination was carried out using the ALOKA© SSD 5000 –Ultrasound device.

The endoscopic examination was performed on the Stryker© endoscopic stand.

The study did not include patients who did not give written consent to participate in the study, patients with non-compliance, cases of portal hypertension caused by

malignant liver neoplasms and patients with a history of hematological diseases.

The principles of the Code of ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki) were followed during the research. Conducting an ethical commission and observing ethical norms was carried out as part of the scientific work of the Department of Surgery, Faculty of Dentistry, Bogomolets National Medical University "Application of the latest technologies in emergency abdominal surgery" 2020–2024. State registration No. 0116U000121. The research materials were checked by the ethical commission of the Bogomolets National Medical University with expert opinion No. 140 dated 12/21/2020.

Processing of clinical indicators was carried out in the statistical package MedStat v.5.2, Statistica 10 and Microsoft Excel 2016. Sample characteristics were evaluated using typical descriptive statistics. Frequency and percentage were used to describe categorical variables. Average and standard deviation (or medians and ranges where appropriate) were used to describe continuous variables. Checking the distribution of data for normality was implemented using the Shapiro-Wilk test. Hypotheses were tested using the following criteria: Student, Wilcoxon with a two-sided critical area. $p < 0.05$ with a research power of 80% was considered a statistically significant result.

Results. Preoperative preparation in the first and second groups was aimed at improving the indicators of patients who belonged to class C according to the criteria of the Child-Pugh scale, which made it possible to operate on these patients with Child-Pugh criteria corresponding to class B.

Preoperative comparison of the two operational groups. There was no significant difference between first and second groups of the preoperative database including age, gender, Child-Pugh's score and biochemical tests ($p > 0.05$). The two groups were well balanced in the distribution of prognostic factors and other characteristics.

The time of surgical intervention in the first group was 284.5 ± 19.44 min. ($p > 0.1$), and in the second 210.9 ± 24.51 min. ($p < 0.1$).

In the first group, intraoperative blood loss was 687.3 ± 169.3 ml ($p < 0.05$), and the volume of hemotransfusion depended on the possibilities of blood reinfusion, including blood deposited in the spleen. In the second group, intraoperative blood loss was 385.6 ± 85.3 ml ($p < 0.05$).

A restrictive strategy of hemotransfusion support was observed – transfusion of erythrocytes was carried out at hemoglobin < 70 g/l. Thus, in the first group, hemotransfusion of two doses of erythrocytes was performed for 4 patients, and one – for 3, in the second hemotransfusion of erythrocyte mass was performed for 5 patients who had a preoperative decrease in hemoglobin within 80 g/l and intraoperative blood loss exceeding 1000 ml.

In the first group of patients, esophagogastric devascularization was performed laparoscopically, and esophageal transection and splenectomy were laparoscopically assisted. In the second group, esophagogastric devascularization was performed by open method in 5 and laparoscopically assisted method in 12, combining them with splenic artery ligation. In the postoperative period, starting from the first day, in order

to prevent thromboembolic complications, anticoagulant therapy with low molecular weight heparins was performed.

Table 1 presents data on changes in hematological parameters and liver function after splenic artery ligation and splenectomy.

In the patients of the first group, the number of leukocytes and platelets was significantly higher 2 weeks after splenectomy compared to the preoperative values and indicators of the patients of the second group. None of the 20 patients had encephalopathy after splenectomy. Thus, none of them had deterioration of liver function and patients in Child-Pugh class B had improvement. In three patients who bordered on Child-Pugh class C and who had 9 points, the mean concentration of total bilirubin decreased from 36.8 (CI 95% 24.5–47.8) to 29.3 (CI 95% 23.2–37.7) $\mu\text{mol/L}$, albumin increased from 21 (CI 95% 19–23) to 31 (CI 95% 29–32) g/L, prothrombin time decreased from 2.16 ± 0.98 sec ($p < 0.005$) to 1.98 ± 0.87 sec ($p < 0.05$), and Child-Pugh score decreased from 9 (CI 95% 8–9) to 6 (CI 95% 6–7).

Two patients of the second group had thromboembolic complications, which were the cause of death, in the form of thrombosis of the superior mesenteric vein and thrombosis of the portal vein, which occurred on the 21st and 28th day after the operation in the presence of COVID-19 pneumonia.

There is no significant difference between the number of leukocytes in the patients of the first and second groups, in the same time platelets count was higher 2 weeks after splenic artery ligation compared to the preoperative values, but lower compared to the patients of the first group (Table 1). Improvement of total bilirubin and albumin concentration was observed in patients of the second group and slightly in patients of the first group. The encephalopathy observed in 3 patients did not significantly decrease. Thus, no deterioration of liver function was observed. The average concentration of total bilirubin decreased from 34 (CI 95% 23.2–46) to 27.4 (CI 95% 21–32) $\mu\text{mol/L}$, albumin increased from 22 (19–24) to 30 (28–32) g/L, prothrombin time increased from 2.17 ± 0.39 to 2.07 ± 0.37 ($p < 0.005$), and Child-Pugh score decreased to 6 (6–7) in the second group.

Hemodynamic changes in the portal vein are shown in fig.1–4. Although portal vein velocity did not change significantly after splenectomy, blood flow, cross-sectional area, and congestion index decreased. The initial mean values of the diameter of the portal vein in the SE group were 15 (95% CI 14.5–16.5) mm and did not differ between the initial values of the SAL group 15 (95% CI 14–16) mm ($p = 0.897$). A significant difference was found between the indicators before SE and after SE 13 (95% CI 12–14) mm ($p = 0.0002$), indicators before SAL and after SAL 13 (95% CI 13–14) mm ($p = 0.0026$). No significant difference was found between the indicators after SE and after SAL ($p = 0.628$), which indicates a decrease in the size of the portal vein with any type of reduction of splenic blood flow.

The average values of the minute volume of blood flow in the portal vein in the SE group were 1025 (95% CI 990–1050) ml/min, in the SAL group 1010 (95% CI 1000–1080) ml/min and did not differ significantly among themselves ($p = 0.988$). A significant difference was found between the parameters before SE and after SE 940 (95% CI 895–980) ml/min ($p = 0.0001$), indicators before SAL and after SAL 905 (95% CI 875–930) ml/min ($p = 0.0001$).

Table 1

Changes in hematological indicators and liver function after splenic artery ligation and splenectomy

Indicator	Splenectomy		Splenic artery ligation					
	Before surgery		2 weeks after surgery		Before surgery		2 weeks after surgery	
Leukocytes Me (CI 95%) (10 ⁹ /L)	5.8 (5.1–8.2)		8.9 (6.2–10.1)		5.6 (4.4–8.0)		8 (7.5–8.2)	
Platelets (10 ⁹ /L) p<0.05	43.12±9.49		974.1±129.9		59.21±24.77		474.1±84.7	
Total bilirubin Me (CI 95%) (μmol/L)	36.8 (24.5–47.8)		29.3 (23.2–37.7)		34.7 (23.2–46)		27.4 (21–32)	
Serum albumin Me (CI 95%) (g/L)	21 (19–23)		31 (29–32)		22 (19–24)		30 (28–32)	
PT INR p<0,05	2.16±0.98		1.98±0.87		2.17±0.39		2.07±0.37	
Ascites	yes	no	yes	no	yes	no	yes	no
	16	4	6	14	14	3	4	13
Child-Pugh (scores)	9 (8–9)		6 (6–7)		8 (7–8)		6 (6–7)	

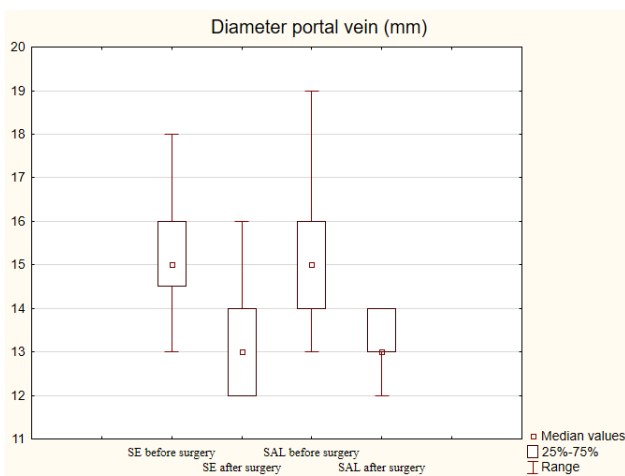


Fig. 1. Diameter portal vein in both groups

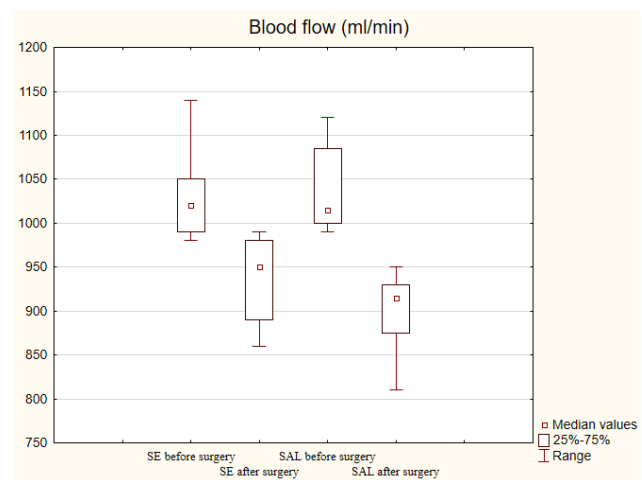


Fig. 2. Blood flow in both groups

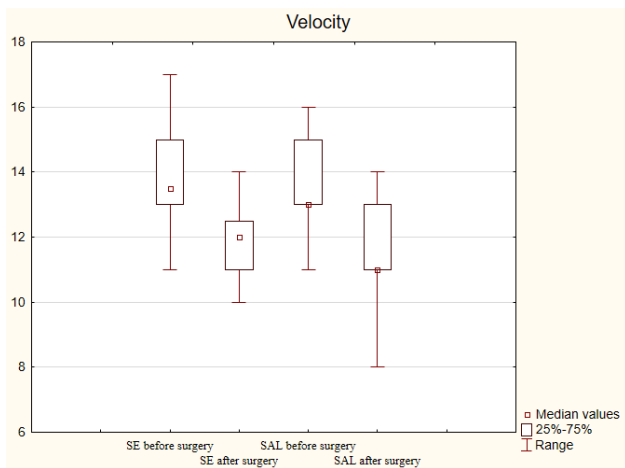


Fig. 3. Velocity in both groups

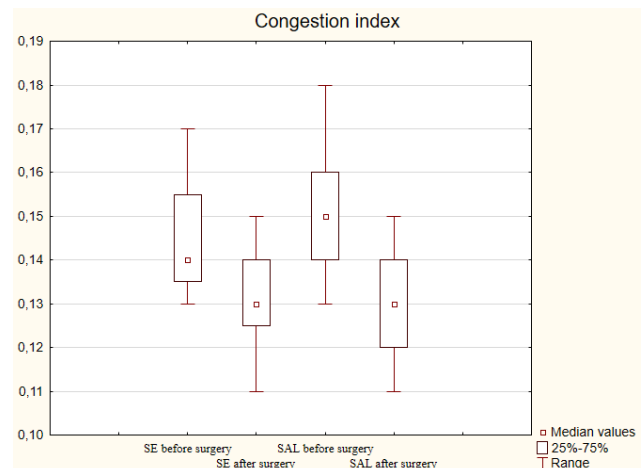


Fig. 4. Congestion index in both groups

There was no significant difference between the indicators after SE and after SAL (p=0.533), which indicates a decrease in the minute volume of blood flow in the portal vein with any type of reduction of splenic blood flow.

The average values of the linear velocity of blood flow in the portal vein in the SE group were 13.5 (95% CI 13–15) cm/sec,

in the SAL group 13 (95% CI 13–15) cm/sec and did not reveal a significant difference between them (p=0.542). The difference between indicators before SE and after SE was 12 (95% CI 11–12.5) cm/sec (p=0.0002), indicators before SAL and after SAL 11.5 (95% CI 11–13) cm/sec (p=0.0004). There was no significant difference

between the indicators after SE and after SAL ($p=0.229$). However, they indicate a decrease in the linear velocity of blood flow in the portal vein both in SE and in PSA.

After calculating the “congestion index” and summarizing the obtained data, the mean values in the SE group were 0.14 (95% CI 0.135–0.155) and were not statistically different between the SAL group indicators 0.15 (95% CI 0.14–0.16), ($p=0.289$). The difference between the indicators before SE and after SE was found to be 0.13 (95% CI 0.125–0.14), ($p=0.0004$); indicators before SAL and after SAL 0.13 (95% CI 0.125–0.14), ($p=0.0004$). No significant difference was found between the indicators after SE and after SAL ($p=0.950$).

Thus, hemodynamic changes in patients with PH, which were observed after surgical interventions aimed at the correction of both portal hemodynamics and hematological parameters, contributed to the improvement of the course of the disease, and two fatal cases (11.8%), which, despite anticoagulation therapy, occurred in patients of the second group were associated with accompanying viral pathology.

Discussion. Splenectomy is considered to be one of the main factors contributing to the high rate of postoperative venous thrombosis [11]. Based on the specific pathophysiological characteristics of slow portal vein blood flow velocity caused by sinusoidal portal hypertension, the velocity becomes even lower after splenectomy. In addition, the number of platelets increases sharply, which due to thrombocytosis, which improves the coagulation function, can lead to their agglutination and thrombosis. As the pressure in the portal vein and the size of the spleen increase, its function to deposit and destroy blood elements by the spleen itself increases [12]. Platelets are not only crucial for the blood clotting process, but also accelerate liver regeneration in chronic liver diseases such as fibrosis [13].

Patients with cirrhosis and portal hypertension have been reported to have improved platelet counts and platelet aggregation function after laparoscopic splenectomy with azygoportal dissection compared with patients without surgery [14].

Splenectomy not only lowers pressure in PH, but also has a positive effect on liver metabolism. A two-year prospective study proved that when liver function indicators such as albumin, total bilirubin, and international normalized ratio are improved, the degree of liver fibrosis also decreases [15; 16].

Patients who underwent total splenectomy showed a significant increase in total lymphocytes, including B lymphocytes, total T lymphocytes, and their subsets, resulting in improved immune function [17].

It is also believed that the spleen plays a central role in the regulation of the immune system, a metabolic asset involved in endocrine function, and infectious complications after splenectomy lead to death in 50% [18; 19].

A meta-analysis showed that low-molecular-weight heparin in combination with low-molecular-weight dextran is the most effective agent for the prevention of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis [20].

Thus, the studies conducted regarding the function of the spleen and its absence in patients with PH have partial contradictions, which necessitates further study of this issue.

Conclusions. In patients with PH, splenectomy changes hemodynamics in the portal system, and splenic artery ligation, like splenectomy, increases platelet levels. Reduction of intrahepatic blood flow due to elimination of blood flow in the spleen after splenectomy leads to a decrease in intrahepatic vascular resistance and promotes splanchnic hemodynamics and improves liver function. Ligation of the splenic artery helps to increase the number of platelets and, like splenectomy, improves liver function. Prescribing anticoagulants in the form of low-molecular-weight heparin is the prevention of thromboembolic complications in patients after operations, which are accompanied by thrombocytosis and threaten thromboembolic complications. Concomitant diseases, regardless of anticoagulant therapy, increase the risk of thromboembolic complications.

Conflict of interest. Authors have no conflict of interest to declare.

BIBLIOGRAPHY

- Leonardi F, Maria ND, Villa E. Anticoagulation in cirrhosis: a new paradigm? *Clinical and Molecular Hepatology*. 2017; 23(1): 13–21. <https://doi.org/10.3350/cmh.2016.0110>.
- O’Shea RS, Davitkov P, Ko CW, et al. AGA Clinical Practice Guideline on the Management of Coagulation Disorders in Patients With Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2021; 161(5): 1615–1627. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.08.015>.
- Primignani M. Therapeutic and clinical aspects of portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *World Journal of Hepatology*. 2015; 7(29): 2906. <https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i29.2906>.
- Zhang X, Wang Y, Yu M, Huang J, Deng D, Xue H. Effective Prevention for Portal Venous System Thrombosis After Splenectomy: A Meta-Analysis. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2017; 27(3): 247–252. <https://doi.org/10.1089/lap.2016.0511>.
- Li M.-X, Zhang X-F, Liu Z-W, Lv Yi. Risk factors and clinical characteristics of portal vein thrombosis after splenectomy in patients with liver cirrhosis. *Hepatobiliary & Pancreatic Diseases International*. 2013; 12(5): 512–519. [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(13\)60081-8](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(13)60081-8).
- Wang J-I, Li J, Wang W-q et al. Portal vein velocity predicts portal vein system thrombosis after splenectomy with esophagogastric devascularization *Surgical Endoscopy*. 2023; 38: 648–658. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10566-0>.
- Chawla YK, Bodh V. Portal Vein Thrombosis. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2015; 5(1): 22–40. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.12.008>.
- Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)*. 2021; 73(1): 366–413. <https://doi.org/10.1002/hep.31646>.
- Jiang G-q, Bai D-s, Chen P, Qian J-j, Jin S-j, Wang X-h. Risk Factors for Portal Vein System Thrombosis After Laparoscopic Splenectomy in Cirrhotic Patients with Hypersplenism. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques*. 2016; 26(6): 419–423. <https://doi.org/10.1089/lap.2015.0481>.

10. Ahuja C, Farsad K, Chadha M. An Overview of Splenic Embolization. *American Journal of Roentgenology*. 2015; 205(4): 720–725. <https://doi.org/10.2214/ajr.15.14637>.
11. Bai D-S, Qian J-J, Chen P. et al. Laparoscopic azygoportal disconnection with and without splenectomy for portal hypertension. *International Journal of Surgery*. 2016; 34: 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.08.519>.
12. Zhu W, Wang X, Lv Y et al. Comparison of long-term outcomes of splenectomy with periesophagogastric devascularization and transjugular intrahepatic portosystemic shunt in treating cirrhotic portal hypertension patients with recurrent variceal bleeding. *Langenbeck's Archives of Surgery*. 2023; 408: 215. <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02933-1>.
13. Kurokawa T, Ohkohchi N. Platelets in liver disease, cancer and regeneration. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23(18): 3228. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i18.3228>.
14. Zhang H, Zhang S, Zhang J, et al. Improvement of human platelet aggregation post-splenectomy with paraesophagogastric devascularization in chronic hepatitis B patients with cirrhotic hypersplenism. *Platelets*. 2020; 31(8): 1019–1027. <https://doi.org/10.1080/09537104.2019.1704715>.
15. Chen X, Wang D, Dong R, et al. Effects of hypersplenism on the outcome of hepatectomy in hepatocellular carcinoma with hepatitis B virus related portal hypertension. *Frontiers in surgery*. 2023; 10: 1118693. <https://doi.org/10.3389/fsurg.2023.1118693>.
16. Bai D-S, Zhou B-H, Qian J-J, et al. Effects of laparoscopic splenectomy and azygoportal disconnection on liver synthesis function and cirrhosis: a 2-year prospective study. *Surgical Endoscopy*. 2019; 34(11): 5074–5082. <https://doi.org/10.1007/s00464-019-07307-7>.
17. Lv Y, Wu H, Lau WY, et al. Impact of total splenectomy on peripheral lymphocytes and their subsets in patients with hypersplenism associated with cirrhotic portal hypertension. *Scientific Reports*. 2021; 11: 21246 <https://doi.org/10.1038/s41598-021-00692-x>.
18. Sharon CE, Straker RJ, Perry N, et al. Postsplenectomy morbidity and mortality in patients with immune thrombocytopenic purpura: A national cohort study. *Journal of surgical oncology*. 2022; 126(4): 718–727. <https://doi.org/10.1002/jso.26986>.
19. Tutchenko MI, Rudyk DV, Klyuzko IV, et al. Treatment of portal hypertension complicated by variceal bleeding. *Emergency Medicine*. 2024; 20(3): 180–185. <https://doi.org/10.22141/2224-0586.20.3.2024.1690>.
20. Ding H, Zhang Y, Zhao L, et al. What intervention regimen is most effective prevention for Portal venous system thrombosis after splenectomy in cirrhotics patients with Portal hypertension? Systematic review and network meta-analysis. *Pharmacological Research*. 2020; 157: 104825. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104825>.

Надійшла до редакції 23.02.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування chub.mil.doc@gmail.com

N. I. Khramenko¹ <https://orcid.org/0009-0000-2777-037X>
L. M. Velychko¹ <https://orcid.org/0009-0008-8485-36968>
N. V. Konovalova^{1,2} <https://orcid.org/0009-0001-8164-4654>
O. V. Bohdanova¹ <https://orcid.org/0009-0003-1307-9328>

THE LEVEL OF MOLECULAR MARKERS ACTIVITY ON PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH OPTIC NEURITIS

¹SI “The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odesa, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 617.731-002-07:57.083

N. I. Khramenko¹, L. M. Velychko¹, N. V. Konovalova^{1,2}, O. V. Bohdanova¹

The level of molecular markers activity on peripheral blood lymphocytes in patients with optic neuritis

¹SI “The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odesa, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Optic neuritis (ON) is one of the frequent causes of acute damage to the optic nerve.

The research aims to determine the activation of molecular markers ICAM-1 (CD54), CD5, CD25, CD95 levels on the peripheral blood lymphocytes in patients with ON and its complications.

Materials and methods. Examinations were carried out: 1 group – 16 patients (22 eyes) with idiopathic ON (papillitis). The duration of the disease from the first symptoms to diagnosis with this examination was no more than 30 days. Group 2 – 8 patients (14 eyes) with partial atrophy of the optic nerve (PAON) as a result of ON. The duration of the disease from the first symptoms to the diagnosis ranged from 180 to 1825 days. Indicators of the molecular activation markers on CD3+ lymphocytes were determined using monoclonal antibodies by immunofluorescence method.

Results: In ON and PAON groups, the number of CD3+ lymphocytes with the expression of the pro-inflammatory marker ICAM-1 (CD54) 3.4–6.3 times exceeds the norm; the expression of the marker CD25 early activation 1.9–4.6 times exceeds the norm; with the expression of the autoimmune action marker CD5 2.2–4.9 times exceeds the norm; the expression of the apoptosis marker CD95 2.4–5.1 times exceeds the norm. The expression of ICAM-1 (CD54), CD5, CD25 and CD95 markers correlates directly with the cell immunity indicators CD4+, CD8+, CD16+ and also with the level of B-lymphocytes (CD19+) as an indicator of humoral immunity.

Conclusions: the level of expression of activation markers on peripheral blood lymphocytes in patients with ON and PAON was determined: the level of molecular markers of lymphocyte activation CD54, CD5, CD25, CD95 significantly exceeds the norm – 1.9–6.3 times. The expression of these markers correlates directly with the cell and humoral immunity. This determines the active participation of the markers in the immune response in ON and in its pathogenesis.

Key words: optic neuritis, partial atrophy of the optic nerve, cellular and humoral immunity, markers of lymphocyte activation.

УДК 617.731-002-07:57.083

Н. І. Храменко¹, Л. М. Величко¹, Н. В. Коновалова^{1,2}, О. В. Богданова¹

РІВЕНЬ МОЛЕКУЛЯРНИХ МАРКЕРІВ АКТИВАЦІЇ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВИ У ХВОРИХ НА НЕВРИТ ЗОРОВОГО НЕРВА

¹ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В.П. Філатова Національної академії медичних наук України» Одеса, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Метою роботи було визначити рівень молекулярних маркерів активації лімфоцитів CD54, CD5, CD25, CD95 на лімфоцитах CD3+ периферичної крові за допомогою моноклональних антитіл гістоімунохімічним методом у двох груп хворих: з невритом зорового нерва (НЗН) та з частковою атрофією зорового нерва (ЧАЗН). Визначено, що у хворих на НЗН та ЧАЗН кількість CD3+лімфоцитів з експресією прозапального маркера ICAM-1 (CD54) перевищує норму в 3,4-6,3 рази; з експресією маркера ранньої активації CD25 перевищує норму в 1,9-4,6 рази; з експресією маркера аутоімунної дії CD5 перевищує норму в 2,2-4,9 рази; з експресією маркера апоптозу CD95 перевищує норму в 2,4-5,1 рази. У хворих на НЗН та при виході в ЧАЗН експресія маркерів CD54, CD5, CD25 та CD95 на лимфоцитах периферичної крові корелює з показниками Т-клітинного імунітету (CD4+, CD8+, CD16+), а також з рівнем В-лімфоцитів (CD19+). Це показує активну участь досліджених маркерів в імунній відповіді при НЗН та в його патогенезі.

Ключові слова: неврит зорового нерва, часткова атрофія зорового нерва, клітинний та гуморальний імунітет, маркери активації лімфоцитів.



Optic neuritis (ON), or inflammation of the optic nerve, is one of the common causes of acute optic nerve damage in both children and adults. Epidemiological data on ON vary, with incidence rates differing by more than five times, associated with the geographic distribution of immune-mediated diseases [1].

The causes of ON are diverse: autoimmune processes, infections, granulomatous disease, paraneoplastic syndromes, and demyelination. ON may also occur independently of these causes. Isolated ON, which is not associated with any specific neurological or systemic disease, is referred to as idiopathic ON. According to recent literature, most cases of ON are idiopathic [2, 3]. In recent decades [4], data have been provided on ON of unknown etiology in various countries, with incidence rates ranging from 0.7 to 33 cases per 100,000 population annually. ON can manifest clinically as papillitis, neuroretinitis, or retrobulbar neuritis. Over the last 15 years, two new biomarkers have been identified that help to further characterize atypical ON. In 2004, antibodies against aquaporin-4 (AQP-4), which are pathogenic and highly specific for neuromyelitis optica spectrum disorder, were discovered. In 2007, antibodies targeting myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) epitopes were reported. These are now recognized as biomarkers for MOG-IgG-associated disease (MOGAD). According to population studies, these two forms of neuritis account for about 9% of all ON cases [5, 6]. The nomenclature defining the various subtypes of ON continues to be refined, and a consensus on expert assessment is still lacking. Advances in immunology, such as serological diagnostics with the identification of antibody biomarkers for demyelinating diseases, have expanded our understanding of some ON subtypes. However, specific serological and radiological biomarkers have not yet been established for all ON subtypes [7]. Autoimmune serology and cerebrospinal fluid analysis can provide valuable information that can either focus the differential diagnosis or clarify the primary etiology. For diagnostic purposes, antinuclear autoantibodies (ANA) are used, though they are nonspecific and do not establish the cause of optic neuritis. Testing for cytoplasmic anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (c-ANCA) should be included in ON cases considered for granulomatosis with polyangiitis (formerly known as Wegener's granulomatosis) [8].

More than two decades ago, studies were conducted on the characteristics of T-lymphocyte subpopulations in ON. The role of CD4+ and CD8+ T-cells and the expression of amyloid precursor protein in damaged axons during demyelination, which had a direct mutual correlation, were determined [9]. Normalization of CD4+ and CD8+ T-cell levels is an important indicator of the success of many diseases [10,11].

It was shown that CD19+ B-cells play a significant role in the pathogenesis of the onset of acute demyelinating ON [12]. In our previous studies, we demonstrated the level of molecular markers of CD54, CD5, CD25, and CD95 lymphocyte activation on CD3+ lymphocytes in peripheral blood of patients with recurrent uveitis, detailing their expression patterns in relapse and remission phases of uveitis, and in cases complicated by macular edema [13]. According to the current literature, such studies have not been conducted in idiopathic ON. According to the literature, CD54, or intercellular adhesion molecule-1

(ICAM-1), is expressed on the surface of many cell populations and is activated by inflammatory stimuli, playing a crucial role in the immune system, including leukocyte adhesion to endothelium and transendothelial migration. It is an inflammation marker, with increased expression and release observed in a wide range of diseases [14]. CD5 is a signaling co-receptor expressed on the surface of all T-cells and on a significant portion of B-cells; it promotes the differentiation of T-cells into T-helper cells, enhances the activity of natural killer cells, cytotoxic T-cells, B-lymphocytes, and immunoglobulin secretion. It is recommended as a target for immune intervention in various pathologies, such as cancer, autoimmune diseases, or infections [15]. CD25 is a subunit of the interleukin-2 receptor (IL-2R α); it is expressed on mature and activated T-lymphocytes, activated B-lymphocytes, natural killer cells, monocytes, and macrophages. It is an "early" marker of lymphocyte activation, reflecting their ability to proliferate and differentiate. Its levels change during inflammatory processes of various etiologies. CD25 competes for IL-2 binding, thereby reducing immune responses mediated by free IL-2 [16]. CD95, also known as the Fas/APO-1 antigen, belongs to the tumor necrosis factor (TNF) receptor superfamily and is involved in inducing apoptosis. CD95 is an important marker of peripheral nervous system pathology [17]. At present, researchers [18] believe that the pathophysiology and natural course of idiopathic ON remain insufficiently studied. Analyzing the expression patterns of immune cell subpopulations and their genes is essential for understanding their role and impact in the early stages of the pathological process in ON [13, 18].

The research **aims** to determine the level of molecular activation markers CD54, CD5, CD25, and CD95 on CD3+ peripheral blood lymphocytes in patients with ON and its complications.

Materials and methods. The study was conducted in the immunology laboratory, the functional ophthalmology research center, and the ocular inflammatory pathology department of the Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Patients were divided into two groups:

Group 1: 16 patients (22 eyes) with idiopathic ON, clinically presenting as papillitis, with disease duration from initial symptoms to diagnosis at a median (Q25-Q75) of 12 (7–30) days.

Group 2: 8 patients (14 eyes) with partial optic nerve atrophy (PAON) as a result of ON, with disease duration from initial symptoms to diagnosis at a median (Q25-Q75) of 1080 (180–1825) days.

The characteristic features of optic nerve papillitis included hyperemia, prominence of the optic nerve head, poorly defined disc margins, swelling around the disc extending into the surrounding retina, narrowed, tortuous arteries, tense, engorged veins that "sink" into the surrounding retina. As inflammation decreased, swelling gradually subsided, although moderate swelling could persist for up to three months, often on the nasal side. The optic disc gradually changed color, becoming pale, with arteries remaining tortuous and narrowed and veins tense. The mean age of patients in these groups was 37.8 ± 11.3 years. The control group consisted of 27 healthy volunteers of

similar age. The study implemented measures to ensure patient safety and rights, human dignity, and ethical standards according to the principles of the Declaration of Helsinki, the European Convention on Human Rights, and relevant Ukrainian laws. A written informed consent was obtained from each patient after thoroughly explaining the study's nature. All necessary steps were taken to maintain data anonymity following patient consent for using data from medical records. The laboratory research protocol was approved by the Ethics Committee of the Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy (protocol No. 2, 2020). This work is a part of the research topic No. 0122U001492 (2022-2023) "Study of the efficacy of immunocorrection in the treatment of ischemic optic neuropathy".

All patients underwent visual acuity testing, refractometry, intraocular pressure measurement, ophthalmoscopy with pupil dilation, axial length measurement, biomicroscopy, perimetry, and assessment of optic nerve electrical sensitivity and lability using phosphene tests. Humphrey perimetry (standard 30-2SITA; Carl Zeiss Meditec) was also conducted. Macular and peripapillary retina areas were evaluated using OCT (Spectralis HRA+OCT, Heidelberg Engineering). In cases where diagnosis clarification was needed, fluorescein angiography (FA) was performed. Patients also received neurologist consultations, and MRI or CT brain imaging was conducted.

Laboratory studies were conducted before treatment. The study measured indicators of T-cell immunity (CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ subpopulations) and humoral immunity (CD19+ B-cells).

Markers of lymphocyte activation on CD3+ lymphocytes were identified using monoclonal antibodies (produced by the Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology, and Radiobiology) through indirect immunofluorescence with fluorescein isothiocyanate (FITC) according to the established method [19].

The main stages of this method are as follows: preparation of a lymphocyte suspension by centrifugation (ELMI CM-6MT centrifuge, Latvia) on a Ficoll gradient (density 1.076 g/cm³, produced by Simesta, Ukraine); double cell purification by centrifugation; preparation of smears and fixation in paraformaldehyde vapor; sequential application of specific monoclonal antibodies (MCA), rabbit serum, and FITC to the smear. Microscopy was performed at an objective magnification of x80 and an eyepiece magnification of x15 (EuromexiScope microscope, Holland). Fluorescent lymphocytes were counted on the smear per 100 free cells. The molecular markers used in the study were CD54, CD5, CD25, and CD95.

Statistical Analysis: Data accumulation, correction, visualization, and systematization of the obtained results, along with statistical analysis, were conducted using STATISTICA 8.0 software (StatSoft.Inc). Nominal data were described with absolute values and percentages. Quantitative indicators were assessed according to normal distribution with the Shapiro–Wilk test. Normally distributed data were grouped into variation series, and mean (M) and standard deviation (SD) were calculated. Comparisons of mean values of normally distributed data used the Student's t-test, while non-normally distributed quantitative indicators were described with the median and

interquartile ranges (Q25–Q75) and compared using the Mann-Whitney U-test. Spearman's coefficient was used to examine the strength of correlations. Statistical significance was considered when $p \leq 0.05$.

Results. The average leukocyte count in peripheral blood in Group 1 with acute ON was $8.5 \times 10^6/L$, with a 95% confidence interval (CI) of $(7.3–9.7) \times 10^6/L$, which was 41.6% higher than in Group 2, where the count was $6.12 \times 10^6/L$ with a 95% CI of $(3.4–8.8) \times 10^6/L$ ($p=0.039$). It was also 57% higher than in the control group, which had an average of $5.4 \times 10^6/L$ with a 95% CI of $(5.1–5.7) \times 10^6/L$ ($p = 0.000$).

The absolute lymphocyte count in peripheral blood, presented as median (Q25–Q75), was as follows: in Group 1 – 2.43 (1.98–2.82) cells/ μL ; in Group 2 – 1.8 (1.59–2.91) cells/ μL ; and in the control group – 1.59 (1.25–1.89) cells/ μL . Comparisons showed that the absolute lymphocyte count in Group 1 was higher than in the control group ($p = 0.0003$), while there were no significant differences between Groups 1 and 2.

The absolute number of CD3+ cells (cells/ μL) in peripheral blood, presented as median (Q25–Q75), was: Group 1 – 1462 (1230–2154) cells/ μL ; Group 2 – 1098 (954–1517) cells/ μL ; and the control – 1020 (851–1124) cells/ μL . Comparison indicated that the absolute count of CD3+ cells was higher in Group 1 than in the control ($p = 0.00014$), with no significant difference between Groups 1 and 2. Notably, the CD3+ count in Group 2 did not differ significantly from that in the control.

The relative CD3+ cell count (%) in peripheral blood was: Group 1 – $(59.5 \pm 7.0)\%$; Group 2 – $(60 \pm 1.7)\%$; control – $(62.7 \pm 5.8)\%$. No significant differences were found between the groups.

The absolute count of ICAM-1 (CD54) marker-positive lymphocytes (cells/ μL) in peripheral blood was significantly higher in patients with ON and PAON than in the control group – 6.7 times ($p = 0.00002$) and 5.9 times ($p = 0.0004$), respectively. The relative count of ICAM-1 (CD54) positive lymphocytes (%) was also 3.4 times higher in these groups than in the control group ($p = 0.0000$) (Table 1).

The absolute count of CD25 marker-positive lymphocytes (cells/ μL) in peripheral blood of patients with ON and PAON was 4.0 times higher ($p = 0.00003$) than in the control group. The relative count of lymphocytes with this marker was also 1.9 times higher in these groups than in the control group ($p = 0.0000$) (Table 1).

The absolute count of CD5 marker-positive lymphocytes (cells/ μL) in peripheral blood was significantly higher in patients with ON and PAON – 5.2 times ($p = 0.00003$) and 4.6 times ($p = 0.002$), respectively, compared to the control group (Table 2).

The relative number of CD5-positive lymphocytes (%) was 2.2 times higher in these groups than in the control group ($p = 0.0000$) (Table 2).

The absolute number of CD95-positive lymphocytes (cells/ μL) in peripheral blood in ON and PAON patients was significantly greater – 5.3 times ($p = 0.00002$) and 4.9 times ($p = 0.0004$), respectively, compared to the control group.

The relative number of CD95-positive lymphocytes (%) was 2.4 times higher in these groups compared to the control group ($p = 0.0000$) (Table 2).

Table 1

Absolute (cells/ μ L) and relative (%) expression levels of ICAM-1 (CD54) and CD25 markers on peripheral blood lymphocytes in patients with ON

Indicator	ON	Transition of ON to PAON	Control Group
	1	2	3
	N=16	N=8	N=27
CD54, (cells/ μ L) Median (Q ₂₅ -Q ₇₅)	761 (494–1227)	669 (593–1432)	113 (87–168)
p*	p ₁₋₃ = 0.00002; p ₂₋₃ = 0.0004		
CD54(%), M \pm SD	29.2 \pm 1.7	28.2 \pm 3.8	8.5 \pm 2.0
p ^T	p ₁₋₃ = 0.0000; p ₂₋₃ = 0.0000		
CD25, (cells/ μ L) Median (Q ₂₅ -Q ₇₅)	535 (366–990)	595 (512–1054)	136 (105–211)
p*	p ₁₋₃ = 0.00003; p ₂₋₃ = 0.001		
CD25 %, M \pm SD	19.6 \pm 5.0	21.0 \pm 1.6	10.7 \pm 2.2
p ^T	p ₁₋₃ = 0.0000; p ₂₋₃ = 0.0000		

Note: M – arithmetic mean, SD – standard deviation; N – number of patients; Median (Q25-Q75) – median, lower and upper quartiles (25–75%);

* – Mann–Whitney U-test; ^T – Student’s t-test, PAON – partial atrophy of optic nerve, ON – optic neuritis.

Table 2

Absolute (cells/ μ L) and relative (%) expression levels of CD5 and CD95 markers on peripheral blood lymphocytes in ON patients

Indicator	ON	Transition of ON to PAON	Control Group
	1	2	3
	N=16	N=8	N=27
CD5, (cells/ μ L) Median (Q ₂₅ -Q ₇₅)	733 (583–1069)	641 (508–1271)	140 (114–176)
p*	p ₁₋₃ = 0.00003; p ₂₋₃ = 0.002		
CD5 (%), M \pm SD	23.8 \pm 4.5	23.5 \pm 5.5	10.3 \pm 2.0
p ^T	p ₁₋₃ = 0.00003; p ₂₋₃ = 0.0000		
CD95 (cells/ μ L) Median (Q ₂₅ -Q ₇₅)	633 (619–696)	582 (466–655)	120 (88–227)
p*	p ₁₋₃ = 0.00002; p ₂₋₃ = 0.0004		
CD95%, M \pm SD	22.8 \pm 4.3	22.8 \pm 2.3	9.6 \pm 2.8
p ^T	p ₁₋₃ = 0.0000; p ₂₋₃ = 0.0000		

Note: M – arithmetic mean, SD – standard deviation; N – number of patients; Median (Q25-Q75) – median, lower and upper quartiles (25–75%);

* – Mann–Whitney U-test; ^T – Student’s t-test, PAON – partial atrophy of optic nerve, ON – optic neuritis.

Significant differences between ON and PAON groups were not statistically observed in the analysis of expression levels of all four markers.

Analyzing the correlation using Spearman rank criterion (r), the number of CD4+ lymphocytes showed significant correlation with all lymphocyte activation markers, with the strongest correlation (r = 0.95) observed with CD54 and CD5 (Table 3).

Thus, the absolute count of CD4+ T-helper cells (cells/ μ L) in peripheral blood in ON patients correlates with the expression levels (cells/ μ L) of markers CD54, CD5, CD25, and CD95 on lymphocytes.

The CD8+ indicator (cells/ μ L), representing the absolute count of T-suppressor/cytotoxic cells in peripheral blood, showed correlation with the expression levels (cells/ μ L) of markers CD54, CD25, and CD95 on lymphocytes, though weaker (p \leq 0.05) than with CD4+ (r = 0.58–0.7) (Table 3).

The CD19+ (cells/ μ L), representing the absolute count of B-cells, correlated with the expression levels (cells/ μ L)

of markers CD54, CD25, and CD95 on lymphocytes, with the strongest correlation observed with CD54 (r=0.84) (Table 3).

The absolute count of natural killer cells (CD16+) (cells/ μ L) had correlations with the expression levels (cells/ μ L) of markers CD54, CD5, CD25, and CD95 on lymphocytes, with the strongest correlation observed with CD54 (Table 3). The immunoregulatory index (CD4+/CD8+) correlated with the expression levels (cells/ μ L) of markers CD54, CD5, and CD95 on lymphocytes (Table 3).

Discussion. In our study, the number of lymphocytes expressing the pro-inflammatory marker ICAM-1 (CD54) in patients with ON and PAON exceeded the control group level by 3.4–6.3 times. It is known that the concentration of soluble ICAM-1 in cerebrospinal fluid (CSF) is elevated in patients with demyelinating diseases and meningoencephalitis [20]. Furthermore, a significant increase in ICAM-1 in serum, compared to normal levels, is observed in patients with optic neuromyelitis [21]. Therefore, the observed increase in the

Significant Correlation Coefficients (r) for Expression Levels of Lymphocyte Activation Markers and Immunity Indicators (absolute lymphocyte count cells/ μ L)

Indicator	CD54 (cells/ μ L)	CD5 (cells/ μ L)	CD25 (cells/ μ L)	CD95 (cells/ μ L)
CD4+(cells/ μ L)	0.95	0.95	0.7	0.87
CD8+(cells/ μ L)	0.7	–	0.58	0.58
CD4+/ CD8+	0.7	0.8	–	0.73
CD16+(cells/ μ L)	0.88	0.87	0.66	0.77
CD19+(cells/ μ L)	0.84	–	0.68	0.68

number of lymphocytes expressing the pro-inflammatory marker ICAM-1 in this study is a specific marker for ON and PAON.

According to our data, the number of lymphocytes expressing the autoimmune marker CD5 in ON and PAON patients 2.2–4.9 times exceeded the control group. However, the literature indicates that CD5 expression in patients with optic neuritis lacks diagnostic significance [22].

We found that the number of lymphocytes expressing the early activation marker CD25 on CD3+ lymphocytes in patients with ON and its transition to PAON exceeded the normal level by 1.9–4.6 times, with no significant differences between ON groups. According to the literature, induction of CD25 expression on CD4+ lymphocytes prevents autoimmune-mediated demyelination in experimental autoimmune neuritis [23]. Therefore, the increase in CD25-expressing lymphocytes in ON and PAON patients may indicate activation of immune response-suppressing mechanisms.

In idiopathic ON patients and in cases progressing to PAON, the number of CD95-expressing CD3+ lymphocytes exceeded the normal level by 2.4–5.1 times, possibly reflecting enhanced processes of nervous system damage, including optic nerve damage. Although no significant differences were observed between ON and PAON patient groups, there was a tendency towards a slight decrease in CD54, CD5, and CD95 expression when comparing ON and PAON patients, which could indicate a reduction in inflammation intensity as ON transforms in to PAON; this

is further suggested by an increase in CD25 expression. The expression levels (cells/ μ L) of CD54 and CD95 markers on peripheral blood lymphocytes correlated strongly with cellular immunity indicators (particularly CD4+), as well as with B-lymphocyte levels, a measure of humoral immunity. This demonstrates the active involvement of these markers in immune response and ON pathogenesis. The weakest correlation with cellular and humoral immunity indicators was observed for CD25 expression, a marker for immune response suppression mechanisms.

Conclusions

1. In ON patients and those with its sequelae (progressing to PAON), the number of CD3+ lymphocytes expressing the pro-inflammatory marker ICAM-1 (CD54) exceeds the normal level 3.4–6.3 times; the early activation marker CD25 exceeds the normal level 1.9–4.6 times; the autoimmune marker CD5 exceeds the normal level 2.2–4.9 times; and the apoptosis marker CD95 exceeds the normal level 2.4–5.1 times. No statistically significant differences were found between ON and PAON groups, suggesting the persistence of a low-grade inflammatory process in the clinical picture of optic nerve dystrophic changes.

2. In ON patients, CD54 and CD5 expression on peripheral blood lymphocytes strongly correlates with T-cell immunity indicators (CD4+, CD8+, CD16+) as well as with B-lymphocyte levels (CD19+), a measure of humoral immunity. This indicates active involvement of these markers in the immune response and ON pathogenesis.

BIBLIOGRAPHY

- Braithwaite T, Subramanian A, Petzold A, et al. Trends in Optic Neuritis Incidence and Prevalence in the UK and Association With Systemic and Neurologic Disease. *JAMA Neurol.* 2020;77(12):1514-1523. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3502.
- Gospe SM, Chen JJ, Bhatti MT. Neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disorder-optic neuritis: a comprehensive review of diagnosis and treatment. *Eye (Lond).* 2021; 35 (3):753-68. doi: 10.1038/s41433-020-01334-8.
- Saitakis G, Chwalisz BK. Treatment and Relapse Prevention of Typical and Atypical Optic Neuritis. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(17):9769. doi: 10.3390/ijms23179769
- Hickman SJ, Petzold A. Update on Optic Neuritis: An International View. *Neuroophthalmology.* 2021;46(1):1-18. doi: 10.1080/01658107.2021.1964541.
- Chen JJ, Pittock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, Bhatti MT. Optic neuritis in the era of biomarkers. *Surv Ophthalmol.* 2020;65(1):12-7. doi: 10.1016/j.survophthal.2019.08.001.
- Hassan MB, Stern C, Flanagan EP, et al. Population-Based Incidence of Optic Neuritis in the Era of Aquaporin-4 and Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies. *Am J Ophthalmol.* 2020;220:110-4. doi: 10.1016/j.ajo.2020.07.014.
- Chwalisz BK. Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80(5):453-4. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2022-E005.
- Bennett JL. Optic Neuritis. *Continuum (Minneapolis).* 2019;25(5):1236-1264. doi: 10.1212/CON.0000000000000768.
- Bitsch A, Schuchardt J, Bunkowski S, Kuhlmann T, Brück W. Acute axonal injury in multiple sclerosis. Correlation with demyelination and inflammation. *Brain.* 2000; 123 (Pt 6):1174-83. doi: 10.1093/brain/123.6.1174.
- Matsegora Nina, Kaprosh Antonina, Antonenko Petro. The impact of IgG administration on the cellular immunity status in the patients with multidrug resistant tuberculosis/ HIV with CD4 + lymphocyte cells below 50 cells/ μ L. *International Journal of Mycobacteriology.* 2021; 10(2):122-128. DOI10.4103/ijmy.ijmy_21_21

11. Matsegora Nina, Kaprosh Antonina, Antonenko Petro. Biochemical value dynamics in patients with multidrug-resistant tuberculosis/HIV with CD4+ lymphocyte cells below 50 cells/ μ CL and its variability in the application of adjuvant immunoglobulin therapy. *International Journal of Mycobacteriology*. 2020; 8(4):374-380. DOI10.4103/ijmy.ijmy_122_19
12. Feldman A, Gurevich M, Huna-Baron R, Achiron A. The role of B cells in the early onset of the first demyelinating event of acute optic neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015; 56(2):1349-56. doi: 10.1167/iovs.14-15408.
13. Khramenko NI, Konovalova NV, Usov VY, Velychko LM, Bogdanova OV. Immunity status and expression of molecular markers (ICAM-1, CD5, CD25, CD95) on lymphocytes of patients with recurrent anterior uveitis complicated by macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2023;261(5):1423-1431. doi: 10.1007/s00417-022-05938-6.
14. Haydinger CD, Ashander LM, Tan ACR, Smith JR. Intercellular Adhesion Molecule 1: More than a Leukocyte Adhesion Molecule. *Biology(Basel)*. 2023;12(5):743. doi: 10.3390/biology12050743.
15. Burgueño-Bucio E, Mier-Aguilar CA, Soldevila G. The multiple faces of CD5. *J Leukoc Biol*. 2019;105(5):891-904. doi: 10.1002/JLB. MR0618-226R.
16. Luo H, Zhu Y, Guo B, Ruan Z, Liu Z, Fan Z, Zhao S. Causal relationships between CD25 on immune cells and hip osteoarthritis. *Front Immunol*. 2023;14:1247710. doi: 10.3389/fimmu.2023.1247710
17. Seyrek K, Ivanisenko NV, Wohlfromm F, Espe J, Lavrik IN. Impact of human CD95 mutations on cell death and autoimmunity: a model. *Trends Immunol*. 2022;43(1):22-40. doi: 10.1016/j.it.2021.11.006.
18. Jonzson S, Suleiman L, Yousef A, et al. Clinical Features and Outcomes of Pediatric Monophasic and Recurrent Idiopathic Optic Neuritis. *J ChildNeurol*. 2020;35(1):77-83. doi: 10.1177/0883073819877334.
19. Hluzman DF, Sklyarenko LM, Nahorna VA, Kryachok IA. *Diahnostychnaimunotsytokhimiya* pukhlyn. Kyiv: Morion, 2003. S. 6-15.
20. Lewczuk P, Reiber H, Tumani H. Intercellular adhesion molecule-1 in cerebrospinal fluid – the evaluation of blood-derived and brain-derived fractions in neurological diseases. *J Neuroimmunol*. 1998;87(1-2):156-61. doi: 10.1016/s0165-5728(98)00084-8
21. Chang BL, Ro LS, Chen CM, et al. Serum levels of cell adhesion molecules in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(10):1854-1861. doi: 10.1002/acn3.51167.
22. Lundqvist S, Modvig S, Fischer EA, Frederiksen JL, Degen M. Frequency and immunophenotype of IL10-producing regulatory B cells in optic neuritis. *Immunology*. 2019;156(3):259-269. doi: 10.1111/imm.13024.
23. Tran GT, Hodgkinson SJ, Carter NM, et al. IL-5 promotes induction of antigen-specific CD4+CD25+ T regulatory cells that suppress autoimmunity. *Blood*. 2012;119(19):4441-50. doi: 10.1182/blood-2011-12-396101.

Надійшла до редакції 29.05.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування khramenkoni@gmail.com

D. O. Tymchyshyn^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-8407-8849>

O. O. Budniuk¹ <https://orcid.org/0000-0002-0477-5036>

EFFECTIVENESS OF ANALGESIA FOR THE WOUNDED WITH COMBAT TRAUMA OF THE EXTREMITIES AT THE EARLY HOSPITAL LEVELS OF PROVIDING MEDICAL CARE

¹ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

² Military Medical Clinical Center of the Southern Region, Odesa, Ukraine

UDC 616-001.45:616.71-001.515:616-071.4

D. O. Tymchyshyn^{1,2}, O. O. Budniuk¹

EFFECTIVENESS OF ANALGESIA FOR THE WOUNDED WITH COMBAT TRAUMA OF THE EXTREMITIES AT THE EARLY HOSPITAL LEVELS OF PROVIDING MEDICAL CARE

¹ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

² Military Medical Clinical Center of the Southern Region, Odesa, Ukraine

At the moment, issues regarding the organization of high-quality analgesia during medical evacuation between hospital levels of medical care remain unresolved.

The purpose of the study is to analyze the results of analgesia of the wounded with combat surgical trauma to the extremities during treatment at the early levels of providing medical care.

Materials and methods. The results of analgesia of 100 patients with combat surgical trauma of the extremities were analyzed. Indicators of the intensity level of pain syndrome were registered at the time of admission to the frontline hospitals (VAS1), at the time of the beginning of interhospital transportation (VAS2), at the end of interhospital transportation (VAS3).

Results. The indicators of VAS1 were 7 points (5; 8), VAS2 – 4 points (3; 5), VAS3 – 6 points (4; 7). Analyzing the dynamics of pain intensity level indicators, a decrease in pain level was found with a statistically significant difference between VAS1 and VAS2 ($p < 0.05$), as well as an increase in pain level with a statistically significant difference between VAS2 and VAS3 ($p < 0.05$).

Conclusions. Regardless of the localization of the gunshot wound of the extremity and the type of perioperative analgesia, negative dynamics of indicators of the intensity level of pain syndrome during interhospital transportation were observed. We consider the issue of optimizing analgesia during interhospital transportation of wounded with combat surgical trauma of the extremities extremely relevant.

Keywords: combat surgical trauma, gunshot wounds to the extremities, pain.

УДК 616-001.45:616.71-001.515:616-071.4

Д. О. Тимчишин², О. О. Буднюк¹

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗНЕБОЛЕННЯ ПОРАНЕНИХ З БОЙОВОЮ ТРАВМОЮ КІНЦІВОК НА РАННІХ ГОСПІТАЛЬНИХ РІВНЯХ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

² Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

Мета дослідження – аналіз ефективності знеболення поранених з бойовою хірургічною травмою кінцівок під час лікування на ранніх госпітальних рівнях надання медичної допомоги. Проаналізовано ефективність знеболення 100 поранених на момент надходження до прифронтового медичного закладу (ВАШ1), на початку міжгоспітального транспортування (ВАШ2) та на момент закінчення міжгоспітального транспортування (ВАШ3). Показники ВАШ1 – 7 балів (5; 8), ВАШ2 – 4 бали (3; 5), ВАШ3 – 6 балів (4; 7). Виявлено зниження рівня болю в динаміці між значеннями ВАШ1 та ВАШ2 ($p < 0,05$), а також підвищення рівня болю між значеннями ВАШ2 та ВАШ3 ($p < 0,05$). Незалежно від локалізації вогнепального поранення кінцівки та виду періопераційного знеболення, спостерігалась негативна динаміка показників рівня болю під час міжгоспітального транспортування. Актуальним питанням є оптимізація знеболення поранених під час міжгоспітального транспортування.

Ключові слова: бойова хірургічна травма, вогнепальні поранення кінцівок, біль.



Introduction. Today in Ukraine, combat surgical trauma is a significant issue among both military personnel and civilians [1]. According to many studies, during the military conflicts of the early 21st century, gunshot wounds to the extremities accounted for more than 55% of the wounded in the structure of combat surgical trauma [2]. Thus, the issue of treating gunshot wounds to the extremities occupies a central place in military surgery [3].

Pain management and effectiveness control of analgesia during wartime are integral parts of the treatment and care provided to the wounded [4]. Reducing pain is one of the key tasks to improve the quality of life of those who survive gunshot wounds [5]. However, as noted in the study by scientists from United Kingdom (2011), throughout the armed conflicts of the 20th century, the primary goal of military medicine was to ensure effective triage of the wounded, and pain management was not given significant attention [6]. Although early treatment of pain has been well established to improve post-injury outcomes, inadequate analgesia leads to increased rates of post-traumatic stress disorder [7].

Providing medical assistance to those wounded with combat surgical trauma in front-line medical facilities requires action in combat conditions and readiness for the potential mass influx of injured individuals, as it is known that sanitary losses are distributed unevenly both territorially and temporally [8]. In this regard, the most questions about organizing anesthesiological care arise at the second level of medical care provision and during subsequent medical evacuation between hospital levels of medical care. Anesthesiologists face strict time constraints, requiring optimization of emergency measures algorithms in accordance with the actual capabilities of the anesthesiology management [9].

The choice of anesthesia method during primary surgical debridement of gunshot wounds and options for postoperative analgesia, directly depend on the strategy for providing surgical care, as the timing, scope, and sequence of surgical interventions can be particularly challenging in cases of mass casualties [10]. Effective analgesia during medical evacuation is considered one of the critical tasks for improving the condition of patients with combat surgical trauma [11]. However, the specifics of pain management for those wounded with combat surgical trauma during transportation from the second level of medical care to subsequent hospital levels are sparsely covered in scientific literature. In a study of Kuchyn YuL et al. (2022), the results of pain management in 280 the wounded with combat surgical trauma to the extremities were analyzed, which showed that during admission to the second level of medical care, pain intensity ranged from 8 to 9 points on the VAS (Visual Analog Scale), while upon arrival at a military mobile hospital, pain intensity ranged from 6 to 7 points on the VAS. Thus, there was an observed lack of pain control and low effectiveness in pain treatment strategies during medical evacuation [12].

The Aim of the Study. Analysis of the effectiveness of analgesia for the wounded with combat surgical trauma of the extremities, during treatment in the conditions of front-line hospitals and during interhospital medical evacuation.

Materials and methods. The study was conducted in compliance with the principles and guidelines of the

Helsinki Declaration on research involving human subjects. The research protocol was approved by the Bioethics Committee of Odesa National Medical University (Protocol No. 18; December 6, 2023). The study was performed as part of the research work by the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine “Improvement of methods of anesthetic management and intensive therapy during surgical interventions and critical conditions” (No. 0124U002183).

It is a retrospective study. The results of analgesia for 100 patients with isolated combat surgical trauma to one extremity were analyzed during treatment in frontline hospitals of the secondary care and during medical evacuation to medical facilities of subsequent levels of hospital care. In the period from July 2023 to January 2024, in different medical institutions (Izyum, Kharkiv, Mykolaiv, Odesa), examinations were conducted and accompanying medical documentation was analysed for the wounded with combat surgical trauma of the extremities, admitted from frontline hospitals.

According to the location of the gunshot wound to the extremity, two patient groups were formed. Group 1 included 50 patients with isolated combat surgical trauma to the upper extremity (n = 50), who received various perioperative pain relief schemes during the stages of medical evacuation. Group 2 included 50 patients with isolated combat surgical trauma to the lower extremity (n = 50), who also received various perioperative pain relief schemes during the stages of medical evacuation. Inclusion criteria for the study groups were: the patient’s consent to participate in the investigation and a gunshot wound localized to only one extremity (upper extremity – no higher than the upper third of the arm, lower extremity – no higher than the knee joint). Gunshot wounds to the shoulder were observed in 18 patients, to the forearm – in 26 patients, to the hand – in 6 patients, to the lower leg – in 31 patients, and to the foot – in 19 patients.

Taking into account that the “Primary Medical Record” (Form No. 100) lacks a section for pain level assessment, there was no documented information on pain levels at previous stages of medical care. Thus, pain intensity assessment was conducted through a patient survey. After explaining the purpose of the survey, patients were asked to retrospectively self-assess their pain intensity level at previous stages of medical care and during medical evacuation. A ten-point Visual Analog Scale (VAS) was used for self-assessment of pain intensity.

Pain intensity levels were recorded at three stages: Stage 1 – upon admission to the frontline medical institution (VAS1); Stage 2 – at the beginning of interhospital transportation (VAS2); Stage 3 – at the end of interhospital transportation (VAS3).

Pursuant to the accompanying medical documentation, the following parameters were recorded: patient’s age, location of the gunshot wound on the extremity, list of analgesic medications used at pre-hospital care stages, type of surgical intervention, type of perioperative pain management, and hemoglobin level (HGB) during the stay at the frontline medical facility.

Patient characteristics by anthropometric indicators and hemoglobin levels is presented in Table 1.

Table 1

Characteristics of patients according to anthropometric parameters and hemoglobin level

Parameter	Group 1 (n=50)	Group 2 (n=50)	p
Age (years) M ± σ	35.3 ± 9.5	37.4 ± 8.7	0.26*
Height (m) M ± σ	1.78 ± 0.07	1.77 ± 0.07	0.46*
Weight (kg) Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	71.5 (69; 82)	74.5 (68; 83)	0.83**
BMI (kg/m ²) Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	23.0 (22.0; 22.7)	23.3 (22.5; 26.1)	0.19**
HGB (g/L) Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	138 (132; 145)	130 (116; 142)	0.08**

Note: * – the Student’s t-test was used to determine the significance level of differences between groups; ** – the Mann-Whitney U-test was used to determine the significance level of differences between groups; BMI – Body Mass Index.

Patients in the study groups did not statistically differ by age (p = 0.26), height (p = 0.46), weight (p = 0.83), BMI (p = 0.19) and HGB (p = 0.08).

A characterization of the patients by type of pre-hospital analgesia, surgical interventions, anesthetic support and postoperative analgesia (including during interhospital transportation) is presented in Table 2.

Table 2

General characteristics of patients by type of pre-hospital analgesia, surgical interventions, anesthetic support and postoperative analgesia (including during interhospital transportation)

Parameter	Group 1	Group 2	Total, n=100 (%):	p
Type of pre-hospital analgesia:				
Opiate + NSAID	23	20	43 (43%)	0.54
NSAID	27	30	57 (57%)	
Type of surgical interventions:				
Extremity amputation	6	8	15 (15%)	0.24
External fixation of the fracture	4	9	13 (13%)	
Surgical debridement	40	33	73 (73%)	
Type of anesthetic support:				
General anesthesia + MV	17	9	26 (26%)	0.06
General anesthesia without MV	24	23	47 (47%)	
Local infiltration anesthesia	9	18	27 (27%)	
Postoperative analgesia:				
Opiates + NSAID	20	26	46 (46%)	0.23
NSAID	30	24	54 (54%)	
Analgesia during interhospital transportation:				
Opiates + NSAID	7	7	14 (14%)	0.75
NSAID	12	9	21 (21%)	
Without analgesia	31	34	65 (65%)	

Note: Pearson’s χ^2 -test was used to assess the incidence of events between groups; NSAID – non-steroidal anti-inflammatory drugs; MV – mechanical ventilation.

Statistical analysis was conducted using Statistica for Windows, version 12.6. The normality of data distribution was checked using the Shapiro-Wilk test. In cases of normal distribution, results are presented as arithmetic mean ± standard deviation (M ± σ), and the Student’s t-test was used to determine the significance level of differences between groups. When the null hypothesis of normal distribution was rejected, results are presented as the median (Me) with 25th and 75th percentiles (Q₂₅-Q₇₅), and the Mann-Whitney U-test was used to determine the significance level of differences between groups. For assessing the significance of changes in dependent variables over time, the Wilcoxon W-test was used. Pearson’s χ^2 -test was used to assess the incidence of events between groups. A significance level of p < 0.05 was considered statistically significant.

Results and their Discussion. A comparative analysis of pain intensity levels between patients in Group 1 and Group 2 is presented in Table 3.

Table 3

Comparative analysis of pain intensity levels between patients in Group 1 and Group 2

Parameter	Group 1 (n=50)	Group 2 (n=50)	p
VAS1 (points) Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	7 (5; 8)	7 (5; 8)	0.54
VAS2 (points) Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	0.33
VAS3 (points) Me (Q ₂₅ -Q ₇₅)	6 (4; 7)	5 (4; 7)	0.60

Note: the Mann-Whitney U-test was used to determine the significance level of differences between groups.

All patients included in the study reported the presence of pain syndrome upon admission to the frontline medical facility at the second level of medical care. 37 patients (15 from Group 1 and 22 from Group 2) rated their pain intensity between 4 and 6 points on the VAS. 63 patients (35 from Group 1 and 28 from Group 2) reported a pain intensity level between 7 and 9 points on the VAS. The VAS1 values for all patients in the study were Me = 7 points (5; 8). For Group 1, VAS1 values were Me = 7 points (5; 8). For Group 2, VAS1 values were Me = 7 points (5; 8). No statistically significant difference in VAS1 values was found between patients in Group 1 and Group 2 (p = 0.54).

At the beginning of medical evacuation from the frontline medical facility to next-level medical facilities, all patients reported a decrease in pain intensity. 33 patients (15 from Group 1 and 18 from Group 2) rated their pain intensity between 1 and 3 points on the VAS. 67 patients (35 from Group 1 and 32 from Group 2) rated their pain intensity between 4 and 6 points on the VAS. VAS2 values for all patients in the study were Me = 4 points (3; 5). For Group 1, VAS2 values were Me = 4 points (3; 5). For Group 2, VAS2 values were Me = 4 points (3; 5). No statistically significant difference in VAS2 values was found between patients in Group 1 and Group 2 (p = 0.33).

At the end of interhospital transportation, patients from both groups reported an increase in pain compared to their pain levels at the beginning of transportation. 17 patients (11 from Group 1 and 6 from Group 2) rated their pain intensity between 1 and 3 points on the VAS. 54 patients

(23 from Group 1 and 31 from Group 2) rated their pain intensity between 4 and 6 points on the VAS. 29 patients (16 from Group 1 and 13 from Group 2) rated their pain intensity between 7 and 9 points on the VAS. VAS3 values for all patients in the study were Me = 6 points (4; 7). For Group 1, VAS3 values were Me = 6 points (4; 7). For Group 2, VAS3 values were Me = 5 points (4; 7). No statistically significant difference in VAS3 values was found between patients in Group 1 and Group 2 ($p = 0.60$).

A comparative analysis of dynamic pain intensity indicators among the study groups is presented in Table 4 and Figure 1.

Table 4

Comparative analysis of dynamic pain intensity indicators among the study groups

Parameter	Research group (n=100)	p
VAS1 (points) Me (Q_{25} - Q_{75})	7 (5; 8)	$p_{1-2} < 0.05$ $p_{1-3} < 0.05$ $p_{2-3} < 0.05$
VAS2 (points) Me (Q_{25} - Q_{75})	4 (3; 5)	
VAS3 (points) Me (Q_{25} - Q_{75})	6 (4; 7)	

Note: the Wilcoxon W-test was used to determine the significance of differences in dynamic indicators; p_{1-2} indicates significance between VAS1 and VAS2; p_{1-3} indicates significance between VAS1 and VAS3; p_{2-3} indicates significance between VAS2 and VAS3.

Analyzing the dynamics of pain intensity levels in the wounded, a statistically significant reduction in pain was observed between VAS1 and VAS2 values ($p < 0.05$). These findings may reflect the relative effectiveness of the selected pain management approaches in frontline hospitals at the second level of medical care. However, the main reason for improved condition, as reported by patients, was the transition from high-risk combat conditions to the relative calm of a medical facility. Nonetheless, there remains a need for pain management optimization, as 67% of patients reported a pain intensity level of more than 3 points on the VAS at the start of interhospital transportation.

A statistically significant increase in pain intensity was observed between VAS2 and VAS3 ($p < 0.05$). These findings may indicate low effectiveness of pain management during interhospital transportation, as 54% of patients rated their pain above 3 points on the VAS, and 29% rated it above 6 points. Patients reported that the main cause of worsening condition was increased pain during transport movement, especially due to maneuvers and travel over damaged roads. Optimization of pain management during interhospital transportation, considering these factors, is thus highly relevant.

Patients included in the study groups differed in terms of the location of gunshot wounds to the extremity, and they received various combinations of analgesic medications at pre-hospital levels of care, in the postoperative period, and during interhospital transportation. Accordingly, an analysis of pain intensity dynamics during transportation was conducted for each category of patients within the study groups.

Among patients with gunshot wounds to the shoulder, VAS2 values were Me = 5 points (4; 5), and VAS3 values were Me = 6 points (6; 7). Among patients with gunshot wounds to the forearm, VAS2 values were Me = 4 points (4; 5) and VAS3 values were Me = 6 points (5; 7). Among patients with gunshot wounds to the hand, VAS2 values were Me = 2 points (2; 3) and VAS3 values were Me = 3 points (3; 3). Among patients with gunshot wounds to the lower leg, VAS2 values were Me = 4 points (3; 5) and VAS3 values were Me = 6 points (4; 7). Among patients with gunshot wounds to the foot, VAS2 values were Me = 3 points (3; 4) and VAS3 values were Me = 5 points (4; 6). A statistically significant difference between VAS2 and VAS3 values ($p < 0.05$) was found in all patients, regardless of the location of the extremity gunshot wound.

For patients receiving narcotic analgesics during the study stages, VAS2 values were Me = 4.5 points (4; 5), and VAS3 values were Me = 6 points (5; 7). For those who did not receive narcotic analgesics, VAS2 values were Me = 3 points (2; 4) and VAS3 values were Me = 4 points (3; 5). A statistically significant difference between VAS2 and VAS3 values ($p < 0.05$) was found in all patients, regardless of the type of analgesia administered during the study.

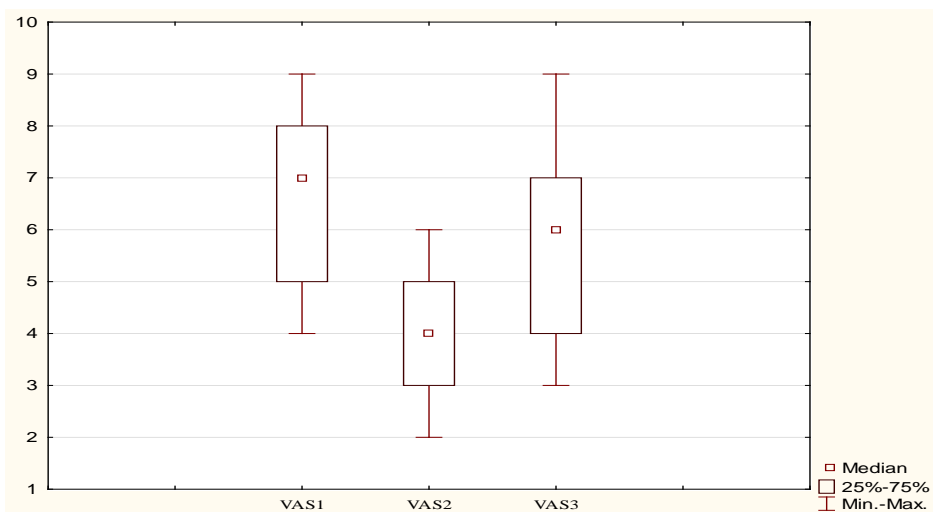


Fig. 1. Comparative analysis of dynamic pain intensity indicators among the study groups

These results may indicate that, regardless of the location of extremity gunshot wounds and types of perioperative analgesia, pain intensity levels showed a negative trend during interhospital transportation due to the low effectiveness of the chosen pain management methods. The need to optimize pain management during interhospital transportation for the wounded with combat surgical trauma of the extremities is thus highly relevant.

Conclusions

1. In the wounded with combat surgical trauma of the extremities, upon admission to front-line hospitals, a high level of pain intensity was observed with values of Me = 7 points (5; 8) according to VAS.

2. The wounded with combat surgical trauma of the extremities had a positive change in pain intensity levels, reaching Me = 4 points (3; 5) on the VAS, during their stay in frontline hospitals. Patients attributed this improvement

to the transition from dangerous conditions to the relative calm of the medical facility.

3. During interhospital transportation, the wounded with combat surgical trauma of the extremities had negative changes in pain intensity levels, with values reaching Me = 6 points (4; 7) on the VAS. Patients reported that the main cause of worsening condition was increased pain during transport movement, especially due to maneuvers and travel over bad roads.

4. Regardless of the location of extremity gunshot wounds and types of perioperative analgesia, pain intensity levels showed a negative trend during interhospital transportation due to the low effectiveness of the chosen pain management methods.

5. We consider the issue of optimizing analgesia during interhospital transportation of the wounded with combat surgical trauma to the extremities to be extremely relevant.

BIBLIOGRAPHY

1. Skoroplit SM, Mykhnevich KG, Zamyatin PM, et al. Osoblyvosti suchasnoi boiovoi travmy ta orhanizatsii medychnoi dopomohy. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2022;6(117):51-63. [In Ukrainian]. doi: 10.37699/2308-7005.6.2022.10
2. Nevidkladna viiskova khirurgiia [Emergency military surgery]. Transl. from Engl. Kyiv: Nash format, 2022. 512 p. [In Ukrainian].
3. Grimm PD, Mauntel TC, Potter BK. Combat and Noncombat Musculoskeletal Injuries in the US Military. *Sports Med Arthrosc Rev*. 2019 Sep;27(3):84-91. doi: 10.1097/JSA.000000000000246.
4. Horoshko VR, Kuchyn YuL. Efektyvnist likuvannia boliu patsiientiv z minno-vybukhovymy poranenniamy v zalezhnosti vid kilkosti lokalizatsii u viiskovykh mobilnykh hospitaliakh. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2023;3(25):39-44. [In Ukrainian] doi: 10.31612/2616-4868.3(25).2023.05.
5. Strohush OM, Bilinskyi PI. Mulymodalne zneboleння boiovoi travmy. *Travma*. 2015;1(16):5-12. [In Ukrainian].
6. Aldington D.J., McQuay H.J., Moore R.A. End-to-end military pain management. *Philos Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci*. 2011;366(1562):268-275. doi: 10.1098/rstb.2010.0214.
7. Kuchyn YuL, Horoshko VR. Predictors of treatment failure among patients with gunshot wounds and post-traumatic stress disorder. *BMC Anesthesiol*. 2021 Oct30;21(1):263. doi: 10.1186/s12871-021-01482-8.
8. Badiuk MI, Zhupan BB, Soliaryk VV, Kovyda DV. Optymizatsiia likuvalno-evakuatsiinoho zabezpechennia viiskovykh chastyn Zbroinykh Syl Ukrainy operatyvno-taktychnoho rivnia v umovakh antyterorystychnoi operatsii. *Viiskova medytsyna Ukrainy*. 2015;1(15):11-15. [In Ukrainian].
9. Khytryi HP, Bondarenko VV. Osoblyvosti anesteziolohichnoi ta reanimatolohichnoi dopomohy poterpilym pry vykonanni myrotvorchoi misii u skladi mizhnarodnykh syl spriyaniia bezpetsi v Islamskii Respublitsi Afghanistan. *Problemy viiskovoi okhorony zdorovia*. 2013;38(1):28-35. [In Ukrainian].
10. Bilyi VIa, Badiuk MI, Verba AV, et al. Pohliad na systemu medychnoho zabezpechennia syl oborony Ukrainy. *Viiskova medytsyna Ukrainy*. 2019;3(19):5-14. [In Ukrainian].
11. Chorna VV, Podolian VM, Volkotrub MO, Dzonyk IA, Syvak VM. Porivniannia pidkhodiv do zneboleння TCCC ta nakazu MOZ № 1122 v boiovykh umovakh na dohospitalnomu etapi. *Perspektyvy ta innovatsii nauky. Seriia "Medytsyna"*. 2023;8(26):547-560. [In Ukrainian]. doi: 10.52058/2786-4952-2023-8(26)-547-560.
12. Kuchyn YuL, Horoshko VR. Vplyv kilkosti poranenykh anatomichnykh dilianok tila u patsiientiv z mino-vybukhovymy poranenniamy na rezultaty likuvannia boliu na etapakh likuvannia. *Pain, anaesthesia & intensive care*. 2022;4(101):18-24. [In Ukrainian] doi: 10.25284/2519-2078.4(101).2022.275113.

Надійшла до редакції 29.07.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування tdo84@ukr.net

UDC [616.154:577.175.6]-008.64-07-085.357+[618.14-018.73-007.41+618.17]

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-9>L. M. Semeniuk¹ <https://orcid.org/0000-0002-7354-7061>Ye. S. Kozachuk¹ <http://orcid.org/0000-0002-2453-2496>O. I. Kryzhanovska^{2,3} <http://orcid.org/0000-0001-6544-5439>

THE ROLE OF DEHYDROEPIANDROSTERONE IN THE FORMATION OF FUNCTIONAL HYPOANDROGENISM, ENDOMETRIOSIS AND WOMEN'S SEXUAL HEALTH DISORDERS

¹Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³Municipal Commercial Enterprise "Kyiv City Maternity Hospital No. 5" of Kyiv City Council (Kyiv City State Administration), Kyiv, Ukraine

UDC [616.154:577.175.6]-008.64-07-085.357+[618.14-018.73-007.41+618.17]

L. M. Semeniuk¹, Ye. S. Kozachuk¹, O. I. Kryzhanovska^{2,3}

THE ROLE OF DEHYDROEPIANDROSTERONE IN THE FORMATION OF FUNCTIONAL HYPOANDROGENISM, ENDOMETRIOSIS AND WOMEN'S SEXUAL HEALTH DISORDERS

¹Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

³Municipal Commercial Enterprise "Kyiv City Maternity Hospital No. 5" of Kyiv City Council (Kyiv City State Administration), Kyiv, Ukraine

The study aims to evaluate the role of the DHEA-S (dehydroepiandrosterone) as an indicator of female sexual dysfunction (FSD), in hypoandrogenism and endometriosis in women of reproductive age.

Materials and methods. Totally, 215 women of reproductive age were included in the study and were divided into 3 groups: Group A (n=114) – women with early pregnancy loss in the anamnesis with/without FSD; Group B (n=77) – women with FSD and hypoandrogenism with/without endometriosis; Group C (n=24, control) – healthy women. DHEA-S, free testosterone (fT), and estradiol levels were evaluated. The steroid hormones blood tests were conducted on the 5th to 7th day of the physiological or induced menstrual cycle.

Results. DHEA-S levels in group A women with FSD, corresponded to its deficit and were statistically significantly lower than those without FSD ($p < 0.001$). In women with FSD, estradiol levels were statistically significantly lower (deficiency) vs. without FSD (normal ranges), $p < 0.001$. The median levels of fT in group A without FSD were at optimal ranges, while with FSD, they were at deficiency ranges, $p < 0.001$. Levels of fT statistically significantly correlated with DHEA-S ($r = 0.32$; $p = 0.004$), which was also confirmed by linear regression ($\text{adj}R^2 = 0.087$; $p = 0.005$). In Group B women with FSD +/- endometriosis, a significant difference in estradiol, fT, and DHEA-S values was not found: $p = 0.24$, $p = 0.05$, and $p = 0.05$ respectively. In both subgroups, the average hormone values corresponded to: estradiol, fT – deficiency; DHEA-S – deficit.

Conclusions. The presence of FSD in isolated and combined forms with endometriosis is accompanied by a deficiency of estradiol, free testosterone and a deficiency of DHEA-S, which is clinically accompanied by a change in the structure of the mucous membranes, hypolubrication and dyspareunia. The diagnosis of androgen deficiency in women is of clinical importance, since the restoration of the physiological level of androgens is important for the prevention and treatment of miscarriage and disorders of a woman's sexual health.

Key words: dehydroepiandrosterone, testosterone, female sexual dysfunction, endometriosis.

УДК [616.154:577.175.6]-008.64-07-085.357+[618.14-018.73-007.41+618.17]

Л. М. Семенюк¹, Є. С. Козачук¹, О. І. Крижановська^{2,3}

РОЛЬ ДЕГІДРОЕПІАНДРОСТЕРОНУ У ФОРМУВАННІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ГІПОАНДРОГЕНІЇ, ЕНДОМЕТРІОЗУ ТА ПОРУШЕННЯ СЕКСУАЛЬНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК

¹Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

³Комуніальне комерційне підприємство «Київський міський пологовий будинок № 5» виконавчого органу Київської міської ради (Київської міської державної адміністрації), Київ, Україна

Мета дослідження – оцінити роль дегідроепіандростерона (ДГЕА-С) як індикатора жіночої сексуальної дисфункції (ЖСД), при гіпоандрогенії, ендометріозі у жінок репродуктивного віку. Усього в дослідження було включено 215 жінок репродуктивного віку, які були розподілені на 3 групи: група А (n=114) – жінки з ранньою втратою вагітності в анамнезі з/без ЖСД; група В (n=77) – жінки з ЖСД гіпоандрогенією з/без ендометріозом; група С (n=24, контроль) – здорові жінки.

Результати. Рівень ДГЕА-С у жінок групи А з ЖСД відповідав його дефіциту та був нижчим порівняно з жінками без ЖСД ($p < 0,001$). У жінок із ЖСД рівні естрадіолу були значуще нижчими (дефіцит) порівняно з жінками без ЖСД (нормальні діапазони), $p < 0,001$. Середні рівні вільного тестостерону (вТ) у групі А без ЖСД були в оптимальних діапазонах, тоді як з ЖСД вони були в межах дефіциту, $p < 0,001$.

Висновки. Діагностика андрогенної недостатності у жінок має клінічне значення, оскільки відновлення фізіологічного рівня андрогенів важливе для профілактики та лікування невиношування вагітності та розладів сексуального здоров'я жінки.

Ключові слова: дегідроепіандростерон, тестостерон, жіноча сексуальна дисфункція, ендометріоз.

© L. M. Semeniuk, Ye. S. Kozachuk, O. I. Kryzhanovska, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Introduction. Testosterone is traditionally believed to be the hormone that determines fertile women’s “reproductive health”. This statement is not entirely accurate. Many authors suggest that dehydroepiandrosterone (DHEA) and its sulfate (DHEA-S) are the most common steroids and play a crucial role in both men’s and women’s hormonal homeostasis as precursors of testosterone synthesis. To date, the physiological role of dehydroepiandrosterone (DHEA-S) has been poorly studied [1]. No specific high-affinity physiological DHEA receptor was identified [2].

Steroidogenesis in the human body is an enzyme-associated process [3] (Figure 1).

DHEA is secreted by the adrenal glands and metabolizes in the brain, liver, kidneys, and gonads, to 5-androstene-3 β ,17 β -diol, 4-androstene-3,17-dione, testosterone, estrogen, and other biologically active steroids depending on the tissue [4]. DHEA is considered not only as a potential androgen but also a depo for all sex hormones [5].

The DHEA mostly circulates in the blood in the sulfated form (DHEA-S) and is freely interconverted by extra-adrenal sulfotransferase and sulfatase activity [6]. More than 30% of total androgen in men and more than 90% of estrogen in postmenopausal women are formed due to peripheral conversion of DHEA to DHEA-S [4].

In addition, in the brain, DHEA and/or its metabolites may act as neurosteroids through membrane receptors such as gamma-aminobutyric acid alpha and N-methyl-D aspartate receptors or are thought to interact with the peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR α), pregnane. The X receptor, androstanol, or estrogen receptor beta have central and metabolic effects [7; 8]. Studies have shown a role for DHEA in the immune system or in improving the immune response with aging, but no clinical outcome studies have been reported [9].

Levels of DHEA and DHEA-S in plasma depend on age, physiological status, and genetics [10; 11]. Secretion of DHEA and its sulfate progressively increases during

adrenarche in children of both genders [6]. The leading role of DHEA in the development of adrenarche has been established. It is responsible for the pubic and axillary hair growth, development and maintenance of immune competence and brain maturation [12]. Its maximum values are noted at the age of 20 to 30 years and significantly decrease to 20% at the age of 70 years and to 5% – at the age of 85–90 years [6].

Recently, interest in DHEA has been driven by its beneficial effects on women’s health [6]. A decrease in the level of DHEA and DHEA-S in blood serum during aging leads to a decrease in the formation of powerful androgens and estrogens in peripheral tissues, which are believed to be involved in the pathogenesis of some age-related diseases [13; 14].

In our opinion, studies of the relationship between DHEA and mortality in disabled women of the older age group turned out to be interesting. The researchers investigated the relationship between serum DHEA-S levels and 5-year mortality in a cohort of 539 disabled women aged 65–100 who participated in the Women’s Health and Aging I (WHAS I) study. The Cox proportional hazard model was used in the work, which made it possible to calculate mortality risks, adjusted for many parameters, for DHEA-S quartiles, and continuously for DHEA-S, considering the nonlinear relationship [14]. The researchers found a U-shaped relationship between the level of DHEA-S and mortality. After adjustment for multiple covariates, women in the upper and lower quartiles of the DHEA-S had more than 2-fold higher 5-year mortality than those in the middle quartiles (HR 2.15; 95% CI 1.17–3.98 for the upper quartile and 2.05% CI, 1.27–3.32 for the lower quartile, each compared with the third quartile). Women with higher levels of DHEA-S tended to have higher mortality from cancer, while those with lower levels of DHEA-S tended to have higher mortality from cardiovascular disease [13; 15].

Considering such interesting and multifaceted effects of DHEA on the steroid environment of the human body, we

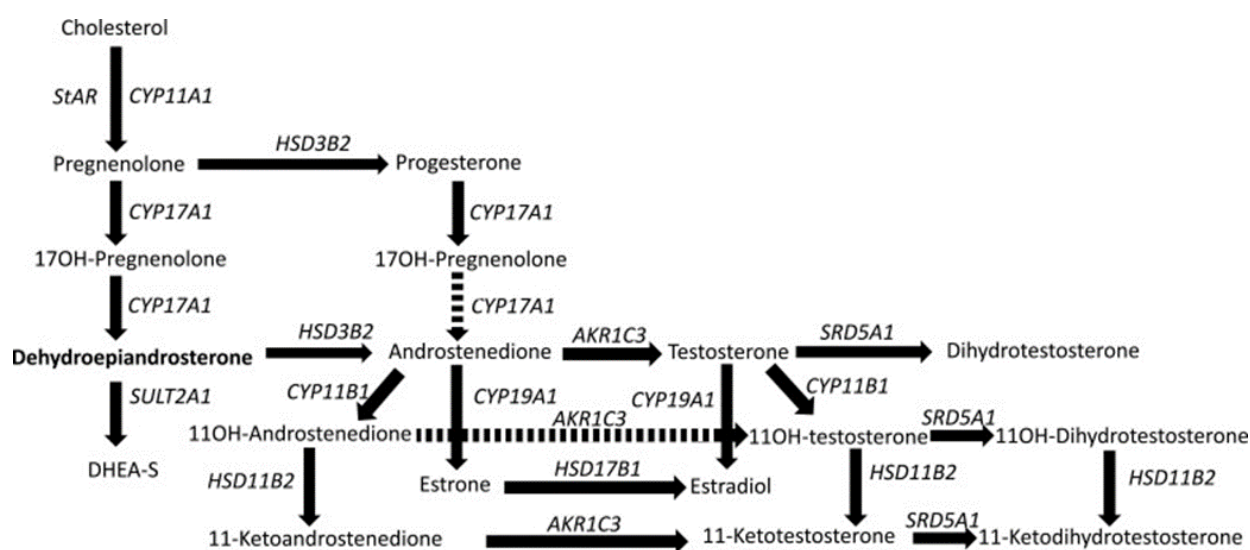


Fig. 1. Scheme of the stages of cholesterol metabolism in steroidogenesis: the main enzymes and stages of the conversion of cholesterol to DHEA-S and androstenedione to testosterone and estradiol in the adrenal gland; CYP (cytochrome 450); HSD (hydroxysteroid dehydrogenase), steroid 5 α -reductase [3]

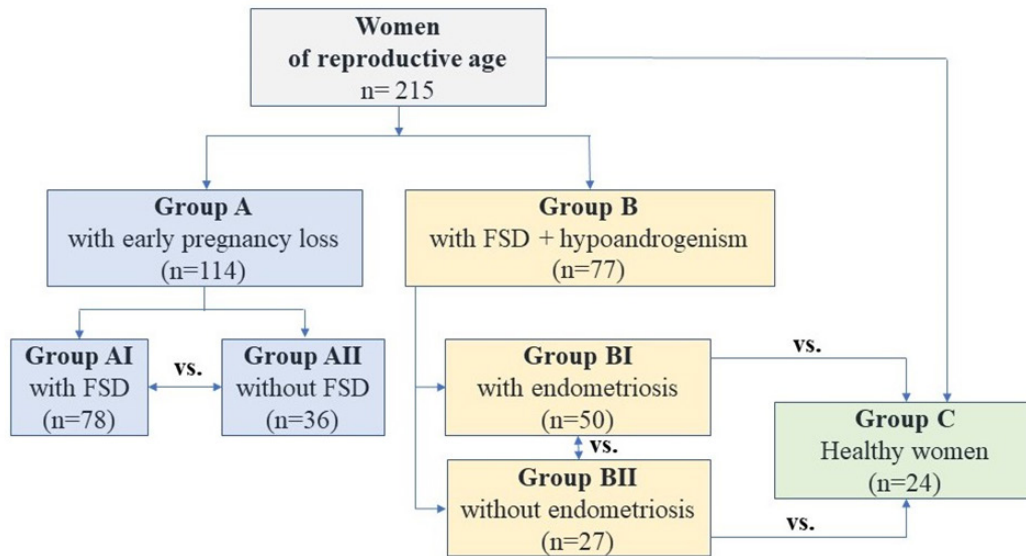


Fig. 2. Design of the study – patients grouping in the study (FSD – female sexual dysfunction)

Table 1

Referral levels of studied hormones

Parameter, U (CI)	Normal	Deficit	Deficiency	Optimal
DHEA-S, mg/dL	280–500	<150	150–280	-
fT, pg/mL	0.5 — 4.2	<0.5	0.5–1.5	1.5–3.8
Estradiol, pg/mL	19.5–144.2	19–30	30–70	80–110

Note! DHEA-S – Dehydroepiandrosterone sulfate; fT – free testosterone

monitored the indicators of DHEA-S in such conditions, which were clinically accompanied by hypolubrication, decreased libido, as the main markers of female sexual dysfunction in the fertile age.

The study aims to evaluate the role of the DHEA-S as an indicator of female sexual dysfunction (FSD), and hypoandrogenism in reproductive-age women.

Materials and methods.

Study Design and Population.

Study Design – a cohort prospective a single-center.

The study was performed in the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine in 2021–2024.

Totally, 215 reproductive-age women were included in the study and were divided into 3 groups: Group A (n=114) – women with early pregnancy loss in the anamnesis (subgroup AI (n=78) – with FSD and subgroup AII (n=36) – without FSD); Group B (n=77) – women with FSD (subgroup BI (n=50) – hypoandrogenism with endometriosis, subgroup BII (n=27) – hypoandrogenism without endometriosis; Group C (n=24, control) – healthy women (Figure 2).

Inclusion criteria for Group A: women of reproductive age (18–45 years), early pregnancy loss in the anamnesis, FSD, hypoandrogenism (free testosterone < 1.5 pg/mL), informed consent.

Inclusion criteria for Group B: women of reproductive age (18–45 years), FSD, hypoandrogenism (free testosterone < 1.5 pg/mL), confirmed endometriosis, informed consent.

Non-Inclusion criteria: malignant oncogynecological pathology in anamnesis or at the moment of study, malignant extragynecological oncopathology in anamnesis or at the moment of the study, acute gynecological infections at the moment of study.

Exclusion criteria: refusal of the patient to participate in the study at any stage, the impossibility of follow-up.

The primary endpoints: levels of DHEA-S.

The secondary endpoints: levels of free testosterone (fT), estradiol.

Female Sexual Dysfunction Assessment.

Female Sexual Dysfunction was diagnosed with the Female Sexual Dysfunction Index (FSDI) Questionnaire Calculator – Female Sexual Dysfunction was present if FSDI Score was ≤ 26.55 ([https://www.thecalculator.co/health/Female-Sexual-Function-Index-\(FSFI\)-Questionnaire-Calculator-949.html](https://www.thecalculator.co/health/Female-Sexual-Function-Index-(FSFI)-Questionnaire-Calculator-949.html)).

Biochemical Measurements.

The steroid hormones blood tests were conducted on the 5th to 7th day of the physiological or induced menstrual cycle. Hormone levels were measured by immunochemiluminescent assay (Access analyzer-Beckman Coulter, USA). Referral levels are in Table 1.

Statistical Analysis.

Statistical analysis was processed using a specialized package of statistical program SPSS 25.0 (StatSoft Inc., USA). Methods of non-parametric statistics were used for statistical processing of the obtained data, since the distribution of values of the majority of indicators differed from the normal one. Median with 25% and 75% (Me [QI; QIII]) was used to value a data set. The Mann-Whitney U-test

was used to assess the statistical significance of the difference in the two independent groups. A statistically significant difference between the data was considered at a probability of validity of the null hypothesis of less than 5% ($p < 0.05$). Kruskal-Wallis test with Bonferroni correction was used for multiple comparisons of independent samples. A statistically significant difference between them was considered at $p < 0.0085$. Spearman's coefficient was used for correlation analysis. A statistically significant difference between the data was considered as $p < 0.05$.

Ethical standards. The study was approved by the Ethics Committee of the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the MoH of Ukraine (Protocol No. 19 from March 22nd, 2021). The study was performed following the principles of biomedical ethics – the European Convention on Human Rights, the European Convention “On the Protection of Human Rights and Dignity in Connection with the Use of Advances in Biology and Medicine”, the Constitution of Ukraine, and the current Health Care legislation of Ukraine.

Results. The hormone levels in Group A women are presented in Table 2.

Evaluating the DHEA-S in women with FSD and early pregnancy loss in the anamnesis (Group AI) compared to women without FSD (Group AII), we revealed that this indicator had a statistically significant difference ($p < 0.001$). In Group AI median values of DHEA-S corresponded to its deficit and in Group AII – to normal ranges.

Testing of the estradiol level in the studied A subgroups showed that in women with FSD and early pregnancy loss, its levels were statistically significantly lower (deficiency) vs. without FSD (normal ranges), $p < 0.001$.

The median levels of fT in Group AII were at optimal ranges, while in Group AI, they were at deficiency ranges, $p < 0.001$.

Further correlative analysis (Spearman's coefficient) showed that fT levels statistically significantly correlated with DHEA-S ($r = 0.32$; $p = 0.004$). A statistically significant correlation between estradiol levels and DHEA-S was not revealed ($r = 0.14$; $p = 0.209$).

Linear regression confirmed a statistically significant correlation between fT levels and DHEA-S ($\text{adj}R^2 = 0.087$;

$p = 0.005$), i.e. decreasing fT levels correlates with decreasing DHEA-S.

The hormone levels in groups B and Group C women are presented in Table 3.

Analyzing (Kruskal-Wallis test) results of hormones tests in groups B and C, a statistically significant difference was revealed between the groups in all parameters, $p < 0.001$. However, a posteriori analysis (Mann-Whitney test) showed no statistically significant difference in estradiol, fT, and DHEA-S values between subgroups B: $p = 0.24$, $p = 0.05$, and $p = 0.05$ respectively. Moreover, in both subgroups, the average values of the studied indicators corresponded to: estradiol, fT – deficiency; DHEA-S – deficit. Whereas in the healthy women group, these indicators corresponded to the normal values and were statistically significantly higher vs. subgroups BI and BII (Mann-Whitney test) – $p < 0.001$, $p < 0.001$, and $p < 0.001$, respectively.

Correlation analysis didn't show a statistically significant correlation between DHEA-S levels and fT, estradiol in both groups B: Group BI – DHEA-S and fT $r = 0.095$, $p = 0.51$; DHEA-S and estradiol $r = -0.18$, $p = 0.23$; Group BII – DHEA-S and fT $r = 0.24$, $p = 0.23$; DHEA-S and estradiol $r = -0.18$, $p = 0.36$.

Discussion. There is a hypothesis of antagonism between cortisol (stress hormone) and DHEA-S. It is believed that DHEA counteracts the action of cortisol and produces a real anti-cortisol effect. The decrease in DHEA-S may be associated with depression, anxiety, and hypercortisolemia [10; 16].

The obtained data in our study may indicate that the presence of FSD in women with early pregnancy loss was associated with hypoandrogenism, first of all, caused by decreased levels of DHEA-S, which is a prehormone of testosterone. Thus, deficit or deficiency of DHEA-S can be one of the clinical factors of unfavorable gestational prognosis in women with early pregnancy loss and hypoandrogenism. Women with FSD associated with hypoandrogenism in our study had anxiety-depressive conditions which could be provoked by stress factors and may led to pregnancy fails. In our opinion, management of such category women should be directed to primary correction of DHEA-S levels. However, further research should be conducted to confirm such a causal correlation. Whereas for women with normal hormonal parameters and the absence of FSD, we suggest con-

Table 2

Average values of hormone levels in women of Group AI and Group AII

Parameter	Group AI (n=78)	Group AII (n=36)	p-value
DHEA-S	51.20 [37.35; 54.33]	342.15 [302.55; 397.35]	<0.001
fT	1.20 [0.70, 1.30]	3.40 [2.95, 3.90]	<0.001
Estradiol	33.85 [32.40; 36.80]	111.70 [98.23; 119.18]	<0.001

Note! Average values are presented as Me [QI; QIII]; groups were compared with Mann-Whitney U-test

Table 3

Average values of hormone levels in women of Groups B and Group C

Parameter	Group BI (n=50)	Group BII (n=27)	Group C (n=24)	p-value
DHEA-S	57.65 [52.2; 66.33]	45.9 [41.1; 65.9]	339.6 [294.7; 393.1]	<0.001
fT	1.1 [0.9; 1.4]	0.9 [0.9; 1.1]	3.1 [2.9; 3.2]	<0.001
Estradiol	47.6 [45.3; 51.2]	46.9 [45.2; 48.9]	92.2 [89.5; 98.3]	<0.001

Note! Average values are presented as Me [QI; QIII]; groups were compared with Kruskal-Wallis test

tinuing the diagnostic search to identify the causes of early pregnancy loss with an emphasis on a hidden infectious factor. Moreover, despite the absence of a correlation between DHEA-S levels and FT, estradiol in women with FSD +/- endometriosis, a clinical manifestation of FSD was associated with hormonal disbalance caused by the deficiency of DHEA-S. Further research with a larger sample should be conducted to prove the hypothesis of DHEA-S deficit influence on FSD manifestation in reproductive-age women.

Therefore, we join the opinion of other researchers, who assign a prominent place in the steroid homeostasis of women precisely to the indicators of DHEA and its sulfate. Undoubtedly, the secretion of DHEA-S is mainly under the control of the hypothalamus/pituitary, stimulated by ACTH, but its secretion is modulated by other hormones such as estradiol, prolactin, and IGF-1 [17].

Conclusions

1. Hypoandrogenism with a deficiency of dehydroepiandrosterone and free testosterone contributes to disruption of the process of early gestation due to secondary estrogen deficiency.

2. The presence of FSD in isolated and combined forms with endometriosis is accompanied by a deficiency

of estradiol, free testosterone and a deficiency of DHEA-S, which is clinically accompanied by a change in the structure of the mucous membranes, hypolubrication and dyspareunia.

3. The diagnosis of androgen deficiency in women is of clinical importance, since the restoration of the physiological level of androgens is important for the prevention and treatment of miscarriage and disorders of a woman's sexual health.

Financial Disclosure. The study was performed within the framework of research at the Department of Reproductive Medicine and Surgery funded by the Ministry of Health of Ukraine: "Reproductive health status and sexual dysfunction in women of various ages with androgen deficiency. Development of diagnostic criteria" (№ 0119U001422, 2018-2020) and "Development, improvement, and implementation of new methods of diagnosis and treatment of sexual dysfunction in women of various ages with androgen deficiency" (№. 0122U001153, 2021-2024).

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

BIBLIOGRAPHY

- Bentley C, Hazeldine J, Greig C, Lord J, Foster M. Dehydroepiandrosterone: a potential therapeutic agent in the treatment and rehabilitation of the traumatically injured patient. *Burns & trauma*. 2019; 7: 26. <https://doi.org/10.1186/s41038-019-0158-z>.
- Widstrom RL, Dillon JS. Is there a receptor for dehydroepiandrosterone or dehydroepiandrosterone sulfate? *Seminars in reproductive medicine*. 2004; 22(4): 289–298. <https://doi.org/10.1055/s-2004-861546>.
- Wierman ME, Kiseljak-Vassiliades K. Should Dehydroepiandrosterone Be Administered to Women? *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022; 107(6): 1679–1685. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac130>.
- Kunicki M, Łukaszuk K, Liss J. DHEA in women with hypoandrogenism – debate remains open. *Nature reviews Endocrinology*. 2015; 11(9): 521. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.107>
- Smith T, Batur P. Prescribing testosterone and DHEA: The role of androgens in women. *Cleveland Clinic Journal of medicine*. 2021; 88(1): 35–43. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20030>.
- Samaras N, Samaras D, Frangos E, Forster A, Philippe J. A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial? *Rejuvenation research*. 2013; 16(4): 285–294. <https://doi.org/10.1089/rej.2013.1425>.
- Stárka L, Dušková M, Hill M. Dehydroepiandrosterone: a neuroactive steroid. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2015; 145: 254–260. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.03.008>.
- Clark BJ, Prough RA, Klinge CM. Mechanisms of Action of Dehydroepiandrosterone. *Vitamins and hormones*. 2018; 108: 29–73. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.02.003>.
- Prall SP, Muehlenbein MP. DHEA Modulates Immune Function: A Review of Evidence. *Vitamins and hormones*. 2018; 108: 125–144. <https://doi.org/10.1016/bs.vh.2018.01.023>.
- Dutheil F, de Saint Vincent S, Pereira B, et al. DHEA as a Biomarker of Stress: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in psychiatry*. 2021; 12: 688367. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.688367>.
- Chen J, Wang WQ, Lin SX. Interaction of Androst-5-ene-3 β ,17 β -diol and 5 α -androstane-3 β ,17 β -diol with estrogen and androgen receptors: a combined binding and cell study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2013; 137: 316–321. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.01.012>.
- Cumberland AL, Hirst JJ, Badoer E, et al. The Enigma of the Adrenarche: Identifying the Early Life Mechanisms and Possible Role in Postnatal Brain Development. *International Journal of molecular sciences*. 2021; 22(9): 4296. <https://doi.org/10.3390/ijms22094296>.
- Tang J, Chen LR, Chen KH. The Utilization of Dehydroepiandrosterone as a Sexual Hormone Precursor in Premenopausal and Postmenopausal Women: An Overview. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland). 2021; 15(1): 46. <https://doi.org/10.3390/ph15010046>.
- Wang Y, Islam RM, Hussain SM, McNeil JJ, Davis SR. Associations Between Blood Concentrations of Sex Hormones and Physical Function in Community-Dwelling Older Women: A Prospective Cohort Study. *The Journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2024; 79(4): glad287. <https://doi.org/10.1093/gerona/glad287>.
- Cappola AR, Xue QL, Walston JD et al. DHEAS levels and mortality in disabled older women: the Women's Health and Aging Study I. *The Journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2006; 61(9): 957–962. <https://doi.org/10.1093/gerona/61.9.957>.
- Ahmed T, Qassem M, Kyriacou PA. Measuring stress: a review of the current cortisol and dehydroepiandrosterone (DHEA) measurement techniques and considerations for the future of mental health monitoring. *Stress* (Amsterdam, Netherlands). 2023; 26(1): 29–42. <https://doi.org/10.1080/10253890.2022.2164187>.
- Leff-Gelman P, Flores-Ramos M, Carrasco AEA, et al. Cortisol and DHEA-S levels in pregnant women with severe anxiety. *BMC psychiatry*. 2020; 20(1): 393. <https://doi.org/10.1186/s12888-020-02788-6>.

Надійшла до редакції 02.09.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування seteniukliudmyla1@gmail.com

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

UDC 616.311.2/.314.17-002:612.017.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-10>

O. V. Marfian <https://orcid.org/0009-0007-7782-8278>
A. Ye. Demkovich <https://orcid.org/0000-0001-9823-4283>
Yu. I. Bondarenko <https://orcid.org/0000-0003-2681-5526>
O. Yu. Balitska <https://orcid.org/0000-0002-4726-6733>
Ye. O. Loza <https://orcid.org/0000-0001-9867-3307>
K. O. Loza <https://orcid.org/0000-0002-0199-9579>

THE ROLE OF IMMUNE LINK IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY PROCESSES IN THE PERIODONTIUM

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

UDC 616.311.2/.314.17-002:612.017.2

O. V. Marfian, A. Ye. Demkovich, **Yu. I. Bondarenko**, O. Yu. Balitska, Ye. O. Loza, K. O. Loza

THE ROLE OF IMMUNE LINK IN THE PATHOGENESIS OF INFLAMMATORY PROCESSES IN THE PERIODONTIUM

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

Inflammatory periodontal diseases are an important and actual problem in dentistry, among which the leading place is occupied by generalized periodontitis – the most severe lesion of periodons, which is characterized by a massive prevalence in the population.

The aim of the work was to investigate, based on a review of literary sources, modern views on the role of the immune system and its humoral link in the pathogenesis of inflammatory processes in the periodontium.

Materials and methods. A literature review was conducted using PubMed, Web of Science, SCOPUS, Google Scholar up to April 2024. There was no restriction on the date of publication or language.

Results and discussion.

During destructive-inflammatory processes in the periodontal complex, an increase in the level of immunoglobulins is observed, which is the result of pronounced antigenic stimulation with the spread of bacterial invasion under the gums. There is an active synthesis of antibodies followed by their transudation from the bloodstream into the gingival fluid. Violation of immune homeostasis observed in periodontitis is manifested by quantitative and qualitative changes in T- and B-lymphocytes, as well as increased synthesis of autoantibodies that initiate and maintain inflammation. Different types of white blood cells, known as leukocytes, actively contribute to the inflammatory process and tissue damage within the periodontal complex. Among these, key players include neutrophils, monocytes/macrophages, and lymphocytes. When activated by microorganisms, monocytes and macrophages produce a series of cytokines, triggering an imbalance between pro-inflammatory and anti-inflammatory responses. This imbalance ultimately leads to tissue resorption, as previously mentioned.

Conclusions. Immunopathological processes are of great importance in the formation and progression of inflammatory diseases of the periodontal complex, and their course depends on disorders in the specific and non-specific links of innate and adaptive immunity.

Key words: periodontitis, oral mucosa, cytokines, immunoglobulins, periodontal disease, immunity, neutrophils.

УДК 616.311.2/.314.17-002:612.017.2

*O. V. Марфіян, А. Є. Демкович, **Ю. І. Бондаренко**, О. Ю. Баліцька, Є. О. Лоза, Х. О. Лоза*

РОЛЬ ІМУННОЇ ЛАНКИ В ПАТОГЕНЕЗІ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ПАРОДОНТІ

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

Захворювання пародонта характеризуються великим поширенням серед населення, незворотною розвитку, прогресуючим перебігом запального процесу та можуть призвести до виникнення хронічної інфекції в організмі. Мета роботи – дослідити сучасні погляди на роль імунної системи та її гуморальної ланки в патогенезі запальних процесів у пародонті. У разі цих запально-деструктивних процесів спостерігається підвищення рівня імуноглобулінів, кількісні та якісні зміни Т- і В-лімфоцитів, посилення синтезу аутоантитіл, що ініціюють і підтримують запалення. Активовані мікроорганізмами моноцити та макрофаги синтезують каскад цитокінів, викликаючи дисбаланс між про- та протизапальним пулом. Імунопатологічні процеси мають вагоме значення у формуванні та прогресуванні запальних захворювань пародонта, їхній перебіг залежить від порушень у специфічній і неспецифічній ланках вродженого та адаптивного імунітету.

Ключові слова: пародонтит, слизова оболонка порожнини рота, цитокіни, імуноглобуліни, пародонт, імунітет, нейтрофіли.

© O. V. Marfian, A. Ye. Demkovich et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Introduction. Periodontal disease is an important and urgent problem in dentistry [1]. In the general structure of periodontal diseases, a prominent place is occupied by generalized periodontitis (GP) – the most severe lesion of periodontal tissues, which is characterized by mass prevalence in the population, the occurrence of a focus of chronic infection in the body, the irreversibility of development, the progressive course, which ultimately leads to the loss of a significant number of teeth and disorders of the function of the maxillofacial system [2].

Modern research suggests that generalized periodontitis is a chronic inflammatory-dystrophic process resulting from various factors [3]. Etiological factors typically involve traumatic impacts from fixed orthopedic structures or removable dentures [4], deficiencies in dental fillings, carious lesions, dentition defects [5], occlusion abnormalities, prosthetic challenges [6], improper frenulum attachment, minor oral cavity anomalies, inadequate oral hygiene, as well as habits and other factors [7]. Among the prevalent causes of inflammatory periodontal diseases, key contributors include disruptions in immunological reactivity, medication use, environmental stressors, and more [8].

Chronic generalized periodontitis is a significant contributor to tooth loss, even occurring at a young age. It can result in alterations in the chewing apparatus, affecting facial aesthetics and speech function. Additionally, it can negatively impact the functioning of the digestive system and other bodily systems [9]. Extensive research has highlighted the strong association between periodontal pathology and systemic diseases, as evidenced by the high occurrence (74%) of other organ and system pathologies among patients with periodontitis [10; 11].

Presently, there is evidence highlighting the significance of immune dysregulation in the development of periodontitis, ultimately resulting in a chronic and recurrent condition [12]. In recent years, there have been publications about the immunopathological mechanisms of periodontal diseases [13]. Many researchers are unanimous in their opinion that immunopathological processes play a leading role in the emergence and development of generalized forms of periodontal diseases [3]. Violations of general and local immunity in inflammatory periodontal diseases were revealed [14].

The aim of the work was to investigate, based on a review of literary sources, modern views on the role of the immune system and its humoral link in the pathogenesis of inflammatory processes in the periodontium.

Material and methods. The literature review is grounded on the analysis of a significant volume of digital publications, which were found as a result of a literature search on global databases, such as PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), Web of Science Core Collection (<https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>), Scopus (<https://www.scopus.com>) and Google Scholar (<https://scholar.google.com.ua>). A literature review was carried out to identify publications about the modern views on the role of the immune link in the pathogenesis of inflammatory processes in the periodontium, disruption of immune homeostasis in specific and non-specific links of innate and adaptive immunity, as well as cytokine

profile. The bibliographic research was conducted between 20 October 2023 and 20 April 2024 to analyze the most recent evidence. We conducted searches utilizing MeSH (Medical Subject Headings) terms, employing synonyms and various combinations of the following search terms: “periodontitis”, “oral mucosa”, “cytokines”, “periodontal disease”, and “immunity”. In addition to the electronic search, an analogical search was carried out in the bibliographic references of the selected articles. In addition to the electronic search, a similar search was performed in the bibliographic references of the selected articles. A total of 62 sources of literature were selected and processed during the primary analysis, which included evidence-based randomized trials, systematic reviews, and others. After further systematization of the selected information using general scientific methods (analysis, synthesis, generalization, critical evaluation of the collected data), 46 most relevant sources remained. Exclusion criteria were publications that did not meet the purpose of this review, results, publication language other than English and Ukrainian. Methods used for design and writing of the article: bibliographic and analytical.

Results and discussion. It was established that as the pathological process in the periodontium progresses, there is a gradual decrease in non-specific protection, which subsequently leads to an increase in the activity of specific factors [15]. Humoral factors of adaptive immunity play a major role in the pathogenesis of chronic generalized periodontitis, first of all, immunoglobulins produced by plasma cells (activated B-lymphocytes) and are specific for a particular antigen [16]. Immunoglobulins of three classes associated with periodontal tissues are found most often in gingival fluid and blood serum: IgA, IgG and IgM [17]. During inflammatory and destructive processes in the periodontal complex, an increase in the level of immunoglobulins is observed, which is the result of pronounced antigenic stimulation with the spread of bacterial invasion into periodontal pockets and areas of tooth-gingival attachment. At the same time, there is an active synthesis of antibodies followed by their transudation from the bloodstream into the gingival fluid [15; 18]. Thus, factors of local immunity found in gingival fluid are also a manifestation of the general humoral link of adaptive immunity. That is, the gingival sulcus can be positioned as a kind of “representative” of general immune protection in the periodontal complex [3].

At the same time, a certain part of immunoglobulins is formed locally, in the tissues of the marginal periodontium, so the origin of these antibodies included in the inflammatory process has both a systemic and a local character [12; 19].

Elevated levels of IgA typically signify the presence of either an acute or chronic infection, including those of bacterial origin. Immunoglobulins of the M class primarily mediate antibacterial immunity and are the first to be synthesized in response to an infectious agent [20]. G immunoglobulins, on the other hand, serve as the primary effectors of the humoral arm of adaptive immunity. Studies have shown that the majority of antibodies targeting bacteria belong to the IgG class [21].

A high level of sIgA, IgG, and complement components is noted in the contents of periodontal pockets, provided the

inflammatory process develops and progresses [22]. When antibodies directly react with antigens, a cytotoxic response ensues, resulting in tissue structure destruction. Research has confirmed that the most commonly encountered cytotoxic antibodies are of the IgM and IgG classes [23].

Violation of immune homeostasis observed in periodontitis is manifested by quantitative and qualitative changes in T- and B-lymphocytes, as well as increased synthesis of autoantibodies that initiate and maintain inflammation [24].

It should be noted that changes in the circulatory system and microcirculation have a significant impact on the development and course of inflammation in the periodontium [9]. Leukocytes, as the main effector cells of inflammation, are actively involved in immune protection, and the entire blood complex contributes to the formation and maintenance of leukocyte infiltration, which is a key mechanism of inflammation [25].

Various phenotypes of leukocytes play an active role in the development of the inflammatory process and tissue destruction of the periodontal complex, the main ones of which are neutrophils, monocytes/macrophages and lymphocytes [26]. Neutrophils, which constitute a significant part of polymorphonuclear leukocytes or granulocytes, play a key role, as they are the first to respond to chemotactic factors released by dental plaque microorganisms [27]. In significant quantities, they infiltrate periodontal tissues and perform their main effector functions, including chemotaxis, adhesion, phagocytosis, "oxidative explosion" [28; 29]. The presence of a significant number of effector cells in the focus of infiltration, as well as their complex mechanisms of interaction and potentiation lead to the formation of a complex peculiar chronic dystrophic-inflammatory process [14].

At the same time, the existence of somatic pathology, which weakens the body's protective mechanisms, can contribute to the negative impact on the periodontal complex, both of the pathogenic microflora located in the oral cavity and endogenous periodontopathogenic factors [14; 30]. They are capable of autosensitization and the development of immunopathological processes. It follows that inflammatory periodontal diseases can be considered with confidence as diseases with etiological and pathogenetic systemic factors [31].

When the pro-inflammatory agent (antigen) persists without timely elimination, and the inflammation transitions into a chronic state, characterized by increased activity of anti-inflammatory factors, for example IL-10, a substantial destructive process ensues [32]. Consequently, monocytes and macrophages, activated by pathogenic microorganisms, produce a cascade of cytokines, disrupting the balance between pro- and anti-inflammatory responses, ultimately leading to tissue resorption [33]. This understanding forms the foundation of the cytokine concept regarding the development of chronic inflammation, including within the periodontal complex [34].

Among the cytokines, pro-inflammatory IL-1 β and TNF- α have the most pronounced damaging properties for periodontal tissue [35]. Specifically, studies have demonstrated a direct correlation between the severity of periodontitis and the concentration of TNF- α in venous blood [36]. Additionally, IL-1 β serves as one of the primary

mediators facilitating the spread of the pathological process within the periodontium [37].

IL-1 β is primarily produced by macrophages, with lesser contributions from dendritic cells, endothelial cells, and fibroblasts [38]. Its functions include stimulating the emigration of polymorphonuclear leukocytes from the bone marrow, inducing the exocytosis of lysosomal enzymes and free radicals by phagocytes, promoting degranulation of mast cells, activating prostacyclin production, stimulating the synthesis of acute phase proteins by hepatocytes, and eliciting a pyrogenic effect [39].

IL-1 β and TNF- α exert their effects on bone tissue by stimulating the activation of osteoclasts, leading to bone resorption. They also hinder tissue repair processes by inhibiting the resynthesis of collagen fibers by fibroblasts and promoting the synthesis of collagenases. Notably, these activities are evident even at low concentrations of these cytokines [34].

It has been observed that as generalized periodontitis advances, there is a notable elevation in the levels of these cytokines both in gingival tissues and gingival fluid [40]. In cases where inflammatory processes within the periodontium become chronic, particularly common among elderly patients, there is an imbalance between cytokines, resulting in the hyperactivation of osteoclasts. Consequently, the extent of degenerative-destructive lesions in the alveolar bone in generalized periodontitis correlates directly with the accumulation of cytokines [41].

In addition, in the pathogenesis of periodontitis and bone resorption, a special role is played by the increased secretion of anti-inflammatory IL-10, which prevents the development of a full-fledged inflammatory reaction, the main task of which is the elimination of pathogenic [32]. As a result, a sluggish course of periodontitis is clinically observed against the background of pronounced destructive processes in the periodontal complex [23].

Cytokines are protein-peptide factors synthesized by various cells, mediating short-range regulation of intercellular and intersystem interactions [34]. While immune cells are primary cytokine producers, endothelial cells also contribute to cytokine production. Moreover, it has been observed that the same cytokine can be generated by cell types originating from different tissues and organs [36]. The functions of cytokines encompass regulating immune responses, inflammatory reactions, hematopoiesis, participation in apoptosis, angiogenesis, and facilitating chemotaxis [34].

Currently, the cytokine system comprises over 300 polypeptide substances [42]. Among them, the most extensively researched are cytokines of the immune system, which are secreted during the execution of both general and local immunity mechanisms, exhibiting activity even at extremely low concentrations [36]. These molecules can be regarded as mediators of inflammatory reactions with various types of regulation, including endocrine, paracrine, and autocrine [43].

In cytokine action mechanisms, phenomena like antagonism and synergism are observed, along with their interchangeability and pleiotropism. Antagonism refers to the ability of one cytokine to inhibit the actions of another, while synergism denotes the enhancement of effects when

multiple cytokines act together. Moreover, cytokines exhibit pleiotropic effects, meaning a single mediator can influence various processes and act on multiple cell types, inducing diverse effects [36].

Interleukins are of paramount clinical and immunological significance. These polypeptides can be classified based on their mechanism of action into three main categories: pro-inflammatory, anti-inflammatory, and regulatory interleukins with their own effector functions such as cytotoxic or antiviral activities. Pro-inflammatory interleukins induce inflammatory responses, while anti-inflammatory interleukins limit the progression of inflammation. Regulatory interleukins play a role in modulating immune responses and have diverse effector functions [44; 45].

The synthesis of cytokines experiences a sharp increase in response to tissue stress, making it an inducible process that is largely absent outside of inflammatory reactions and immune responses [46]. For instance, exposure to infectious agents, such as molecules like lipopolysaccharides, peptidoglycans, and muramyl dipeptides found in the cell wall of gram-negative periodontopathogenic bacteria, triggers the activation of macrophages. This activation leads to heightened production of pro-inflammatory cytokines like IL-1 β . These cytokines, circulating in the bloodstream, further stimulate the secretion of acute phase proteins [43].

As the dystrophic-inflammatory process progresses, there is typically a decrease in the level of nonspecific protection while the function of specific factors intensifies. In many instances, there is an elevation in the concentration of various serum immunoglobulins, although in some cases, their levels may remain unchanged or even decrease. Significant alterations in the immunological system are primarily observed in cases where the dystrophic-inflammatory process persists for an extended duration, eventually leading to the destruction of periodontal tissues.

Based on the current advancements in clinical immunology, it can be asserted that the cytokine profile of the blood holds significance in understanding the general immunopathogenesis of numerous chronic diseases,

including those pertaining to dental health. Recent research has underscored the crucial role of cytokines in mediating intercellular interactions underlying the development of chronic inflammation within the periodontal complex. This includes elucidating the mechanisms of dystrophic-inflammatory lesions that may culminate in osteoporosis and the resorption of alveolar bone, ultimately resulting in compromised function or even teeth loss.

Cell-mediated immune reactions play a pivotal role in inducing cytotoxic effects on cells within the periodontal-pathogenic complex. These reactions significantly influence the level of inflammation activity and the resorption of interalveolar partitions. As primary factors of innate, nonspecific tissue protection, cell-mediated immune responses are essential for antimicrobial and anti-infective defence mechanisms. They represent an unstable equilibrium between two types of immune reactions, which can dynamically shift in various directions. This delicate balance determines the nature and severity of the inflammatory process within the periodontium.

Conclusions. Immunopathological processes play an important role in the formation and progression of generalized inflammatory periodontal diseases, the course of which depends on disorders in the specific and nonspecific system of innate and adaptive immunity, as well as changes in the cytokine profile. Violation of the humoral link of immunological reactivity in periodontitis is an essential pathogenetic link that shapes the nature of the development and dynamics of the inflammatory process.

Formatting of funding sources.

This research did not receive dedicated funding from public, commercial, or nonprofit organizations.

Declaration of Competing Interest.

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

Ethical statement

All authors declare that ethical approval is not required for this review study.

BIBLIOGRAPHY

1. Nibali L, Almofareh SA, Bayliss-Chapman J, Zhou Y, Vieira AR, Divaris K. Heritability of periodontitis: A systematic review of evidence from animal studies. *Arch Oral Biol.* 2020; 109: 104592. doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.104592. PMID: 31706108.
2. Bandrivsky Y, Bandrivska O, Malko N, Posolenyk L, Vydoynk O, Iskiv M. The effectiveness of the use of polypeptide drugs and their effect on the metabolic parameters of oral fluid in patients with generalized periodontitis in depending on blood type. *Pharmacia.* 2022; 69: 429–435. doi: 10.3897/pharmacia.69.e82421.
3. Borysenko AV, Kolenko YuH, Linovitska LV, Nesin OF, Timokhina TO, Pechkovsky KYe. Features of local oral immunity in patients with generalized periodontitis and concomitant systemic diseases. *Actual Dentistry.* 2019; 5: 34–39. (In Ukrainian). doi: 10.33295/1992-576X-2019-5-34.
4. Hasiuk P, Kindiy D, Radchuk V, Kindiy V, Demkovich A, Yarkoviy V. Biological compatibility of metal structures of dentures made from multiple melted alloys. *Pol Merkur Lekarski.* 2022; 50(296): 114–117. Available from: <http://repository.pdmu.edu.ua/handle/123456789/18107>. PMID: 35436274.
5. Hasiuk PA, Vorobets AB, Demkovich AY, et al. Features of occlusal correlations of molars in the dental clinic. *Wiad Lek.* 2021; 74(5): 1130–1133. doi: 10.36740/WLek202105115. PMID: 34090277.
6. Hasiuk P, Kindiy D, Vorobets A, Kindiy V, Demkovich A, Odzhubeiska O. Analysis of the advisability of using different types of base plastics by studying the needs of the population in removable prosthesis. *Wiad Lek.* 2022; 75(12): 3055–3059. doi: 10.36740/WLek202212128. PMID: 36723327.
7. Matvieienko LM. Mineralna shchilnist ta khimichniy sklad nyzhnoshchelepnykh kistok shchuriv v eksperymentalnykh modeliakh heneralizovanoho parodontytu [Mineral density and chemical composition of the rats' mandibles in experimental models of generalized periodontitis]. *Medicini perspektivi.* 2022; 27(2): 16–22. doi: 10.26641/2307-0404.2022.2.260058 (in Ukrainian).

8. Hodovanyi OV, Chukhray NL, Martovlos AI, Martovlos OI. Dentoalveolar anomalies and modern views on the mechanisms of local stress-modeling effect of orthodontic appliances on the periodontal tissues (a literature review). *Zaporozhye Medical Journal*. 2023; 25(6): 548–56. Available from: <http://znmj.zsmu.edu.ua/article/view/281832>.
9. Navarro BG, Salas EJ, López JL, Sala XP. Is there a relationship between dental and/or periodontal pathology and values of C-reactive protein, homocysteine and lipoprotein (a) in patients with cardiovascular disease? A case control study. *Journal of Current Medical Research and Opinion*. 2020; 3(5): 451–458. doi: 10.15520/jcmro.v3i05.285.
10. Dankevych-Kharchyshyn IS, Vynogradova OM, Malko NV, et al. Periodontal diseases and atherosclerosis (literature review). *Wiad Lek*. 2019; 72(3): 462–465. doi: 10.36740/WLek201903127. PMID: 31050999.
11. Yuan C, Li J. Research progress of periostin and osteoporosis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024; 15: 1356297. doi: 10.3389/fendo.2024.1356297. PMID: 38487345.
12. Savel'eva NM, Sokolova II, German SI, Tomilina TV. Immunological aspects of generalized periodontitis (literature review). *Bulletin of Scientific Research*. 2018; 2: 110–115. (in Ukrainian). doi: 10.11603/2415-8798.2018.2.9122.
13. Olekshij PV. The role of immunological reactivity disorders under the conditions of experimental periodontitis formation and immobilization stress. *Actual problems of transport medicine*. 2021; 3: 106–110. (in Ukrainian). doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.5590532>.
14. Shevchuk M, Shkrebnyyuk R, Dyrak V, Mrochko O. Study of immune-inflammatory response changes in oral fluid in patients with diseases of periodontal tissues in combination with general somatic pathology. *Wiad Lek*. 2023; 76(7): 1554–1561. doi: 10.36740/WLek202307107. PMID: 37622497.
15. Xu XW, Liu X, Shi C, Sun HC. Roles of immune cells and mechanisms of immune responses in periodontitis. *Chin J Dent Res*. 2021; 24(4): 219–230. doi: 10.3290/j.cjdr.b2440547. PMID: 35029093.
16. Baida ML, Solvar ZL. Characteristics of individual components of the humoral and cellular links of immunity in the blood of guinea pigs with experimental periodontitis. *Odes'kij medicnij žurnal*. 2023; 4: 18–21. (in Ukrainian). doi: 10.32782/2226-2008-2023-4-3.
17. Gürsoy M, Rautava J, Pussinen P, et al. Salivary IgA and IgG antibody responses against periodontitis-associated bacteria in Crohn's disease. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3): 2385. doi: 10.3390/ijms24032385. PMID: 36768711.
18. Yarov YuYu, Silenko Yul, Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Grygorenko AS. Dynamics of local immunological indicators accompanied by different types of reactivity of the organism. *World of Medicine and Biology*. 2023; 3(85): 191–194. doi: 10.26724/2079-8334-2023-3-85-191-194.
19. Demkovych A, Rubas L, Luchynskiy V, Luchynska Y, Stoikeych H, Machogan V. Changes of ultrastructural organization in periodontal complex components in experimental periodontitis and its correction with quercetin. *Pharmacia* 2022; 69: 563–569. doi: 10.3897/pharmacia.69.e82128.
20. Palwankar P, Jain S, Pandey R, Mahesh S. IgA levels among type 2 diabetic and non-diabetic patients with periodontitis: A prospective clinical study. *Eur J Dent*. 2023; 17(3): 823–827. doi: 10.1055/s-0042-1755616. PMID: 36167319.
21. Merchant AT, Vidanapathirana N, Yi F, et al. Association between groups of immunoglobulin G antibodies against periodontal microorganisms and diabetes-related mortality. *J Periodontol*. 2022; 93(7): 1083–1092. doi: 10.1002/JPER.21-0608. PMID: 35139234.
22. Kobayashi T, Ito S, Murasawa A, Ishikawa H, Tabeta K. Porphyromonas gingivalis as a predictor of clinical response to 1-year treatment with biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis patients: A retrospective cohort study. *Mod Rheumatol*. 2023; 33(5): 918–927. doi: 10.1093/mr/roac093. PMID: 35962564.
23. Neupane SP, Virtej A, Myhren LE, Bull VH. Biomarkers common for inflammatory periodontal disease and depression: A systematic review. *Brain Behav Immun Health*. 2022; 21: 100450. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100450. PMID: 35330865.
24. Baida ML, Solvar ZL. Kharakterystyka okremykh komponentiv humoralnoi ta klitynnoi lanok imunitetu u krovi murchakivza eksperymentalnoho parodontytu [Characteristics of individual components of the humoral and cellular links of immunity in the blood of guinea pigs with experimental periodontitis]. *Odesa Medical Journal*. 2023; 4(185): 18–20. doi: 10.32782/2226-2008-2023-4-3 (in Ukrainian).
25. de Souza BC, Matte BF, Lopes AL, Teixeira BC, Lamers ML. Periodontal disease impairs muscle recovery by modulating the recruitment of leukocytes. *Inflammation*. 2020; 43(1): 382–391. doi: 10.1007/s10753-019-01128-5. PMID: 31760525.
26. Zhu J, Fan J, Xia Y, et al. Potential therapeutic targets of macrophages in inhibiting immune damage and fibrotic processes in musculoskeletal diseases. *Front Immunol*. 2023; 14: 1219487. doi: 10.3389/fimmu.2023.1219487. PMID: 37545490.
27. Jiang Q, Zhao Y, Shui Y, et al. Interactions between neutrophils and periodontal pathogens in Late-Onset periodontitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021; 11: 627328. doi: 10.3389/fcimb.2021.627328. PMID: 33777839.
28. Viglianisi G, Tartaglia GM, Santonocito S, et al. The emerging role of salivary oxidative stress biomarkers as prognostic markers of periodontitis: New insights for a personalized approach in dentistry. *J Pers Med*. 2023; 13(2): 166. doi: 10.3390/jpm13020166. PMID: 36836401.
29. Pyndus VB, Makarenko OA, Pyndus TO, Anisimov MV, Tarasenko IY. Eksperymentalna otsinka biokhimichnykh markeriv slyzovoi obolonky porozhnyny rota shchuriv na tli modeliuвання perekysnoho parodontytu ta likuvalno-profilaktychnykh zakhodiv [Experimental evaluation of biochemical markers of rat oral mucosa against the background of modeling peroxide periodontitis and treatment-prevention measures]. *Odesa Medical Journal*. 2024; 1(186): 9–12. doi: 10.32782/2226-2008-2024-1-1 (in Ukrainian).
30. Demkovych A, Kalashnikov D, Hasiuk P, Zubchenko S, Vorobets A. The influence of microbiota on the development and course of inflammatory diseases of periodontal tissues. *Front Oral Health*. 2023; 4: 1237448. doi: 10.3389/froh.2023.1237448. PMID: 37609105.
31. Reheda MS, Olekshij PV. Effect of thiocetam on altered markers of non-specific resistance under the conditions of the experimental periodontitis and immobilization stress formation. *Actual problems of transport medicine*. 2022; 4: 67–70. (in Ukrainian). doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7495354>.

32. Taiete T, Monteiro MF, Casati MZ, et al. Local IL-10 level as a predictive factor in generalized aggressive periodontitis treatment response. *Scand J Immunol.* 2019; 90(6): e12816. doi: 10.1111/sji.12816. PMID: 31448837.
33. Jacho D, Babaniamansour P, Osorio R, et al. Deciphering the cell-specific effect of osteoblast-macrophage crosstalk in periodontitis. *Tissue Eng Part A.* 2023; 29(21–22): 579–593. doi: 10.1089/ten.TEA.2023.0104. PMID: 37639358.
34. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *Int J Oral Sci.* 2019; 11(3): 30. doi: 10.1038/s41368-019-0064-z. PMID: 31685798.
35. Hasan F, Ikram R, Simjee SU, Iftakhar K, Asadullah K, Usman M. The effects of aspirin gel and mouthwash on levels of salivary biomarkers PGE2, TNF- α and nitric oxide in patients with periodontal diseases. *Pak J Pharm Sci.* 2019; 32(5): 2019–2023. PMID: 31813866.
36. Adamiv SS, Dienga AE, Verbytska TH, et al. Influence of allelic variants of pro-inflammatory IL1b, IL17, TNF and anti-inflammatory IL10 cytokine genes on the severity of gingivitis in children undergoing orthodontic treatment. *World of Medicine and Biology.* 2023; 1(83): 11–14. doi: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-11-14.
37. Pyrrillou K, Burzynski LC, Clarke MCH. Alternative pathways of IL-1 activation, and its role in health and disease. *Front Immunol.* 2020; 11: 613170. doi: 10.3389/fimmu.2020.613170. PMID: 33391283.
38. Mohammadipour HS, Forouzanfar F, Forouzanfar A. The role of type 2 fibroblast growth factor in periodontal therapy. *Curr Drug Targets.* 2021; 22(3): 310–317. doi: 10.2174/1389450121999201105152639. PMID: 33153420.
39. Basic A, Serino G, Leonhardt Å, Dahlén G. H₂S mediates increased interleukin (IL)-1 β and IL-18 production in leukocytes from patients with periodontitis. *J Oral Microbiol.* 2019; 11(1): 1617015. doi: 10.1080/20002297.2019.1617015. PMID: 31164964.
40. Bastian D, Wu Y, Betts BC, Yu XZ. The IL-12 Cytokine and receptor family in graft-vs.-host disease. *Front Immunol.* 2019; 10: 988. doi: 10.3389/fimmu.2019.00988. PMID: 31139181.
41. Kang S, Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Targeting Interleukin-6 signaling in clinic. *Immunity.* 2019; 50(4): 1007–1023. doi: 10.1016/j.immuni.2019.03.026. PMID: 30995492.
42. Aref Nezhad R, Motedayyeh H, Roghani-Shahraki H. Do cytokines associate periodontitis with metabolic disorders? An overview of current documents. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2022; 22(7): 778–786. doi: 10.2174/1871530322666220119112026. PMID: 35043774.
43. Plemmenos G, Evangelidou E, Polizogopoulos N, Chalazias A, Deligianni M, Piperi C. Central regulatory role of cytokines in periodontitis and targeting options. *Curr Med Chem.* 2021; 28(15): 3032–3058. doi: 10.2174/0929867327666200824112732. PMID: 32838709.
44. Mashchenko IS, Gudaryan OO, Kucherenko TO. Clinical, immunological and metabolic features of accelerated and quickly progressing options of generalized periodontitis. *Actual Dentistry.* 2020; 4: 26–32. (in Ukrainian). doi: 10.33295/1992-576X-2020-4-26.
45. Demkovych A. Endogenous intoxication in development of experimental periodontitis of bacterial-immune genesis. *Folia Medica.* 2023; 65(1): 149–154. doi: 10.3897/folmed.65.e71970. PMID: 36855987.
46. Batra P, Das S, Patel P. Comparative evaluation of gingival crevicular fluid (GCF) levels of Interleukin-34 levels in periodontally healthy and in patients with chronic and aggressive periodontitis – A cross-sectional study. *Saudi Dent J.* 2019; 31(3): 316–321. doi: 10.1016/j.sdentj.2019.03.010. PMID: 31337934.

Надійшла до редакції 09.05.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування demkovishae@tdmu.edu.ua

Г. С. Сенаторова¹ <https://orcid.org/0000-0001-6725-4695>

О. В. Омельченко¹ <https://orcid.org/0000-0001-8728-8489>

І. М. Галдіна^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-6538-914X>

О. В. Бучнева^{1,3} <https://orcid.org/0000-0002-7054-1844>

СИНДРОМ ПОДОВЖЕНОГО ІНТЕРВАЛУ QT У ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА

¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня», Харків, Україна

³ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

УДК 616.12-008.46-036.886-053.2

Г. С. Сенаторова¹, О. В. Омельченко¹, І. М. Галдіна^{1,2}, О. В. Бучнева^{1,3}

СИНДРОМ ПОДОВЖЕНОГО ІНТЕРВАЛУ QT У ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА

¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня», Харків, Україна

³ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Мета роботи – представити сучасний погляд на проблему синдрому подовженого інтервалу QT (LQTS) у дітей, що дозволить своєчасно попереджувати розвиток раптової серцевої смерті в дитячому віці та проілюструвати тактику ведення хворого з LQTS власним клінічним спостереженням.

У роботі наведено огляд сучасної літератури щодо причин та механізмів розвитку, діагностики та лікування LQTS у дітей. Представлено власне клінічне спостереження підлітка з LQTS та тактику його ведення.

Викладені матеріали дозволять розширити знання лікарів-педіатрів про LQTS як предиктора фатальних порушень ритму серця у дітей та дадуть можливість своєчасно попереджувати розвиток раптової серцевої смерті в дитячому віці.

Ключові слова: синдром подовженого інтервалу QT, синдром раптової серцевої смерті, каналопатії, тахікардія типу «пірует», діти.

UDC 616.12-008.46-036.886-053.2

G. S. Senatorova¹, O. V. Omelchenko¹, I. M. Galdina^{1,2}, O. V. Buchnieva^{1,3}

LONG QT SYNDROME IN PEDIATRIC PRACTICE

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital, Kharkiv, Ukraine

³State Institution "Zaycev V. T. Institution of General and Urgent Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Introduction. Long QT syndrome (LQTS) refers to channelopathies characterized by prolongation of the QT interval with occurrence of palpitations, syncope, and anoxic seizures secondary to ventricular arrhythmia, classically torsade de pointes.

The purpose of the work – to present a modern view of the problem of LQTS in children, which will allow preventing the development of sudden cardiac death in children's age in a timely manner, and to illustrate the tactics of managing a patient with LQTS with own clinical observation.

Materials and methods. The research was based on modern literary sources devoted to etiology, pathogenesis, clinical manifestations, treatment, and management tactics of different variants of LQTS in children. The analysis of the original clinical observation of a teenager with congenital LQTS is presented. The research was carried out following the principles of the Helsinki Declaration. Informed consent of the parents was obtained for the research. The authors declare no conflict of interest.

Results. The work provides a review of modern literature on the causes and mechanisms of development, diagnosis, and treatment of LQTS in children. The article presents individual clinical participant data of a teenager who was diagnosed with congenital LQTS and the tactics of its treatment. In order to prevent sudden cardiac death, the child was prescribed β -blockers and a defibrillator-cardioverter was installed.

Conclusion. The presented materials will allow expanding the knowledge of pediatricians, family doctors and children's cardiologists about LQTS as a predictor of fatal heart rhythm disturbances in children and will provide an opportunity to timely prevent the development of sudden cardiac death in childhood.

Key words: long QT syndrome, sudden cardiac death, channelopathies, pirouette-type tachycardia, children.



Вступ. Одним з найбільш небезпечних захворювань із ризиком розвитку раптової серцевої смерті (РСС) аритмогенного генезу є синдром подовженого інтервалу QT (англ. long QT syndrome, LQTS) [1; 2]. Поширеність LQTS у загальній популяції у середньому становить 1:2000–1:2500 осіб [1; 3; 4]. Необхідно зазначити, що до цієї кількості ввійшли хворі, у яких зафіксоване подовження інтервалу QTc (коригованого) за даними ЕКГ, та не враховували тих, у кого був позитивний генотип за результатами молекулярного скринінгу, але зберігалась нормальна тривалість QTc, тому справжня розповсюдженість патології, вірогідно, значно більша. Так, за даними різних авторів, частота виявлення LQTS становить від 1:2500 до 1:20000 осіб [1; 4; 5; 6]. Відповідно, якщо в Україні щороку народжується до півмільйона дітей, серед них може бути від 50 до 200 пацієнтів із LQTS і небезпечною розвинути РСС у молодому віці [7]. Вважається, що LQTS трапляється у всіх вікових та етнічних групах. Гендерне співвідношення для LQTS 1,6–2:1 на користь жіночої статі, особливо починаючи з підліткового віку [8].

Усі форми LQTS відповідні за третину випадків РСС та близько 20% раптової смерті немовлят [9; 10; 11]. За даними літератури, смертність у разі нелікованих вроджених форм LQTS досягає 75%, при цьому близько 21% дітей помирають протягом року після першого синкопального епізоду і до 50% в перше десятиліття життя [12; 13].

Мета роботи – представити сучасний погляд на проблему синдрому подовженого інтервалу QT (LQTS) у дітей, що дозволить своєчасно попереджувати розвиток раптової серцевої смерті в дитячому віці та проілюструвати тактику ведення хворого з LQTS власним клінічним спостереженням.

Матеріали і методи. Проведено пошук сучасних літературних джерел на етіологію, патогенез, клінічні прояви, лікування та тактику ведення різних варіантів LQTS у дітей. Представлено аналіз власного клінічного спостереження підлітка з вродженим LQTS. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. На проведення досліджень отримано інформовану згоду батьків дитини. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Синдром подовженого інтервалу QT – це генетично зумовлена патологія іонних каналів, що характеризується подовженням інтервалу QT, з виникненням поліморфної шлуночкової тахікардії типу torsades de pointes (тахікардії типу «пірует») і раптової серцевої смерті [1; 2; 3; 5; 7].

Натепер LQTS асоціюють з так званою «первинною електричною хворобою серця» (primary electric heart disease), що виявляється в осіб без жодних ознак органічної патології серцево-судинної системи, та викликає вроджені структурні аномалії серця [14; 15].

Виділяють вроджений та набутий LQTS. Синдром вродженого подовженого інтервалу QT – це порушення серцевого ритму генетично детерміноване з переважно аутосомно-домінантним типом успадкування. Набуте подовження інтервалу QT трапляється на тлі деяких захворювань, порушень електролітного балансу або застосування препаратів, які подовжують інтервал QT [1; 3; 16; 17].

Історія відкриття синдрому, найбільш ймовірно, починає відлік з 1856 р., коли Т. Meissner описав раптову смерть під час стресової ситуації дівчини з туговухістю, у сім'ї якої ще двоє дітей померли за аналогічних обставин [18]. Тільки через 100 років А. Jervell і F. Lange-Nielsen (1957 р.) представили повний клінічний опис LQTS у чотирьох членів однієї родини з вродженою глухотою, частими нападами втрати свідомості і стійким подовженням інтервалу QT на ЕКГ [19]. Незабаром, незалежно один від одного, італійський педіатр С. Romano (1963 р.) та ірландський педіатр О. Ward (1964 р.) надали спостереження аналогічного синдрому, але без вродженої глухоти [20; 21].

Таким чином, з 1964 р. відомі два варіанти спадкового синдрому подовженого інтервалу QT: Романо-Уорда (аутосомно-домінантний) і Джервелла-Ланге-Нільсена (аутосомно-рецесивний). В останньому випадку подовження інтервалу QT поєднується із вродженою глухотою. Встановлено, що синдром Романо-Уорда визначають у популяції з частотою 1:10000, а в дитячому віці від 1:3000 до 1:7000 [1; 18; 22]. Синдром Джервелла-Ланге-Нільсена вважається рідкісною патологією, трапляється з частотою 1:100000–200000 усього населення і становить менш 1% від усіх діагностованих випадків генетично детермінованого LQTS [18; 23; 24].

Основною рисою LQTS є довший, ніж у нормі інтервал QT. Інтервал QT вимірюється від початку зубця Q до кінця зубця T. Якщо ідентифікація точки закінчення зубця T ускладнена, інтервал QT вимірюється до місця перетину ізольованої лінії та лінії, дотичної до дуги зубця T [25; 26].

Інтервал QT на електрокардіограмі (ЕКГ) являє собою час від початку деполізації шлуночків до кінця реполізації, таким чином відображаючи тривалість потенціалу дії шлуночків. На клітинному рівні потенціал дії міокарда характеризується послідовною спільною дією різних іонних каналів (калієвих, натрієвих, кальцієвих) [25; 27]. У дітей тривалість інтервалу QT менша, ніж у дорослих [7]. Наявні таблиці, в яких представлені нормативи електричної систоли шлуночків (інтервал QT) для такої статі, віку і частоти серцевих скорочень. Якщо у пацієнта тривалість інтервалу QT перевищує показники більше, ніж на 0,05 с, то це вказує на подовження електричної систоли шлуночків [18; 25].

Для об'єктивної оцінки інтервалу QT користуються коригованим (з поправкою на частоту серцевих скорочень (ЧСС) інтервалом QT (QTc), що визначається за формулами Базетта (Bazett) і Фредеріка (Friderici) [28; 29].

Нормальні значення інтервалу QTc демонструють важливі відмінності, залежні від віку та статі, які слід враховувати в обговоренні LQTS (табл. 1). [30; 31; 32; 33].

Таблиця 1
Порогові рівні інтервалу QTc
(адаптовано за Bayes de Luna, 2011) [7]

Вікові та гендерні категорії	Нормальний	Проміжний	Подовжений
Вік 1–15 років	< 440	440–460	> 460
Чоловіки	< 430	430–450	> 450
Жінки	< 450	450–470	> 470

Генетична природа вродженого LQTS уперше була описана Keating et al. у 1995 р. [34]. Натепер відомо 17 генів, у них ідентифіковано близько 600 мутацій, які призводять до розвитку LQTS [35; 36]. Найбільш розповсюдженими вважаються LQTS1, LQTS2, LQTS3 типи – до 90% усіх випадків вродженого LQTS [11; 37; 38]. При цьому близько 15–20% обстежених з клінічними та електрокардіографічними проявами LQTS не мають ідентифікованих генетичних змін [3; 39]. Незважаючи на широке генетичне різноманіття LQTS, загальні прояви його патогенезу загалом однакові для будь-якої форми. Основу LQTS становлять порушення в будові іонних (калієвих, натрієвих, кальцієвих) каналів кардіоміоцитів, які формуються білками, що кодуються вказаними вище 17 генами [36; 40]. Дисфункція цих іонних каналів або білків, пов'язаних із внутрішньоклітинним іонним транспортом, призводить до подовження тривалості потенціалу дії, гетерогенності реполяризації і тахіаритмії, індукованої механізмом рієнтри [1; 25; 41]. Подовження потенціалів дії збільшує ймовірність трансмембранних коливань напруги, що виникають під час деполяризованого потенціалу дії міоцитів (рання постдеполяризація). Якщо тривалість потенціалу дії міоцитів на локальній ділянці змінюється, ці коливання можуть реактивувати сусідні міоцити, які реполяризувались, і таким чином стати причиною виникнення шлуночкової тахікардії типу «пірует» [1; 4; 8; 41]. Піруетна тахікардія (Torsades de Pointes) – це специфічна форма поліморфної шлуночкової тахікардії у пацієнтів із синдромом подовженого інтервалу QT, що характеризується швидкими нерегулярними QRS-комплексами, які виглядають ніби «перевертаються» навколо ізолінії електрокардіограми [25; 42].

Ця аритмія може спонтанно припинитися або трансформуватися у фібриляцію шлуночків. Ризик шлуночкової тахікардії типу «пірует» залежить від ступеня подовження інтервалу QTc, особливо якщо він становить >500 мс [18; 42; 43]. Крім того, LQTS значно підвищує чутливість міокарда до впливу симпатичної нервової системи, що стає причиною частих тахіаритмій, здатних приводити до фібриляції шлуночків. При цьому у різних генетичних типів LQTS відзначається різна чутливість до тих або інших впливів. Наприклад, LQTS 1 типу характеризується синкопальними нападами і аритмією під час фізичного навантаження, у LQTS 2 типу аналогічні прояви спостерігаються у разі шумних і різких звуків, для LQTS 3 типу, навпаки, більш характерні розвиток аритмій і фібриляції у спокійному стані (наприклад, під час сну) [2; 3; 5; 44; 45].

У реалізації проявів LQTS значну роль відіграють модифіковані та немодифіковані чинники ризику подовження інтервалу QT [15; 31; 46].

Модифіковані чинники ризику подовження інтервалу QT:

- 1) електролітний дисбаланс (нудота, блювота, діарея, лікування петлевими діуретиками, гіпокаліємія, гіпокальціємія, гіпомagneзіємія);
- 2) гіпотиреоз;
- 3) голодування чи ожиріння;
- 4) одночасне застосування інгібіторів системи цитохромів P 450, що подовжують інтервал QT;

5) лікарські засоби: антибіотики (азітроміцин, кларитроміцин, кліндаміцин, ерітроміцин, ципрофлоксацин), протитуберкульозні препарати (ізоніазид), протигрибкові препарати (флуконазол, кетоконазол), антиаритмічні препарати (хінідин, лідокаїн, флекаїнід, ритмонорм, кордарон, соталол, аймалін), серцево-судинні засоби (адреналін, кавінтон), гастроентерологічні препарати (цизапрід, домперидон, ондасетрон), антигістамінні (астемізол, терфенадин), діуретики (фуросемід, гідрохлортиазід, індапамід), нейролептики (галоперидол, дроперидол), антидепресанти (амітриптилін, циталопрам, фенотіазін) та деякі інші [47; 48].

Немодифіковані чинники ризику подовження інтервалу QT:

- 1) сімейний анамнез раптової смерті (вроджене подовження інтервалу QT, генний поліморфізм);
- 2) синкопальний стан в анамнезі;
- 3) початкове подовження інтервалу QTc в анамнезі;
- 4) жіноча стать;
- 5) структурні захворювання міокарду/дисфункція лівого шлуночка;
- 7) ниркова недостатність;
- 8) порушення метаболізму препаратів у печінці.

Серед дітей дебют рецидивуючої клінічної симптоматики LQTS відбувається у віці 5–15 років, найчастіше у підлітків – у середньому у віці 14 років [2; 5; 13; 20].

Спектр клінічних проявів варіює від повної відсутності симптомів до синкопальних станів та раптової смерті. Тривалість втрати свідомості становить у середньому 1–2 хвилини і в половині випадків супроводжується епілептиформними, тоніко-клонічними судомами з мимовільним сечовипусканням і дефекацією [16; 18]. Синкопальні стани при LQTS зумовлені розвитком поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует». Рідко хворий скаржиться на серцебиття перед втратою свідомості. Патогномонічним є синкопальні стани, які провокуються фізичним та/або емоційним навантаженням, різким звуком, плаванням [5; 7; 22; 45; 46].

Особливості синкопальних станів при LQTS:

- виникають, як правило, на висоті психоемоційного або фізичного навантаження;
- типові провісники (раптова загальна слабкість, потемніння в очах, серцебиття, тяжкість за грудиною);
- швидке, без амнезії і сонливості, відновлення свідомості;
- відсутність змін особистості, характерних для хворих на епілепсію.

Клінічна класифікація LQTS ґрунтується на особливостях його перебігу. Виділяють чотири основні клінічні варіанти перебігу LQTS [2; 3; 25; 46]:

- синкопе + подовження інтервалу QT (38%);
- ізольоване подовження інтервалу QT (40%);
- синкопе під час відсутності подовження інтервалу QT (11%);
- прихована форма – «німа», латентний перебіг синдрому.

Необхідно зазначити, що під час збирання анамнезу найбільшу увагу необхідно приділяти докладній характеристиці синкопальних станів: вік манифестації синкопе, фактори, що провокують синкопе, особ-

ливості початку та закінчення нападу, самопочуття після відновлення свідомості. Обов'язковою частиною обстеження є складання сімейного анамнезу (наявність у родичів 1 і 2 ступеня спорідненості нападів втрати свідомості та/або випадків раптової смерті віком до 40 років; подовження інтервалу QT на ЕКГ у членів сім'ї та/або у родичів, а також уражених членів сім'ї) [5; 46; 48].

Під час проведення стандартного клінічного огляду необхідно звернути увагу на наявність фенотипічних особливостей, характерних для варіантів LQTS з мультисистемним ураженням. Синдактилія трапляється у 100% випадків при синдромі Тімоті. Для хворих із синдромом Джервелла-Ланге-Нільсена характерна вроджена нейросенсорна приглухуватість. При синдромі Андерсена-Тавіла виявляються такі стигми дизембріогенезу, як низько посаджені вушні раковини, гіпертелоризм, дефекти м'якого та твердого піднебіння, мікрогнатія, клінодактилія та синдактилія, низький ріст та сколіоз [2; 6; 15].

Відповідно до сучасних рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2022) провідними діагностичними критеріями LQTS є тривалість $QTc \geq 480$ мс на повторних ЕКГ у 12 відведеннях або ризик розвитку LQTS > 3 балів за модифікованою шкалою діагностики LQTS (табл. 2). За наявності в анамнезі непритомності аритмогенного генезу або зупинки серця визначення $QTc \geq 460$ мс досить для вірогідної діагностики LQTS [5; 48].

В оновленнях клінічної практики Канадського кардіоваскулярного товариства (CCS, 2023) щодо ведення пацієнтів з LQTS рекомендують включати тестування на біговій доріжці з фізичним навантаженням (з тривалим записом ЕКГ у період відновлення протягом 6 хвилин у дорослих та 10 хвилин у дітей), яке може виявити аномальне подовження QT у період відновлення, незважаючи на нормальний чи межовий QTc на ЕКГ спокою. Це дослідження також може допомогти визначити генотип LQTS за змінами патерну зубця T та реакцією сегмента ST на фізичне навантаження. Так, під час фізичного навантаження інтервал QTc зазвичай подовжується при LQTS 1 типу і залишається подо-

вженим протягом раннього відновлення. Тип 2 характеризується подовженим значенням QTc на ранній стадії навантаження та пізнього відновлення, але може бути нормальним на піку навантаження та на ранньому відновленні. При LQTS 3 типу інтервал QT зазвичай істотно не змінюється під час навантаження, і жодної конкретної закономірності не було встановлено в інших рідкісних генотипах LQTS [48].

Слід зазначити, що ESC (2022) вважає, що для діагностики LQTS може бути корисним проведення ортокліностатичної проби [5], але в рекомендаціях CCS (2023) відзначено, що тест ЕКГ стоячи не показав достатньої діагностичної цінності у дітей та підлітків [5]. У цьому віковому періоді найбільш значущими є дані ЕКГ, особливо в перші 4 хвилини відновлення після фізичного навантаження [5].

Зважаючи на те, що подовження інтервалу QT може бути непостійним, тому добове холтеровське моніторування ЕКГ є досить інформативним методом, особливо при LQTS 2 та 3 типів. Це пояснюється тим, що у пацієнтів з такими варіантами LQTS більш виражене подовження інтервалу QT спостерігається у нічний час або під час проведення провокаційних тестів [15; 43].

Провокаційні тести з використанням деяких лікарських препаратів можуть допомогти вирізнити LQTS серед інших варіантів каналопатій, але не рекомендується рутинне проведення провокаційної проби з введенням адреналіну [43; 47; 48].

З метою уточнення характеру змін структур та функцій серця всім дітям з підозрою на LQTS обов'язково показано проведення доплерокардіографії.

У хворих з LQTS не рекомендується інвазивне електрофізіологічне обстеження серця [5].

Дуже важливим для діагностики самого LQTS та його варіантів має медико-генетичне тестування. Пацієнтам з уже встановленим діагнозом LQTS рекомендується проходити генетичне тестування та отримати консультацію у спеціалізованому медико-генетичному центрі для призначення генотип-специфічного лікування та виявлення родичів, що входять до групи ризику виникнення шлуночкової тахікардії та розвитку РСС [3; 5; 24; 48].

Таблиця 2

Модифікована діагностична шкала LQTS (ESC, 2022)

		Критерій	Бали
ЕКГ	QTc	≥ 480 мс	3,5
		$= 460-479$ мс	2
		$= 450-459$ мс (у чоловіків)	1
		≥ 480 мс протягом 4-ої хвилини відновлення після тесту з фізичним навантаженням	1
	Зареєстрована тахікардія туну «пірует» (Torsade de pointes)		2
	Альтернація хвилі T		1
	Наявність зазубин на хвилі T у III відведенні		1
Клінічні прояви	Синкопе	зі стресом	2
		без стресу	1
Сімейний анамнез	Член(и) родини з визначеним LQTS		1
	Раптова смерть у сім'ї хворого у віці <30 років		0,5
Генетичні знахідки	Патогенна мутація		3,5

Примітка: діагноз LQTS встановлюється за кількості балів більше 3.

Також під час обстеження пацієнта з LQTS необхідно проводити лабораторні дослідження крові з оцінкою електролітного складу, визначенням активності кардіоспецифічних ферментів та маркерів запалення, включаючи дослідження титру антитіл до структур серця, гормонального профілю щитоподібної залози для виключення вторинних станів, що призводять до шлуночкових тахіаритмій.

Лікування LQTS включає міждисциплінарний підхід, який повинен бути спрямований на зниження ризику розвитку небезпечних для життя аритмій та РСС. Основні принципи лікування LQTS: корекція способу життя, психологічна підтримка, медикаментозна та немедикаментозна профілактика РСС; невідкладна терапія шлуночкової тахікардії типу «пірует» [3; 5; 43; 45; 48].

Насамперед усім хворим рекомендовано виключити прийом препаратів, що подовжують інтервал QT. Необхідно відмовитись від екстремальних фізичних навантажень та мінімізувати генотип-специфічні тригери, попереджувати дизелектролітні порушення. Заняття професійним спортом протипоказані хворим із синкопальною формою LQTS та хворим із групи високого ризику; за відсутності клінічних проявів та генетично підтвердженого LQTS рішення приймається лікарською комісією в індивідуальному порядку [5; 43; 48].

Основа медикаментозної терапії LQTS становлять β -адреноблокатори [3; 5; 15; 48; 49; 50]. Перевага надається таким неселективним β -адреноблокаторам, як надолол (1,0–1,5 мг/кг/добу в 1–2 прийоми) та пропранолол (1,0–4,0 мг/кг/добу в 3–4 прийоми), тому що вони забезпечують більшу ефективність у попередженні аритмогенного ризику, ніж селективні β_1 -адреноблокатори – метопролол та атенолол [3; 5; 11; 48]. Визначено, що надолол та пропранолол найбільш ефективні при LQTS 1 та 2 типів [43; 49]. Їм надається перевага у хворих із середнім та високим аритмогенним ризиком. Хворим з низьким ризиком розвитку життєво-загрожуючої аритмії можна призначати біспролол [48]. Що стосується призначення метопрололу та атенололу, то останніми роками ці β -адреноблокатори обмежуються хворим на LQTS, оскільки їх застосування супроводжується високим ризиком рецидиву подовження інтервалу QT із загрозою розвитку аритмій [11].

На додаток до β -адреноблокаторів хворим з підтвердженим LQTS 3 типу та $QTc > 500$ мс, у яких після лікарської проби QTc зменшується більш ніж на 40 мс, рекомендується призначення блокатора натрієвих каналів мексилетину (2,0–5,0 мг/кг у 3 прийоми) [5; 48; 51]. Також у деяких варіантах LQTS у підлітків можливе призначення флекаїніду, який діє за рахунок пригнічення дії швидких натрієвих каналів [5; 43; 48; 52]. Антиаритмічна терапія призначається довічно з корекцією дози препарату залежно від збільшення ваги пацієнта. Також необхідно підтримувати концентрацію калію, магнію та кальцію у сироватці крові в межах норми [5; 43; 48].

У разі недостатньої ефективності медикаментозної терапії хворим з LQTS показані хірургічні методи лікування – лівостороння симпатична денервація серця (ЛСДС) та імплантація кардіовертера-дефібрилятора (ІКД) [3; 5; 43; 48]. Відповідно до рекомендацій Канадського товариства кардіологів (2023) такі

методи лікування у дітей, як правило, використовуються рідко [48].

ЛСДС рекомендована особливо молодим пацієнтам, у яких рецидиви шлуночкової тахікардії зберігаються, незважаючи на прийом максимально допустимої дози β -адреноблокаторів. Також ЛСДС виконується як ще один крок перед розглядом необхідності встановлення ІКД або за наявності протипоказань до ІКД чи відмови від нього [5; 53; 54]. Визначено, що антифібриляторні ефекти ЛСДС, такі як ослаблення симпатичного локалізованого розряду і підвищення порога фібриляції шлуночків, значно знижують серцеві події приблизно на 90% після процедури. Це робить ЛСДС цінним варіантом для лікування пацієнтів з LQTS, особливо у дітей або у випадках проривних синкопе при LQTS 2 та 3 типів, де спостерігається висока сприйнятливості до симпатичних сплесків [5; 43].

Відповідно до рекомендацій ESC (2022) встановлення ІКД належить до показань II класу для хворих з LQTS з урахуванням можливих ускладнень та психосоціального впливу на якість життя пацієнта [5; 43]. Хворі, які мають високий ризик LQTS, та ті, у кого була зупинка серця з успішним відновленням серцевої діяльності або множинні аритмогенні синкопальні епізоди на тлі прийому β -адреноблокаторів, повинні проходити агресивне лікування з імплантацією кардіовертера-дефібрилятора [5; 43; 55; 56]. Встановлення ІКД є важливим у терапії пацієнтів з підтвердженим LQTS 3 типу, який часто демонструє зниження чутливості до β -адреноблокаторів та аритмогенними рецидивами під час сну [43].

Пацієнти з LQTS потребують постійного спостереження у спеціалізованих аритмологічних центрах [5; 48]. Частота відвідувань залежить від віку хворого і тяжкості захворювання. При синкопальній формі LQTS контроль ефективності терапії і моніторинг факторів ризику РСС проводиться 1 раз на 1–6 місяців. За відсутності синкопе моніторинг факторів ризику проводиться не рідше 1 разу на рік. В пубертатному періоді – 1 раз на 6 місяців.

Хворим з ІКД контроль системи проводиться не рідше 1 разу на 6 місяців; а також щоразу у разі спрацьовування пристрою або рецидиву синкопе. У разі планового контролю системи ІКД попередньо проводяться ЕКГ, холтеровське моніторування серцевого ритму, ДЕхоКГ, рентгенографія органів грудної клітки у прямій і лівій бічній проєкціях.

Питання про вакцинацію вирішується в індивідуальному порядку залежно від клінічного стану дитини, ефективності медикаментозного контролю аритмії, а також з урахуванням раніше виявлених провокуючих чинників (зв'язок маніфестації аритмії з вакцинацією, інфекційним захворюванням).

Дітям із синкопальною формою LQTS вакцинація проводиться за індивідуальним графіком. За відсутності синкопе вакцинація проводиться в декретовані терміни.

Для ілюстрації вище зазначених положень наводимо **КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК** власного спостереження та ведення дитини з LQTS.

Дитина Д., 13 років, надійшла до відділення інтенсивної терапії обласної клінічної дитячої лікарні з життєзагрозливим порушенням серцевого ритму.

З анамнезу захворювання відомо, що у хворої під час занять у школі була втрата свідомості, яка супроводжувалась ціанозом шкіри та носо-губного трикутника, мимовільним сечовипусканням.

З анамнезу життя з'ясовано, що дитина від 2 вагітності, яка перебігала на тлі загрози переривання з 12 тижнів. Пологи 2, самостійні, вага під час народження 2600 г. Зростала та розвивалась відповідно до віку. Серед перенесених захворювань: ГРВІ, вітряна віспа, пневмонія, пієлонефрит. Оперативних втручань не було. Алергічний анамнез не обтяжений. Під час бесіди з матір'ю було з'ясовано, що в молодших класах при обстеженні на ЕКГ – ознаки подовженого інтервалу QT, але повного обстеження дитині проведено не було. Мати – 41 рік, перенесла ішемічний інсульт у 2016 р., батько – 41 рік, здоровий.

Дитина надійшла до лікарні в тяжкому стані, що зумовлено порушенням серцевого ритму, АТ 60/20 мм рт.ст., SpO₂ – 92%, на ЕКГ поліморфна шлуночкова тахікардія. Не лихоманила. Катаральних явищ не було. Стан свідомості – приглушення, оцінка за шкалою ком Глазго 12 балів. Очі відкриває, зіниці діаметром 3 мм, OD=OS, фотореакції збережені, мляві, симетричні, погляд короткочасно фіксує. Корнеальні та рогівкові рефлекси збережені. Тонус м'язів знижений, рухи в кінцівках збережені, D=S. Судом не спостерігалось. Менінгеальні знаки негативні. Грубої вогнищевої неврологічної симптоматики не виявлено.

Дівчинка правильної тілобудови, високоросла (вага 58 кг, зріст 175 см, ІМТ = 19,3 кг/м²). Шкірні покриви блідо-рожеві, без висипу. Видимі слизові рожеві, вологі, губи рожеві. Перфузія нігтьових лож задовільна. Дис-

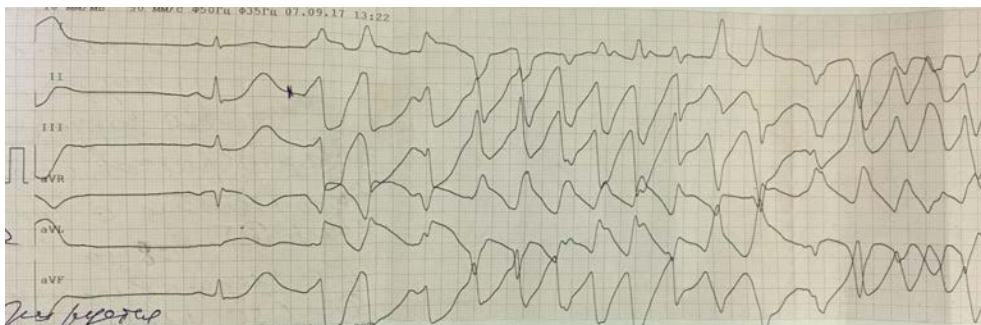
тальні відділи кінцівок теплі на дотик. Периферійних набряків немає. Дихання самостійне, ритмічне, ЧД 18 за хвилину. Аускультативно у легенях дихання везикулярне, проводилося у всі відділи, помірно послаблене в базальних відділах, хрипи не вислуховувались. Перкуторно над легенями ясний легеневий звук. Тони серця приглушені, аритмічні, короткий систолічний шум над верхівкою, ЧСС 86 ударів на хвилину. Артеріальна гіпотензія.

Живіт м'який, доступний пальпації у всіх відділах. Печінка та селезінка не збільшені. Фізіологічні відправлення не порушені.

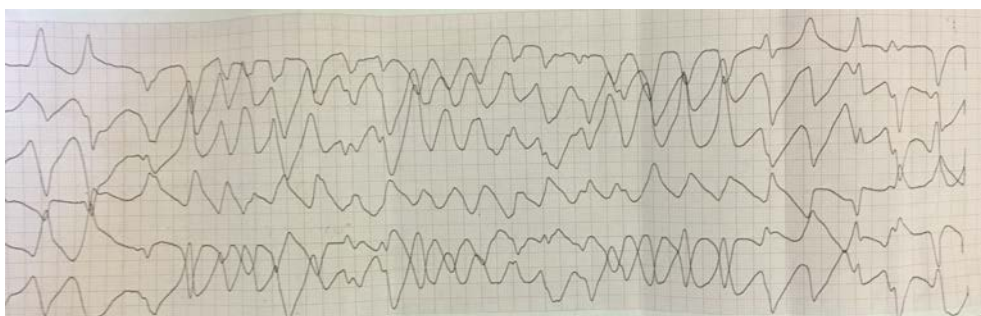
Під час ЕКГ-обстеження у хворої виявлено порушення серцевого ритму – поліморфна шлуночкова тахікардія типу «пірует». Черговим лікарем введено кордарон 5 мг/кг в/в струйно. На ЕКГ на тлі короткотривалих епізодів синусового ритму зареєстровано подовжений інтервал QTc до 690 мс та поліморфну шлуночкову тахікардію типу «пірует» (рис. 1 А, Б).

Кордарон відмінено. Відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2022) внутрішньовенно введено лідокаїн у сумарній дозі 3,5 мг/кг. Знову стійкого ефекту досягнуто не було, призначено β-блокатор анаприлін у дозі по 20 мг 3 рази на добу внутрішньо. Стан дитини стабілізовано, напад шлуночкової тахікардії купійовано, на ЕКГ зареєстрована парасистолічна шлуночкова бігеменія, синдром подовженого інтервалу QT (рис. 2 А, Б).

Надалі протягом доби повторно були зареєстровані напади шлуночкової тахікардії типу «пірует». Дитину переведено до кардіохірургічного відділення ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені

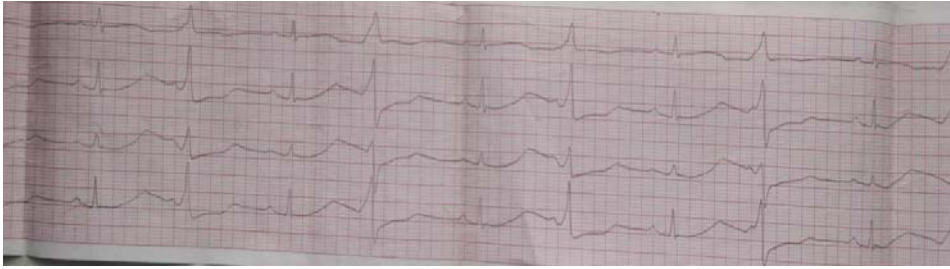


а



б

Рис. 1. а, б – веретеноподібна поліморфна шлуночкова тахікардія типу «пірует»



а



б

Рис. 2. а, б. Парасистолічна шлуночкова бігеменія, LQTS

В.Т. Зайцева НАМН України» (м. Харків) для вирішення питання імплантації кардіовертера-дефібрилятора, про що отримано згоду батьків дитини.

Діагноз на момент переведення: **синдром подовженого інтервалу QT. Поліморфна шлуночкова тахікардія. Синкопе. Субаортальна аномальна хорда лівого шлуночка. Органічне ураження ЦНС, синдром вегетативної дисфункції.**

За час спостереження дитина була обстежена.

Клінічний аналіз крові: дефіцитна анемія легкого ступеня.

Клінічний аналіз сечі: без патології.

Біохімічні показники: загальний білок, протеїнограма, цукор крові, тропонін Т, креатинін та сечовина крові, білірубін загальний і фракції, трансамінази, тімолова проба, альфа-амілаза крові, лактатдегідрогеназа, креатинфосфокіназа, лужна фосфатаза, ліпідний спектр крові – в межах норми.

Рентгенографія органів грудної порожнини: легені без патологічних змін. Серце мітральної конфігурації, талія згладжена за рахунок III дуги, КТІ=39,7%, кардіо-діафрагмальні кути: гострий праворуч, прямий ліворуч.

ЕКГ: неодноразово були зареєстровані порушення серцевого ритму (поліморфна шлуночкова тахікардія типу «пірует»; парасистолічна шлуночкова бігеменія, синдром подовженого інтервалу QT).

ДЕХОКГ: субаортальна аномальна хорда лівого шлуночка. Зниження шкортливої здатності лівого шлуночка (ФВ=49%) на тлі шлуночкової тахікардії. Порушення діастолічної функції лівого шлуночка.

УЗД органів черевної порожнини та нирок: помірно збільшення печінки до 2,5 см нижче краю реберної дуги, структура однорідна, ехогенність не підвищена; помірна деформація ЧМС, сольова інкрустація мисок нирок.

ЕЕГ: ознаки зниження функціональної активності кори головного мозку. Плоский тип ЕЕГ. Нижньостволова дисфункція.

ЕхоЕГ: ознаки лікворної гіпертензії I ступеня.

Доплерографія судин голови та ший: отримані добрі ультразвукові сигнали з передньої, середньої та задньої мозкових артерій з обох боків, основної та інтракраніальних ділянок хребтових артерій. Сполучні артерії Вілізієва кола функціонують задовільно. Кровонаповнення в загальній, внутрішній та зовнішній сонних артеріях нерівномірне, спектр кровоплину значно змінений.

МРТ головного мозку: на серії отриманих томограм головного мозку вогнищевої патології та інтракраніальних патологічних об'ємних утворень не виявлено. Бокові шлуночки трохи асиметричні (S>D), розміри в межах норми, 3 та 4 шлуночки не змінені. Серединні структури не зміщені. Трохи розширені конвексимальні субарахноїдальні простори на тлі початкових гіпотрофічних змін відділів обох гемісфер головного мозку. Гіпофіз та гіпоталамічна зона не змінені.

Консультація нейрохірурга та отоларинголога: патології не виявлено.

Консультація невропатолога: органічне ураження ЦНС, синдром вегетативної дисфункції.

Консультація кардіохірурга-аритмолога: синдром подовженого інтервалу QT, поліморфна шлуночкова тахікардія. Синкопе. Дитині показано оперативне лікування – імплантація кардіовертера-дефібрилятора.

В умовах кардіохірургічного відділення ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В.Т. Зайцева НАМН України» хворій проведена імплантація кардіовертера-дефібрилятора. Післяопераційний період без особливостей. На 5-ту добу стан пацієнтки з помітним поліпшенням. Параметри гемодинаміки оптимальні. Симптомів серцевої недостатності не виявлено. На ЕКГ:

скорочення інтервалу QT, шлуночкові аритмії не рецидивують. Робота ІКД стабільна у заданому режимі. Рекомендовано приймати беталок ЗОК (метопролол) 25 мг 1 раз на добу зранку із контролем ЧСС, АТ безстроково під наглядом кардіолога. Контроль ЕКГ та стану імплантованого кардіовертера-дефібрилятора 2 рази на рік. Протипоказано наражати ІКД впливу електромагнітного поля, у разі виконання хірургічних операцій користуватись біполярним коагулятором. Спостереження сімейного лікаря, кардіолога, помірна фізична активність.

Натепер стан дитини стабільний; перебуває поза межами України.

Особливістю цього клінічного випадку є те, що у дитини мав місце вроджений LQTS, про який вказували попередні ЕКГ-дослідження, але дитина не була обстежена в повному обсязі і, відповідно, не призначалось адекватне профілактичне лікування. Клінічним проявом стало синкопе у віці 13 років, що типово для такого віку. Також дитина жіночої статі, що частіше трапляється починаючи з підліткового періоду. Синкопе

на тлі LQTS було викликано розвитком поліморфної шлуночкової тахікардії типу «пірует», яка є предиктором РСС. Купіювати напад вдалося на тлі призначення бета-блокаторів. З огляду на те, що у дитини вже розвинулося синкопе внаслідок поліморфної тахікардії типу torsades de pointes як маркер можливого розвитку РСС, то тактика ведення такої хворої потребувала встановлення ІКД з позитивним прийомом бета-блокаторів та спостереження кардіолога та кардіохірурга.

Висновки

Таким чином, у роботі наведені основні положення, що стосуються сучасних знань про синдром подовженого інтервалу QT, основні клінічні прояви, діагностичні критерії та тактику лікування дітей з LQTS. Також надано приклад власного клінічного спостереження підлітка з вродженим LQTS. Вищевказані дані розширяють знання педіатрів, сімейних лікарів та дитячих кардіологів про синдром подовженого інтервалу QT як предиктора фатальних порушень ритму серця у дітей та дозволять своєчасно попереджувати розвиток раптової серцевої смерті в дитячому віці.

ЛІТЕРАТУРА

- Galić E, Bešlić P, Kilić P, et al. Congenital long QT syndrome: A systematic review. *Acta Clin Croat*. 2021; 60(4): 739–748. doi: 10.20471/acc2021.60.04.22.
- Lankaputra M, Voskoboinik A. Congenital long QT syndrome: A clinician's guide. *Intern Med J*. 2021; 51(12): 1999–2011. doi: 10.1111/imj.15437.
- Wilde AA, Amin AS, Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart*. 2022; 108(5): 332–338. doi: 10.1136/heartjnl-2020-318259.
- Schwartz PJ, Stramba-Badiale M, Crotti L, et al. Prevalence of the congenital long-QT syndrome. *Circulation*. 2009; 120(18): 1761–1767. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.863209.
- Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022; 43(40): 3997–4126. doi: 10.1093/eurheartj/ehac262.
- Ergül Y, Şahin GT, Kafali HC, et al. Clinical and genetic characteristics and course of congenital long QT syndrome in children: A nine-year single-center experience. *Anatol J Cardiol*. 2021; 25(4): 250–257. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2020.08791.
- Zharinov OY, Ivanov Yu., Kuts VO. Electrocardiographic syndromes and phenomena: we refer to the textbook. *Health.com.ua*. 2019; 4(65): 41–43. (in Ukrainian). Available from: <https://health-ua.com/article/44240-elektrokardografchn-sindromi-tafenomeni-zvertamosya-dopdruchnika>.
- Modell SM, Lehmann MH. The long QT syndrome family of cardiac ion channelopathies: a HuGE review. *Genet Med*. 2006; 8(3): 143–155. doi: 10.109701.gim.0000204468.85308.86.
- Acar DB, Uslu S, Oner T, et al. A rare cause of neonatal death: long QT syndrome. *Med Bull Sisli Etfal Hosp*. 2017; 51: 329–333. doi: 10.5350/SEMB.20160710113812.
- Tester D, Wong L, Chanana P, et al. Cardiac genetic predisposition in sudden infant death syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(11): 1217–1227. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.030.
- Aldirawy M, Musa R, Hamdi M, et al. Congenital long QT syndrome (LQTS) in infancy: a challenging case. *Cureus*. 2024; 16(1): e51810. doi: 10.7759/cureus.51810.
- Pupaza A, Cinteza E, Vasile CM, Nicolescu A, Vatasescu R. Assessment of Sudden Cardiac Death Risk in Pediatric Primary Electrical Disorders: A Comprehensive Overview. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13(23): 3551. doi: 10.3390/diagnostics13233551.
- Czocek RJ, Kaltman JR, Cassidy AE, et al. Quality of life of pediatric patients with long QT syndrome. *Am J Cardiol*. 2016; 117(4): 605–610. doi: 10.1016/j.amjcard.2015.11.052.
- Synoverska OB, Alekseeva YuI, Fomenko NM, Reitmaier MY, Shkandrii SB. Prolonged QT interval syndrome in pediatric practice: literature data and clinical case description. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2021; 7(119): 55–61. (in Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2021.119.55.
- Nedelska SM, Zhylenko IA, Lyutykova GV. Long QT interval syndrome in practice of paediatricians. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2018; 3(91): 86–91. (in Ukrainian). doi: 10.15574/SP.2018.91.86.
- Schwartz PJ, Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J*. 2013; 34(40): 3109–3116. doi: 10.1093/eurheartj/ehc089.
- Fernández-Falgueras A, Sarquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O: Cardiac channelopathies and sudden death: recent clinical and genetic advances. *Biology (Basel)*. 2017; 6(1): 7. doi: 10.3390/biology6010007.
- Nagornaya NV, Konopko NN, Chetverik NA, Kartashova OS. Long QT syndrome as a cause of syncope and life-threatening conditions. *Healthy Child*. 2007; 2(5). (in Ukrainian). Available from: <https://mif-ua.com/archive/article/751>.

19. Jervell A, Lange-Nielsen F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death. *Am Heart J.* 1957; 54(1): 59–68. doi: 10.1016/0002-8703(57)90079-0.
20. Romano C, Gemme G, Pongiglione R. Rare cardiac arrhythmias of the pediatric age. I. Repetitive paroxysmal tachycardia. *Minerva Pediatr.* 1963; 15: 1155–1164.
21. Ward O. A new familial cardiac syndrome in children. *J Ir Med Assoc.* 1964; 54: 103–106.
22. Moss AJ, Schwartz PJ, Grampton RS, et al. The long QT syndrome: prospective longitudinal study of 328 families. *Circulation.* 1991; 84(3): 1136–1144. doi: 10.1161/01.cir.84.3.1136.
23. Schwartz PJ, Spazzolini C, Crotti L, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome: natural history, molecular basis, and clinical outcome. *Circulation.* 2006; 113(6): 783–790. doi: 10.1093/eurheartj/ehl355.
24. Adler A, Novelli V, Amin AS, et al. An international, multicentered reappraisal of genes reported to cause congenital long QT syndrome. *Circulation.* 2020; 141(6): 418–428. doi: 10.1161/circulationaha.119.043132.
25. Rukovodstvo po kardyolohyy [Guide to cardiology] / Pod red. V.N. Kovalenko. Kyiv: MORION, 2008. 1424 p. (in Ukrainian).
26. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, et al. Determination and interpretation of the QT interval. *Circulation.* 2018; 138(21): 2345–2358. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033943.
27. Takasugi N, Gono H, Nakasugi M, et al. Prevalence of microvolt T-Wave alternans in patients with long QT syndrome and its association with torsade de pointes. *Circ Arrhythm electrophysiol.* 2016; 9(2): e003206. doi: 10.1161/CIRCEP.115.003206.
28. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, et al. Determination and interpretation of the QT interval: comprehensive analysis of a large cohort of long QT syndrome patients and controls. *Circulation.* 2018; 138: 2345–2358. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033943.
29. Andrsova I, Hnatkova K, Helanova K, et al. Problems with Bazett QTc correction in paediatric screening of prolonged QTc interval. *BMC Pediatr.* 2020; 20(1): 558. doi: 10.1186/s12887-020-02460-8.
30. Vink AS, Clur SB, Wilde AAM, Blom NA. Effect of age and gender on the QTc-interval in healthy individuals and patients with long-QT syndrome. *Trends Cardiovasc Med.* 2018; 28: 64–75. doi: 10.1016/j.tcm.2017.07.012.
31. Vink AS, Clur SB, Geskus RB, et al. Effect of age and sex on the QTc interval in children and adolescents with type 1 and 2 long-QT syndrome. *Circulation: Arrhythm Electrophysiol.* 2017; 10(4): e004645. doi: 10.1161/CIRCEP.116.004645.
32. Dies-Escute N, Arbelo E, Martínez-Barrios E, et al. Sex differences in long QT syndrome. *Front Cardiovasc Med.* 2023; 10: 1164028. doi: 10.3389/fcvm.2023.1164028.
33. Costa S, Saguner AM, Gasperetti A, et al. The link between sex hormones and susceptibility to cardiac arrhythmias: from molecular basis to clinical implications. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 644279. doi: 10.3389/fcvm.2021.644279.
34. Curran ME, Splawski I, Timothy KW, et al. A molecular basis for cardiac arrhythmia: HERG mutations cause long QT syndrome. *Cell.* 1995; 80(5): 795–803. doi: 10.1016/0092-8674(95)90358-5.
35. Giudicessi JR, Wilde AAM, Ackerman MJ. The genetic architecture of long QT syndrome: A critical reappraisal. *Trends Cardiovasc Med.* 2018; 28(7): 453–464. doi: 10.1016/j.tcm.2018.03.003.
36. Giudicessi JR, Roden DM, Wilde AAM, Ackerman MJ. Classification and Reporting of Potentially Proarrhythmic Common Genetic Variation in Long QT Syndrome Genetic Testing. *Circulation.* 2018; 137(6): 619–630. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030142.
37. Balestra E, Bobbo M, Cittar M, et al. Congenital Long QT syndrome in children and adolescents: a general overview. *Children (Basel).* 2024; 11(5): 582. doi: 10.3390/children11050582.
38. Westphal DS, Burkard T, Moscu-Gregor A, et al. Reclassification of genetic variants in children with long QT syndrome. *Mol Genomic Med.* 2020; 8(9): e1300. doi: 10.1002/mgg3.1300.
39. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, et al. Interplay between genetic substrate, QTc duration and arrhythmia risk in patients with long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71(15): 1663–1671. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.078.
40. Wallace E, Howard L, Liu, et al. Long QT syndrome: genetics and future perspective. *Pediatr Cardiol.* 2019; 40: 1419–1430. doi: 10.1007/s00246-019-02151-x.
41. Bohnen M, Peng G, Robey S, et al. Molecular pathophysiology of congenital long QT syndrome. *Physiol. Rev.* 2017; 97(1): 89–134. doi: 10.1152/physrev.00008.2016.
42. Wren C. Concise Guide to Pediatric Arrhythmias. Oxford, UK; 2012. 190 p.
43. Hauwanga WN, Yau R, GohK, et al. Management of Long QT Syndrome: A Systematic Review. *Cureus.* 2024; 16(6): e62592. doi: 10.7759/cureus.62592.
44. Reed GJ, Boczek NJ, Etheridge SP, Ackerman MJ. CALM3 mutation associated with long QT syndrome. *Heart Rhythm.* 2015; 12: 419–422. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.10.035.
45. Hocini M, Pison L, Proclemer A, et al. Diagnosis and management of patients with inherited arrhythmia syndromes in Europe: results of the European Heart Rhythm Association Survey. *Europace.* 2014; 16(4): 600–603. doi: 10.1093/europace/euu074.
46. Yoshinaga M, Kucho Y, Nishibatake M, Ogata H, Nomura Y. Probability of diagnosing long QT syndrome in children and adolescents according to the criteria of the HRS/EHRA/APHS expert consensus statement. *Eur Heart J.* 2016; 37(31): 2490–2497. doi: 10.1093/eurheartj/ehw072.
47. Schwartz PJ, Wosley RL. Predicting the unpredictable: Drug-Induced QT prolongation and Torsades de Pointes. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(13): 1639–1650. doi: 10.1016/j.jacc.2015.12.063.
48. Davies RA, Ladouceur VB, Green MS, et al. The 2023 Canadian Cardiovascular Society clinical practice update on management of the patient with a prolonged QT interval. *Can J Cardiol.* 2023; 39: 1285–301. doi: 10.1016/j.cjca.2023.06.011.
49. Ahn J, Kim H, Choi J-I, et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: a meta-analysis. *PloS One.* 2017; 12(10): e0185680. doi: 10.1371/journal.pone.0185680.

50. Han L, Liu F, Li Q, et al. The efficacy of beta-blockers in patients with long QT syndrome 1–3 according to individuals' gender, age, and QTc intervals: a network meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 579525. doi: 10.3389/fphar.2020.579525.
51. Bos JM, Crotti L, Rohatgi RK, et al. Mexiletine shortens the QT interval in patients with potassium channel-mediated type 2 long QT syndrome. *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* 2019; 12(5): e007280. doi: 10.1161/CIRCEP.118.007280.
52. Ergül Y, Özgür S, Onan SH, Tuzcu V. Can flecainide totally eliminate bidirectional ventricular tachycardia in pediatric patients with Andersen-Tawil syndrome? *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2018; 46(8): 718–722. doi: 0.5543/tkda.2018.10.5543/tkda.2017.77856.
53. Antonopoulos A, Lawrence D, Patrini D, et al. The role of sympathectomy in long QT syndrome. *J Thorac Dis.* 2017; 9(9): 3394–3397. doi: 10.21037/jtd.2017.08.45.
54. Niaz T, Bos JM, Sorensen KB, Moir C, Ackerman MJ. Left cardiac sympathetic denervation monotherapy in patients with congenital long QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2020; 13(12): e008830. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008830.
55. Olde Nordkamp LR, Postema PG, Knops RE, et al. Implantable cardioverter-defibrillator harm in young patients with inherited arrhythmia syndromes: a systematic review and meta-analysis of inappropriate shocks and complications. *Heart Rhythm.* 2016; 13(2): 443–454. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.09.010.
56. Kojima K, Kato K, Fujii Y, et al. Successful management of a young athlete with type 2 long QT syndrome by genotype-specific risk stratification and bridging therapy with a wearable cardioverter defibrillator. *Intern Med.* 2022; 61(8): 1179–1182. doi: 10.2169/internalmedicine.8093-21.

Надійшла до редакції 27.06.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування galdina.iryna@gmail.com

Ye. I. Yurchenko <https://orcid.org/0009-0000-5228-8606>

G. F. Stepanov <https://orcid.org/0000-0002-8242-8689>

I. V. Yurchenko <https://orcid.org/0009-0002-7316-4359>

DIABETES MELLITUS AND COVID-19: A POSSIBLE ASSOCIATION AND RISKS OF DEVELOPMENT (LITERATURE REVIEW)

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.379-008.64-06:616.98:578.834.1

Ye. I. Yurchenko, G. F. Stepanov, I. V. Yurchenko

DIABETES MELLITUS AND COVID-19: A POSSIBLE ASSOCIATION AND RISKS OF DEVELOPMENT (LITERATURE REVIEW)

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) accounts for nearly 90–95% of all diabetes cases and has a global prevalence.

The aim of the study is to analyse the latest research on the clinical features of diabetes mellitus in patients who have recovered from COVID-19 and to assess the risks of new-onset diabetes at the post-acute phase of the disease.

Materials and methods. The latest scientific publications were studied and analysed using relevant keywords using open scientometric databases such as Scopus, Science Direct (by Elsevier), and PubMed.

Results. Patients with T2DM have an increased risk of severe COVID-19, characterized by rapid progression of inflammation, the need for admission to the intensive care unit, and frequent severe complications that affect disease prognosis. A distinctive feature of the T2DM course in patients with COVID-19 was the early development of diabetic ketoacidosis, which required change of therapy. The key pathogenic mechanisms involved in the development of diabetes during COVID-19 include β -cell damage and insulin resistance. A higher risk of new-onset T2DM was observed among critically ill COVID-19 patients who were hospitalized to intensive care units, required mechanical ventilation, and had poorly controlled hyperglycemia. The time period of follow-up of patients who have recovered from COVID-19, duration of hyperglycemia and new-onset diabetes remain debatable issues and need further research and development of screening programs for patient examination.

Key words: type 2 diabetes, risks of development, SARS-CoV-2, COVID-19.

УДК 616.379-008.64-06:616.98:578.834.1

Є. І. Юрченко, Г. Ф. Степанов, І. В. Юрченко

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА COVID-19: МОЖЛИВИЙ ЗВ'ЯЗОК ТА РИЗИКИ РОЗВИТКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Цукровий діабет 2 типу (ЦД 2) становить майже 90–95% всіх випадків діабетів і має глобальну розповсюдженість. Пацієнти з ЦД 2 входять до групи ризику тяжкого перебігу COVID-19 зі швидким прогресуванням запального процесу, потребою госпіталізації у відділення інтенсивної терапії, частим розвитком тяжких ускладнень, які впливають на прогноз хвороби. Імовірним є зв'язок між інфікуванням вірусом SARS-CoV-2 та підвищеним ризиком виникнення нового діабету 2 типу. Дискутабельними є питання щодо термінів тривалості гіперглікемії та виникнення нового діабету у пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, що потребує проведення подальшого спостереження та обстеження таких пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ризик розвитку, SARS-CoV-2, COVID-19.

Introduction. Diabetes mellitus is one of the major problems worldwide, which concerns not only medical but also economic aspects, and has a huge impact on the common health and social well-being of people [1]. In 2021, the global prevalence of diabetes among people aged 20 to 79 years was 536.6 million people (10.5% of the world's population) [2]. According to statistics, in 2021, diabetes and its complications led to the deaths of 6.7 million people [1]. By the year 2045 a significant increase is expected – up to 783.2 million people with diabetes [2]. It should be noted that 1.271 million people with diabetes were officially registered in Ukraine in 2017 [3]. In 2020 in Odesa region, more than 9.000 people aged 18 and older with type 2 diabetes (T2DM) needed insulin therapy [4].

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) accounts for nearly 90–95% of all diabetes cases. The disease is considered to be a disorder of carbohydrate metabolism caused by insulin resistance or relative insulin insufficiency, impaired insulin secretion with or without insulin resistance. The disease is accompanied by the frequent development of complications in various organ systems – nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic foot syndrome, polyneuropathy, and others, which leads to disability of patients with diabetes [5]. Today, the issue of the increased susceptibility of patients with T2DM to infection with various pathogens is undetermined and actual. Many scientific studies have confirmed an increased risk of infection in patients with T2DM compared to the general population. For example, patients with diabetes were more likely to have an increased risk of infection compared to patients without diabetes (OR 1.21, 95% CI 1.07–1.37) [6]. And the frequency of antibiotic use in patients with T2DM for concomitant urinary tract infection, skin infection, septicaemia, and tuberculosis

© Ye. I. Yurchenko, G. F. Stepanov, I. V. Yurchenko, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



compared to patients without diabetes was 364 vs 275 per 1000 man-years (OR 1.24, 95% CI 1.23–1.25) [7].

The coronavirus disease (COVID-19) pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus has dramatically changed the epidemiology of noncommunicable diseases [8]. In January 2024, 701.169.569 cases of COVID-19 and 6.964.576 deaths were reported worldwide [9]. All efforts of the world's scientists were aimed at improving the diagnosis, treatment, and prevention of COVID-19. However, it is very important to examine and monitor patients who have had a coronavirus infection in order to assess the possible consequences, including the development of new-onset diabetes.

The question of whether patients with diabetes are more susceptible to the SARS-CoV-2 virus infection remains controversial today. Many global studies have shown that patients with T2DM are at risk of having a more severe course of COVID-19. However, there is a lack of data on the clinical features of diabetes mellitus in patients and a possibility of new-onset diabetes in patients who have had COVID-19 in the distant past period.

The aim of the study was to analyse current research on the clinical features of diabetes mellitus in patients with COVID-19 and to assess the risk of new-onset diabetes in the post-acute period of the disease.

Materials and methods of the study. Modern scientific publications of Ukrainian and foreign scientists were studied and analysed using the scientometric open databases Scopus, Science Direct (from Elsevier) and PubMed. The literature search was conducted using the following keywords: type 2 diabetes mellitus, risk of developing diabetes mellitus, SARS-CoV-2, COVID-19. Only full texts of meta-analyses, original clinical, randomised controlled trials, and systematic reviews were considered.

Research results and discussion. Many modern works of scientists around the world state that patients with type 2 diabetes mellitus are at risk of a more severe course of COVID-19. Scientific publications have highlighted that patients with T2DM had the greatest probability to develop complications, have a higher percentage of hospital admissions to intensive care units, longer hospital stays, and mortality caused by COVID-19 [10]. The incidence of diabetes in patients with COVID-19 admitted to intensive care units was twice as high as in patients without diabetes admitted to specialised wards [11]. A systematic review and meta-analysis of 729 studies of 29.874.938 patients with COVID-19 showed that the general prevalence of diabetes was 14.7% (95% CI 12.5–16.9) among confirmed cases. The prevalence of diabetes was 10.4% (95% CI 7.6–13.6) among confirmed cases but treated on an outpatient basis; 21.4% (95% CI 20.4–22.5) among hospitalised patients; 11.9% (95% CI 10.2–13.7) among patients with a mild disease course; 28.9% (95% CI 27.0–30.8) among patients with a severe disease course; 34.6% (95% CI 32.8–36.5) among those who died [12]. One of the studies noted a higher mortality rate among patients with COVID-19 who had cardiovascular diseases (OR 3.42, 95% CI 2.86–4.09), immune and metabolic disorders (OR 2.46, 95% CI 2.03–2.85), respiratory diseases (OR 1.94, 95% CI 1.72–2.19), cerebrovascular diseases (OR 4.12, 95% CI 3.04–5.58), any types of cancer (OR 2.22, 95% CI 1.63–3.03), kidney diseases (OR 3.02, 95% CI 2.60–3.51) and liver diseases (OR

2.35, 95% CI 1.50–3.69) [13]. The mortality rate in patients with diabetes with severe COVID-19 was 81.2% [14]. In a retrospective observational study conducted by Bode B. et al. among hospitalised patients with laboratory-confirmed COVID-19, the highest mortality rate was shown in patients with diabetes and/or uncontrolled hyperglycemia compared to patients without diabetes or hyperglycemia – 28.8% vs. 6.2% ($p < 0.001$) [15].

In patients with diabetes associated with COVID-19, data on a more pronounced proinflammatory cytokine response were obtained. The results of clinical and biochemical analyses indicate a higher number of neutrophils, higher levels of C-reactive protein, fibrinogen, lactate dehydrogenase, procalcitonin, ferritin, D-dimer, N-terminal fragment of brain natriuretic peptide prohormone (NTproBNP), and levels of receptors for IL-2, IL-6, and IL-8 [14]. The patients had a higher coagulation index ($p < 0.01$) [16]. In previous studies conducted in the pre-pandemic period, it was demonstrated that patients with T2DM had a higher risk of venous thromboembolism than patients without diabetes (OR 1.44, 95% CI 1.27–1.63) [17]. Also, the risk of pulmonary embolism was higher in patients with T2DM than in control patients (OR 1.52, 95% CI 1.22–1.90) [17]. A higher risk of severe pneumonia has been reported in patients with diabetes associated with COVID-19, as well as excessive inflammatory and poorly controlled processes, release of enzymes due to tissue damage, and hypercoagulability associated with dysregulation of glucose metabolism [16].

There is information that patients hospitalised with COVID-19 have a higher incidence of diabetes-related threatening conditions such as diabetic ketoacidosis (DKA), hyperosmolar hyperglycaemic state (HHS) and persistent insulin resistance [18], which require to change treatment management. In one of the retrospective studies, a group of authors demonstrated an increase in the incidence and severity of DKA in new-onset T1DM in hospitalised patients [19]. The incidence of DKA increased by 19% among hospitalised patients during the COVID-19 pandemic compared with hospitalised patients in the pre-pandemic period (55% vs 36%; $p = 0.03$). There was also a significant increase in the risk of severe DKA compared with the pre-pandemic period (severe DKA 22.5% vs. 8.4%, $p = 0.01$) [19]. At the same time, the study of Ng SM et al. conducted in the UK during the COVID-19 pandemic does not suggest an increase in the incidence of new cases of diabetes, but indicates an increase in severe DKA cases, which is likely due to delays in hospitalisation and health care delivery [20]. Heaney AI et al. reported a case of diabetic ketoacidosis in an adult patient with new-onset diabetes associated with COVID-19 [21].

Diabetic ketoacidosis, which occurs in T1DM, has been observed in patients with T2DM who had COVID-19. There are reports of 77% of patients with T2DM who had ketoacidosis during COVID-19; of these, 83% had isolated diabetic ketoacidosis and 17% had HHS [22]. The study of S. Misra et al. analysed the frequency of hospital admissions of patients with a history of type 1 and type 2 diabetes and new-onset diabetes and symptoms of DKA during the first and second waves of the COVID-19 pandemic. In the first wave, hospital admissions of patients with T2DM with DKA

increased by 41%, and those with new-onset diabetes with DKA increased by 57%. In the second wave, hospital admissions of patients with T2DM with DKA increased by 50% and for patients with new-onset diabetes – by 61% [23].

Among the most frequent factors that can provoke DKA are the discontinuation of insulin or the impact of infection on the organism. One study showed that 40.1% of the DKA cases were caused by infection, 16.8% – by discontinuation of insulin, and 36.99% – by unclear factors [24]. There are reports on the use of drugs that can cause DKA by affecting carbohydrate metabolism. These include corticosteroids, thiazides, sympathomimetics, pentamidine, and antipsychotic drugs [24]. It is assumed that the development of DKA occurs in patients with new-onset diabetes associated with COVID-19, which may have been undiagnosed previously and is caused by significant metabolic disorders due to the influence of The SARS-CoV-2 virus or the direct effect of the virus on β -cells with a decrease in insulin secretion [25]. During the course of COVID-19, patients may develop ketosis or ketoacidosis, or diabetic ketoacidosis in those with a history of diabetes [26]. However, 64% of patients with diagnosed COVID-19 and signs of ketoacidosis did not have a history of diabetes [26]. DKA and HHS are two of the most serious acute complications of diabetes that require emergency care. DKA has a typical triad of clinical signs: uncontrolled hyperglycemia, metabolic acidosis and increased total ketone concentration in the organism. HHS is characterised by the development of severe hyperglycemia, hyperosmolarity and dehydration in the absence of significant ketoacidosis [27]. Three stages of ketoacidosis severity have been identified, namely: mild stage with pH less than 7.3 or bicarbonate less than 18 mmol/L, moderate stage with pH less than 7.2 or bicarbonate less than 10 mmol/L, and severe stage with pH less than 7.1 or bicarbonate less than 5 mmol/L [28]. The studies of F. Rubino et al. have reported new-onset diabetes with ketosis symptoms in patients with COVID-19. There is a suggestion that the development of DKA in patients with COVID-19 who did not have diabetes may be a precursor to new-onset diabetes [29]. In addition, clinical trials have shown a high need in insulin and a high degree of insulin resistance in critically ill patients with COVID-19 and diabetes [30]. Some publications describe the peculiarities of clinical and biochemical parameters in patients with diabetes or hyperglycemia hospitalised with COVID-19. For example, the number of neutrophils was higher ($5.8 \times 10^9/L$ [3.7–8.7]; $p < 0.05$) and lymphocytes were lower ($0.7 \times 10^9/L$ [0.5–1.2]; $p < 0.05$) in patients with hyperglycemia. D-dimer level was higher in patients with hyperglycemia and diabetes compared with patients with normoglycemia. There were no differences in lipid level and blood pressure between patients with hyperglycemia, diabetes and normoglycemia. The glomerular filtration rate was slightly lower in patients with diabetes compared with patients with normoglycemia and hyperglycemia ($65.1 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ [34.6–81.7]; $p < 0.01$ [31]). Hyperglycemia was also detected in patients without a history of diabetes [15].

The study of H. Li et al. showed that patients with a history of diabetes mellitus and new-onset diabetes were more likely to have acute respiratory distress syndrome (3.1%–10.5% vs. 0.8%–3.1%), acute renal dysfunction

(15.3%–17.0% vs. 1.5%–3.1%), and hypoalbuminemia (36.7%–39.4% vs. 10.8%–19.4%) during hospitalisation compared with patients with normoglycemia or hyperglycemia. Antihypertensive ($p < 0.003$), hypoglycaemic ($p < 0.001$), hypolipidemic ($p < 0.051$), corticosteroids ($p < 0.001$), oxygen support ($p < 0.001$) were used more often in the treatment of such patients compared to patients with normoglycemia [32].

A number of studies have revealed peculiarities of glucose metabolism and insulin resistance in patients with COVID-19 without a history of diabetes. In one of his studies, M.P. Plummer et al. (2016) assessed probability of an association between stress hyperglycemia and new-onset diabetes in patients with a critical disease course. Stress hyperglycemia was detected in 17% of patients with no history of diabetes. At the same time, the risk of developing diabetes in these patients was almost twice as high as in patients without hyperglycemia (OR 1.91, 95% CI 1.62–2.26, at $p < 0.001$) [33]. The interesting data were obtained from the study of the SARS-CoV-1 outbreak that occurred in 2002–2004. They showed that 10% of patients who had new-onset hyperglycemia after virus infection were diagnosed diabetes during a 3-year follow-up period. The risk of developing diabetes in patients with detected hyperglycemia was almost 2 times higher compared to patients without hyperglycemia (OR 1.91, 95% CI 1.62–2.26 at $p < 0.001$) [33]. The results of retrospective cohort studies and patient follow-up revealed an incidence of new cases of diabetes – 29 per 1000 man-years during 4.6 months and after COVID-19 [34]. Hyperglycemia was detected in almost 35% of patients with a history of COVID-19 and was observed for 6 months after the discharge. In the meta-analysis of T. Sathish et al., which was conducted to determine the percentage of newly diagnosed diabetes in patients in COVID-19, 14.4% (95% CI 5.9%–25.8%) was reported [35]. In the study of D.B. Shrestha et al., 19.70% of patients with COVID-19 (95% CI 10.93–32.91) had new-onset diabetes, and 25.23% (95% CI 19.07–32.58) had associated hyperglycemia [36].

Some scientists attribute the emergence of new-onset diabetes in patients with COVID-19 to stress, or severe infection, or hormone treatment, but attention is drawn to the diabetogenic effect of the SARS-CoV-2 virus [37].

Scientists have shown the effect of the SARS-CoV-2 virus on both the exocrine part of the pancreas (32.5% of patients with severe COVID-19 have acute pancreatitis) and the β -cells of the islet of Langerhans [38]. In the exam of autopsy tissue samples from patients with COVID-19, the SARS-CoV-2 virus antigen was found in the pancreatic β -cells [39]. There is also evidence of the development of morphological, functional, and transcriptional abnormalities in β -cells, which leads to a decrease in insulin-secreting granules and impaired insulin production [39]. Besides, during clinical examination of patients with COVID-19, elevated levels of amylase and lipase were observed: in 1.85% of patients with mild COVID-19, in 17.7% of patients with severe disease, indicating a possible direct damage to the pancreas under the influence of the SARS-CoV-2 virus [39].

The development of insulin resistance is attributed to the direct effect of the SARS-CoV-2 virus on fat cells and

increased production of inflammatory adipokines. The development of insulin resistance has been described in patients with COVID-19 and a body mass index of 20.5–24.6 [40]. There are published works that consider the development of insulin resistance as a downregulation of insulin receptors in the skeletal muscles under the influence of γ -interferon induced by the SARS-CoV-2 virus; activation of serine kinases (PKR and PERK) as a result of an integrated organism response to stress under the influence of the virus [41].

Some publications have described the risks and incidence of new-onset diabetes in patients with COVID-19 and prediabetes history. A higher incidence of diabetes was found in patients with COVID-19 during hospitalisation and inpatient treatment (21.19% vs. 6.02% at $p < 0.001$). A higher incidence of diabetes was also found after COVID-19 in patients after discharge during a 5-month follow-up (14.75% vs. 7.51% at $p < 0.001$) [42].

Analysis of risks of new T2DM in patients with COVID-19 of varying severity showed the following. The risk of developing new-onset T2DM from day 1 to 180 after the moment of diagnosed COVID-19 was 1.1% (3510/313.924 patients with mild disease) and 4.1% (424/10.436 patients with moderate or severe disease), respectively, respectively [43]. In the other study, the risk of developing new-onset T2DM was 1.54 times higher (95% CI 1.46–1.62) in patients with mild COVID-19 compared to patients with mild influenza. At the same time, patients with moderate/severe COVID-19 had a 1.46-fold higher risk of developing diabetes compared to patients with moderate/severe influenza (95% CI 1.26–1.69) [44]. The national cohort study assessed the incidence of new-onset T2DM in the post-acute phase of COVID-19 over 11.1 months. It was found that patients with confirmed COVID-19 in the post-acute phase had an increased risk of developing T2DM compared to patients without COVID-19: 2.95 per 100 man-years (95% CI 2.90–3.01) vs 2.07 per 100 man-years (95% CI 2.05–2.10). Besides, patients with COVID-19 had an increased risk of new-onset T2DM compared with patients without COVID-19 (OR 1.42, 95% CI 1.39–1.46). The adjusted ratio for hypertension and dyslipidaemia was OR 1.30 (95% CI 1.27–1.33), which also indicates an increased risk of new T2DM in patients with COVID-19 [45]. There was an increased risk of type 2 diabetes in patients with COVID-19 who did not receive hormone therapy (OR 1.29, 95% CI 1.25–1.32) [45]. Correlations have been found between the severity of COVID-19 in the acute period and the risk of developing new-onset diabetes. The risk of diagnosing new diabetes increased depending on the severity of COVID-19 in the acute phase: non-hospitalised patients (OR 1.14, 95% CI 1.08–1.19), hospitalised patients (OR 1.34, 95% CI 1.30–1.38), patients admitted to intensive care units (OR 1.78, 95% CI 1.59–1.99) [45]. Meta-analysis of 5.787.027 patients assessed the risk of developing new-onset diabetes within the first 28 days after COVID-19 diagnosis and verification. Compared to the control group, an increased risk of developing new diabetes in the post-acute phase of COVID-19 was calculated by 59% (OR 1.59, 95% CI 1.40–1.81 at $p < 0.001$) [46].

Other publications have investigated the incidence of new-onset diabetes in patients with COVID-19 compared to control group without COVID-19. The 10.9-month fol-

low-up revealed 0.72% of newly diagnosed diabetes in patients with COVID-19 compared to 0.64% of new-onset diabetes in patients without COVID-19. Also, patients with COVID-19 who were hospitalised had an increased risk of developing new-onset diabetes compared to patients who did not have COVID-19, and the highest risk of developing diabetes was found among hospitalised patients with a severe disease course (OR 3.33, 95% CI 1.94–5.72) [47]. In the other cohort study of 181.280 patients with COVID-19, a higher risk of developing new-onset diabetes was shown in the post-acute phase of COVID-19 (OR 1.40, 95% CI 1.36–1.44) compared to the control group (a follow-up period was 352 days) [48]. Other data presented in the study of J. Zhang et al. showed that 8.6% of patients after COVID-19 developed new-onset diabetes one year after hospital discharge. In addition, it was shown that the risk of developing new-onset diabetes was higher in patients with more severe course of COVID-19 (OR 2.90, 95% CI 1.07–7.88) [49].

One more important question is the duration of diabetes that has arisen after COVID-19: whether it remains permanent. In one study of 1902 hospitalised patients with COVID-19, 31.2% of patients with a history of diabetes and 13% of patients with new-onset diabetes were identified. Follow-up of patients with new-onset diabetes for 323 days after hospital discharge showed that 56.3% of patients continued to have diabetes, and 40.6% of patients had normoglycemia or prediabetes [50]. The authors suggest that stress hyperglycemia, rather than β -cell destruction, may be the main mechanism for the development of new-onset diabetes during COVID-19 [50]. The other long-term follow-up study of patients who developed diabetes triggered by COVID-19 found that 79% of patients stopped insulin administration after six months and concluded that β -cells may be restored [51].

As a result, these studies show that diabetes increases the risk of severe COVID-19. However, there is no convincing evidence that diabetes contributes to the SARS-CoV-2 infection. And there are insufficient data on diabetes course peculiarities in patients with COVID-19.

Conclusions. Patients with type 2 diabetes mellitus have a risk of severe COVID-19, with rapid progression of the inflammatory process, the need for hospitalisation to the intensive care unit, and frequent development of severe complications that affect the prognosis of the disease. The peculiar sign of the type 2 diabetes course in patients with COVID-19 was early development of diabetic ketoacidosis, which required a change of therapy. The mechanisms of SARS-CoV-2-induced diabetes have been analysed in many studies, but β -cell damage and insulin resistance are considered to be two key links in the pathogenesis. Many studies have examined a possible link between SARS-CoV-2 infection and an increased risk of type 2 diabetes. It has been shown that a higher risk of type 2 diabetes was found among critical patients with COVID-19 hospitalised to intensive care units, requiring mechanical ventilation, and poorly controlled hyperglycemia.

However, the questions about the follow-up period of patients with COVID-19, duration of hyperglycemia and the onset of diabetes are still debatable and open, which requires further research and development of screening programmes for patients' exams.

BIBLIOGRAPHY

1. IDF Diabetes Atlas. 10th edition. 2021. <https://diabetesatlas.org/>.
2. Sun H, Saeedi P, Karuranga S et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022; 183: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>.
3. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. Available from: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan-neinfekciyni-zakhvoryuvannya>.
4. Atlas: Diabet v Ukraini. Available from: <https://diabetesatlas.com.ua/>.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. 2022. *Diabetes Care*. 2022; 45(1): 17–38. <https://doi.org/10.2337/dc22-S002>.
6. Abu-Ashour W, Twells LK, Valcour JE, Gamble JM. Diabetes and the occurrence of infection in primary care: a matched cohort study. *BMC Infect Dis*. 2018; 18(1): 67. doi: 10.1186/s12879-018-2975-2.
7. Mor A, Berencsi K, Nielsen JS, et al. Rates of Community-based Antibiotic Prescriptions and Hospital-treated Infections in Individuals With and Without Type 2 Diabetes: A Danish Nationwide Cohort Study, 2004–2012. *Clin Infect Dis*. 2016; 63: 501. doi: 10.1093/cid/ciw345.
8. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Nov.; 9(11): 786–798. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00244-8.
9. World Health Organization. Coronavirus worldwide graphs — recovered and discharged 2020 [updated July 28; cited 2020 Jul 29]. Available from: <https://www.worldometers.info/coronavirus/worldwide-graphs/#recovered>.
10. Guan W-j, Ni Z-yi, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1708–1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
11. Li B, Yang J, Zhao F et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical Research in Cardiology*. 2020; 109: 531–538. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
12. Li R, Shen M, Yang Q et al. Global Diabetes Prevalence in COVID-19 Patients and Contribution to COVID-19 – Related Severity and Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2023; 46(4): 890–897. <https://doi.org/10.2337/dc22-1943>.
13. Khan MMA, Khan N, Mustagir G, Rana J, Islam S, Kabir I. Effects of underlying morbidities on the occurrence of deaths in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Journal of health glob*. 2020; 10(2): 020503 doi: 10.7189/jogh.10.020503.
14. Yan Y, Yang Y, Wang F et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe COVID-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020; 8(1): 001343 doi: 10.1136/bmjdr-2020-001343.
15. Bode B., Garrett V., Messler J., et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020; 14 (4): 813–821. doi.org/10.1177/1932296820924469.
16. Guo W, Li M, Dong Ya et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metabolism Research and Reviews*. 2020; 36(7): 3319. Available from: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3319>.
17. Zhao Zh, Wang Sh, Ma W et al. Diabetes mellitus increases the incidence of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 2014; 134(1): 79–83 doi: 10.1007/s00402-013-1894-3.
18. Kim Na-y, Ha E, Moon JS, Lee Y-H, Choi E Y. Acute Hyperglycemic Crises with Coronavirus Disease-19: Case Reports. *Diabetes & Metabolism Journal*. 2020; 44(2): 349–353. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0091>.
19. Mastromauro C, Blasetti A, Primavera M, et al. Peculiar characteristics of new-onset Type 1 Diabetes during COVID-19 pandemic. *Ital J Pediatr*. 2022; 48: 26 <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01223-8>.
20. Ng SM, Woodger K, Regan F, et al. Presentation of newly diagnosed type 1 diabetes in children and young people during COVID-19: a national UK survey. *BMJ Paediatrics Open*. 2020; 4: 000884. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000884.
21. Heaney A.I, Griffin G.D., Simon E. L. Newly diagnosed diabetes and diabetic ketoacidosis precipitated by COVID-19 infection. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2020; 38 (11): 2491.e3–2491.e4 doi.org/10.1016/j.ajem.2020.05.114.
22. Pal R., Banerjee M., Yadav U., Bhattacharjee S. Clinical profile and outcomes in COVID-19 patients with diabetic ketoacidosis: A systematic review of literature. *Diabetes Metab Syndr*. 2020; 14(6): 1563–1569. doi: 10.1016/j.dsx.2020.08.015.
23. Misra S, Barron E, Vamos E et al. Temporal trends in emergency admissions for diabetic ketoacidosis in people with diabetes in England before and during the COVID-19 pandemic: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9(10): 671–680. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00208-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00208-4).
24. Lizzo JM, Goyal A, Gupta V. Adult Diabetic Ketoacidosis. [Updated 2 May 2023]. In StatPearls [Internet]; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2023. Available online: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560723/>.
25. Ghash A, Misra A. Marked hyperglycemia and ketosis in a non-obese patient with new-onset diabetes and very mild COVID-19 symptoms: a case report. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15: 213–4. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.036.
26. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22(10): 1935–1941. doi.org/10.1111/dom.14057.
27. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(7): 1335–1343. doi: 10.2337/dc09-9032.
28. Khan AA, Ata F, Iqbal P, Bashir M, Kartha A. Clinical and biochemical predictors of intensive care unit admission among patients with diabetic ketoacidosis. *World J. Diabetes*. 2023; 14(3): 271–278. doi: 10.4239/wjd.v14.i3.271.
29. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020; 383 (8): 789–790. doi: 10.1056/NEJMc2018688.

30. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(6): 546–550. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2).
31. Coppelli A, Giannarelli R, Aragona M, et al. Hyperglycemia at Hospital Admission Is Associated With Severity of the Prognosis in Patients Hospitalized for COVID-19: The Pisa COVID-19 Study. *Diabetes Care.* 2020; 43(10): 2345–2348. <https://doi.org/10.2337/dc20-1380>.
32. Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab.* 2020; 22 (10): 1897–1906. <https://doi.org/10.1111/dom.14099>.
33. Plummer M.P, Finnis M.E, Phillips L.K, et al. Stress Induced Hyperglycemia and the Subsequent Risk of Type 2 Diabetes in Survivors of Critical Illness. *PLoS One.* 2016; 11(11): 0165923. doi: 10.1371/journal.pone.0165923.
34. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with COVID-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021; 372: 693 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n693>.
35. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021; 23(3): 870–874. doi: 10.1111/dom.14269.
36. Shrestha DB, Budhathoki P, Raut S, et al. New-onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *World J Virol.* 2021; 10 (5): 275–287. doi: 10.5501/wjv.v10.i5.275.
37. Sathish T, Tapp RJ, Cooper ME, Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. *Diabetes Metab.* 2021; 47(2): 101204. doi: 10.1016/j.diabet.2020.10.002.
38. Akarsu C, Karabulut M, Aydin H, et al. Association between Acute Pancreatitis and COVID-19: could pancreatitis be the missing piece of the puzzle about increased mortality rates? *J Invest Surg.* 2022; 35 (1): 119–125. <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1833263>.
39. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *AGA Journals.* 2020; 18(9): 2128–2130. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040.
40. He X, Liu Chenshu, Peng Jianguan, et al. COVID-19 induces new-onset insulin resistance and lipid metabolic dysregulation via regulation of secreted metabolic factors. *Signal Transduction and Targeted Therapy.* 2021; 6: 427 <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00822-x>.
41. Santos A, Magro D.O, Evangelista-Poderoso R., Saad M JA. Diabetes, obesity, and insulin resistance in COVID-19: molecular interrelationship and therapeutic implications. *Diabetol Metab Syndr.* 2021; 13:23 <https://doi.org/10.1186/s13098-021-00639-2>.
42. Xu AY, Wang SH, Duong TQ. Patients with prediabetes are at greater risk of developing diabetes 5 months postacute SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diab Res Care.* 2023; 11: 003257. <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2022-003257>.
43. Birabaharan M, Kaelber DC, Pettus JH, Smith DM. Risk of new-onset type 2 diabetes in 600 055 people after COVID-19: a cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2022; 24 (6): 1176–1179. doi: 10.1111/dom.14659.
44. Birabaharan M, Kaelber DC, Pettus JH, Smith DM. Risk of new-onset type 2 diabetes in 600 055 people after COVID-19: a cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2022; 24 (6): 1176–1179. doi: 10.1111/dom.14659.
45. Choi JH, Kim KM, Song K, Seo G. H. Risk for Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus after COVID-19 among Korean Adults: A Nationwide Matched Cohort Study. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2023; 38(2): 245–252. doi: 10.3803/EnM.2023.1662.
46. Banerjee M, Pal R, Dutta S. Risk of incident diabetes post-COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Prim Care Diabetes.* 2022; 16: 591–593. doi: 10.1016/j.pcd.2022.05.009.
47. Reges O, Test T, Hoshen M, et al. Time-varying association of acute and post-acute COVID-19 with new-onset diabetes mellitus among hospitalized and non-hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2023; 11: 003052 doi: 10.1136/bmjdc-2022-003052.
48. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022; 10(5): 311–321. doi: 10.1016/s2213-8587(22)00044-4.
49. Zhang J, Shu T, Zhu R, Yang F, Zhang B, Lai X. The Long-Term Effect of COVID-19 Disease Severity on Risk of Diabetes Incidence and the Near 1-Year Follow-Up Outcomes among Postdischarge Patients in Wuhan. *J. Clin. Med.* 2022; 11(11): 3094. <https://doi.org/10.3390/jcm11113094>.
50. Cromer SJ, Colling C, Schatoff D et al. Newly diagnosed diabetes vs. pre-existing diabetes upon admission for COVID-19: Associated factors, short-term outcomes, and long-term glycemic phenotypes. *J Diabetes Complicat.* 2022; 36(4): 108145. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108145>.
51. Gupta RD, Atri A, Mondal S et al. Characterizing progressive beta-cell recovery after new-onset DKA in COVID-19 provoked A-β+ KPD (ketosis-prone diabetes): A prospective study from Eastern India. *J Diabetes Complications.* 2022; 36 (3): 108100. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.108100>.

Надійшла до редакції 28.07.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування urchenkoirina.viktor@gmail.com

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

УДК 614.274:338.2:35

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-13>

Б. П. Громовик <https://orcid.org/0000-0002-6459-6021>

О. Б. Панькевич <https://orcid.org/0000-0002-1702-8689>

РОЛЬ І МІСЦЕ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ БЕЗПЕКИ У СИСТЕМІ НАЦІОНАЛЬНОЇ БЕЗПЕКИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 614.274:338.2:35

Б. П. Громовик, О. Б. Панькевич

РОЛЬ І МІСЦЕ ФАРМАЦЕВТИЧНОЇ БЕЗПЕКИ У СИСТЕМІ НАЦІОНАЛЬНОЇ БЕЗПЕКИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

З'ясовано, що трактування національної безпеки ґрунтується на двох концептуальних підходах – людиноцентричному та ціннісно-орієнтованому. Визначено 20 складників національної безпеки, серед яких фармацевтична безпека. З'ясовано, що окремі науковці вважають фармацевтичну безпеку складником економічної безпеки та вітальної (медичної) безпеки. Обґрунтовано, що під фармацевтичною безпекою слід розуміти невіддільну частину національної безпеки, що характеризується таким станом розвитку фармації, у разі якого забезпечується задоволення потреб населення у рівному його доступі до якісної фармацевтичної допомоги. Визначено основні елементи фармацевтичної безпеки. Здійснено моделювання зв'язків фармацевтичної безпеки з економічною безпекою, людською безпекою, медичною безпекою, соціальною безпекою, гуманітарною безпекою, громадською безпекою та порядком, екологічною безпекою, інформаційною безпекою, кібербезпекою.

Ключові слова: національна безпека, складник національної безпеки, людська безпека, фармацевтична безпека.

UDC 614.274:338.2:35

B. P. Hromovyk, O. B. Pankevych

THE ROLE AND PLACE OF PHARMACEUTICAL SECURITY IN THE NATIONAL SECURITY SYSTEM

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The research **aims** to define the essence of pharmaceutical security by considering it as a component of national security and its interrelated and interdependent elements.

Materials and methods. The general scientific methods of cognition were applied: analysis and synthesis, content analysis, modeling, and generalization. The study was based on 24 articles published between 2013 and 2024, retrieved from electronic search databases such as Google Scholar and PubMed, and the references contained in these articles, as well as one report and two regulatory safety documents. At the same time, the following key words were used (and their combinations): national security/safety, component of national security/safety, human security/safety, and pharmaceutical security/safety.

Results. It was found that interpretations of national security rely on two conceptual approaches – human-centric and value-oriented. It was identified 20 components of national security, including pharmaceutical security. Disagreements in scientists' views of the relationship between the components of national, state and economic security were shown, in particular, the attribution of pharmaceutical security by some of them to economic security. According to the analysis of scientific approaches to interpreting pharmaceutical security, the author's interpretation was proposed. This should be understood as an inseparable part of national security characterized by such a development of pharmacy, which ensures the satisfaction of public needs for equal access to high-quality pharmaceutical care. The main elements of pharmaceutical safety were determined. Modeling links of pharmaceutical security with economic security, human security, medical security, social security, humanitarian security, public security and order, environmental security, informational security, and cyber security was carried out.

Conclusions. The essence of pharmaceutical security and its relationship with other components of national security was substantiated.

Key words: national security, component of national security, human security, pharmaceutical security.

© Б. П. Громовик, О. Б. Панькевич, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Вступ. На сучасному етапі суспільного розвитку, насамперед в умовах російсько-української війни, проблемі визначення загроз та викликів національній безпеці України, зокрема в частині фармації, приділяється не досить уваги як на законодавчому рівні, так і на науковому рівні [1]. При цьому на початку XXI століття роль фармації значно актуалізувалася, зокрема у політиці національної безпеки спостерігається фармацевтичний поворот [2]. Зазначене пояснюється, з одного боку, фармагеддоном, під яким розуміють ризики від фінансових зв'язків між фармацевтичними компаніями та лікарями, регуляторними органами, організаціями, організаціями пацієнтів і медичними журналами, що спрямовані на надання незаслужених переваг та применшення шкоди від конкретних лікарських засобів (ЛЗ), а також загрози фармацевтичної біотехнології, фальсифікації ЛЗ та утилізації і знешкодження фармацевтичних відходів [3]. З іншого боку, катастрофічні загрози гострих інфекційних захворювань потребують інноваційних підходів, які дозволяють швидко здійснювати пошук і виробництво необхідних ЛЗ. Так, у 2020 р. члени Асоціації «Виробники ліків України» виступили з ініціативою щодо розробки та впровадження комплексної програми з фармацевтичної безпеки (ФБ) України, яка дозволила би врятувати від дефіциту ЛЗ, викликаного пандемією COVID-19 [4].

Метою статті було визначення сутності ФБ у контексті розгляду її як складника національної безпеки та її взаємопов'язаних і співзалежних елементів.

Матеріали та методи дослідження. Застосовані загальнонаукові методи пізнання: аналіз і синтез, контент-аналіз, моделювання, узагальнення. Дослідження базувалася на 24 статтях, опублікованих між 2013 і 2024 роками, отриманих з електронних баз даних пошуку, таких як Google Scholar і PubMed, і посиланнях, що містяться у цих статтях, а також на одному звітному та двох нормативних документах щодо безпеки. Обрання пошукового періоду часу зумовлене започаткуванням та активізацією досліджень з питань ФБ. Пошук здійснювався за ключовими словами (та їх комбінаціями), наприклад: національна безпека, складник національної безпеки, людська безпека, ФБ (як українською, так й англійською мовами).

Результати та їх обговорення. На першому етапі нашого дослідження з'ясовано, що різні дослідники мають власне бачення з приводу визначення сутності національної безпеки, тому існує велике розмаїття трактувань цього поняття. На нашу думку, можна виділити два концептуальні підходи до визначення сутності національної безпеки – людиноцентричний та ціннісно-орієнтований.

Суть людиноцентричного підходу полягає в тому, що національна безпека описується через здатність держави забезпечувати захист та охорону своїх громадян, тобто безпеку життєдіяльності людей [5].

Уперше сім основних складників людської безпеки було визначено у Звіті про людський розвиток для Програми розвитку ООН (1994 р.) [6]. Серед них – економічна безпека (гарантований базовий дохід); продовольча безпека (постійна фізична та економічна доступність основних харчових продуктів); медична

безпека або безпека здоров'я (рівний доступ до медичних послуг без дискримінації за ознаками наявності фінансових ресурсів, місця проживання, виду захворювання, соціальної та расової приналежності); екологічна безпека (доступність якісної питної води, чистого повітря, стале землекористування, запобігання виникненню надзвичайних ситуацій техногенного та природного характеру); особиста безпека (свобода й захист від фізичного насильства і погроз, убезпечення від загроз собі самому); громадська безпека (захист через свою приналежність до групи – родини, спільноти, організації, расової чи етнічної групи, яка може забезпечити культурну ідентичність та обнадійливий набір цінностей); політична безпека (захист основних прав і свобод людини).

Суть ціннісно-орієнтованого підходу полягає у тому, що під час трактування національної безпеки увага акцентується на захисті цінностей людини та національних цінностей. За цим підходом національна безпека – це багаторівневе й багатокomпонентне явище, що відображає стан захищеності життєво важливих інтересів особи, суспільства та держави від реальних та потенційних загроз. Вона тісно пов'язана з усіма аспектами життя людини, суспільства і держави та є складником їх існування і розвитку [7]. При цьому реальність поступу національної безпеки показує, що співвідношення інтересів особи, суспільства й держави не скеровано насамперед на користь життєво важливих інтересів людини. Для прикладу, у Законі України «Про національну безпеку України» національна безпека України трактується як захищеність державного суверенітету, територіальної цілісності, демократичного конституційного ладу та інших національних інтересів України від реальних та потенційних загроз [8]. Цим нормативно-правовим документом визначено також три основні складники системи національної безпеки – державна безпека, воєнна безпека, громадська безпека і порядок.

Далі нами встановлено, що структурування системи національної безпеки різними дослідниками характеризується відмінністю відображення певних взаємозв'язків, взаємного розташування її частин внаслідок відповідних позицій цих дослідників, з яких вони розглядають це питання. Зокрема, до національної безпеки належать:

- у викладенні [9] – політична безпека, економічна безпека, енергетична безпека та безпека природних ресурсів, внутрішня безпека (як безпека від тероризму), кібербезпека, людська безпека, екологічна безпека;

- у викладенні [10] – державна безпека, громадська безпека, техногенна безпека, екологічна безпека і захист від загроз стихійних лих, економічна безпека, енергетична безпека, інформаційна безпека, безпека особистості, політична безпека;

- у викладенні [11] – воєнна безпека, політична безпека, міжнародна безпека, інформаційна безпека, економічна безпека, соціальна безпека, екологічна безпека;

- у викладенні [12] – державна безпека, громадська безпека, інформаційна безпека, екологічна безпека, економічна безпека, транспортна безпека, енергетична безпека, безпека особи;

– у викладенні [13] – безпека особистості, державна безпека, громадська безпека; техногенна безпека; екологічна безпека й захист від загроз стихійних лих, економічна безпека, енергетична безпека (як складник економічної безпеки), інформаційна безпека, кібербезпека;

– у викладенні [14] – політична безпека, економічна безпека, військова безпека, екологічна безпека, продовольча безпека, соціальна безпека, інформаційна безпека;

– у викладенні [15] – військова безпека, безпека від тероризму, мінімізація злочинності, економічна безпека, енергетична безпека, екологічна безпека, продовольча безпека та кібербезпека.

Таким чином, у Законі України «Про національну безпеку України» та зазначених вище викладеннях йдеться про 16 складників національної безпеки, зокрема найчастіше про екологічну безпеку (у т.ч. екологічну безпеку і захист від загроз стихійних лих) та економічну безпеку (по 7 викладень), потім інформаційну безпеку та громадську безпеку і порядок (у т.ч. мінімізацію злочинності, громадську безпеку) (по 5 викладень), воєнну безпеку (у т.ч. військову безпеку), державну безпеку, людську безпеку (у т.ч. безпеку особистості), енергетичну безпеку (у т.ч. енергетичну безпеку та безпеку природних ресурсів) та політичну безпеку (усі – по 4 викладення), кібербезпеку (3), далі безпеку від тероризму (у т.ч. внутрішню безпеку), продовольчу безпеку, соціальну безпеку та техногенну безпеку (усі – по 2 викладення), а також міжнародну безпеку та транспортну безпеку (по 1 викладенню). Крім цього, окремими авторами актуалізується питання митної безпеки [16], біобезпеки [17], вітальної (медичної) безпеки [18] та ФБ [19–21] як ще чотирьох складових частин національної безпеки.

Загалом, можна стверджувати про наявність 20 складників національної безпеки, які тісно взаємопов'язані між собою, а також доповнюють і впливають один на один. Проте складники національної безпеки мають не статистичний, а динамічний характер, вони змінюються та корегуються у процесі еволюції розуміння національної безпеки.

При цьому варто також зазначити розбіжності у поглядах науковців щодо співвідношення складників національної безпеки, державної безпеки та економічної безпеки.

На думку дослідника [22], серед складників державної безпеки – безпека загальнодержавного управління, політична безпека, економічна безпека, військова безпека, безпека громадського та правового порядку, соціально-гуманітарна безпека, інформаційно-комунікаційна безпека, ресурсно-екологічна безпека, техніко-техногенна безпека, міжнародно-дипломатична безпека. Отже, більшість складників, окрім безпеки загальнодержавного управління, перекликаються зі складниками національної безпеки. Варто зазначити, що нормативно-правовими актами державна безпека, воєнна безпека, громадська безпека і порядок та інформаційна безпека (стратегія інформаційної безпеки) віднесені до національної безпеки.

Зі свого боку іншим науковцем [23] визначено такі основні складники економічної безпеки держави, як:

фінансова безпека, зовнішньоекономічна безпека, макроекономічна безпека, інвестиційно-інноваційна безпека, інформаційна безпека, науково-технологічна безпека, енергетична безпека, соціальна безпека, демографічна безпека, продовольча безпека, виробнича безпека, екологічна безпека, тобто щонайменше п'ять складників (інформаційна, енергетична, соціальна, продовольча та виробнича) присутні в національній безпеці. Крім цього, до складників економічної безпеки держави [24] відносять ФБ.

ФБ у викладенні [18] вважається також частиною вітальної (медичної) безпеки.

Зважаючи на багатогранність національної безпеки та розмаїття розуміння і співвідношення її елементів, зокрема віднесення окремими науковцями ФБ, з одного боку, до національної безпеки, з іншого – до її складників – економічної та медичної безпеки, на завершальному етапі нашого дослідження розглянуто сутність ФБ та її співвідношення з іншими елементами національної безпеки.

На думку дослідників [21], ФБ держави комплексно враховує потребу нівелювання загроз, пов'язаних з роботою, виробництвом, просуванням, споживанням та утилізацією фармацевтичної продукції в контексті безпеки населення, підприємств фармацевтичної галузі держави, довкілля, а також обороноздатності та економічної незалежності країни.

Зазначене твердження неоднозначне, позаяк ФБ держави має комплексно враховувати потребу нівелювання загроз у контексті окремих складників безпеки різних рівнів: національного – безпека населення та довкілля (можливо, це стосується людської безпеки, громадської безпеки і порядку та екологічної безпеки) та рівня окремої організації – безпека підприємств фармацевтичної галузі держави, що визначаються економічною та іншими видами національної безпеки. При цьому автори апелюють до обороноздатності та економічної незалежності країни, що, напевне, треба трактувати як воєнну безпеку та економічну безпеку. До того ж потреба нівелювання загроз стосується життєвого циклу ЛЗ та не зазначає кінцевої мети для конкретної людини. Хоча у подальшому, трактуючи ФБ як соціально-економічний та екологічний стан, автори деталізують основні напрями реалізації ФБ, один з яких спрямований на користь для громадян, а саме: всі громадяни мають бути стабільно та гарантовано забезпечені ЛЗ та виробами медичного призначення в необхідній кількості, асортименті та відповідної якості за доступними цінами [21].

З боку викладення [24] ФБ:

– у вузькому значенні охоплює безпеку фармацевтичної розробки, доклінічних та клінічних випробувань ЛЗ, безпеку виробництва (включаючи безпеку субстанцій, що застосовуються для виробництва ЛЗ), безпеку ЛЗ під час обігу (транспортування, зберігання, утилізації, медичного застосування, фармаконагляду) тощо;

– у широкому розумінні передбачає створення відповідної нормативно-правової бази, необхідної для ефективного функціонування системи ФБ; удосконалення її організаційної структури; прогнозування

змін, що відбуваються в них, та потенційних загроз ФБ; розроблення науково обґрунтованих пропозицій і рекомендацій щодо створення стратегії ФБ держави; оцінку результативності дій щодо забезпечення ФБ та визначення витрат на ці цілі; участь у двосторонньому і багатосторонньому співробітництві в галузі ФБ.

Якщо прибрати багатослівність, то ФБ у вузькому значенні розглядається як безпека ЛЗ упродовж усього його життєвого циклу та у широкому розумінні як комплекс нормативно-правових та управлінських заходів, спрямованих на забезпечення функціонування системи ФБ, тобто на ФБ у вузькому розумінні.

У викладенні [25] ФБ – це соціально-економічний та екологічний стан держави, за якого: всі її громадяни стабільно та гарантовано забезпечені ЛЗ та медичними виробами в необхідній кількості, асортименті та відповідної якості за доступними цінами; формується гарантований необхідний резерв на надзвичайні ситуації; фармацевтичний ринок має низький рівень імпортозалежності; вітчизняні фармацевтичні підприємства планомірно та економічно обґрунтовано запроваджують виробництво інноваційної продукції; гарантована політична, економічна та фізична безпека, а також прозора конкуренція та доступ до ринків для всіх операторів фармацевтичного ринку; розробка, виробництво, використання та утилізація фармацевтичної продукції відповідає міжнародним стандартам екологічної безпеки.

Зазначене визначення багатослівне і заплутане, здебільшого перекидається з основними напрямками реалізації ФБ, визначеними [21], та містить у собі ще три безпеки – політичну, економічну та фізичну (напевне, громадську безпеку і порядок).

На нашу думку, ФБ – це невіддільна частина національної безпеки, що характеризується таким станом розвитку фармації, за якого забезпечується задоволення потреб населення у рівному його доступі до якісної фармацевтичної допомоги.

ФБ реалізується за допомогою інтеграції двох управлінських підходів безпекознавства – Безпека-I (Safety-I) і Безпека-II (Safety-II) [1, 26], перший з яких визначає ФБ як здатність фармацевтичної системи уникати несприятливих подій шляхом зменшення/усунення першопричин загроз, другий – приймає ширшу перспективу, розглядаючи ФБ як здатність досягти позитивного результату в змінному контексті, щоб кількість очікуваних і прийнятних результатів була якомога більшою.

Серед важливих елементів ФБ ми виділяємо:

– безпеку пацієнта – стан захищеності пацієнта від загроз, які можуть виникати на етапах життєвого циклу ЛЗ;

– безпеку ЛЗ – запобігання негативним наслідкам або будь-яким іншим проблемам, пов'язаним з його застосуванням;

– безпеку медичних виробів та інших товарів аптечного асортименту – запобігання негативним наслідкам або будь-яким іншим проблемам, пов'язаним з їх застосуванням;

– безпеку фармацевтичних послуг, тобто послуг з надання фармацевтичної допомоги фармацевтичними фахівцями;

– безпеку фармацевтичних фахівців – запобігання ризикам у сфері гігієни та безпеки праці, що пов'язані з діяльністю фармацевтичної організації, соціальний захист, захист від протиправних посягань на життя та здоров'я фармацевтичних фахівців;

– безпеку фармацевтичних організацій – захист діяльності фармацевтичних організацій від негативного впливу факторів зовнішнього і внутрішнього середовища, а також запобігання шкідливому впливу діяльності фармацевтичних організацій на екосистему «людина – довкілля»;

– державне регулювання і саморегулювання фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я та фармацевтичної діяльності;

– реалізацію програм державних гарантій медичного обслуговування населення в частині фармацевтичного забезпечення;

– резервування ЛЗ і медичних виробів для організації фармацевтичного забезпечення населення і закладів охорони здоров'я в умовах надзвичайних ситуацій мирного і воєнного часу;

– імпортозалежність, насамперед у частині активних фармацевтичних інгредієнтів, необхідних для виробництва основних ЛЗ;

– інноваційність розвитку фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я як неперервний процес якісних змін у процесі обігу ЛЗ (від їх пошуку до споживання, а також утилізації);

– логістичне обслуговування – необхідному пацієнту необхідні ЛЗ необхідної дози необхідної якості необхідної вартості у необхідному місці та у необхідний час;

– інтеграцію концепцій фармацевтичної допомоги, належних фармацевтичних практик, «фармацевта десяти зірок», соціальної фармації та соціальної відповідальності;

– фармагеддон, тобто, як зазначалося вище, ризики від фінансових зв'язків між фармацевтичними компаніями та лікарями, регуляторними органами, професійними організаціями, організаціями пацієнтів і медичними журналами, спрямованими на надання незаслужених переваг та применшення шкоди від конкретних ЛЗ, а також загрози фармацевтичної біотехнології, фальсифікації ЛЗ та утилізації і знешкодження фармацевтичних відходів;

– інформаційно-просвітницьку роботу серед населення з питань безпеки ЛЗ та поведіння з фармацевтичними відходами.

При цьому, як видно з даних рис. 1, ФБ тісно пов'язана насамперед з економічною безпекою, людською безпекою, медичною безпекою, соціальною безпекою, гуманітарною безпекою, громадською безпекою та порядком, екологічною безпекою, інформаційною безпекою, кібербезпекою.

Взаємозв'язок ФБ забезпечується щодо:

– економічної безпеки – ефективним виконанням економічних функцій фармацевтичних організацій зокрема та фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я загалом, а саме: економічною доступністю ЛЗ, що визначається купівельною спроможністю пацієнта та ефективною реалізацією програми державних



Рис. 1. Модель зв'язків ФБ з іншими складниками національної безпеки

(джерело: власна розробка)

фінансових гарантій медичного обслуговування населення у частині ЛЗ; скороченням грошових витрат на виробництво ЛЗ, запобіганням втрат, пов'язаних з неякісним виробництвом ЛЗ та неправильною організацією транспортування і зберігання ЛЗ, підвищенням продуктивності праці фармацевтів, економією витрат на фармакотерапію внаслідок належної оцінки медичних технологій та використання якісних ЛЗ;

- людської безпеки – раціональною фармакотерапією та збереженням показників якості ЛЗ на шляху від виробництва до споживання, що сприяє одужанню або поліпшенню стану здоров'я, відновлення втрачених функцій окремих органів і систем та скорочення перебування хворого у стаціонарі;

- медичної безпеки – раціональною фармакотерапією, що сприяє зростанню частки вилікуваних хворих, зменшенням випадків переходу захворювання в хронічну форму та зниженням рівня захворюваності населення;

- соціальної безпеки – ефективним виконанням соціальних функцій фармацевтичних організацій зокрема та фармацевтичного сектору галузі охорони здоров'я загалом, а саме: фізичною доступністю ЛЗ, що визначається пропозицією населенню якісних ЛЗ у потрібній кількості й асортименті за допомогою власного виробництва, імпорту та системи реалізації насамперед через аптечну мережу; збільшенням тривалості життя населення; зниженням рівня показників смертності та інвалідності; відновленням працездатності та активного життя особистості у суспільстві; задоволе-

ністю особистості та суспільства системою надання фармацевтичної допомоги;

- гуманітарної безпеки – належним розвитком фармацевтичної освіти та науки, а також медичної та фармацевтичної грамотності населення;

- громадської безпеки та порядком – захищеністю одних із життєво важливих для суспільства та особи прав людини та громадянина – права на охорону здоров'я, медичну допомогу та медичне страхування в частині лікарського забезпечення, а також права на безпечне для життя і здоров'я довкілля та на відшкодування завданої порушенням цього права шкоди [27];

- екологічної безпеки – запобіганням погіршенню екологічної обстановки та виникненню небезпеки для здоров'я людей на підставі використання принципів зеленої хімії, зеленого виробництва та зеленої фармації, а також ефективного управління фармацевтичними відходами;

- інформаційної безпеки – захищеністю формування, використання та розвитку інформаційного середовища фармацевтичної організації;

- кібербезпеки – своєчасним виявленням, запобіганням і нейтралізацією реальних і потенційних загроз щодо інтелектуальної власності, конфіденційних даних (напр., інформації про пацієнта, результатів клінічних випробувань) та ланцюгів постачання під час використання фармацевтичними організаціями кіберпростору.

Висновки. На основі узагальнення вітчизняних і закордонних наукових поглядів з'ясовано, що стосовно поняття «національна безпека» наявне велике розмаїття трактувань, які ґрунтуються на двох концептуальних підходах – людиноцентричному та ціннісно-орієнтованому. Наголошено на наявності 20 складників національної безпеки, серед яких ФБ, які тісно взаємопов'язані між собою, а також доповнюють і впливають один на одного. Проте показано розбіжності у поглядах науковців щодо співвідношення складників національної безпеки, державної безпеки та економічної безпеки, зокрема віднесення ФБ окремими з них до економічної та вітальної (медичної) безпеки.

За результатами аналізу наукових підходів до дефініювання ФБ запропоноване авторське її трактування, під яким слід розуміти невіддільну частину національної безпеки, що характеризується таким станом розвитку фармації, за якого забезпечується задоволення потреб населення у рівному його доступі до якісної фармацевтичної допомоги. Визначено основні елементи ФБ.

Зважаючи на те, що система національної безпеки є сукупністю взаємодоповнюючих і взаємозалежних складників, здійснено моделювання зв'язків ФБ з економічною безпекою, людською безпекою, медичною безпекою, соціальною безпекою, гуманітарною безпекою, громадською безпекою та порядком, екологічною безпекою, інформаційною безпекою, кібербезпекою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Tkachenko N, Pankevych O, Mahanova T, Hromovyk B, Lesyk R, Lesyk L. Human Healthcare and Its Pharmacy Component from a Safety Point of View. *Pharmacy*. 2024; 12 (2). 64. doi: 10.3390/pharmacy12020064.
2. Elbe S. The pharmaceuticalisation of security: Molecular biomedicine, antiviral stockpiles, and global health security. *Rev Int Stud*. 2014; 40(5): 919–938. doi: 10.1017/S0260210514000151.

3. Hromovyk BP. Studies of definition «pharmageddon» in terms of social pharmacy. In: Materials of the 4th international scientific and practical internet conference “Social pharmacy: state, problems and prospects”. 2018. April 24–25. Kharkiv: NFaU; 2018:56–60. (in Ukrainian). Available from: https://sopharm.nuph.edu.ua/science-2/conference/2018_year/
4. Bondarchuk I. Ukrainian Pharma vs. COVID-19 – what are Ukrainian producers calling for? *Shchotyzhnevyyk Apteka*. 2020; 13 (1234). (in Ukrainian). Available from: <https://www.apteka.ua/article/541624>.
5. Osisanya S. National Security versus Global Security: Cooperation, Collaboration and no Controversy, *UN Chronicle*. 2013. Available from: <https://www.un.org/en/chronicle/article/national-security-versus-global-security>.
6. Components of human security. Human Development Report 1994. Published for the United Nations Development Programme. (UNDP) New York: Oxford University Press, 1994. P. 24–33. Available from: <https://hdr.undp.org/system/files/documents/hdr1994encompletenostats.pdf>.
7. Melnychenko B, Fihel N. Basic approaches to understanding the concept of national security. *Visnyk Natsionalnoho universytetu “Lvivska politekhnika”*. Seriya: «Yurydychni nauky». 2021; 2 (30): 68–72. doi:10.23939/law2021.30.068 (in Ukrainian).
8. About the national security of Ukraine. *Law of Ukraine* dated June 21, 2018 No. 2469-VIII. (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2469-19#Text>.
9. Holmes KR. What Is National Security? The Heritage Foundation. *Index of U.S. Military strength*. 2015: 17–26. Available from: https://www.heritage.org/sites/default/files/2019-10/2015_IndexOfUSMilitaryStrength_What%20Is%20National%20Security.pdf.
10. Boiko AO, Yepifanov AO. Economic security of the state: essence and directions formation. *Visnyk Sumskoho derzhavnoho universytetu*. Seriya *Ekonomika*. 2018; 3: 65–75. (in Ukrainian). Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://visnyk.fem.sumdu.edu.ua/media/attachments/2020/03/04/10-65-75.pdf>.
11. Motailo OV. National security system of the state. *Publichne upravlinnia i administruvannia v Ukraini*. 2020; 16: 171–174. (in Ukrainian). Available from: <https://pag-journal.iei.od.ua/archives/2020/16-2020/32.pdf>.
12. Hurkovskiy MP, Sydor MYa. The concept of national security as an administrative and legal category. *Sotsialno-pravovi studii*. 2021; 2 (12): 26–32. (in Ukrainian). Available from: <https://dspace.lvduvs.edu.ua/bitstream/1234567890/3920/1/05.pdf>.
13. Pavlenko DH, Semeniuk YuV., Lysetskyi YuM. National security: concept, elements, influencing factors. *Vcheni zapysky TNU imeni V.I. Vernadskoho*. Seriya: *Derzhavne upravlinnia*. 2021; 32 (71), 3: 102–107. doi: <https://doi.org/10.32838/TNU-2663-6468/2021.3/17> (in Ukrainian).
14. Hbur Z. The state of the components of national security of Ukraine during the period of full-scale armed invasion of the russian federation. *Publichne upravlinnia: kontseptsii, paradyhma, rozvytok, udoskonalennia*. 2022; 2: 84–104. doi: <https://doi.org/10.31470/2786-6246-2022-2-84-104> (in Ukrainian).
15. National Security Defined. U.S. Environmental Protection Agency. Available from: <https://www.epa.gov/national-security/national-security-defined> (Last accessed: March 19, 2024).
16. Kalinichenko AI. Customs security as the component of national security of Ukraine. *Pravo ta innovatsii*. 2015; 2 (10): 14–18. (in Ukrainian). Available from: <https://ndipzir.org.ua/wp-content/uploads/2016/06/Kalinichenko10.pdf> (in Ukrainian).
17. Martynenko O. Biological safety as the element of national safety of Ukraine. *Visnyk Natsionalnoi akademii Derzhavnoi prykordonnoi sluzhby Ukrainy*. Seriya: *derzhavne upravlinnia*. 2019; 3. doi: <https://doi.org/10.32453/governance.vi3.293> (in Ukrainian).
18. Borshch VV. Health care system as a key element of the national security of Ukraine. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho natsionalnoho universytetu*. Seriya: *Mizhnarodni ekonomichni vidnosyny ta svitove hospodarstvo*. 2019; 23 (1): 19–23. (in Ukrainian). Available from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/25494/1/%d0%91%d0%be%d1%80%d1%89%20%d0%92.%20%d0%92..pdf>.
19. Lee SK, Mahl SK, Rowe BH, Lexchin J. Pharmaceutical security for Canada. *CMAJ*. 2022 Aug 22; 194(32): E1113–E1116. doi: 10.1503/cmaj.220324.
20. Hromovyk BP, Pankevych OB. Pharmaceutical education through the prism of national security: analytics in the conditions of full-scale russian aggression. *Farmatsevtichnyi chasopys*. 2024; 1: 35–42. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2024.1.14517> (in Ukrainian).
21. Datsko AY, Datsko OI. Teoretyko-metodolohichni zasady formuvannia farmatsevtichnoi bezpeky derzhavy [Theoretical and methodological principles of forming pharmaceutical safety of the state]. Modern aspects of pharmaceutical practice in Ukraine: collective monograph; for sciences ed. BP Hromovyka. Lviv: Liga-Press, 2014: 11–36 (in Ukrainian).
22. Svirko S. Components of state security in the context of objective attention of public administration. *Investysii: praktyka ta dosvid*. 2021; 11: 72–78. (in Ukrainian). Available from: http://www.investplan.com.ua/pdf/11_2021/14.pdf.
23. Hnatenko V. Main components of the economic security of the country. *Naukovyi visnyk: Derzhavne upravlinnia*. 2021; 1 (7): 66–82. doi: [https://doi.org/10.32689/2618-0065-2021-1\(7\)-66-82](https://doi.org/10.32689/2618-0065-2021-1(7)-66-82) (in Ukrainian).
24. Voronina IS. Pharmaceutical security as a component of economic security of the state in terms of innovative models of social and economic development. *Pravo ta innovatsiine suspilstvo*. 2016; 2 (7): 24–28. (in Ukrainian). Available from: <https://apir.org.ua/wp-content/uploads/2016/12/Voronina7.pdf>.
25. Belous-Sergeeva S. Research of pharmaceutical security as a component of economic security of the state. *Visuomenės saugumas ir viešoji tvarka*. 2020; 25: 5–15. doi: 10.13165/PSPO-20-25-01.
26. De Leo F, Elia V, Gnoni MG, Tornese F. Integrating Safety-I and Safety-II Approaches in Near Miss Management: A Critical Analysis. *Sustainability*. 2023; 15(3):2130. doi: <https://doi.org/10.3390/su15032130>.
27. Constitution of Ukraine. Was adopted at the fifth session of the Verkhovna Rada of Ukraine on 28 June 1996 (Revision on January 1, 2020). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/en/254%D0%BA/96-%D0%B2%D1%80#Text/>.

Надійшла до редакції 24.06.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування hromovyk@gmail.com

L. I. Kucherenko¹ <https://orcid.org/0000-0003-2229-0232>
O. V. Khromylova¹ <https://orcid.org/0000-0002-5274-9676>
R. R. Akopian¹ <https://orcid.org/0000-0002-8076-4304>
G. R. Nimenko¹ <https://orcid.org/0000-0002-6486-5113>
I. V. Pavliuk² <https://orcid.org/0000-0002-6423-8777>

VALIDATION OF THE METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE ACTIVE SUBSTANCE ((S)-2,6-DIAMINOHEXANOIC ACID 3-METHYL-1,2,4-TRIAZOLYL-5-THIOACETATE IN EYE DROPS

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

²Zaporizhzhia Research Experimental Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

UDC 615.457.074:54.062:543.544.5.068.7

L. I. Kucherenko¹, O. V. Khromylova¹, R. R. Akopian¹, G. R. Nimenko¹, I. V. Pavliuk²
VALIDATION OF THE METHOD OF QUANTITATIVE DETERMINATION OF THE ACTIVE SUBSTANCE ((S)-2,6-DIAMINOHEXANOIC ACID 3-METHYL-1,2,4-TRIAZOLYL-5-THIOACETATE IN EYE DROPS

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

²Zaporizhzhia Research Experimental Forensic Center of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

The purpose of the present work is to validate the method of quantitative determination of the active substance ((S)-2,6-diaminohexanoic acid 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate) in Angiolin 1% eye drops by the method of high-performance liquid chromatography.

Materials and methods. Certified substances were used: Angiolin, working standard sample, sodium chloride, purified water as auxiliary substances, liquid chromatograph with UV detector; column Hypersil ODS C-18250 X 4.6 with a particle size of 5 μ m.

Results. During the determination of validation parameters, it is established that the method is characterized by sufficient correctness, since the criterion of insignificance of the systematic error of the method is fulfilled. The systematic error of the method satisfies the requirements of statistical and practical insignificance. The high value of the correlation coefficient $r=0.9999$ satisfies the requirements of the acceptance criterion ($r=0.99810$) and confirms the linearity of the dependence between the amount of Angiolin taken and found in the range from 80% to 120%, following its nominal content in the preparation. The requirements for parameters of linear dependence (a, SD₀/b, r) of the Angiolin determination method are met in the entire concentration range from 80% to 120% of the nominal value.

Conclusions. The method of determining Angiolin by HPLC in the range of application of the method meets the acceptance criteria for validation characteristics: specificity, correctness, precision (convergence) and linearity. The total predicted uncertainty of the analyses results does not exceed the critical value regulated by the SPhU, and can be entered into the project of Quality Control Methods.

Key words: eye drops, analysis, quantitative determination, high-performance liquid chromatography, validation.

УДК 615.457.074:54.062:543.544.5.068.7

Л. І. Кучеренко¹, О. В. Хромільова¹, Р. Р. Акопян¹, Г. Р. Німенко¹, І. В. Павлюк²
ВАЛІДАЦІЯ МЕТОДИКИ КІЛЬКІСНОГО ВИЗНАЧЕННЯ ДІУЧОЇ РЕЧОВИНИ ((S)-2,6-ДІАМІНОГЕКСАНОВОЇ КИСЛОТИ 3-МЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛІЛ-5-ТІОАЦЕТАТУ В ОЧНИХ КРАПЛЯХ

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

²Запорізький науково-дослідний експертно-криміналістичний центр МВС України, Запоріжжя, Україна

Процедура валідації передбачена для того, щоб аналітична методика посіла гідне місце у системі забезпечення якості, відповідає своєму призначенню та гарантувала достовірні результати аналізу.

У ході досліджень встановлено, що методика визначення Ангіоліну методом вискоєфективної рідинної хроматографії в діапазоні застосування методики відповідає критеріям прийнятності для валідаційних характеристик: специфічність, правильність, прецизійність та лінійність. Методика характеризується достатньою правильністю, оскільки виконується критерій незначущості систематичної похибки методики. Систематична похибка методики задовольняє вимоги статистичної та практичної незначущості. Повна прогнозована невизначеність результатів аналізів не перевищує критичне значення, регламентоване ДФУ.

Ключові слова: очні краплі, аналіз, кількісне визначення, вискоєфективна рідинна хроматографія, валідація.



Introduction. According to the Ministry of Health of Ukraine, eye diseases are now the sixth most common disease. Due to the severity of the consequences of eye diseases and the social costs of compensating blindness and poor vision, such pathologies require a lot of resources and continuous prevention and treatment. In today's context, given the military operations taking place in Ukraine, various injuries to the visual apparatus are one of the most complex clinical and social problems. Bruises and burns of the eye rank second only to penetrating injuries among injuries to the structures of the visual apparatus, accounting for 20%–42.2% of cases. One of the most urgent tasks of medicine and pharmacy is the development of new ophthalmic drugs, namely eye drops, which remain the most common and convenient form of medication due to their ease of use. A new compound derived from 1,2,4-triazole was synthesized at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University together with scientists of scientific and pedagogical institutions of higher education and under the leadership of Professor I.A. Mazur. It refers to ((S)-2,6-diaminohexanoic acid 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate), with the conventional name "Angiolin", which exhibits anti-inflammatory, wound-healing and reparative effects [1].

Nowadays, high-performance liquid chromatography is widely used in pharmaceutical analysis for standardizing finished dosage forms. The advantage of HPLC over other methods is its versatility and accuracy. In previous studies, a technique for quantitative determination of Angiolin eye drops by HPLC was developed. According to the requirements of the SPhU, the next logical step was the validation of the developed methodology according to the following indicators: specificity, linearity, range of application, accuracy, correctness, and robustness [4–6].

The purpose of the present work is to validate the method of quantitative determination of the active substance ((S)-2,6-diaminohexanoic acid 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate) in Angiolin 1% eye drops by the method of high-performance liquid chromatography.

Materials and methods. During studies at the Department of Pharmaceutical, Organic and Bioorganic Chemistry of ZSMPhU, six series of Angiolin eye drops were produced. Certified substances were used: Angiolin (manufacturer: State Enterprise "Factory of Chemical Reagents" of the Scientific and Technological Complex "Institute of Single Crystals" of the National Academy of Sciences of Ukraine, series 2451117) and a working standard sample (SE "Factory of Chemical Reagents" of the Scientific and Technological Complex "Institute of Single Crystals" of the National Academy of Sciences of Ukraine, Ukraine); methylcellulose (series 26101197551, manufacturer: Weissenborn, Germany) sodium chloride, purified water were used as auxiliary substances. The study was carried out under the following conditions: liquid chromatograph with UV detector; column Hypersil ODS C-18250 X 4.6 with a particle size of 5 μm. Limits: the content of ((S)-2,6-diaminohexanoic acid 3-methyl-1,2,4-triazolyl-5-thioacetate) in 1% eye drops of the drug should be from 0.98 g to 1.02 g per 100 ml. The determination of the active substance was carried out according to the

methodology developed by us, which is given below:

Solutions are used freshly prepared.

Tested solution: 5.0 ml of the medicinal product (Angiolin eye drops) is brought to 50.0 ml with water and mixed. 10.0 ml of the resulting solution is brought up to 50.0 ml with the mobile phase and mixed.

Reference solution (a). Dissolve about 0.05 g (precise weight) of the working standard sample of Angiolin in water, adjust the volume of the solution to 50.0 ml with the same solvent and mix.

Reference solution (b). 10.0 ml of the reference solution (a) is brought up to 50.0 ml with the mobile phase and mixed.

Chromatography is carried out on a liquid chromatograph with a UV detector under the conditions described in the "Accompanied impurities" test:

- column Hypersil ODS C-18 250 X 4.6 with a particle size of 5 μm, or similar, for which the requirements of the test "Checking the suitability of the chromatographic system" are met;

- mobile phase: a mixture of acetonitrile – phosphate buffer solution pH 3.0 (5:95), degassed by any convenient method.

- velocity of the mobile phase: 1.0 ml/min;

- column temperature: 30°C;

- detection: spectrophotometric at a wavelength of 246 nm;

- sample volume to be introduced: 20 μl;

Chromatograph the test solution and the reference solution (b), obtaining at least 3 chromatograms for each.

A chromatographic system is considered suitable if, for reference solution (b):

- efficiency of the chromatographic system: calculated according to the peak of Angiolin, there should be at least 3500 theoretical plates;

- peak symmetry factor calculated for the Angiolin peak should be from 0.8 to 1.5;

- relative standard deviation of the Angiolin peak areas from all chromatograms must meet the requirements of the SPhU.

The chromatogram of the studied solution and the standard sample are shown in Figure 1 and 2.

The content of Angiolin in 1% eye drops, in percent, is calculated by the formula:

$$X = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 50 \cdot P \cdot 100}{S_0 \cdot 5 \cdot 50 \cdot 10 \cdot 50 \cdot 100} = \frac{S_1 \cdot m_0 \cdot P \cdot 100\%}{S_0 \cdot 500}$$

where

S_1 – average value of Angiolin peak areas, calculated from the chromatograms of the tested solution;

S_0 – average value of Angiolin peak areas, calculated from the chromatograms of the reference solution (b);

m_0 – weight of Angiolin standard sample, in milligrams;

P – content of Angiolin in the standard sample, which is specified in the certificate, in percent.

The suitability criteria of the validation characteristics of the method were calculated for a 5% tolerance of the content of active substances in the preparation. For this purpose, 9 solutions were prepared according to the following method: X ml of the medicinal product (Angiolin 1% eye drops) were diluted with water to 50.0 ml and mixed. 10.0 ml of the resulting solution is brought up to 50.0 ml with the mobile phase and mixed. The weight of

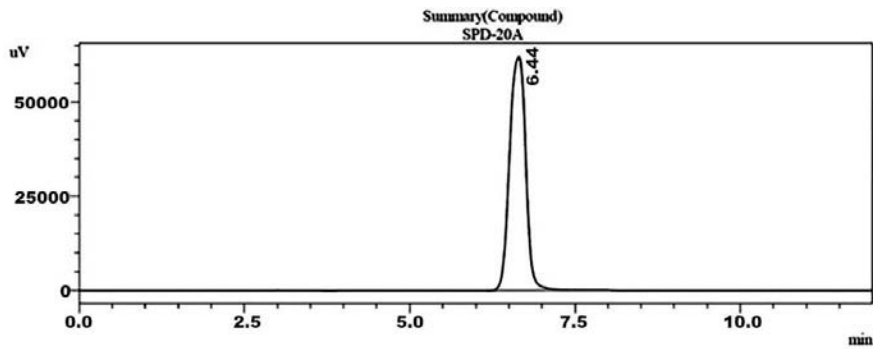


Fig. 1. Chromatogram of the tested solution

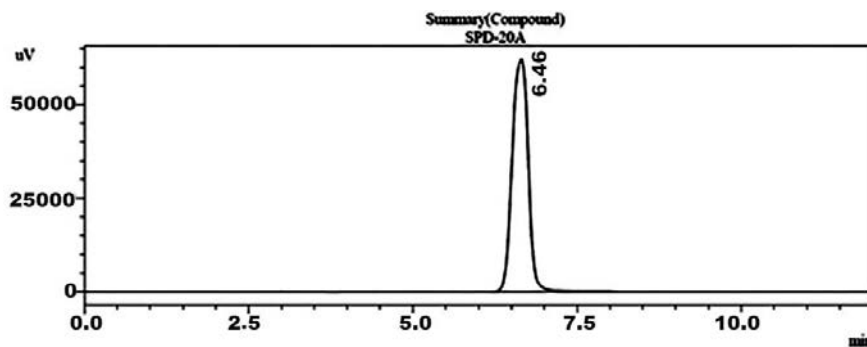


Fig. 2. Chromatogram of the standard sample

the sample, eye drops, in milliliters and the percentage content of the nominal value are given in table 1.

Table 1

Model solutions

Model solution №	Angiolin	
	Weight of the sample (ml)	Percentage content of the nominal value
1	4.00	80
2	4.25	85
3	4.50	90
4	4.75	95
5	5.00	100
6	5.25	105
7	5.50	110
8	5.75	115
9	6.00	120

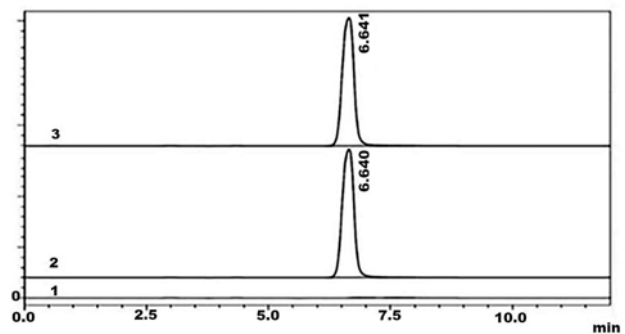


Fig. 3. Chromatograms of solutions: 1 – a “placebo” solution, 2 – a test solution of Angiolin in 1% eye drops

The specificity of the method of quantitative and qualitative determination of Angiolin in 1% eye drops is confirmed by the fact that:

- on the chromatogram of the “placebo” solution there are no peaks with the retention time of the Angiolin peak;
- on the chromatograms of the tested solution and the reference solution of Angiolin in 1% eye drops, the retention time of Angiolin is the same.

Based on all of the above, it can be stated that the identification method and quantitative determination of Angiolin in 1% eye drops by the method of high-performance liquid chromatography is specific [2; 3].

Correctness and precision. Correctness and precision characteristics were investigated on model solutions of the drug with Angiolin concentrations corresponding to 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 105%, 110%, 115% and 120% of nominal content (Figure 4 for Angiolin solution with a 100% concentration).

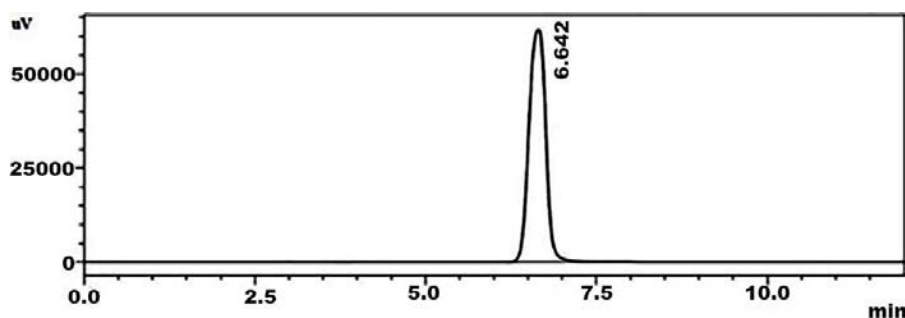


Fig. 4. Chromatogram of model solution for Angiolin solution with a 100% concentration of nominal content

The linearity characteristic was studied in the range of Angiolin concentrations from 80% to 120% in relation to the nominal value.

The graph of linear dependence is presented in Figure 5, and the results of calculations of linear dependence parameters in table 2.

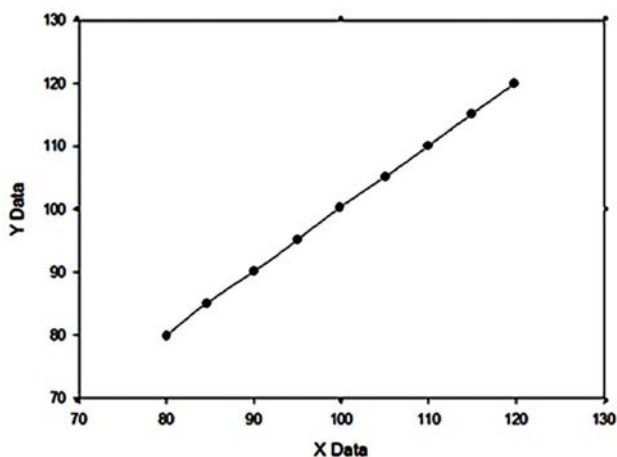


Fig. 5. Linear dependence of the detected concentration of Angiolin on its introduced concentration in normalized coordinates

Table 2

Metrological characteristics of the linear dependence of the detected concentration of Angiolin on its introduced concentration

Parameters	Value	Requirements 1	Requirements 2	Conclusion
B	1.0020			
S _b	0.0050			
A	- 0.0993	≤ 0.25	≤ 2.7	Sustained by 1 criterion
S _a	0.50			
SD ₀	0.1897			
SD ₀ /b	0.1893	≤ 0.85		Fulfilled
R	0.9999	> 0.99810		Fulfilled

As can be seen from the presented data, the requirements for linear dependence parameters are fulfilled, that is, the linearity of the method of quantitative determination of Angiolin by the method of high-performance liquid chromatography is

confirmed in the concentration range from 80% to 120% of the nominal value for the content limits of ± 5%.

Correctness characterizes the degree of correspondence between the known content of the substance to be determined in the solution and its content in the solution, which is determined by this method.

Convergence characterizes the *precision* of the technique when it is carried out under the same conditions over a short period of time. At this stage, the convergence is investigated on 9 model mixtures, which cover the range of application of the technique.

The correctness and convergence of the methodology was checked by the “entered-found” method. The results of quantitative determination of Angiolin in model solutions in the area of analytical concentrations and the results of calculations of metrological characteristics are shown in table 3.

From the data presented in the table, it follows that the method of quantitative determination of Angiolin by the HPLC method is characterized by sufficient correctness and convergence (precision) over the entire range of concentrations (from 80% to 120%) and is correct.

As evidenced by the data given in table 4, in the range of Angiolin concentrations from 80% to 120% in relation to the nominal concentration, the method of its quantitative determination does not have a significant systematic error.

Evaluation of the methodology: the expected uncertainty of the sample preparation consisted of the uncertainty of the weight of the drug and the weight that was taken for the preparation of the reference solution, bringing the solutions to the mark and taking aliquots. Calculations and uncertainty values of the sample preparation procedure are given in table 4.

The obtained results (given in the table 4) showed that the uncertainty of sample preparation is significant.

To confirm the fulfilment of the requirements for maxRSD, the actual values of the relative standard deviation for the areas of the Angiolin peaks were calculated (table 5).

Discussion. After analyzing the obtained results, it can be said that the method is characterized by adequate convergence, since the values of the relative confidence intervals of the found endothelin values ΔZ exceed the critical value for the convergence of the results (1.6%). In addition, the method is characterized by adequate correctness, since the criterion of insignificant systematic errors of the method is met. The systematic errors of the method meet the requirements of statistical and practical insignificance. The high value of the correlation coefficient r=0.9999 meets the requirements of the acceptance criterion (r=0.99810) and confirms that the linear correlation between the extracted and found angiogenic

Table 3

Analysis results of model solutions containing from 80% to 120% of Angiolin in relation to the nominal concentration, and their statistical processing

Solution	Weight of the sample	Intro-duced in % of nominal concentration (Xi, fact., %)	Peak areas	Found in % of nominal concentration (Yi, %)	Found in % to entered Zi=100·(Yi/Xi)
1	0.0846	84.60	731114	84.96	100.42
2	0.0901	90.10	824993	90.11	100.01
3	0.0953	95.3	919219	95.36	100.06
4	0.1001	100.10	1016904	100.25	100.15
5	0.1049	104.9	1123583	104.94	100.04
6	0.1099	109.90	1230321	109.95	100.05
7	0.1152	115.2	1344939	115.32	100.10
8	0.1196	119.60	1460396	119.65	100.04
Average, Zcp, % =					100.10
Relative standard deviation, RSDz, % =					0.20
Relative confidence interval $\Delta z \% = t(95\%, 9 - 1) \times RSDz = 1.86 \times 0.20 =$					0.39
Critical value for the convergence results $\Delta As, \% =$					1.6
Systematic error d					0.10
Criterion of insignificance of systematic error: 1) statistical insignificance: $\delta < \Delta z : \sqrt{9} = 0.39/3 = 0.13 \% > 0.1 \%$ If not fulfilled 1), then $\delta \leq \max \delta$:					Fulfilled
2) practical insignificance: $\delta \% \leq 0.32 \times 1.6 = 0.51 \% > 0.10 \%$					Fulfilled
General conclusion about the method					Correct

Table 4

Calculation of the uncertainty of the sample preparation for the method of quantitative determination of Angiolin

Sample preparation operation	Parameter for calculation formula	Uncertainty (Δ), %
Reference solution		
Taking the weight of Angiolin	$m_0 = 100 \text{ mg}$	0.2 %
Bringing the volume of the solution in the volumetric flask to 100.0 ml to the mark	100	0.13 %
Taking the solution with a pipette 10 ml	10	0.26 %
Bringing to volume 50 ml	50	0.18 %
Tested solution		
Taking the weight	$m = 100 \text{ mg}$	0.2 %
Bringing the volume of the solution in the volumetric flask to 100.0 ml to the mark	100	0.12 %
Taking the solution with a pipette 10 ml	10	0.25 %
Bringing to volume 50 ml	50	0.17 %

Table 5

Relative standard deviation for the areas of the Angiolin peaks (S)

	Angiolin	
	S_0^*	S_I^{**}
	1019623	1017975
	1016167	1015767
	1017912	1016342
RSD, %	0.149	0.115
RSD_{max}, % (n₀=3, B=5 %)	0.63	
* S_0 – the area of the Angiolin peak obtained from the chromatograms of the reference solution ** S_I – the area of the Angiolin peak obtained from the chromatograms of the tested solution		

amounts is in the range of 80% to 120%, depending on the nominal content in its preparation. The linear correlation parameters (a, SD0/b, r) of the angiotensin determination method require that the angiotensin concentrations are within the entire concentration range from 80% to 120% of the nominal value.

Conclusions. The method for the determination of Angiolin using HPLC met the acceptance criteria for the validated properties within the method’s scope: specificity, accuracy, precision (convergence), and linearity. The overall prediction uncertainty of the analytical results did not exceed the critical values established by the SPhU and could be included in the project “Quality Control Methods” [6].

BIBLIOGRAPHY

1. Belenichev IF, Kucherenko LI, Mazur IA, Akopyan RR, Portnaya EA. Experimental assessment of the specific activity of a new dosage form of Angiolin in cataract modeling. *Biological Markers and Guided Therapy*. 2019; 6(1) :113–120. Available from: <https://doi.org/10.12988/bmgt.2019.91013>.
2. Mazur IA, Akopian RR, Cherkovska LH, Pavliuk IV, Skoryna DYU. Development of standardization methods of Angiolin eye drops. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2020; 13(3): 383–387. (in Ukrainian). Available from: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2020.3.216214>.
3. Kucherenko LI, Mazur IA, Akopian RR, Portna OO, Tkachenko HI. Scientific substantiation of the concentration of excipients for the manufacture of eye drops Angiolin. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2021; 14(1): 52–55. (in Ukrainian). Available from: <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.1.226773>.
4. Grizodub AI. Standardization of the procedure for validation of methods of quality control of drugs. State Enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center for Drug Quality”; 2016. 396 p. (in Russian).
5. Georgievskii VP, Georgievskii GV, Zinchenko AA, Kulikov AYU, Nazarova ES, Kolisnyk AV. Chromatographic methods in analytical support for the creation and quality control of medicines in Ukraine. Kharkiv: NTMT; 2016. 288 p. (in Russian).
6. State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. 2nd ed. Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. 2015. 1126 p. (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 29.03.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування farm_chem@bigmir.net

L. I. Budniak¹ <https://orcid.org/0000-0002-4869-1344>
 S. M. Marchyshyn¹ <https://orcid.org/0000-0001-9585-1251>
 L. V. Slobodianiuk¹ <https://orcid.org/0000-0002-0400-1305>
 R. B. Kotsyuba¹ <https://orcid.org/0000-0002-7027-9073>
 N. Ya. Muzyka² <https://orcid.org/0000-0002-3381-1163>
 P. V. Kryvosh¹ <https://orcid.org/0009-0006-6071-3418>

CHOICE OF THE OPTIMAL METHOD OF EXTRACTION OF FLAVONOIDS AND POLYPHENOLS OF *CENTAURIUM ERYTHRAEA* RAFN. HERB

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

²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

UDC 615.322.074:547.631.4:547.814.5:581.44:582.921

L. I. Budniak¹, S. M. Marchyshyn¹, L. V. Slobodianiuk¹, R. B. Kotsyuba¹, N. Ya. Muzyka², P. V. Kryvosh¹
CHOICE OF THE OPTIMAL METHOD OF EXTRACTION OF FLAVONOIDS AND POLYPHENOLS OF *CENTAURIUM ERYTHRAEA* RAFN. HERB

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

²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Introduction. Using knowledge of traditional medicine and recent scientific advancements, a significant number of medicines based on biological active substances from medicinal plants have been developed. Important biological active substances with pronounced pharmacological effects are flavonoids and polyphenols. Therefore, the aim of the study was to investigate the effect of the method of extracting total flavonoids and total polyphenols from *Centaurium erythraea* Rafn. herb.

Materials and methods. The object of the study was the *Centaurium erythraea* Rafn. herb. 69% ethanol was used as the extractant, with a raw material to extractant ratio of 1:5. Extracts from common centaury herb were obtained using the following methods: maceration, remaceration, maceration with stirring, and ultrasonic extraction. The evaluation criterion was the yield of total polyphenols and total flavonoids. The HPLC method was used to determine the qualitative composition and quantify the individual flavonoids.

Results. The research results showed that the maceration with stirring method extracted the highest total amounts of polyphenols (18.2±0.19 mg/ml) and flavonoids (16.57±0.19 mg/ml) from the investigated raw material. The qualitative composition and quantitative content of individual flavonoids were determined in the extract obtained via this method. It was found that the predominant flavonoid was neohesperidin (641.44 µg/ml). Rutin (217.07 µg/ml), kaempferol (42.36 µg/ml), quercetin (24.58 µg/ml), quercetin 3-O-beta-D-glucoside (22.16 µg/ml), and kaempferol 3-O-beta-D-glucoside (10.83 µg/ml) were also detected in slightly smaller amounts.

Conclusions. The highest amount of total flavonoids and total polyphenols was extracted from extracts obtained by the maceration with stirring method. Among the individual flavonoids determined by the HPLC method, neohesperidin prevailed.

Key words: *Centaurium erythraea* Rafn., herb, flavonoids, polyphenols, HPLC.

УДК 615.322.074:547.631.4:547.814.5:581.44:582.921

Л. І. Будняк¹, С. М. Марчишин¹, Л. В. Слободянюк¹, Р. Б. Коцюба¹, Н. Я. Музика², П. В. Кривош¹
ВИБІР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДУ ЕКСТРАГУВАННЯ ДЛЯ ВИЛУЧЕННЯ ФЛАВОНОЇДІВ І ПОЛІФЕНОЛІВ ІЗ ТРАВИ *CENTAURIUM ERYTHRAEA* RAFN.

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

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Метою дослідження було вивчення впливу методу екстрагування на вилучення суми флавоноїдів та суми поліфенолів із трави золототисячника звичайного.

Об'єктом для досліджень була трава золототисячника звичайного; екстрагент – 69% етанол, співвідношення сировина : екстрагент – 1:5. Екстракти одержували методами мацерації, ремацерації, мацерації з перемішуванням, ультразвукової екстракції. Критерієм оцінювання був вихід суми поліфенолів та суми флавоноїдів. Методом ВЕРХ встановлювали якісний склад та визначали кількісний вміст індивідуальних флавоноїдів.

Методом мацерації з перемішуванням вилучено з досліджуваної сировини найбільшу кількість поліфенолів (18,2±0,19) мг/мл і флавоноїдів (16,57±0,19) мг/мл). Домінуючим флавоноїдом був неогесперидин (641,44 мкг/мл); дещо менше виявлено рутину (217,07 мкг/мл).

Ключові слова: *Centaurium erythraea* Rafn., трава, флавоноїди, поліфеноли, ВЕРХ.



Introduction. Each year, the range of medications in the pharmaceutical market continues to expand. Drawing on historical experience and recent scientific advancements, a significant number of drugs have been developed based on biologically active substances obtained from medicinal plant raw materials. It is important to note the advantages of herbal medicines over synthetic ones, as they rarely cause side effects and are well tolerated by patients of all ages [1]. To ensure effective prevention and comprehensive treatment of diseases, the development and implementation of medications based on medicinal plant raw materials remain a pertinent issue. Despite the wide range of phytopreparations presented on the pharmaceutical market of Ukraine, most of them are medications of foreign origin. Therefore, an important task of modern pharmaceutical science is the search for plants with a sufficient raw material base, which can lay the groundwork for medicinal products. *Centaurium erythraea* Rafn is among such plants.

The herb of common centaury is included in twenty-three Pharmacopoeias worldwide, involving the State Pharmacopoeia of Ukraine.

The plant is used for metabolic disorders. It stimulates the secretion of gastric juice without changing its acidity and increases bile secretion. It is also used for treating liver and kidney diseases, diabetes, and hemorrhoids, and exhibits anti-inflammatory, analgesic, and antioxidant activity [2]. The properties of common centaury are determined by the presence of many biologically active substances, including flavonoids and polyphenols.

The aim of the article – to study the effect of the method of extracting flavonoids and polyphenols from *Centaurium erythraea* Rafn. herb.

Materials and methods. The object of the study was the herb of *Centaurium erythraea* Rafn., harvested at the beginning of plant flowering in 2023 in the outskirts of the city of Zboriv, Ternopil region. The herb was dried in a warm-air convection dryer at a temperature of 40°C and stored in paper bags in a dry place [3].

As an extractant, 69% ethanol was used, with a raw material to extractant ratio of 1:5 [4]. For the extraction of biologically active substances from the *Centaurium erythraea* Rafn. herb, the following methods were used: maceration, remaceration, maceration with stirring and ultrasonic extraction.

When establishing the optimal extraction method, the evaluation criterion was the yield of the total amount of polyphenols and total flavonoids, whose quantitative content was determined by the spectrophotometric method using the LabAnalyt SP-V1000 spectrophotometer (China).

The quantitative content of total flavonoids was measured using rutin as a standard at a wavelength of 408 nm in a 10 mm path length cuvette. The total polyphenols were measured using pyrogallol as a standard at a wavelength of 760 nm [5].

High-performance liquid chromatography (HPLC) was used to determine the qualitative composition and quantitative content of individual flavonoids in the extract with the highest total flavonoid content. Analysis was performed on an Agilent Technologies 1200 liquid chromatograph.

To do this, the obtained extract from the *Centaurium erythraea* Rafn. herb was diluted 8 times with 80% ethanol. The resulting solution was centrifuged at 3000 rpm. Then, the centrifugate was filtered through disposable membrane filters with pores of 0.22 μm [6].

Acetonitrile (A) and 0.1% formic acid solution in water (B) were used as the mobile phase. Elution was performed in gradient mode (Table 1).

Table 1

HPLC-DAD gradient solvent system for flavonoids separation

Time, min	Solvent A (%)	Solvent B (%)
0	5	95
20	30	70
50	100	0
60	100	0

The separation was carried out on a Zorbax SB-C18 chromatographic column (5 μm, 150 mm x 4.6 mm) (Agilent Technologies, USA). The flow rate through the column was 0.25 mL/min, the thermostat temperature was set to 30°C, and the injection volume was 4 μL.

Detection was performed using a diode array detector with signal registration at 280 nm and recording of absorption spectra in the range of 210–700 nm.

Identification and quantitative analysis were conducted using standard solutions of flavonoids, namely: rutin, kaempferol, kaempferol 3-O-beta-D-glucoside, rhamnetin, naringin, neohesperidin, naringenin, apigenin, fisetin, silibinin, baicalein, quercetin 3-O-beta-D-glucoside, quercetin, naringin, luteolin, kasticin. Calibration was performed using the external standards method [7]. The content of flavonoids was calculated in μg/mL of the extract [8].

The results obtained from the research were expressed as the mean ± SEM. The analysis was conducted using the Statistica v 10.0 (StatSoft Inc.) software. The statistical significance of differences between the mean values was evaluated using the Student's t-test. The significance level was set at *p<0.05 [9].

Results and Discussion. The impact of different extraction methods on the extraction of total polyphenols from *Centaurium erythraea* Rafn. herb demonstrates the order of advantages as: maceration with stirring > maceration > ultrasound extraction > remaceration.

Analyzing the obtained results (Fig. 1), it was found that the highest amount of polyphenols was extracted when using the maceration with stirring method – (18.2±0.19) mg/ml. Using maceration extracted slightly less of these compounds from *Centaurium erythraea* Rafn. herb – (18±0.22) mg/ml. The ultrasound extraction method extracted (17.35±0.17) mg/ml of polyphenols. The lowest amount of these compounds was extracted from the investigated raw material using remaceration – (16.21±0.11) mg/ml.

The influence of the extraction method on the extraction of total flavonoids from *Centaurium erythraea* Rafn. herb shows the following advantages: maceration with stirring > maceration > ultrasound extraction = remaceration, as shown in Figure 2.

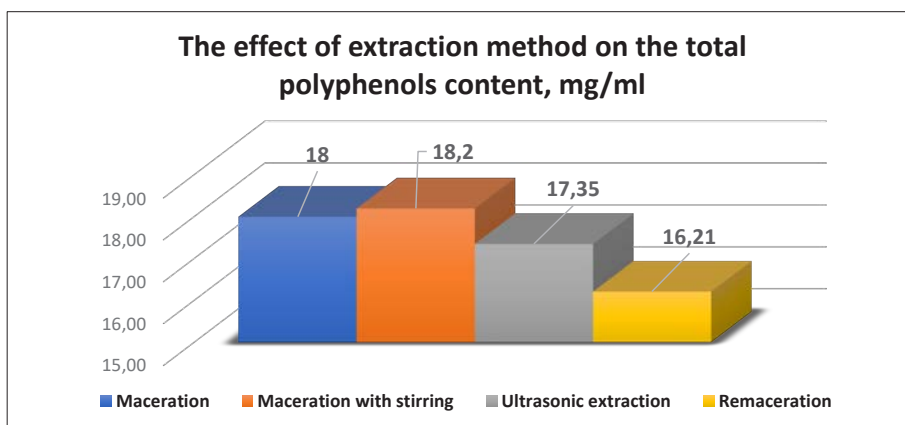


Fig. 1. The influence of the extraction method on the extraction of total polyphenols from *Centaurium erythraea* Rafn. herb

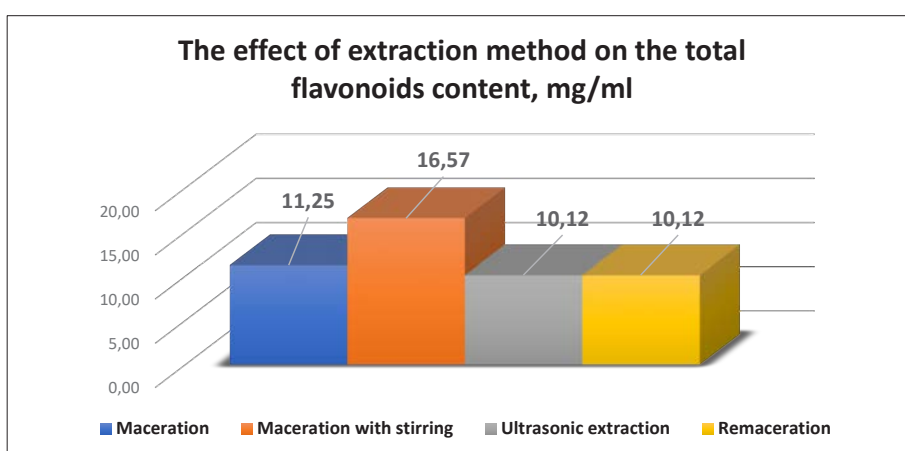


Fig. 2. The influence of the extraction method on the extraction of total flavonoids from *Centaurium erythraea* Rafn. herb

Research results indicate that the highest amount of total flavonoids was extracted using the maceration with stirring method, with an amount of (16.57 ± 0.19) mg/ml. A lower amount, approximately 1.5 times less, was extracted from the common centaury herb using the maceration method, with a quantitative content of (11.25 ± 0.37) mg/ml. Ultrasound extraction and remaceration extracted the same amount of flavonoids – (10.12 ± 0.26) mg/ml and (10.12 ± 0.16) mg/ml, respectively.

Flavonoids represent a crucial group of secondary metabolites produced by plants [10]. Given the current trends in the study of plant metabolites, flavonoids have gained prominence due to their significant bioactive properties, including antioxidant, antimicrobial, anti-inflammatory, and anti-cancer activities [11].

The HPLC analysis of the extract from the herb of *Centaurium erythraea* Rafn. shows the presence of some flavonoids. The HPLC chromatogram of flavonoids of the common centaury herb is presented in Figure 3.

Six flavonoids were detected in the extract from the studied raw material, including rutin, kaempferol, kaempferol 3-O-beta-D-glucoside, quercetin, quercetin 3-O-beta-D-glucoside, and neohesperidin (Table 2).

Neohesperidin was found in the largest amounts among the flavonoids in the extract from the herb of *Centaurium erythraea* Rafn. Its content was $641.44 \mu\text{g/ml}$. Neohesperidin (hesperetin 7-O-neohesperidoside) is a known flavanone glycoside that has demonstrated a variety of biological activities, with potential applications ranging from food ingredients to therapeutics. It is an emerging therapeutic agent for the management of different etiologically complex diseases. Neohesperidin exhibits a wide range of biological and therapeutic activities in the treatment of different complex illnesses, including diabetes, obesity, hepato-cardiac conditions, infectious diseases, allergies, inflammatory, neurodegenerative, and cancer diseases [12; 13].

Additionally, a high amount of rutin ($217.07 \mu\text{g/ml}$) was determined among the flavonoids in the extract from the herb of *Centaurium erythraea* Rafn. Rutin is a glycoside that combines the flavonol quercetin with the disaccharide rutinose (glucose and rhamnose). Rutin exhibits various effects, such as antioxidant, cardioprotective, antidiabetic, hepatoprotective, antibacterial, antifungal, anti-inflammatory, neuroprotective, nephroprotective, haematoprotective, and anticancer properties [14; 15].

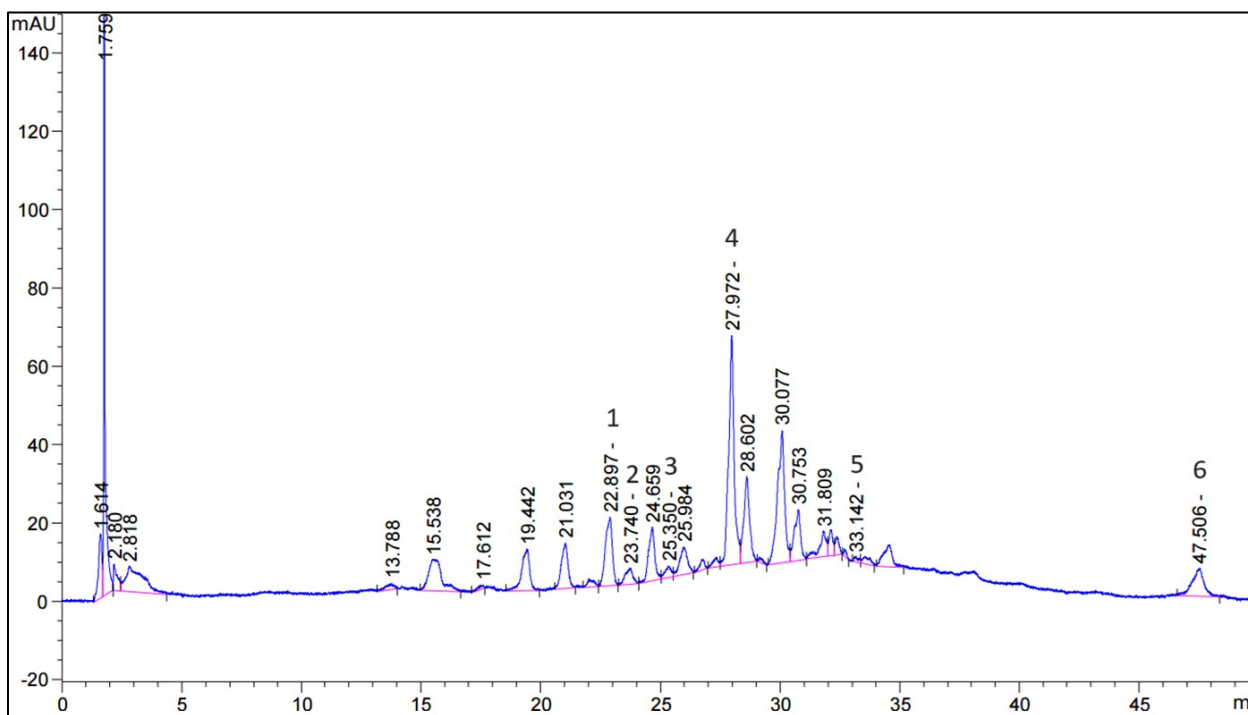


Fig. 3. HPLC chromatogram of flavonoids identified in the extract from *Centaureum erythraea* Rafn. herb

Table 2

HPLC analysis of flavonoids in the extract from *Centaureum erythraea* Rafn. herb

No.	Retention time	Common name of identified compound	Quantitative content, µg/ml
1	22.90	rutin	217.07
2	23.74	kaempferol	42.36
3	25.35	kaempferol 3-O-beta-D-glucoside	10.83
4	27.97	quercetin	24.58
5	33.14	quercetin 3-O-beta-D-glucoside	22.16
6	47.51	neohesperidin	641.44

Conclusions. The quantitative content of total flavonoids and total polyphenols was determined in the extracts obtained by different methods. The highest amount of flavonoids was extracted using the maceration with stirring method, with a content of (16.57±0.19) mg/ml. Similarly, the highest amount of polyphenols was also extracted using the maceration with stirring method, with a content of (18.2±0.19) mg/ml.

Since the maceration with stirring method resulted in the highest amount of bioactive compounds, the content of individual flavonoids was further investigated using the HPLC method.

The qualitative composition and quantitative content of flavonoids in the extract from *Centaureum erythraea* Rafn. herb was determined, with neohesperidin being the predominant compound (641.44 µg/ml).

BIBLIOGRAPHY

- Budniak L, Slobodianiuk L, Marchyshyn S, Demydiak O, Dakhym I. Determination of amino acids of some plants from *Gentianaceae* family. *Pharmacia*. 2021; 68(2): 441–448. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.68.e67052>.
- Germanyuk TA, Bobruk VP, Lysogora VV. General Pharmacology and Pharmacology of the drugs affecting mediatory processes, vegetative and central nervous systems tutorial. Vinnytsya: Nilan-LTD; 2016. 334 p.
- Slobodianiuk L, Budniak L, Feshchenko H, Sverstiuk A, Palaniza Y. Quantitative analysis of fatty acids and monosaccharides composition in *Chamerion angustifolium* L. by GC/MS method. *Pharmacia*. 2022; 69(1): 167–174. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e76687>.
- Stoiko L, Kurylo Kh. Development of optimal technology of alcohol extract *Centaureum erythraea* Rafn. herb. *Arch Balk Med Union*. 2018; 53(4): 523–528. <https://doi.org/10.31688/ABMU.2018.53.4.06>.
- Vronska LV. Rationale for choice of extractant of biologically active substances of *Phaseolus vulgaris* pods. *ScienceRise*. 2015; 12(17): 47–53. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.15587/2313-8416.2015.57434>.
- Sumere BR, de Souza MC, Dos Santos MP, Bezerra RMN, da Cunha DT, Martinez J, Rostagno MA. Combining pressurized liquids with ultrasound to improve the extraction of phenolic compounds from pomegranate peel (*Punica granatum* L.). *Ultrason Sonochem*. 2018; 48: 151–162. doi: 10.1016/j.ultsonch.2018.05.028.

7. Kuppusamy P, Lee KD, Song CE, Ilavenil S, Srigopalrama S, Arasud MV, Choi KC. Quantification of major phenolic and flavonoid markers in forage crop *Lolium multiflorum* using HPLC-DAD. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2018; 28: 282–288. <https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.03.006>.
8. Pyrzynska K, Sentkowska A. Chromatographic Analysis of Polyphenols. In: Watson RR (Ed.) *Polyphenols in Plants, 2nd edn*. Academic Press. 2019: 353–364. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813768-0.00021-9>.
9. Marchyshyn S, Slobodianiuk L, Budniak L, Ivasiuk I. Study the antiinflammatory and wound-healing activity of the dry extract of the herb *Cyperus esculentus* L. *PharmacologyOnline*. 2021; 3: 282–290.
10. Falcone Ferreyra ML, Rius SP, Casati P. Flavonoids: biosynthesis, biological functions, and biotechnological applications. *Front Plant Sci*. 2012; 3: 222. doi: 10.3389/fpls.2012.00222.
11. Tariq H, Asif S, Andleeb A, Hano C, Abbasi BH. Flavonoid Production: Current Trends in Plant Metabolic Engineering and De Novo Microbial Production. *Metabolites*. 2023; 13(1): 124. <https://doi.org/10.3390/metabo13010124>.
12. Akhter S, Arman MSI, Tayab MA, Islam MN, Xiao J. Recent advances in the biosynthesis, bioavailability, toxicology, pharmacology, and controlled release of citrus neohesperidin. *Crit Rev Food Sci Nutr*. Published online February 22, 2022. <https://doi.org/10.1080/10408398.2022.2149466>.
13. Frydman A, Weisshaus O, Huhman DV, et al. Metabolic engineering of plant cells for biotransformation of hesperidin into neohesperidin, a substrate for production of the low-calorie sweetener and flavor enhancer NHDC. *J Agric Food Chem*. 2005; 53(25): 9708–9712. doi: 10.1021/jf051509m.
14. Sharma S, Ali A, Ali J, Sahni JK, Baboota S. Rutin: therapeutic potential and recent advances in drug delivery. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013; 22(8): 1063–1079. doi: 10.1517/13543784.2013.805744.
15. Prasad R, Prasad SB. Modulatory Effect of Rutin on the Antitumor Activity and Genotoxicity of Cisplatin in Tumor-Bearing Mice. *Adv Pharm Bull*. 2021; 11(4): 746–754. doi: 10.34172/apb.2021.084.

Надійшла до редакції 17.09.2024 р.

Прийнята до друку 28.11.2024 р.

Електронна адреса для листування stoyko_li@tdmu.edu.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 ЕУ 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 загальноновживаними.

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 прес-принту, 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) 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/transliteratsiia>. 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. *Lektiny 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

№ 4 (189) 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: 29.11.2024.

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.

Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 10,14. Ум. друк. арк. 12,09.

Замов. № 1124/795. 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.