

ISSN 2226-2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (190)/2024

ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (190)



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 «А»
(галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «Стоматологія», 222 «Медицина», 226 «Фармація, промислова фармація»,
228 «Педіатрія») згідно з наказом Міністерства освіти і науки України №1721 від 10.12.2024, (додаток 6)
Включено до наукометричної бази Scopus з 25.11.2023 (<https://www.scopus.com/sourceid/21101200961>)

Засновник – Одеський національний медичний університет.

Одеський медичний журнал

№ 5 (190) 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. Марічерда, С. М. Марчишин, В. В. Ніколаєвський,
Я. В. Рожковський, Нінель Ревенко, Г. С. Сенаторова, А. С. Сон, Л. М. Унгуран, С. А. Шнайдер

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон – Університетська клініка Лундського університету (Швеція), А. Бортківів – 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. Уїтлі – 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 № 4 від 26.12.2024 р.

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

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2024-5

© Одеський національний медичний університет, 2024

ISSN 2226-2008

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ODES'KIY MEDICNIJ ZURNAL

№ 5 (190)



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 “A”
(branch – medical sciences, specialties – 221 “Dentistry”, 222 “Medicine”, 226 “Pharmacy, industrial pharmacy”, 228 “Pediatrics”)
according to the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1721 dated 10.12.2024 (appendix 6).
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

№ 5 (190) 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 Scientific Board
on 26 December of 2024, protocol № 4.

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

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2024-5

© The Odesa National Medical University, 2024

ЗМІСТ

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

- I. B. Волохов, B. A. Рибак, Л. Ю. Сергієнко, С. С. Соколова, С. П. Кустова
ГІСТОСТРУКТУРА НИРОК ЩУРІВ, МАТЕРІ ЯКИХ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ
ПРИ ПАСИВНОМУ ТЮТЮНОПАЛІННІ ОТРИМУВАЛИ ФАРМАЦЕВТИЧНУ
КОМПОЗИЦІЮ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ.....9
- A. A. Rymar, M. O. Kvasha, N. V. Ohinska, I. Ya. Andriichuk, I. B. Hetmanyuk, Z. M. Nebesna,
Yu. V. Soroka, N. Ye. Lisnychuk
CHANGES IN REDOX HOMEOSTASIS IN LUNG TISSUE UNDER CONDITIONS
OF DMH-INDUCED COLON ADENOCARCINOMA.....17

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

- S. V. Fedorov, M. V. Bielinskyi, A. S. Herashchenko, H. P. Hamorak, N. B. Nyshchuk-Oliinyk
IMPACT OF BEDTIME ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION AND SLEEP QUALITY
ENHANCEMENT ON NON-DIPPER HYPERTENSION.....24
- V. V. Mishchenko, V. P. Mishchenko, I. V. Rudenko
CLINICAL APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS
UNDER CONDITIONS OF FULL-SCALE WAR IN UKRAINE.....31
- Yu. L. Bandrivsky, V. O. Bilan
INVESTIGATION OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN THE ORAL FLUID
OF MILITARY PERSONNEL WITH CHRONIC GENERALISED PERIODONTITIS
WITH CONSIDERATION OF THEIR PSYCHO-EMOTIONAL STATE.....35
- A. V. Bondarenko, I. V. Chumachenko, N. V. Dotsenko, O. V. Bondarenko, D. V. Katsapov, N. V. Neskoromna,
S. O. Chebotarova, M. V. Lytvynenko, V. V. Gargin
MBL ENCODING GENES IN GRAM-NEGATIVE ESCAPE PATHOGENS
FROM THE BLOODSTREAM OF ICU COVID-19 PATIENTS.....40
- B. M. Комах, Т. М. Комарова
ОСОБЛИВОСТІ ДЕСТРУКТИВНИХ ТА ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕДНЬОЇ ПОВЕРХНІ
ОКА У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ ПУХЛИН МОСТО-МОЗОЧКОВОГО КУТА.....45
- D. I. Hnatovska, Yu. O. Solodovnikova, A. S. Son
FEATURES OF OCULOMOTOR DISORDERS IN THE RUPTURE
OF CEREBRAL ARTERIAL ANEURYSMS.....51
- Н. М. Отченаш, Т. І. Лядова, Ф. В. Гладких, В. В. Кірчев
ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ
У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ В ДИНАМІЦІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ.....57

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- V. G. Nesterenko, V. A. Ohniev, O. Yu. Lytvynenko, N. M. Martynenko, A. O. Vasheva, O. M. Komlevoi
ANALGESIA AS A FACTOR IN IMPROVING THE QUALITY
OF LIFE OF PALLIATIVE PATIENTS.....62
- Z. V. Chumak, M. V. Shapoval
POSSIBLE MECHANISMS OF HYPERPROLIFERATIVE PROCESSES DEVELOPMENT
IN THE ENDOMETRIUM.....69

НОВІ МЕТОДИ І ТЕХНОЛОГІЇ

- A. V. Shanyhin, V. V. Babienko, A. M. Rozhnova, Ye. M. Strakhov, A. S. Korkhova
DEPENDENCE OF VITAMIN D LEVEL ON LABORATORY
AND ANTHROPOMETRIC INDICATORS: APPLICATION
OF MACHINE LEARNING METHODS FOR SCREENING IN ADULTS.....74

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

- M. E. Zapolskiy, M. M. Lebediuk, V. I. Khrushch, L. M. Tymofieieva
FOLLICULAR MUCINOSIS CASE IN PATIENT WITH ATOPIC DERMATITIS.....79

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

- О. В. Кривов'яз, В. М. Коваль
ЕЛЕКТРОННИЙ РЕЦЕПТ ЯК ІНСТРУМЕНТ СИСТЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО
ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ.....84
- V. V. Kalchenko, R. O. Shcherbyna, O. I. Panasenko, V. O. Salionov, L. P. Morozova
EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT POTENTIAL
OF SOME 5-(2-BROMO-4-FLUOROPHENYL)-4-ETHYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL DERIVATIVES..89
- В. В. Ляшенко-Щербакова
АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАРУБІЖНОГО ДОСВІДУ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ
НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ УКРАЇНИ.....95

CONTENTS

THEORY AND EXPERIMENT

I. V. Volokhov, V. A. Rybak, L. Yu. Sergienko, S. S. Sokolova, S. P. Kustova HISTOSTRUCTURE OF THE KIDNEYS OF RATS WHOSE MOTHERS RECEIVED A PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON L-CARNITINE DURING PREGNANCY WITH PASSIVE TOBACCO SMOKING.....	9
A. A. Rymar, M. O. Kvasha, N. V. Ohinska, I. Ya. Andriichuk, I. B. Hetmanyuk, Z. M. Nebesna, Yu. V. Soroka, N. Ye. Lisnychuk CHANGES IN REDOX HOMEOSTASIS IN LUNG TISSUE UNDER CONDITIONS OF DMH-INDUCED COLON ADENOCARCINOMA.....	17

CLINICAL PRACTICE

S. V. Fedorov, M. V. Bielinskyi, A. S. Herashchenko, H. P. Hamorak, N. B. Nyshchuk-Oliinyk IMPACT OF BEDTIME ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION AND SLEEP QUALITY ENHANCEMENT ON NON-DIPPER HYPERTENSION.....	24
V. V. Mishchenko, V. P. Mishchenko, I. V. Rudenko CLINICAL APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS UNDER CONDITIONS OF FULL-SCALE WAR IN UKRAINE.....	31
Yu. L. Bandrivsky, V. O. Bilan INVESTIGATION OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN THE ORAL FLUID OF MILITARY PERSONNEL WITH CHRONIC GENERALISED PERIODONTITIS WITH CONSIDERATION OF THEIR PSYCHO-EMOTIONAL STATE.....	35
A. V. Bondarenko, I. V. Chumachenko, N. V. Dotsenko, O. V. Bondarenko, D. V. Katsapov, N. V. Neskoromna, S. O. Chebotarova, M. V. Lytvynenko, V. V. Gargin MBL ENCODING GENES IN GRAM-NEGATIVE ESCAPE PATHOGENS FROM THE BLOODSTREAM OF ICU COVID-19 PATIENTS.....	40
V. M. Konakh, T. M. Komarova FEATURES OF DESTRUCTIVE AND INFLAMMATORY PROCESSES OF THE ANTERIOR SURFACE OF THE EYE IN PATIENTS AFTER REMOVAL OF CEREBELLOPONTINE ANGLE TUMORS.....	45
D. I. Hnatovska, Yu. O. Solodovnikova, A. S. Son FEATURES OF OCULOMOTOR DISORDERS IN THE RUPTURE OF CEREBRAL ARTERIAL ANEURYSMS.....	51
N. M. Otchenash, T. I. Liadova, F. V. Hladkykh, V. V. Kirchev THE CHARACTERISTICS OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY INDICATORS IN BREAST CANCER PATIENTS DURING THE COURSE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY.....	57

LITERATURE REVIEW

V. G. Nesterenko, V. A. Ohniev, O. Yu. Lytvynenko, N. M. Martynenko, A. O. Vasheva, O. M. Komlevoi ANALGESIA AS A FACTOR IN IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF PALLIATIVE PATIENTS.....	62
Z. V. Chumak, M. V. Shapoval POSSIBLE MECHANISMS OF HYPERPROLIFERATIVE PROCESSES DEVELOPMENT IN THE ENDOMETRIUM.....	69

NEW METHODS AND TECHNOLOGIES

A. V. Shanyhin, V. V. Babienko, A. M. Rozhnova, Ye. M. Strakhov, A. S. Korkhova DEPENDENCE OF VITAMIN D LEVEL ON LABORATORY AND ANTHROPOMETRIC INDICATORS: APPLICATION OF MACHINE LEARNING METHODS FOR SCREENING IN ADULTS.....	74
--	----

A CASE FROM MEDICAL PRACTICE

M. E. Zapolskiy, M. M. Lebediuk, V. I. Khrushch, L. M. Tymofieieva FOLLICULAR MUCINOSIS CASE IN PATIENT WITH ATOPIC DERMATITIS.....	79
--	----

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

O. V. Kryvoviaz, V. M. Koval ELECTRONIC PRESCRIPTION AS A TOOL OF THE PHARMACEUTICAL SUPPLY SYSTEM FOR THE POPULATION IN UKRAINE AND WORLDWIDE.....	84
V. V. Kalchenko, R. O. Shcherbyna, O. I. Panasenko, V. O. Salionov, L. P. Morozova EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT POTENTIAL OF SOME 5-(2-BROMO-4-FLUOROPHENYL)-4-ETHYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL DERIVATIVES..	89
V. V. Liashenko-Shcherbakova ANALYSIS OF THE APPLICATION OF FOREIGN QUALITY MANAGEMENT EXPERIENCE IN PHARMACEUTICAL ENTERPRISES OF UKRAINE.....	95

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

УДК 613.84:615.25: 618.2: 618.2:599.323.4

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-1>

I. В. Волохов^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-6138-5889>
В. А. Рибак² <https://orcid.org/0000-0001-7649-4287>
Л. Ю. Сергієнко¹ <https://orcid.org/0000-0002-1474-222X>
С. С. Соколова¹ <https://orcid.org/0000-0001-7084-0011>
С. П. Кустова¹ <https://orcid.org/0000-0003-0964-5318>

ГІСТОСТРУКТУРА НИРОК ЩУРІВ, МАТЕРІ ЯКИХ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ПРИ ПАСИВНОМУ ТЮТЮНОПАЛІННІ ОТРИМУВАЛИ ФАРМАЦЕВТИЧНУ КОМПОЗИЦІЮ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 613.84:615.25: 618.2: 618.2:599.323.4

I. В. Волохов^{1,2}, В. А. Рибак², Л. Ю. Сергієнко¹, С. С. Соколова¹, С. П. Кустова¹
ГІСТОСТРУКТУРА НИРОК ЩУРІВ, МАТЕРІ ЯКИХ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ПРИ ПАСИВНОМУ ТЮТЮНОПАЛІННІ ОТРИМУВАЛИ ФАРМАЦЕВТИЧНУ КОМПОЗИЦІЮ НА ОСНОВІ ЛІВОКАРНІТИНУ

¹ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В. Я. Данилевського Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Проведено дослідження гістоструктурних особливостей нирок нащадків щурів, матері яких під час вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління та отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину. Вплив пасивного тютюнопаління під час внутрішньоутробного розвитку на гістоструктуру нирок у зрілому віці проявляється негативними ознаками: зменшенням ниркових тілець та діаметра приносячої артеріоли, збільшенням просвіту капсули Шумлянського-Боумена та діаметра просвіту звивистих каналців, білковою дистрофією епітелію каналців, артеріосклерозом. Застосування фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину під час вагітності за умов моделювання пасивного тютюнопаління у матерів призводить до значного зменшення вираженості негативних змін гістоструктури нирок у нащадків.

Ключові слова: пасивне тютюнопаління, внутрішньоутробний вплив, нефропротекторна дія, фармацевтична композиція, лівокарнітин.

UDC 613.84:615.25: 618.2: 618.2:599.323.4

I. V. Volokhov^{1,2}, V. A. Rybak², L. Yu. Sergienko¹, S. S. Sokolova¹, S. P. Kustova¹
HISTOSTRUCTURE OF THE KIDNEYS OF RATS WHOSE MOTHERS RECEIVED A PHARMACEUTICAL COMPOSITION BASED ON L-CARNITINE DURING PREGNANCY WITH PASSIVE TOBACCO SMOKING

¹SI "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

²National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Introduction. Passive tobacco smoking is an unfavorable environmental factor, which remains quite common among pregnant women. Nicotine reduces the activity of uteroplacental circulation, which leads to fetal hypoxia that is the pathogenetic basis of structural changes in the kidneys and the risk of developing kidney disease in the periods of life remote from birth.

The **aim** of the study is to investigate the histostructural features of the kidneys in the offspring of mothers who received a pharmaceutical composition based on L-carnitine in the modeling of passive smoking during pregnancy.

Materials and methods. The following experimental stages were carried out: modeling of passive smoking and administration of the test substances to the experimental groups during pregnancy, autopsy of offspring at the age of 11 months with further assessment of histostructural features of the kidneys.

Results. The effect of passive tobacco smoking during fetal development on the histostructural features of the kidneys is manifested in mature rats by negative signs: reduction in the number and size of renal corpuscles, increase in the lumen of the capsule of Shumlyansky-Bowman and the diameter of the lumen of convoluted tubules, reduction in the diameter of the afferent arteriole, arteriosclerosis, as well as pronounced foci of protein dystrophy of the epithelium of the convoluted tubules of the cortex, characterized by increased nephrocyte

© I. В. Волохов, В. А. Рибак, Л. Ю. Сергієнко та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



desquamation and the formation of protein cylinders in the lumen of convoluted tubules. The nephroprotective effect of a pharmaceutical composition based on L-carnitine at a dose of 25 mg/kg in offspring of mothers with a reproduced model of passive smoking during pregnancy was proved, as a decrease in negative changes in renal histology was observed, as evidenced by the presence of only small foci of protein dystrophy, as well as the dynamics of approaching histostructural parameters of the renal parenchyma of the intact control group.

Key words: passive tobacco smoking, in utero exposure, nephroprotective effect, pharmaceutical composition, L-carnitine.

Вступ. Одним із несприятливих чинників навколишнього середовища є пасивне тютюнопаління, яке залишається досить поширеним явищем у сучасному суспільстві. Поширеність пасивного тютюнопаління серед вагітних жінок у США становить близько 25% [1]. Метаболіти нікотину та продукти згоряння сигарет завдають найбільшої шкоди вагітним та їхнім плодам, оскільки можуть проникати через плацентарний бар'єр [2].

Внаслідок вазоконстрикторної дії нікотину зменшується активність матково-плацентарного кровообігу, виникає плацентарна недостатність, що призводить до гіпоксії плода та зниження до нього транспорту поживних речовин, а це сприятиме ризику затримки внутрішньоутробного розвитку [3; 4]. Відхилення від нормальної оксигенації плода, яке спостерігається за умов плацентарної недостатності, негативно впливає на розвиток нирок та їх функціонування у пренатальному та післянатальному періоді [5]. Епідеміологічні дослідження показали, що тютюнопаління слід розглядати як один із найважливіших факторів ризику розвитку нефропатій, зокрема хронічної хвороби нирок та нефролітіазу [6].

Доведено, що в умовах плацентарної недостатності та затримки внутрішньоутробного розвитку значно підвищується ризик мікроальбумінурії, зниження швидкості клубочкової фільтрації й ниркової недостатності, також відбуваються зміни у ренін-ангіотензиновій системі плода, що відіграє роль у програмуванні розвитку гіпертензії та захворювань нирок у нащадків у післянатальному періоді [7].

Деякі автори показали, що в умовах пасивного тютюнопаління та плацентарної недостатності у плода відбувається порушення нефрогенезу із зменшенням кількості нефронів [8; 9], а також спостерігається медулярна дисплазія нирок, що може підвищувати ризик альбумінурії, гломерулосклерозу, інтерстиціального фіброзу та помірної ниркової недостатності в майбутньому за умов дії певних нефродеструктивних та генетичних чинників [10].

Зважаючи на вищевикладене, доцільним є вивчення структурно-функціональних особливостей нирок нащадків щурів зрілого віку, матері яких під час вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління та отримували фармацевтичну композицію (ФК) на основі лівокарнітину для встановлення її нефропротекторної дії, що дозволить обґрунтувати перспективність її застосування при гіпоксемічних станах у вагітних, асоційованих з плацентарною недостатністю, яка індукована пасивним тютюнопалінням та з метою профілактики віддалених наслідків у нащадків.

Мета – вивчити гістоструктурні особливості нирок у нащадків щурів, матері яких отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину на моделі пасивного тютюнопаління під час вагітності.

Матеріали та методи. Експериментальне дослідження проведено на 80 нащадках нелінійних щурів віком 11 місяців обох статей. Об'єктом цього дослідження є ФК на основі лівокарнітину [11].

Проведено такі експериментальні етапи: спаровування, встановлення першого дня вагітності, моделювання пасивного тютюнопаління та введення досліджуваних речовин піддослідним групам під час вагітності, аутопсія нащадків у віці 11 місяців з подальшою оцінкою гістоструктурних особливостей нирок.

Після встановлення першого дня вагітності щури були розподілені на 4 групи по 10 самиць і самців у кожній. Перша група тварин була інтактним контролем, а друга група представляла негативний контроль з отриманням дистильованої води. Тварини третьої групи отримували препарат порівняння Кардонат в ізоєфективній дозі 68 мг/кг. Щурам четвертої групи вводили ФК на основі лівокарнітину в ефективній дозі 25 мг/кг, яка була встановлена у попередніх дослідженнях.

З першого дня гестації щоденно протягом 20 днів у вигляді суспензії з Твіном-80 внутрішньошлунково вводили ФК на основі лівокарнітину, а щурам групи позитивного контролю – препарат порівняння Кардонат. Відомо, що Кардонат є препаратом метаболічної дії, одним із ефективних регуляторів окислювальних процесів в умовах порушеного метаболізму і гіпоксії, який застосовується в акушерсько-гінекологічній практиці під час комплексної терапії гестозів у вагітних, фетоплацентарної недостатності та затримки внутрішньоутробного розвитку плода [12; 13]. Методом Ю.Р. Риболовлева з урахуванням коефіцієнта видової чутливості визначена ізоєфективна доза Кардонату для щурів, яка становить 68 мг/кг.

Моделювання пасивного тютюнопаління проводили з 1 по 20 день вагітності. Щурів другої, третьої та четвертої груп щоденно піддавали дії пасивного тютюнопаління, тривалість якого відповідала часу тління однієї сигарети (8–10 хвилин). Тварин розміщували в прозорій камері розміром 95х80х65 см, а спалювання сигарет проводили в металевій коробці з отворами в окремій експериментальній кімнаті. Використовували сигарети комерційного бренду (0,5 мг нікотину, 6 мг смоли), які вважаються сигаретами середньої міцності [14; 15].

У результаті пологів були отримані нащадки, позначені аналогічно до назв груп, до яких належали їхні матері. У віці 11 місяців з метою дослідження мікроструктури нирок нащадків виводили з експерименту шляхом декапітації під ефірним наркозом з дотриманням правил евтаназії.

Усі тварини перебували на стандартному раціоні харчування з вільним доступом до води відповідно до рекомендацій – Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (2011 р.). Дослідження проведено з дотриманням: «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідницьких та

інших наукових цілей» від 18.03.1986 р. з доповненнями 02.12.2005 р.; «Директиви Європейського парламенту та Ради ЄС про захист тварин, які використовуються для наукових цілей» 2010/63/ЄС від 22.09.2010 р.; «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Дизайн експерименту узгоджено на засіданні комісії з питань біоетики Національного фармацевтичного університету (01.11.2021 р., протокол № 7).

Виготовлення гістологічних препаратів проведено за стандартними методами. Мікропрепарати забарвлювали гематоксилином-еозином та вивчали за допомогою світлового мікроскопа «Primo Star» (Zeiss, Німеччина). На гістологічних препаратах різних ділянок ниркової паренхіми визначено такі показники, як: площа клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена, діаметр просвіту проксимальних та дистальних каналців, діаметр приносячої артеріоли. Діаметр просвіту каналців розраховували шляхом визначення середньої довжини двох перпендикулярних прямих (найменшої та найдовшої) між двома точками обводу.

Статистичний аналіз отриманих даних проведено за допомогою пакета статистичних програм Excel 2010 та програми Statistica 13.0 з використанням критерію Данна. Відмінності між групами вважали статистично значущими за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Проведено аналіз гістологічних препаратів нирок 11-місячних нащадків інтактних та піддослідних самиць, які протягом вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління, а також отримували ФК на основі лівокарнітину або препарат порівняння Кардонат.

Гістологічна структура нирок 11-місячних самиць і самців щурів – нащадків *інтактних* матерів у разі мікроскопічного дослідження мала типову будову (рис. 1). Нирки вкриті тонкою фіброзною капсулою. Паренхіма органу складається з чітко розмежованих кіркового і мозкового шарів та внутрішньониркових

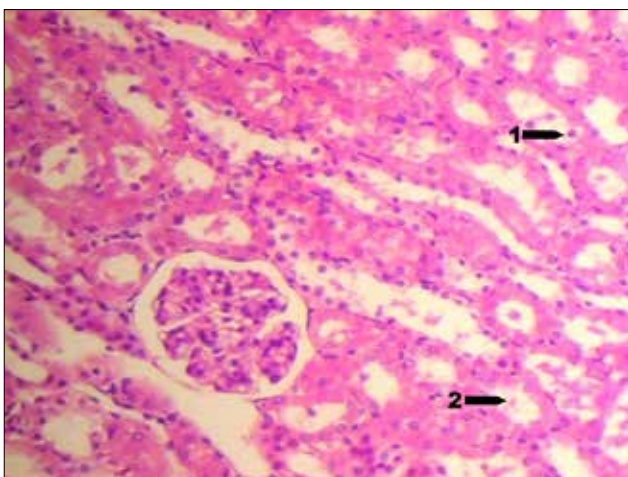


Рис. 1. Паренхіма нирки 11-місячного щура – нащадка інтактної матері. Ниркові тільця та переважна кількість кіркових каналців без змін; злушення нефроцитів (1), білкові циліндри у просвіті деяких каналців (2). Забарвлення гематоксилином-еозином, збільшення $\times 250$

сечовивідних шляхів. Кірковий шар має в наявності численні ниркові тільця (клубочки), що розташовані зі звичайною щільністю і представлені утвореннями округлої форми, які мають переважно середній розмір і складаються з розгорнутих петель капілярів з високою концентрацією клітин і нормальних сечових просторів. Також чітко простежувався зовнішній прошарок капсули Шумлянського-Боумена. Коливання розмірів клубочків – несуттєве і залишається в межах фізіологічної вікової норми.

Малюнок капілярних петель, які утворюють клубочки, був виразним, ядра ендотелію мають чітку будову та досить насичене забарвлення. Ступінь розширення та повнокровності капілярів у межах норми; еритроцити у капілярах переважно центрального розташування. Обидва листка капсули Шумлянського-Боумена, що представлені одношаровим плоским епітелієм, візуально не змінені. Просвіт капсули вільний, звичайний за розміром. Проксимальні звивисті каналці досить крупні з вузьким злегка нерівним просвітом, їхні клітини мають кубічну форму із заокругленою верхньою частиною з щіточковою облямівкою. Дистальні каналці в частині прилягання до ниркового тільця мають більш широкий і рівний просвіт, вистелені низьким призматичним епітелієм. Епітелій дистальних каналців без щіточкової облямівки. Загалом нефротелій не має ознак дистрофії, проте у частини каналців відзначено помірне розпушування апікальних відділів нефротелію та спостерігається злушення окремих клітин, а в поодиноких полях зору виявлені одиничні білкові циліндри у просвіті каналців.

Мозковий шар розміщується під кірковим, структурною одиницею його морфологічної будови є піраміда, утворена прямими каналцями та збірними трубочками. Прямі каналці висхідної та спадної частини петлі Генле невеликого діаметра з тонкою стінкою, сформованою плоскими ендотеліоцитами без ознак дистрофії. Дистальні прямі каналці мають широкий рівний просвіт та вистелені низьким призматичним епітелієм.

На межі двох прошарків ниркової паренхіми чітко простежуються поперечні зрізи дугових та міждолькових артерій і вен, від яких відходять приносячі артеріоли, що розділяються на капіляри ниркового тільця. Капіляри клубочка збираються у виносні артеріоли, які дають початок первинній перитубулярній мережі.

У нащадків щурів, матері яких під час вагітності зазнали впливу *пасивного тютюнопаління (негативний контроль)*, під час мікроскопічного дослідження спостерігалися доволі виражені гістологічні зміни (рис. 2) порівняно з тваринами інтактної групи, а саме: відзначалося зменшення як кількості, так і розміру ниркових тілець, візуальне збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена і одночасно її потовщення за рахунок розростання сполучної тканини, що свідчить про досить виразний гломерулосклероз і склероз судинних петель.

Окрім того, спостерігалось збільшення кількості каналців кіркової зони з ознаками білкової дистрофії, а подекуди і атрофії зі злушенням нефроцитів і білковими циліндрами у просвіті. Виявлено артері-

олосклероз та осередковий склероз ниркової строми. Внутрішня оболонка міжчасточкових артерій має звивистий вигляд та нерівномірно звужені просвіти через різний розмір ендотелію. Також зазнали змін і приносні артерії, які набували аналогічного нерівномірно звуженого вигляду за рахунок потовщення еластичної мембрани. В їх просвітах у деяких місцях відзначалася картина складжу еритроцитів. Виразність наведених ознак однакова у нащадків обох статей.

Отже, внаслідок пасивного тютюнопаління матерів під час гестації у нащадків зрілого віку спостерігаються виразні дистрофічні зміни з проявами склерозу як паренхіми, так і строми органу.

Під час гістологічного дослідження нирок нащадків, матері яких отримували препарат порівняння Кардонат у разі моделювання пасивного тютюнопаління, спостерігається збереження нормальної гістоструктури органу (рис. 3), але з незначним зниженням кількості ниркових тілець порівняно з групою інтактного контролю. Клубочки мають округлу форму, переважно нормальний розмір і лише подекуди виявлені ознаки незначного склерозу. Клубочки складаються з розгорнутих петель капілярів з досить високою концентрацією усіх

типів клітин, а також характеризуються нормальним сечовим простором.

Просвіт капсули Шумлянського-Боумена більшості ниркових тілець візуально однаковий з таким у інтактних нащадків, лише в поодиноких полях зору відзначалося його розширення. Обидва листки капсули вистелені плоским епітелієм без видимих дистрофічних змін.

Звивисті каналці кіркової зони характеризуються невеликими осередками дрібнозернистої білкової дистрофії зі злушенням нефроцитів і білковими циліндрами у просвіті каналців. У мозковому шарі ниркові каналці розташовувалися досить щільно з нерізко вираженими прошарками сполучної тканини. Прямі каналці були вистелені плоскими ендотеліоцитами.

Більша частина артерій у тварин цієї групи має нормальну будову. Їх внутрішня оболонка досить рівна з просвітами достатнього обсягу завдяки однаковому розміру ендотелію. Ознаки помірно вираженого артеріосклерозу виявлені лише в одиничних полях зору.

Вищезазначене може свідчити про досить нормальну роботу фільтраційного та реабсорбційного апарату нирок у нащадків матерів, які за умов моде-

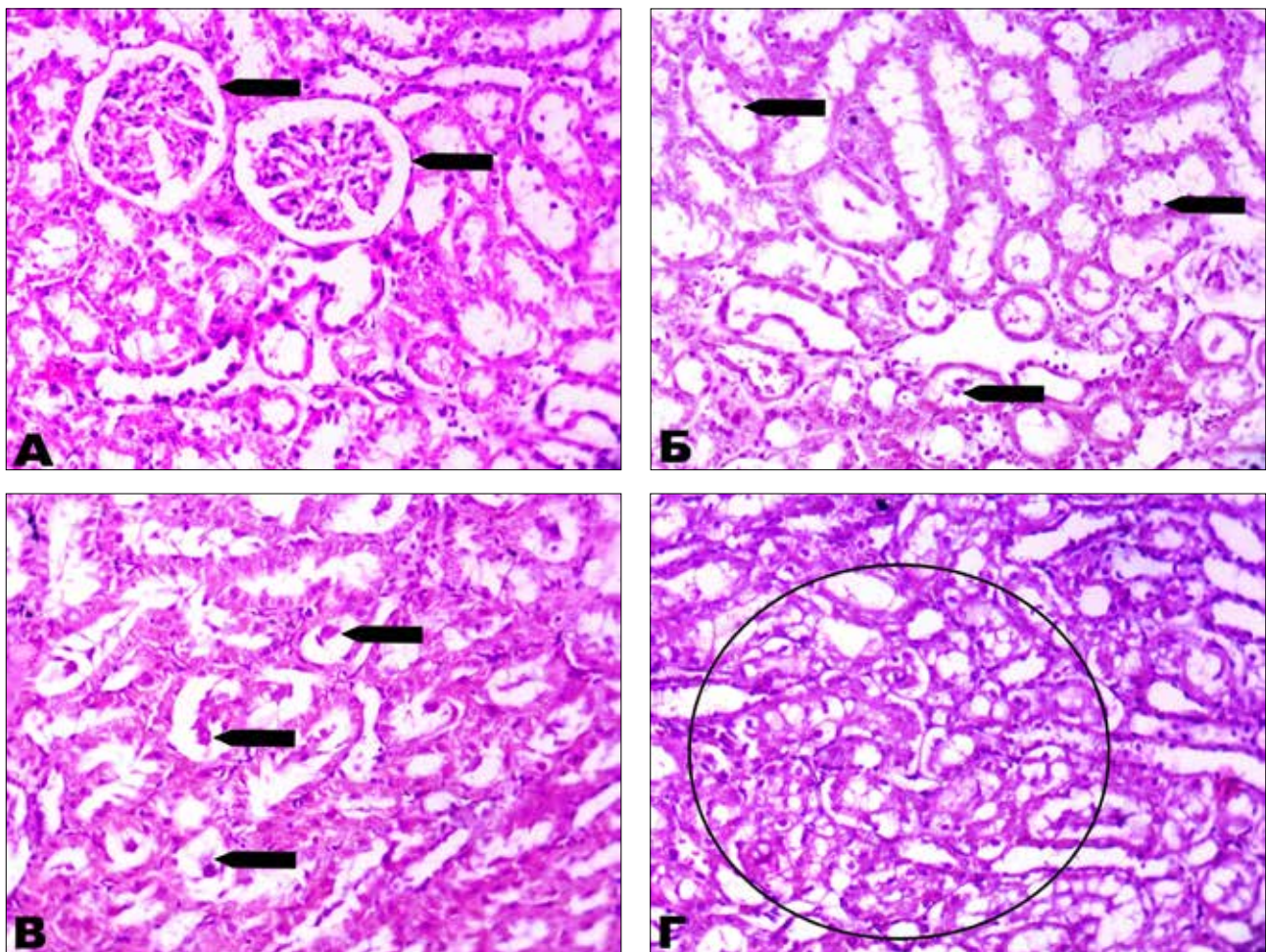


Рис. 2. Паренхіма нирки 11-місячного щура – нащадка матері, у якої відтворено модель пасивного тютюнопаління під час вагітності: А – збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена у ниркових тільцях; Б – злушення частини нефроцитів у просвіт каналців; В – наявність білкових циліндрів у каналцях; Г – осередок вакуолізації паренхіми. Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

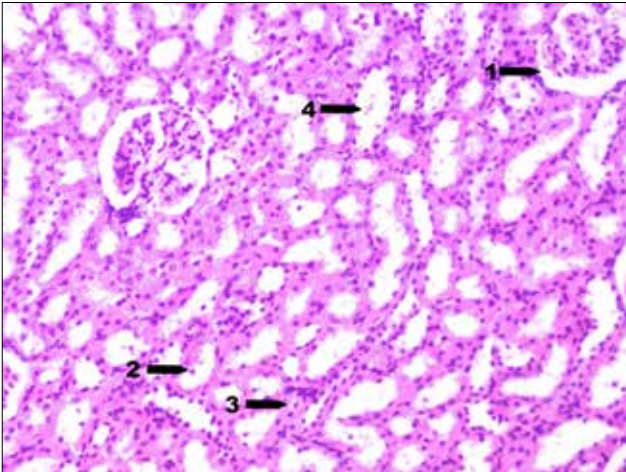


Рис. 3. Нирка 11-місячного щура – нащадка матері, яка отримувала Кардонат у разі моделювання пасивного тютюнопаління під час вагітності. Помірне збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена (1), нерізка підвищення десквамації нефроцитів (2), білкова дистрофія окремих нефроцитів (3), незначне збільшення кількості звивистих каналців з білковими циліндрами у просвіті (4). Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x200

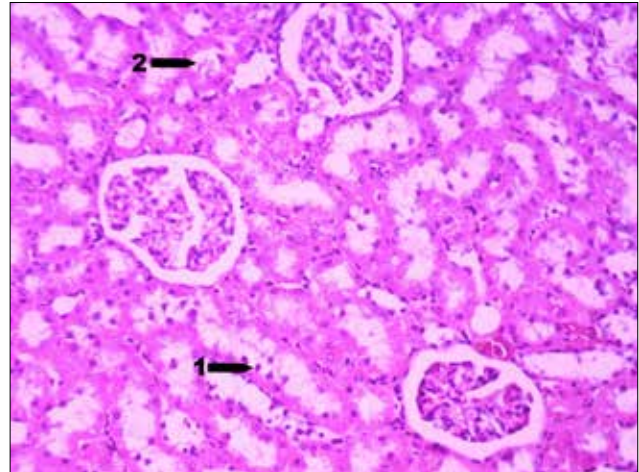


Рис. 4. Нирка 11-місячного щура – нащадка матері, яка отримувала ФК на основі лівокарнітину у разі моделювання пасивного тютюнопаління під час вагітності. Ниркові тільця нормального обсягу, просвіт капсули Шумлянського-Боумена має звичайний розмір, велика кількість кіркових каналців без змін. Злушення одиничних нефроцитів (1), поодинокі білкові циліндри у просвіті частини каналців (2). Забарвлення гематоксиліном-еозином, збільшення x250

лювання пасивного тютюнопаління під час вагітності отримували препарат порівняння Кардонат.

Під час гістологічного дослідження нирок нащадків, матері яких отримували *ФК на основі лівокарнітину* у разі моделювання пасивного тютюнопаління, спостерігається збереження паренхіми нирок з чітким поділом на кірковий та мозковий шари (рис. 4). У кірковому шарі досить велика кількість ниркових тілець, які мають вигляд округлих утворень та складаються з дрібних тонкостінних капілярів, вистелених ендотеліоцитами. У тварин цієї групи кількість ниркових тілець візуально дещо більша ніж у щурів позитивного контролю, які отримували препарат порівняння. Навколо капілярів у ниркових тільцях розташовані подоцити.

Зовнішній прошарок капсули Шумлянського-Боумена представлений плоским одношаровим епітелієм. Візуально розміри ниркових клубочків незначно коливаються та не мають відмінностей від клубочків групи інтактного контролю. Капілярні петлі досить виразні з чіткими добре забарвленими ядрами ендотелію.

Проксимальні звивисті каналці вистелені кубічним епітелієм і лише подекуди апікальна частина без щиточкової облямівки. Дистальні каналці вистелені низьким призматичним епітелієм та мають досить широкий просвіт. І тільки в одиничних полях зору візуалізуються ознаки дрібновогнищевої білкової дистрофії, про що свідчить злушення окремих нефроцитів та поодинокі білкові циліндри в просвіті каналців.

У мозковому шарі ниркові каналці щільно розташовуються серед пухких волокон сполучної тканини. Епітелій каналців – призматичний, у поодиноких полях зору відзначається зернистість епітелію за рахунок відкладення білків у цитоплазмі, що є проявом слабовираженої дрібнозернистої дистрофії.

Отже, внаслідок введення ФК на основі лівокарнітину матерям під час гестації у нащадків зрілого віку спостерігається збереження нормальної гістофункціональної будови органу з дрібноосередковими, незначними дистрофічними ознаками в паренхімі та стромі.

Одночасно у всіх піддослідних групах нащадків інтактних та піддослідних матерів, які протягом вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління, а також отримували ФК на основі лівокарнітину або препарат порівняння Кардонат, проведено вивчення гістоструктурних характеристик паренхіми нирок (табл. 1).

Необхідно зазначити, що статистично значущих відмінностей у показниках маси тіла, абсолютної та відносної ваги нирок в усіх експериментальних групах не виявлено.

Аналіз гістоструктурних характеристик нирок, які наведені в табл. 1, свідчить про те, що площа клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена у нащадків, матері яких зазнавали дію пасивного тютюнопаління, є статистично значуще меншою на 24,57% порівняно з групою інтактного контролю. Нашадки тварин, які отримували препарат порівняння або ФК на основі лівокарнітину, демонстрували менш виразне зниження площі клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена, оскільки вона була більшою на 16,02% і 22,49% відповідно порівняно з негативним контролем. Площа клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена у нащадків тварин, яким вводили ФК на основі лівокарнітину, майже не відрізнялася від нащадків щурів інтактною групи.

Показники діаметра просвіту звивистих каналців внаслідок дії пасивного тютюнопаління зростають: діаметр просвіту проксимальних каналців збільшується на 32,69%, а дистальних – на 19,79% порівняно

Гістоструктурні характеристики паренхіми нирок у 11-місячних нащадків інтактних та піддослідних самиць, які протягом вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління

Група тварин, Me [Q ₁ -Q ₃], n = 80	Площа клубочка з капсулою Шумлянського- Боумена, мкм ²	Діаметр просвіту каналців, мкм		Діаметр приносної артеріоли, мкм
		проксимальних	дистальних	
I Інтактний контроль	7009,40 [6021,87–7415,67]	21,29 [19,05–24,11]	17,08 [14,83–18,56]	14,80 [13,03–16,20]
II Пасивне тютюнопаління (негативний контроль)	5286,85 * [4546,01–6301,39]	28,25 * [25,36–31,64]	20,46 * [18,63–23,08]	10,24 * [9,13–11,17]
III Пасивне тютюнопаління та Кардонат, 68 мг/кг	6133,73 ^ [5580,25–7101,82]	24,33 ^ [21,60–26,93]	17,55 ^ [14,76–20,15]	12,70 ^ [11,57–13,80]
IV Пасивне тютюнопаління та ФК на основі лівокарнітину, 25 мг/кг	6475,62 ^ [5655,24–7207,87]	23,18 ^ [20,18–27,12]	18,19 ^ [15,94–19,77]	12,63 ^ [11,06–14,66]

Примітка: n – кількість визначень у групі; Me – медіана; Q₁ – перший квартиль; Q₃ – третій квартиль; * – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з інтактним контролем; ^ – статистично значущі відмінності за критерієм Данна ($p < 0,05$) порівняно з групою негативного контролю.

з інтактними тваринами. Водночас діаметри просвіту проксимальних та дистальних каналців у нащадків, матерям яких вводили препарат порівняння, характеризуються меншими значеннями (майже на 14%) порівняно із групою пасивного тютюнопаління. У нащадків шурів, які отримували ФК на основі лівокарнітину, спостерігається статистично значуще менший діаметр просвіту проксимальних та дистальних каналців (на 17,95% і 11,09% відповідно) порівняно із групою пасивного тютюнопаління.

Діаметр приносної артеріоли також зазнає змін у шурів групи негативного контролю, оскільки він є меншим на 30,81% порівняно з інтактним контролем. У нащадків тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину, зафіксовані вищі показники діаметра приносної артеріоли на 23,34% порівняно з групою пасивного тютюнопаління.

Статистично значущих відмінностей у показниках площі клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена, діаметра просвіту звивистих каналців та діаметра приносної артеріоли між групами тварин, які отримували ФК на основі лівокарнітину та препарат порівняння, не виявлено.

Отже, дослідження гістологічної будови нирок 11-місячних шурів – нащадків інтактних матерів свідчить, що їх структура відповідає фізіологічній нормі зрілого репродуктивного віку.

Відомо, що під час несприятливих умов у внутрішньоутробному середовищі, зокрема у разі пасивного тютюнопаління, порушується нефрогенез, що призводить до зменшення кількості нефронів та підвищення фільтраційного навантаження на решту нефронів, виникає їх гіпертрофія та клубочкова гіперфільтрація, що сприяє фіброзним змінам у клубочках, затримці натрію та формуванню системної й внутрішньоклубочкової гіпертензії. Ці процеси відіграють роль у розвитку гломерулосклерозу, що згодом призводить до подальшого зменшення кількості функціонально активних нефронів, мікроальбумінурії й протеїнурії та можуть завершитися нирковою недостатністю на спадних етапах онтогенезу [8].

У дослідженні нирок 11-місячних нащадків матерів, які під час вагітності були піддані пасивному тютюно-

палінню, зафіксовані ознаки дистрофічних змін, а саме: зменшення кількості та розміру ниркових тілець, артеріолосклероз, збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумена, що може свідчити про гломерулярну гіперфільтрацію, а також підвищення десквамації нефроцитів та кількості білкових циліндрів у просвіті звивистих каналців, що вказує на активні процеси білкової дистрофії в епітелії каналців кори.

Зафіксовані явища гломерулосклеру у тварин групи негативного контролю свідчать про гіперфільтрацію, яка може супроводжуватися тубулоінтерстиціальним запаленням і мікроальбумінурією за твердженням деяких авторів [16].

Виявлені зміни гістоструктури нирок у нащадків 11-місячного віку вказують на те, що дія нікотину у внутрішньоутробному періоді негативно впливає на розвиток та становлення функції нирок у цих тварин. Повідомляється, що пасивне тютюнопаління викликає ендотеліальну дисфункцію в нирках внаслідок підвищення ступеня апоптозу подоцитів через індукцію оксидативного стресу [17].

Відомо, що лівокарнітин залучений до транспорту довголанцюгових жирних кислот через мітохондріальну мембрану, пригнічує утворення вільних радикалів, що сприяє β-окисленню жирних кислот у мітохондріях для забезпечення клітин енергією [18].

Доведено, що внаслідок гіпоксії активуються процеси запалення, які викликають надмірне відкладення білків у позаклітинному матриксі тубулоінтерстиціального простору в нирках, що призводить до незворотного фіброзу останніх. Завдяки лівокарнітину відбувається послаблення запалення та активності апоптотичних процесів у нирках зі зменшенням прогресування тубулоінтерстиціального фіброзу шляхом збереження гомеостазу в мітохондріях та зниження експресії прозапальних і профіброзних цитокінів [19].

Можна висунути припущення, що вищезазначені позитивні гістоструктурні характеристики нирок у тварин зрілого віку, матері яких отримували ФК на основі лівокарнітину під час вагітності за умов моделювання пасивного тютюнопаління, зумовлені підтримкою нормального функціонування мітохондріальної мережі,

зниженням окислювального стресу та рівня медіаторів запалення під час внутрішньоутробного розвитку завдяки антиоксидантним властивостям об'єкта дослідження [20].

Всі вищеописані зміни гістологічної будови нирок у групі тварин, матері яких протягом вагітності отримували ФК на основі лівокарнітину за умов моделювання пасивного тютюнопаління, засвідчують нефропротекторну дію, про що вказує значне зниження вираженості, порівняно із групою негативного контролю, або відсутність негативних ознак у тварин цієї групи. На гістологічних препаратах цієї групи тварин зафіксовані лише дрібні осередки білкової дистрофії, про яку свідчить злушення одиничних нефроцитів та поодинокі білкові циліндри у просвіті каналців.

Необхідно також вказати, що за виразністю нефропротекторного впливу на структурні прояви функціональних змін нирок у нащадків зрілого віку, які зазнали впливу пасивного тютюнопаління у внутрішньоутробному періоді, ФК на основі лівокарнітину перевищує дію препарату порівняння Кардонат, оскільки на гістологічних препаратах нирок останнього візуалізується незначне підвищення десквамації нефроцитів та їх білкової дистрофії.

Отримані результати дають інформацію щодо впливу умов внутрішньоутробного розвитку, зокрема пасивного тютюнопаління, індукованих ним гіпоксії та плацентарної недостатності, на гістоструктурний стан нирок шурів, а також про можливість ранньої профілактики нефропатій, патогенетичні основи яких сформовані у гестаційному періоді під впливом вищезазначених чинників.

Отже, результати цього дослідження вказують на те, що нирки нащадків матерів, які зазнавали впливу пасивного тютюнопаління, демонструють ознаки зниженої функціональності порівняно з інтактними тваринами, що з часом може призвести до вищеописаних наслідків для здоров'я, особливо на спадному етапі онтогенезу.

Отримані дані доєднуються до сучасних уявлень про важливість підтримки нормального внутрішньоутробного середовища для забезпечення оптимального розвитку нирок та їх функціонування протягом життя. Оскільки негативні чинники, які змінюють умови внутрішньоутробного розвитку, зокрема пасивне тютюнопаління матері, можуть віддзеркалюватися на стані здоров'я як матері, так і нащадка в майбутньому, важливим є проведення подальших досліджень з вивчення механізмів формування віддалених наслідків впливу пасивного тютюнопаління, а також пошук засобів, здатних зменшувати його негативну дію. Результати оцінки нефропротекторної дії фармацевтичної композиції на основі лівокарнітину свідчать про перспективність подальших фармакологічних досліджень з метою обґрунтування підходів до профілактики та лікування негативних наслідків фетоплацентарної недостатності у матерів та їхніх плодів, викликаних гіпоксією внаслідок тютюнопаління.

Висновки

1. Встановлено негативні структурні зміни нирок у шурів – нащадків матерів, які під час вагітності зазнавали впливу пасивного тютюнопаління, зокрема: зменшення ниркових тілець та діаметра приносячої артерії, збільшення просвіту капсули Шумлянського-Боумана та діаметра просвіту звивистих каналців, посилення білкової дистрофії епітелію каналців, артеріосклероз.

2. Визначено нефропротекторну дію у нащадків зрілого віку, матері яких отримували фармацевтичну композицію на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг у разі моделювання пасивного тютюнопаління під час вагітності, яка проявлялася значним зменшенням вираженості негативних змін у гістоструктурі нирок. За виразністю нефропротекторної дії на гістоструктурні особливості нирок у нащадків фармацевтична композиція на основі лівокарнітину в дозі 25 мг/кг перевищує ефективність дії препарату порівняння Кардонат у дозі 68 мг/кг.

ЛІТЕРАТУРА

1. Moore BF, Shapiro AL, Wilkening G, et al. Prenatal Exposure to Tobacco and Offspring Neurocognitive Development in the Healthy Start Study. *J Pediatr*. 2020; 218: 28–34.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.10.056.
2. Sharma T, Khapre M. Exposure of second hand smoke in women and children: A narrative review. *J Family Med Prim Care*. 2021; 10(5): 1804–1807. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1397_20.
3. Delcroix MH, Delcroix-Gomez C, Marquet P, et al. Active or passive maternal smoking increases the risk of low birth weight or preterm delivery: Benefits of cessation and tobacco control policies. *Tob Induc Dis*. 2023; 21: 72. doi: 10.18332/tid/156854.
4. Cevik J, Salehi O, Gaston J, Rozen WM. Maternal Cigarette Smoking and Congenital Upper and Lower Limb Differences: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023; 12(13):4181. doi: 10.3390/jcm12134181.
5. Cargill KR, Chiba T, Murali A, et al. Prenatal hypoxia increases susceptibility to kidney injury. *PLoS One*. 2020; 15(2): e0229618. doi: 10.1371/journal.pone.0229618.
6. Eid HA, Moazen EM, Elhussini M, et al. The Influence of Smoking on Renal Functions Among Apparently Healthy Smokers. *J Multidiscip Healthc*. 2022; 15: 2969–2978. doi: 10.2147/JMDH.S392848.
7. Tain YL, Hsu CN. The Renin-Angiotensin System and Cardiovascular-Kidney-Metabolic Syndrome: Focus on Early-Life Programming. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(6): 3298. doi: 10.3390/ijms25063298.
8. Perl AJ, Schuh MP, Kopan R. Regulation of nephron progenitor cell lifespan and nephron endowment. *Nat Rev Nephrol*. 2022; 18(11): 683–695. doi: 10.1038/s41581-022-00620-w.
9. Sutherland MR, Black MJ. The impact of intrauterine growth restriction and prematurity on nephron endowment. *Nat Rev Nephrol*. 2023; 19(4): 218–228. doi: 10.1038/s41581-022-00668-8.
10. Walton SL, Singh RR, Little MH, et al. Prolonged prenatal hypoxia selectively disrupts collecting duct patterning and postnatal function in male mouse offspring. *J Physiol*. 2018; 596(23): 5873–5889. doi: 10.1113/JP275918.

11. Kustova SP, Karachentsev YuI, Sergienko LYu, et al., inventor; State Institution “V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine”, assignee. Farmatsevtichna kompozytsiia u vyhladi sublinhvalnykh tabletok dlia profilaktyky nehatyvnoho vplyvu na hormonalnyi status vahitnykh chynnykiv riznoi etiologii [Pharmaceutical composition in the form of sublingual tablets for the prevention of negative effects on the hormonal status of pregnant women of various etiologies]. Utility model patent UA 143851. 10.08.2020. (in Ukrainian).
12. Pecheryaga SV. Prevention and treatment of primary placental dysfunction with abnormal placement of a fertilized egg in the uterus [dissertation]. Chernivtsi: Bukovinian State Medical University. 2016. 180 p.
13. Sukhanova AA, Savchenko SYe, Karlova OO, Onyshchuk LM. Novi mozhyvosti v kompleksnii terapii platsentarnoi dysfunksii [New opportunities in the complex therapy of placental dysfunction]. *Women's doctor*. 2020; 2(88): 30–35. (in Ukrainian). Available from: http://synergia-pharm.com.ua/wp-content/uploads/2021/05/women_journal-1.pdf.
14. Valenti VE, Abreu LC, Fonseca FL, et al. Effects of the administration of a catalase inhibitor into the fourth cerebral ventricle on cardiovascular responses in spontaneously hypertensive rats exposed to sidestream cigarette smoke. *Clinics*. 2013; 68(6): 851–857. [https://doi.org/10.6061/clinics/2013\(06\)21](https://doi.org/10.6061/clinics/2013(06)21).
15. Sergienko LYu, Sokolova SS, Hievorkian AR, et al., inventor; State Institution “V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Science of Ukraine”, assignee. Sposib modeliuvannia fetoplatcentarnoi nedostatnosti za umov pasyvnogo tiutunopalinnia vahitnykh [Method for modeling fetoplacental insufficiency in pregnant women with passive smoking]. Utility model patent UA 124864. 25.04.2018. (in Ukrainian).
16. Akalay S, Rayyan M, Fidler T, et al. Impact of preterm birth on kidney health and development. *Front Med (Lausanne)*. 2024; 11: 1363097. doi: 10.3389/fmed.2024.1363097.
17. Chen CH, Lee JI, Jhan JH, et al. Secondhand smoke increases the risk of developing kidney stone disease. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 17694. doi: 10.1038/s41598-021-97254-y.
18. Zheng HL, Zhang HY, Zhu CL, et al. L-Carnitine protects against tacrolimus-induced renal injury by attenuating programmed cell death via PI3K/AKT/PTEN signaling. *Acta Pharmacol Sin*. 2021; 42(1): 77–87. doi: 10.1038/s41401-020-0449-8.
19. Zhao HY, Li HY, Jin J, et al. L-carnitine treatment attenuates renal tubulointerstitial fibrosis induced by unilateral ureteral obstruction. *Korean J Intern Med*. 2021; 36(Suppl 1): S180–S195. doi: 10.3904/kjim.2019.413.
20. Sharma B, Schmidt L, Nguyen C, et al. The Effect of L-Carnitine on Critical Illnesses Such as Traumatic Brain Injury (TBI), Acute Kidney Injury (AKI), and Hyperammonemia (HA). *Metabolites*. 2024; 14(7): 363. doi: 10.3390/metabo14070363.

Надійшла до редакції 08.10.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування chronos2000.org@gmail.com

UDC 616.24:612.014-022.322:616.345-006.6-085:546.57/.59/.72-022.532]-092.9

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-2>

A. A. Rymar <https://orcid.org/0009-0009-6909-7211>
 M. O. Kvasha <https://orcid.org/0009-0004-12994-8621>
 N. V. Ohinska <https://orcid.org/0000-0002-3354-7032>
 I. Ya. Andriichuk <https://orcid.org/0000-0002-3354-7032>
 I. B. Hetmanyuk <https://orcid.org/0000-0002-4756-2110>
 Z. M. Nebesna <https://orcid.org/0000-0002-6869-0859>
 Yu. V. Soroka <https://orcid.org/0000-0002-8943-2680>
 N. Ye. Lisnychuk <https://orcid.org/0000-0003-1321-5679>

CHANGES IN REDOX HOMEOSTASIS IN LUNG TISSUE UNDER CONDITIONS OF DMH-INDUCED COLON ADENOCARCINOMA

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

UDC 616.24:612.014-022.322:616.345-006.6-085:546.57/.59/.72-022.532]-092.9

A. A. Rymar, M. O. Kvasha, N. V. Ohinska, I. Ya. Andriichuk, I. B. Hetmanyuk, Z. M. Nebesna, Yu. V. Soroka, N. Ye. Lisnychuk
 CHANGES IN REDOX HOMEOSTASIS IN LUNG TISSUE UNDER CONDITIONS OF DMH-INDUCED COLON ADENOCARCINOMA

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

The study is dedicated to the experimental assessment of the parameters of the redox system in the lung tissue of rats under conditions of modelled carcinogenesis.

Materials and methods. The experiment involved 110 adult male outbred white rats. Colon adenocarcinoma in situ was modelled by the weekly administration of N,N-dimethylhydrazine hydrochloride for 30 weeks.

Results. The most pronounced changes in redox reactions in the lung tissue of the experimental animals were observed starting from stage 4 of the study. Accordingly, the level of POM_{370} exceeded the control group results by 1.7 times (stage 4) and 2.8 times (stage 7). The activity of Cat in the lung tissue significantly decreased throughout all observation stages by 1.1 times at stage 1 and 2.0 times at stage 7. It should be noted that the activity of SOD in the lung tissue of the experimental animals increased at stages 1–3. However, starting from stage 4, this indicator significantly decreased. During stages 1–3, the concentration of CP in the lung tissue was almost identical to that of the control group. From stage 4 onwards, this indicator significantly increased, exceeding the control group values by 1.5 times (stage 4) and 2.8 times (stage 7). Analysis of non-enzymatic biological markers of the antioxidant system revealed that the GSH content in the lung tissue during stages 1–3 was virtually identical to the control group. Starting from stage 4, this indicator significantly decreased at all subsequent stages of carcinogenesis. A similar pattern was observed in the mediators of the glutathione system of antioxidant defense. At the final stage of observation, the GPx level was 1.5 times lower, and the GP level was 1.5 times lower compared to the control values.

Conclusions. The development of the chronic neoplastic intoxication syndrome, due to the excessive formation of toxic metabolites, creates significant strain on the antioxidant system and leads to a decrease in the activity of antioxidant enzymes as well as a substantial reduction in the concentration of non-enzymatic antioxidant mediators.

Key words: induced carcinogenesis, antioxidant system, redox balance, lungs.

УДК 616.24:612.014-022.322:616.345-006.6-085:546.57/.59/.72-022.532]-092.9

А. А. Рymar, М. О. Кваша, Н. В. Огінська, І. Я. Андрійчук, І. Б. Гетманюк, З. М. Небесна, Ю. В. Сорока, Н. Є. Лісничук

ЗМІНИ ОКИСНО-ВІДНОВНОГО ГОМЕОСТАЗУ В ТКАНИНІ ЛЕГЕНЬ ЗА УМОВ ДМГ-ІНДУКОВАНОЇ АДЕНОКАРЦИНОМИ ТОВСТОЇ КИШКИ

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

Досліджено параметри окисно-відновної системи в тканині легень щурів за умов змодельованого канцерогенезу. В експерименті використано 110 білих статевозрілих аутбредних щурів-самців. Аденокарциному товстої кишки in situ моделювали введенням N,N-диметилгідразину гідрохлориду один раз на тиждень впродовж 30 тижнів.

На початкових етапах канцерогенезу функціональна спроможність антиоксидантної системи була достатньою для запобігання розвитку оксидативного стресу. Починаючи з 4-го етапу дослідження відзначено достовірне зростання показників оксидативного стресу, а також концентрації продуктів окислювальної модифікації білків плазми крові. Розвиток синдрому хронічної неопластичної інтоксикації за рахунок надлишкового утворення токсичних кatabолітів спричиняє істотне навантаження на ланки антиоксидантної системи та призводить як до зниження активності антиоксидантних ферментів, так і до суттєвого зменшення концентрацій неферментативних антиоксидантних медіаторів.

Ключові слова: індукований канцерогенез, антиоксидантна система, окисно-відновний баланс, легені.

© А. А. Rymar, М. О. Kvasha, N. V. Ohinska et al., 2024



Стаття поширюється на умовах ліцензії

Introduction. Colorectal cancer (CRC) is a complex condition influenced by various factors. While the precise cause remains elusive, research underscores the impact of lifestyle elements such as diet, smoking, stress, alcohol consumption, and exposure to toxins [1; 2]. Oxidative stress (OS) precipitates inflammatory responses in the intestinal mucosa, genetic predisposition, alterations in intestinal immune responses, and notably, dysbiosis-changes in the composition of gut microbiota, which were recognized as integral to CRC development. Numerous studies validate the role of free radicals in initiating, promoting, and progressing multistage carcinogenesis. Oxidative stress within intestinal mucosal cells is likely pivotal in CRC pathogenesis [3–5]. Free radical-induced oxidative damage can trigger metabolic pathways, leading to the production of other proteins that influence cell proliferation and inflammation processes [6]. Given the biological unity of the body's organs and systems, we can confidently state that oxidative stress is harmful to the entire body in the case of colon neoplasia.

Oxidative stress arises from an imbalance between pro-oxidant molecules and the cell's antioxidant defense mechanisms. This imbalance triggers damage to cells in the digestive tract, encompassing DNA injury, protein aggregation, and membrane dysfunction. It is established that reactive oxygen species (ROS), through interactions with cellular macromolecules like proteins, nucleic acids, and lipids, disrupt vital cellular processes. For instance, oxidative DNA damage may manifest as base oxidation, single- and double-strand breaks, or the formation of abasic sites. Furthermore, unrepaired oxidative DNA damage heightens the risk of mutagenesis, potentially affecting crucial genes governing cell growth, such as tumor suppressor genes and proto-oncogenes, thereby contributing to cancer development [7–8].

Given the above, the present paper is **devoted to the study** of the parameters of the redox system in lung tissue in rats with DMH-induced colon adenocarcinoma.

Materials and methods

Animals

The study was conducted on 110 white, sexually mature, outbred male rats weighing 190 ± 5 g. The experimental animals were kept in standard vivarium conditions. The survival and body weight of the animals were monitored throughout the study. The rats had free access to drinking water and a basic diet *ad libitum*. All animal experiments used in this study complied with generally accepted international standards and were approved by the Bioethics Committee of the Ternopil National Medical University (Minutes No. 75 of 01.11.2023).

Rats were randomly divided into 2 groups: Group 1 – 50 control animals, Group 2 – 60 animals with induced colorectal adenocarcinoma *in situ*. The N,N-dimethylhydrazine (DMH) colorectal cancer model is a well-known and widely used model of chemically induced colon cancer in animals. It shares a number of morphological and molecular characteristics with sporadic CRC in humans. DMH-induced colon adenocarcinoma was modelled by administration of N,N-dimethylhydrazine hydrochloride (Sigma-Aldrich Chemie, Japan, series D161802) dissolved in isotonic sodium chloride solution.

The carcinogenic substance was injected subcutaneously into the inter-lobar area at a dose of 7.2 mg/kg body weight (by active ingredient) once a week for 30 weeks [9; 10]. Animals in the control group were injected subcutaneously with saline with the above frequency at a daily dose calculated by animal weight similar to animals in the experimental group to model possible stress effects.

All animal manipulations were performed in accordance with the requirements of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and Other Scientific Purposes Strasbourg, 1986 [11].

Histologically, at the 30-week mark of DMH administration, colon adenocarcinoma *in situ* was diagnosed in all rats treated with DMH.

Blood sampling and analysis

Blood samples were collected and analysed one day after the last administration of DMH, along with control animals of the same age. Animals were deeply anesthetized with thiopental (50 mg/kg, intraperitoneally, Arterium, NUA/3916/01/02) and euthanized by exsanguination. For the convenience of analysis and presentation of research results, samplings were conducted in stages 1–7 (each stage consisting of a 30-day observation period).

Analysis of indicators of prooxidant-antioxidant homeostasis in lung tissue

The course of oxidative processes in lung tissue homogenate was evaluated by changes in the concentrations of TBA – reactive substances (TBARS), diene and triene conjugates (DC, TC), Schiff bases (SB), blood plasma proteins oxidative modification: aldehyde and ketone derivatives products of neutral (POM₃₇₀) and basic (POM₄₃₀) origin. The effectiveness of the enzymatic and non-enzymatic links of the antioxidant system was analysed by determining the activities of catalase (Cat), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GPx), glutathione reductase (GR), ceruloplasmin content (CP), and reduced glutathione (GSH) according to generally accepted methods [10].

Statistical analysis of experimental data was performed using the computer program Microsoft Excel XP (USA). The obtained qualitative results were processed by the method of variation statistics using a one-factor analysis of variance ANOVA with the Originpro 7.5 program. Differences between the mean values were considered significant if the probability of the alternative hypothesis was at least 0.95.

Results and discussion

Evaluation of redox processes in lung tissue during induced carcinogenesis

The development of a tumor is always accompanied by changes in oxidative-reductive balance and the formation and accumulation of reactive oxygen species (ROS). This leads to activation of lipid peroxidation (LPO) and disruption of the antioxidant system. It has been scientifically proven that the activity of free radical reactions in the human body significantly changes during tumor development. Activation of LPO in such pathology may be caused by the development of a stress response. Stress is an adaptive reaction of the organism to various stimuli. Prolonged stress, especially during the development of pathological processes, leads to increased ROS levels. As a

result, processes of free radical oxidation are activated. All these reactions suppress the capabilities of cellular defense systems, which can lead to considerable damage not only to the target organ but also to other organs and systems of the body [11; 12; 13].

An excess of ROS leads to an increase in the quantity of primary molecular products of LPO – DC, TC, and SB. The rapid breakdown of DC and TC, formed in large quantities, leads to the appearance of a wide range of toxic catabolites (TBARS, aldehydes, ketones).

Thus, under conditions of induced carcinogenesis, we observed a statistically significant increase in the concentration of DC, TC, and SB in the lung tissue homogenate. However, it should be noted that the increase in the content of these compounds in lung tissue was observed starting from stage 4 of the study. It can be hypothesized that at the initial stages of carcinogen exposure, the functional capacity of the antioxidant system was sufficient to prevent the development of oxidative stress.

By the end of the modelling (stage 7), the concentration of DC exceeded the corresponding indicator in the group of intact animals by 2.6 times ($p < 0.001$); TC – by 2.5 times ($p < 0.001$); SB – by 2.5 times ($p < 0.001$). The concentrations of TBARS increased under conditions of experimental carcinogenesis, starting from stage 1 of observation, and at stage 7 and final stage, this indicator exceeded the control by 4.0 times ($p < 0.001$) (Fig. 1).

Unlike lipid peroxidation products, carbonyl derivatives of proteins are much more stable and specific, making them convenient markers for oxidative stress intensity and opening possibilities for their use in diagnostics and prognosis of

pathology development. Considering this, it was pertinent to investigate the content of POM in lung tissue of experimental animals under pathological conditions.

The results of the conducted research indicate that the intensity of protein oxidation in the lung tissue of white rats increases throughout all observation periods. POM_{370} , encompassing neutral aldehyde and ketone derivatives, exceeded the corresponding indicator in control animals by 1.3 times (stage 1), 1.5 times (stage 2), 1.6 times (stage 3), 1.7 times (stage 4), 1.8 times (stage 5), 2.5 times (stage 6), and 2.8 times (stage 7).

The concentration of basic POM_{430} derivatives also exceeded the respective control group indicator throughout all experiment terms. However, a significant increase in basic POM_{430} derivatives was observed starting from stage 4 of observation, by 1.4 times. Subsequent increases persisted: by 1.8 times at stage 5, by 2.1 times at stage 6, and by 2.2 times at the final stage 7 of observation (Figure 2).

The biological role of catalase (CAT) involves the degradation of H_2O_2 formed in cells because of superoxide dismutation, ensuring effective protection of cellular structures against damage caused by H_2O_2 . Ceruloplasmin (CP) is an acute-phase protein, and its levels increase in patients with malignant neoplasms of various localizations. Changes in CP concentration serve as markers of the effectiveness of applied treatment-lower CP levels correlate with more successful chemotherapy and radiotherapy of oncological diseases [14].

During DMH-induced carcinogenesis, the activity of CAT in lung tissue decreased statistically significantly over the course of 7 stages of modelling: by 1.1 times at

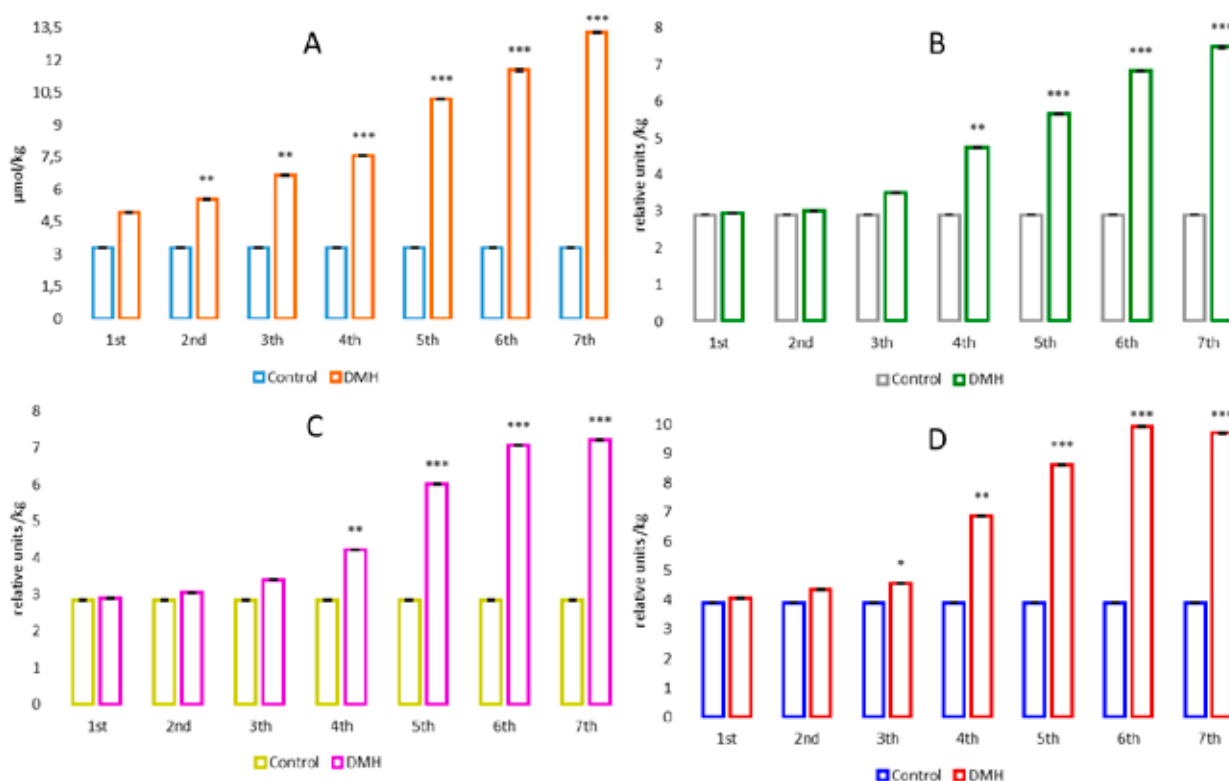


Fig. 1. Dynamics of oxidative stress development in lung tissue of white rats under conditions of induced carcinogenesis (A – TBARS; B – DC; C – TC; D – Schiff bases)

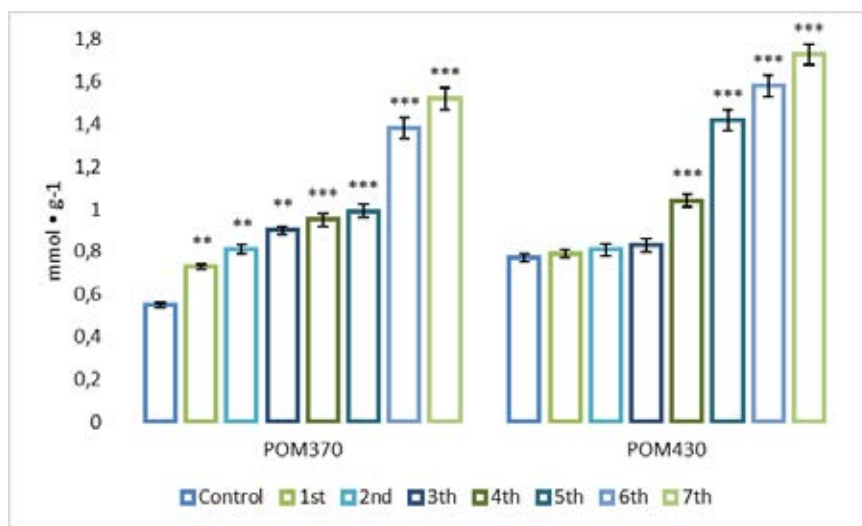


Fig. 2. Dynamics of changes in the concentration of aldehyde and ketone derivatives of neutral (POM₃₇₀) and basic (POM₄₃₀) nature in the lungs of white rats with induced carcinogenesis

stage 1, by 1.3 times at stage 2, by 1.5 times at stage 3, by 1.6 times at stage 4, by 1.8 times at stage 5, by 1.9 times at stage 6, and by 2.0 times at stage 7 of DMH administration compared to the corresponding indicator in the control group of animals. Experimental findings indicate that during the development of adenocarcinoma of the colon, SOD activity in lung tissue initially increases in the first months of DMH administration, but significantly decreases starting from the 4th month. The lowest SOD activity observed at stage 7 of carcinogen administration was

2.6 times lower than that in the intact group of animals ($p < 0.001$). Under DMH-induced carcinogenesis, the concentration of CP in lung tissue significantly increased starting from the 4th month of observation, surpassing the control animals' indicator by 1.5 times. In subsequent experimental stages, CP concentration exceeded the control value by 2.1 times (stage 5), 2.5 times (stage 6), and 2.8 times (stage 7) ($p < 0.001$). This described dynamic change in CP concentration indicates the progression of the pathological process (Figure 3).

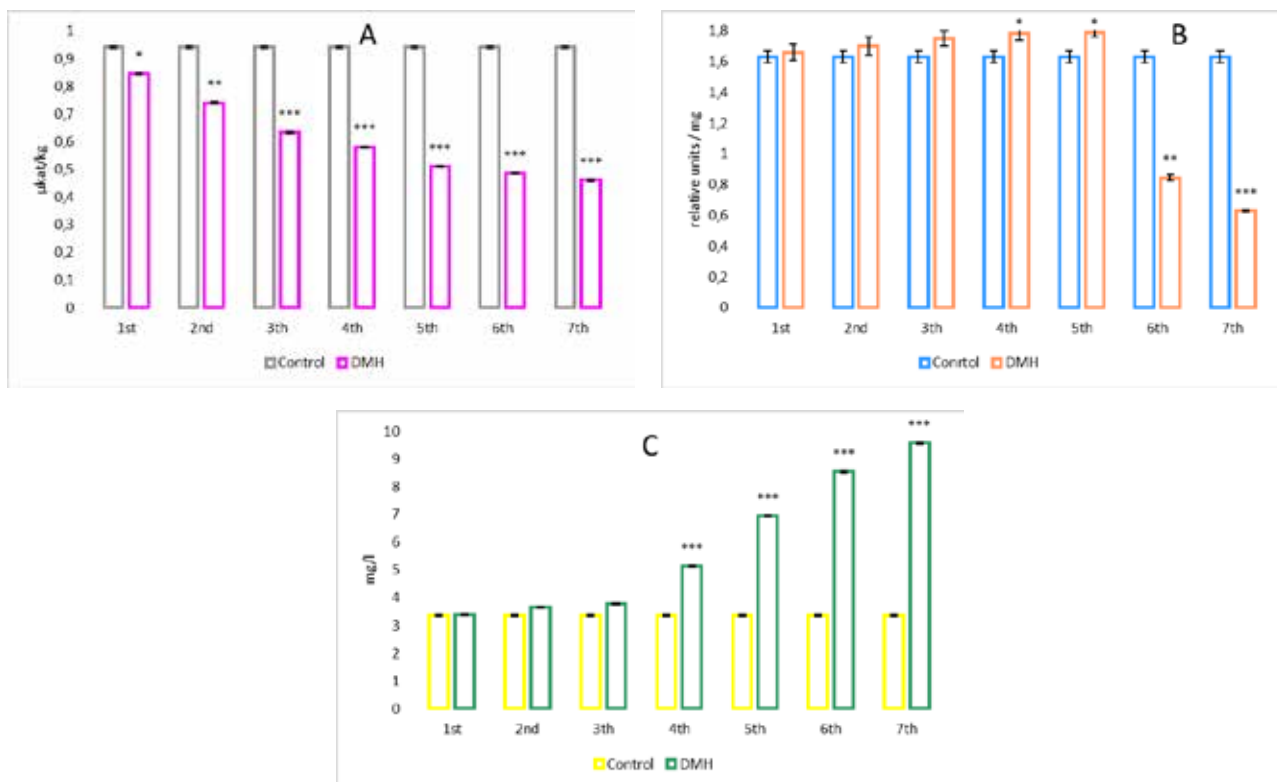


Fig. 3. Dynamics of changes in antioxidant system enzymes in the lung tissue of white rats under modelled carcinogenesis (A – Cat; B – SOD; C – CP)

Our data suggest that, on one hand, there is an increase in the sensitivity of proteins to oxidative modification during the development of the oncological process, and on the other, a decrease in their degradation rate through proteolysis. This may result from changes in the structural organization of protein molecules, disruption of the ratio of variable valence metals, and a decrease in the activity of components of the first line of the body's antioxidant system.

Research into the glutathione antioxidant system is of interest due to the fact that GSH is a primary component that rapidly mobilizes in response to increased peroxide levels and restores them through reactions accompanied by the formation of oxidized glutathione (GSSG), which is toxic to cells. The intracellular content of GSH depends on the balanced rates of opposing processes such as *de novo* synthesis involving γ -glutamylcysteine synthetase and efflux into the extracellular space, as well as regeneration through reduction of GSSG and utilization in the neutralization of H_2O_2 and secondary peroxidation products [15; 16].

Under the conditions of induced injury modelling, a significant decrease in GSH concentration in lung tissue was observed starting from stage 4 of observation, followed by subsequent significant decreases during stages 5, 6, and 7 of induced carcinogenesis modelling compared to the indicator in the control group of animals (Figure 4).

An important component of the enzymatic antioxidant defense system is glutathione peroxidase (GP). The GPx peptide chain contains a selenocysteine residue, a cysteine analog in which the sulfur atom is replaced by

a selenium atom. Selenocysteine is part of the enzyme's active center. GPx can reduce hydroperoxides of free fatty acids, hydroperoxides of phospholipids, and esterified fatty acids. The enzyme is regenerated by NADPH-dependent glutathione reductase (GR). Two molecules of the reduced form form a disulfide upon oxidation [17, 18].

Experimental findings have established that during the development of adenocarcinoma of the colon, GPx activity in lung tissue also significantly decreases, starting from stage 4 of the experiment ($p < 0.01$). The lowest GPx activity was observed at stage 7 of DMH administration and was 1.5 times lower compared to the indicator in the group of nearly healthy animals ($p < 0.001$).

Inactivation of GPx is only possible under conditions of reduced optimal levels of intracellular GSH, which serves not only as a substrate for the reaction but also as a necessary factor for continuous restoration of the catalytic center's enzyme selenol groups that undergo oxidation.

A similar trend of activity reduction was observed in the study of GR activity in rat lung tissue with experimental carcinogenesis. From stage 4 of the study, a decrease by 7.3% compared to the corresponding control indicator was noted. In all subsequent terms of the experiment, there was a tendency towards further inactivation of this indicator, with the lowest activity observed at stage 7 of induced carcinogenesis (a decrease by 55.8%) compared to GR activity in the control group of animals.

Under physiological conditions, activation of GP in response to excess hydroperoxides stimulates GR activity for the regeneration of oxidized glutathione. The opposite changes in GR and GPx were influenced

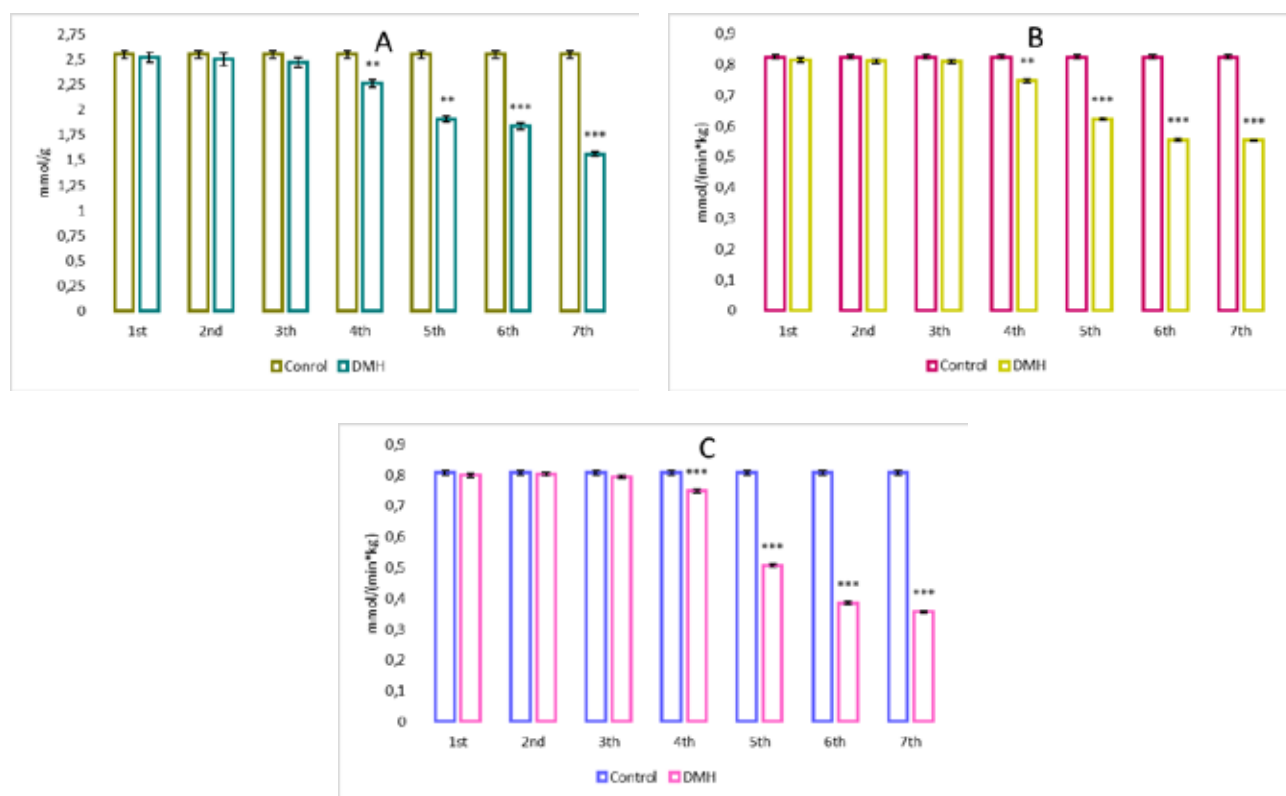


Fig. 4. Dynamics of changes in biological mediators of the glutathione antioxidant defense system in lung tissue under conditions of modelled carcinogenesis (A – GSH; B – GPx; C – GR)

by processes involving oxidation of the enzyme's active center and deficiencies in cofactors such as NADPH and selenium. The deficit of NADPH arises from the shift of the pentose phosphate pathway from oxidative glucose metabolism to anaerobic conditions, partially meeting the organism's energy demands under hypoxia during chemical carcinogenesis. Disruption in the biosynthesis of GSH leads to inadequate anti-peroxidative function of the glutathione system. Throughout the experiment, the dynamics of oxidative stress significantly disturb the synthesis of glutathione peroxidase and glutathione reductase in the endoplasmic reticulum, resulting in suppressed functional activity of the glutathione-dependent antioxidant defense system.

Thus, chemically induced carcinogenesis disrupts redox balance, manifested by significant increases in lipid peroxidation products and TBARS, alongside decreases in antioxidant enzymes and non-enzymatic antioxidant mediators' activities.

As a result, based on the experimental study, it can be stated that the development of neoplastic lesions of the colon causes significant changes in the redox homeostasis of the body of experimental animals, in particular the severity and direction of these processes in the lung tissue.

Conclusions. DMH-induced colon carcinogenesis is accompanied by severe disturbances of redox balance in

the lung tissue of experimental animals, which is manifested by a significant increase in lipid peroxidation products and TBARS. Excessive accumulation of toxic catabolites causes a significant burden on the antioxidant system and leads to a decrease in the activity of antioxidant enzymes as well as a significant decrease in the concentration of non-enzymatic antioxidant mediators. The above should be taken into account when developing an adequate and pathogenetically sound "maintenance therapy" in the management of colon carcinogenesis.

ACKNOWLEDGMENTS

The team of authors expresses their deep gratitude to the Armed Forces of Ukraine for the opportunity to live and work.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

FUNDING SOURCE

This study is a part of the research project "Immunogenetics of malignant growth: the influence of Bcl-2 gene expression on the state of antitumor immunity and under the corrective effect of nanomaterials", funded by the Ministry of Health of Ukraine (Grant No. 0119U002307).

BIBLIOGRAPHY

1. Venkatachalam K, Vinayagam R, Arokia Vijaya Anand M, Isa NM, Ponnaiyan R. Biochemical and molecular aspects of 1,2-dimethylhydrazine (DMH)-induced colon carcinogenesis: a review. *Toxicol Res (Camb)*. 2020; 9(1): 2–18. doi: 10.1093/toxres/taaa004.
2. Argiles G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020; 31(10): 1291–1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
3. Khalida I. Noel. A Reciprocal Relationship between Oxidative Stress, Antioxidants, and Cancer: A Review. *Siriraj Medical Journal*. 2024; 96 (8): 550–556. doi: <https://doi.org/10.33192/smj.v76i8.268647>.
4. Zhang C, Stampfl-Mattersberger M, Ruckser R, Sebesta C. Kolorektales Karzinom [Colorectal cancer]. *Wien Med Wochenschr*. 2023; 173(9–10): 216–220. doi: 10.1007/s10354-022-00975-6.
5. Zińczuk J, Zaręba K, Kamińska J, et al. Association of Tumour Microenvironment with Protein Glycooxidation, DNA Damage, and Nitrosative Stress in Colorectal Cancer. *Cancer Manag Res*. 2021; 13: 6329–6348. doi: 10.2147/CMAR.S314940.
6. Jelic MD, Mandic AD, Maricic SM, Srdjenovic BU. Oxidative stress and its role in cancer. *J Cancer Res Ther*. 2021; 17(1): 22–28. doi: 10.4103/jert.JCRT_862_16.
7. Chavda V, Chaurasia B, Garg K, et al. Molecular mechanisms of oxidative stress in stroke and cancer. *Brain Disord*. 2022; 5: 100029. doi: 10.1016/j.dscb.2021.100029.
8. Bardelčíková A, Šoltys J, Mojžiš J. Oxidative Stress, Inflammation and Colorectal Cancer: An Overview. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12(4): 901. doi: 10.3390/antiox12040901.
9. Perše M, Cerar A. Morphological and molecular alterations in 1,2 dimethylhydrazine and azoxymethane induced colon carcinogenesis in rats. *J Biomed Biotechnol*. 2011; 2011: 1–14. doi: 10.1155/2011/473964
10. Rytsyk O, Soroka Y, Shepet I, et al. Experimental Evaluation of the Effectiveness of Resveratrol as an Antioxidant in Colon Cancer Prevention. *Natural Product Communications*. 2020; 15(6). doi: 10.1177/1934578X20932742.
11. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes. *European Treaty Series*. No. 123. Strasbourg; 18.III.1986.
12. Yeşim Bulut Siltar, Demir E, Erişir FE, et al. Effect of Resveratrol and Curcumin on Changes in Fatty Acid Composition and Oxidative Stress in Liver and Kidney Tissues of Rats Exposed to 7,12-Dimethylbenz[a]anthracene (DMBA). *Biol Bull Russ Acad Sci*. 2024; 51: 857–72. doi:10.1134/S1062359023606420.
13. Acevedo-León D, Gómez-Abril SÁ, Sanz-García P, Estañ-Capell N, Bañuls C, Sáez G. The role of oxidative stress, tumor and inflammatory markers in colorectal cancer patients: A one-year follow-up study. *Redox Biol*. 2023; 62: 102662. doi: 10.1016/j.redox.2023.102662.
14. Kennedy L, Sandhu JK, Harper ME, Cuperlovic-Culf M. Role of Glutathione in Cancer: From Mechanisms to Therapies. *Biomolecules*. 2020; 10(10): 1429. doi: 10.3390/biom10101429.
15. Bansal A, Simon MC. Glutathione metabolism in cancer progression and treatment resistance. *J Cell Biol*. 2018; 217(7): 2291–2298. doi: 10.1083/jcb.201804161.
16. Niu B, Liao K, Zhou Y, et al. Application of glutathione depletion in cancer therapy: Enhanced ROS-based therapy, ferroptosis, and chemotherapy. *Biomaterials*. 2021; 277: 121110. doi: 10.1016/j.biomaterials.2021.121110.

17. Kachur OI, Fira LS, Lykhatskyi PH, Bekus IR, Kyryliv MV. AUT-M enterosorbent stabilizes glutathione system in vincristine-treated rats with dimethylhydrazine-induced colon cancer. *Ukr Biochem J.* 2023; 95(6): 64–72. doi: 10.15407/ubj95.06.064. (English)
18. Pei J, Pan X, Wei G, Hua Y. Research progress of glutathione peroxidase family (GPX) in redoxidation. *Front Pharmacol.* 2023; 14: 1147414. doi: 10.3389/fphar.2023.1147414.

Надійшла до редакції 27.08.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування lisnychuk@tdmu.edu.ua

UDC 616.12(075.8)

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-3>

S. V. Fedorov <https://orcid.org/0000-0002-2202-4279>
M. V. Bielinskyi <https://orcid.org/0000-0001-5013-3838>
A. S. Herashchenko <https://orcid.org/0000-0003-4090-7320>
H. P. Hamorak <https://orcid.org/0000-0001-6597-7822>
N. B. Nyshchuk-Oliinyk <https://orcid.org/0000-0002-4338-6121>

IMPACT OF BEDTIME ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION AND SLEEP QUALITY ENHANCEMENT ON NON-DIPPER HYPERTENSION

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

UDC 616.12(075.8)

S. V. Fedorov, M. V. Bielinskyi, A. S. Herashchenko, H. P. Hamorak, N. B. Nyshchuk-Oliinyk
IMPACT OF BEDTIME ANTIHYPERTENSIVE MEDICATION AND SLEEP QUALITY ENHANCEMENT ON NON-DIPPER HYPERTENSION

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Non-dipper hypertension characterized by a lack of nocturnal blood pressure reduction is associated with adverse cardiovascular outcomes and poor sleep quality.

The objective of the study is to evaluate efficacy of bedtime administration of antihypertensive drugs and the pharmacological treatment of the sleep quality.

Materials and methods. The study was conducted at Ivano-Frankivsk National Medical University, involving 65 patients divided into three groups. Group 1 (n=18) received a fixed combination of perindopril (8 mg) and indapamide (2.5 mg) in the morning. Group 2 (n=25) received the same medication in the evening. Group 3 (n=22) received the medication plus a combination of L-tryptophan and vitamins (Pineal-Tens) in the evening. Patients were monitored for three months using ambulatory blood pressure monitoring (Cardiosense BP) and arterial stiffness assessment (Siemens NX3 Elite ultrasound). Sleep quality was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Statistical analysis included Kruskal-Wallis, Chi-square, and Bonferroni tests.

Results. Baseline characteristics were well-matched across groups. Post-treatment, Groups 2 and 3 showed significant reductions in nighttime systolic and diastolic blood pressure compared to Group 1. Group 3 exhibited significant improvements in subjective sleep quality, sleep duration, and habitual sleep efficiency. The proportion of non-dippers significantly decreased in Groups 2 and 3, indicating better circadian blood pressure regulation. Arterial stiffness, measured by pulse wave velocity, significantly improved in Groups 2 and 3.

Conclusions:

Evening administration of antihypertensive drugs significantly reduces nighttime blood pressure.

The combination therapy with L-tryptophan and vitamins significantly improves sleep quality.

Bedtime administration helps restore normal circadian blood pressure patterns and reduces arterial stiffness.

Key words: non-dipper hypertension, bedtime antihypertensive therapy, sleep quality, arterial stiffness, circadian rhythm.

УДК 616.12(075.8)

С. В. Федоров, М. В. Бєлінський, А. С. Герашченко, Г. П. Гаморак, Н. Б. Нищук-Олійник
ВПЛИВ ВЕЧІРНЬОГО ПРИЙОМУ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ СНУ НА ГІПЕРТЕНЗІЮ ПРОФІЛЮ НОН-ДІППЕР

Івано-Франківський національний медичний університет, Івано-Франківськ, Україна

Стаття присвячена оцінці ефективності вечірнього прийому антигіпертензивних препаратів та фармакологічного покращення якості сну у пацієнтів з гіпертензією профілю нон-дipper. У дослідженні взяли участь 65 пацієнтів, що були розділені на три групи. Група 1 отримувала периндоприл та індапамід вранці, група 2 – ввечері, а група 3 – ввечері разом з L-триптофаном і вітамінами (Пінеал-Тенс). Результати показали значне зниження нічного систолічного і діастолічного артеріального тиску у групах 2 і 3 порівняно з групою 1. Значні покращення у якості сну були відзначені у групі 3, включаючи збільшення тривалості сну та ефективності сну. Вечірній прийом антигіпертензивних препаратів допомагає нормалізувати циркадний ритм артеріального тиску та зменшує жорсткість артерій, що сприяє покращенню загального стану здоров'я пацієнтів.

Ключові слова: нон-дipper гіпертензія, вечірній прийом ліків, якість сну, артеріальна жорсткість, циркадний ритм.

© S. V. Fedorov, M. V. Bielinskyi, A. S. Herashchenko et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Arterial hypertension is a prevalent condition characterized by elevated blood pressure levels, which can lead to severe cardiovascular complications if left untreated. Among the various subtypes of hypertension, non-dipper arterial hypertension has attracted considerable attention due to its unique pathophysiologic features and association with adverse clinical outcomes. Unlike dipper hypertension, where blood pressure naturally declines during nighttime sleep, non-dipper hypertension is marked by a less pronounced nocturnal dip or even a nighttime rise in blood pressure. This abnormal circadian blood pressure pattern has been linked to increased risks of stroke, myocardial infarction, and other cardiovascular events [1].

The impact of non-dipper hypertension extends beyond cardiovascular health, as it has been closely associated with poor sleep quality. Sleep quality is a critical determinant of overall health and well-being, influencing cognitive function, emotional stability, and physical health. Numerous studies have demonstrated that individuals with non-dipper hypertension often experience disrupted sleep patterns, including frequent awakenings, reduced sleep efficiency, and decreased overall sleep duration [2]. The bidirectional relationship between sleep quality and blood pressure regulation suggests that poor sleep may exacerbate hypertensive conditions, creating a vicious cycle that further impairs cardiovascular health [3].

The mechanisms underlying the association between non-dipper hypertension and poor sleep quality are multifaceted. One key factor is the dysregulation of the autonomic nervous system (ANS), which plays a pivotal role in maintaining circadian blood pressure rhythms. In non-dipper hypertensive individuals, sympathetic nervous activity remains elevated during nighttime, leading to persistently high blood pressure and disrupted sleep architecture [4]. Furthermore, increased arterial stiffness, a condition commonly observed in hypertensive patients, has been implicated in the disruption of sleep. Arterial stiffness, characterized by the reduced elasticity of the arterial walls, leads to impaired hemodynamic responses and elevated nocturnal blood pressure, further contributing to poor sleep quality [5].

Given the significant health implications of non-dipper hypertension and its impact on sleep quality, effective treatment strategies are essential. Current therapeutic approaches primarily focus on antihypertensive medications and lifestyle modifications aimed at achieving optimal blood pressure control and improving sleep quality. Pharmacological treatments, including angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), angiotensin II receptor blockers (ARBs), calcium channel blockers, and diuretics, have been shown to effectively reduce blood pressure and restore a more favorable circadian rhythm in non-dipper hypertensive patients [6]. However, the choice of medication should be tailored to individual patient profiles, considering factors such as comorbid conditions and medication tolerance, as was highlighted in large studies, in particular in the TIME study [7; 8].

In addition to pharmacotherapy, non-pharmacological interventions play a crucial role in managing non-dipper hypertension and enhancing sleep quality. Regular physical activity has been demonstrated to lower blood pressure and improve sleep patterns through its beneficial effects

on autonomic function and metabolic health [9]. Dietary modifications, particularly the adoption of a diet rich in fruits, vegetables, whole grains, and low in sodium, can also contribute to better blood pressure control and improved sleep [10]. Body weight management, especially in individuals with obesity, is another critical aspect, as weight reduction has been associated with significant improvements in both hypertension and sleep quality [11].

Moreover, specific behavioral therapies, including cognitive-behavioral therapy for insomnia (CBT-I), can be effective in addressing sleep disturbances and promoting better sleep hygiene [12]. Additionally, addressing arterial stiffness through targeted interventions, such as aerobic exercise and medications like statins, may further enhance sleep quality and reduce the burden of non-dipper hypertension [13].

The objective of the study is to evaluate efficacy of bedtime administration of antihypertensive drugs and the pharmacological treatment of the sleep quality.

Materials and methods. The present study was conducted at the clinical bases of Ivano-Frankivsk National Medical University. The study protocol was reviewed and approved by the Ethics Committee of Ivano-Frankivsk National Medical University (protocol No. 137/23, 24.10.2023). All patients provided written informed consent before participation. The study adhered to the principles outlined in the Declaration of Helsinki, ensuring the ethical treatment of all participants.

A total of 65 patients with diagnosed non-dipper arterial hypertension were enrolled in the study. The patients were divided into three groups:

Group 1: 18 patients received a fixed combination of perindopril (8 mg) and indapamide (2.5 mg) administered in the morning.

Group 2: 25 patients received a fixed combination of perindopril (8 mg) and indapamide (2.5 mg) administered in the evening.

Group 3: 22 patients received a combination of perindopril (8 mg) and indapamide (2.5 mg) plus a combination of L-tryptophan and vitamins (Pineal-Tens) administered in the evening.

Patients included in the study were required to meet the following criteria:

Diagnosed with non-dipper arterial hypertension

Aged between 18 and 75 years

Provided informed consent

Exclusion criteria included:

Secondary hypertension

Significant cardiovascular events within the past six months

Chronic kidney disease (stage 3 or higher)

Severe hepatic impairment

Pregnancy or breastfeeding

The follow-up period for all patients was three months. During this time, patients underwent regular ambulatory blood pressure monitoring using the Cardiosense BP device (XAI-Medica, Ukraine). Blood pressure measurements were taken at 30-minute intervals during the day and 60-minute intervals during the night.

Arterial stiffness was evaluated using the Siemens NX3 Elite ultrasound machine (Siemens, Germany). The

technique employed for this assessment followed the protocol detailed in the study by J. Calabia, P. Torguet, M. Garcia, et al (Fig. 1) [14].

Sleep quality was evaluated using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). This index is a validated questionnaire that assesses various aspects of sleep quality, including sleep duration, sleep disturbances, sleep latency, daytime dysfunction, and overall sleep satisfaction. The PSQI scores range from 0 to 21, with higher scores indicating poorer sleep quality.

Statistical analysis was performed using SPSS software version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Kruskal-Wallis Test was used to compare the differences in continuous among the three groups. Chi-Square Test was applied to compare categorical variables. Bonferroni Correction was used for post-hoc analysis to identify specific group differences when the overall test was significant. A p-value of <0.05 was considered statistically significant for all analyses.

Results. The baseline characteristics of the study participants are summarized in Table 1.

The gender distribution showed a higher proportion of males in Group 1 (66.7%) and Group 3 (63.6%) compared to Group 2 (40.0%). While the gender distribution varied across the groups, the p-value of 0.14 indicates that these differences were not statistically significant. The median age of patients was comparable across the groups, with no significant differences (p=0.713). Most patients in

all groups had not received previous antihypertensive treatment, with 83.3% in Group 1, 80.0% in Group 2, and 77.3% in Group 3 being treatment-naïve. The differences were not statistically significant (p=0.893). The median BMI was similar across all groups, with no significant differences observed (p=0.728). Waist circumference, another important measure related to cardiovascular risk, showed no significant differences among the groups (p=0.829). The median sleep duration was similar among the groups, with Group 1 having a median of 8.44 hours, Group 2 with 8.23 hours, and Group 3 with 8.29 hours. There were no significant differences (p=0.743).

Overall, the baseline characteristics indicate that the three groups were well-matched in terms of gender distribution, age, previous treatment history, BMI, waist circumference, and sleep duration. These similarities ensure that any observed differences in treatment outcomes can be more confidently attributed to the interventions rather than baseline disparities among the groups.

The results of the ABPM and pulse wave velocity (PWV) for the three groups of patients are presented in Table 2.

Before treatment, the daytime systolic blood pressure (SBP) was comparable across all groups. Post-treatment, all groups showed a reduction in daytime SBP. The reduction was more pronounced in the evening medication groups (Groups 2 and 3), although the differences between groups were not statistically significant. This suggests that while all treatments were effective in lowering

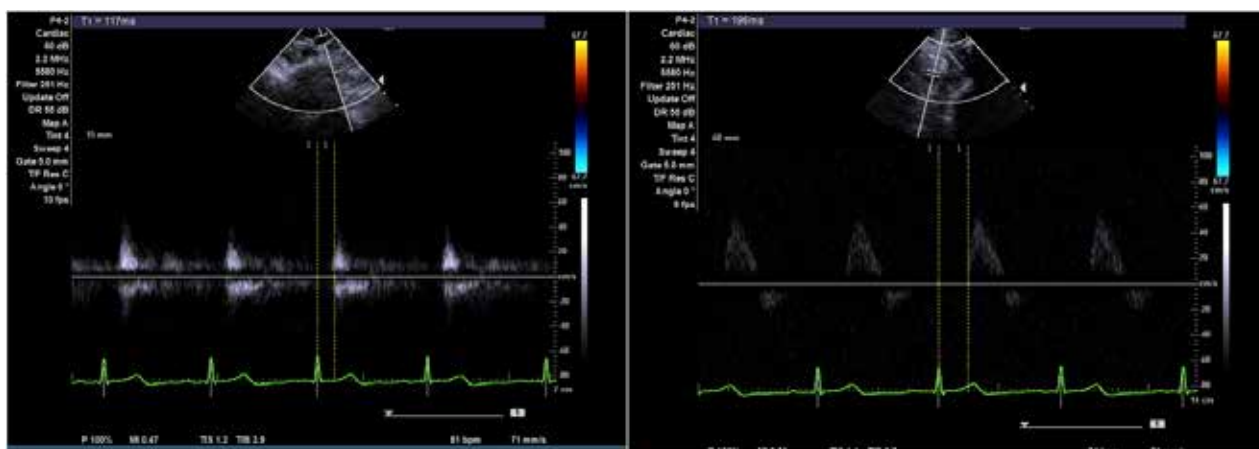


Fig. 1. Example of measurement of pulse wave velocity using ultrasound

Table 1

Baseline characteristics of the study participants

Variable Name	Group 1 (n=18)	Group 2 (n=25)	Group 3 (n=22)	p-value
Male	12 (66.7%)	10 (40.0%)	14 (63.6%)	0.14
Female	6 (33.3%)	15 (60.0%)	8 (36.4%)	
Age	55.50 [48.50;60.00]	53.00 [50.00;57.00]	55.50 [44.00;58.75]	0.713
Previous antihypertensive treatment – No	15 (83.3%)	20 (80.0%)	17 (77.3%)	0.893
Previous antihypertensive treatment – Yes	3 (16.7%)	5 (20.0%)	5 (22.7%)	
Body Mass Index (BMI) (kg/m ²)	28.43 [27.56;32.60]	28.40 [25.78;31.47]	28.35 [27.69;31.02]	0.728
Waist Circumference (cm)	98.64 [84.82;100.88]	95.47 [85.66;100.24]	93.27 [85.39;100.56]	0.829
Sleep Duration (hours)	8.44 [7.98;9.17]	8.23 [7.76;9.04]	8.29 [7.45;8.93]	0.743

Table 2

ABPM and PWV results of study population

Variable Name		Group 1 (n=18)	Group 2 (n=25)	Group 3 (n=22)
Day SBP, mmHg	Pre treatment	146.00 [134.00;151.25]	150.00 [143.00;153.00]	147.50 [139.25;154.50]
	Post treatment	126.50 [121.25;140.25]	120.00 [111.00;132.00]	123.00 [116.00;127.50]
	$\Delta\%$, p	-9.69%, p = 0.003	-18.14%, p < 0.001	-16.99%, p < 0.001
Night SBP, mmHg	Pre treatment	137.00 [126.50;142.00]	135.00 [127.00;143.00]	132.50 [124.50;139.25]
	Post treatment	120.50 [117.00;127.75]	113.00 [105.00;121.00]*	112.50 [100.50;116.50]*
	$\Delta\%$, p	-10.22%, p = 0.001	-14.69%, p < 0.001	-16.28%, p < 0.001
Mean SBP, mmHg	Pre treatment	140.50 [131.00;150.00]	143.00 [136.00;147.00]	133.00 [128.25;140.00]
	Post treatment	127.00 [121.00;133.00]	116.00 [107.00;120.00]*	114.00 [109.25;123.75]*
	$\Delta\%$, p	-10.82%, p = 0.002	-19.09%, p < 0.001	-14.65%, p < 0.001
Difference day/night SBP, %	Pre treatment	4.00 [2.25;7.00]	6.00 [3.00;8.00]	6.00 [2.00;7.00]
	Post treatment	6.00 [5.00;8.00]	11.00 [10.00;12.00]*	16.50 [14.00;17.00]*#
	$\Delta\%$, p	55.56%, p = 0.023	91.78%, p < 0.001	212.73%, p < 0.001
Day DBP, mmHg	Pre treatment	88.00 [82.25;93.75]	92.00 [84.00;96.00]	86.00 [84.00;91.00]
	Post treatment	80.00 [76.50;85.00]	79.00 [75.00;83.00]	80.00 [75.00;84.75]
	$\Delta\%$, p	-8.14%, p = 0.022	-12.02%, p < 0.001	-8.35%, p < 0.001
Night DBP, mmHg	Pre treatment	77.00 [74.00;83.50]	82.00 [79.00;86.00]	81.00 [79.00;84.00]
	Post treatment	70.50 [64.50;74.50]	64.00 [61.00;68.00]*	66.00 [61.25;70.00]
	$\Delta\%$, p	-10.61%, p = 0.005	-21.19%, p < 0.001	-19.61%, p < 0.001
Mean DBP, mmHg	Pre treatment	85.00 [82.25;87.00]	84.00 [80.00;89.00]	86.50 [83.00;87.75]
	Post treatment	73.00 [70.25;76.25]	74.00 [70.00;78.00]	67.50 [63.25;71.00]*#
	$\Delta\%$, p	-13.34%, p < 0.001	-12.81%, p < 0.001	-20.12%, p < 0.001
Difference day/night DBP, %	Pre treatment	4.00 [2.00;5.00]	6.00 [4.00;7.00]	6.00 [3.25;7.75]
	Post treatment	7.50 [6.00;9.75]	13.00 [11.00;15.00]*	16.50 [15.00;18.00]*#
	$\Delta\%$, p	88.16%, p = 0.001	128.08%, p < 0.001	198.33%, p < 0.001
Non-dipper	Pre treatment	18 (100,0%)	25 (100,0%)	22 (100,0%)
	Post treatment	16 (88,9%)	5 (20,0%)*	2 (9,1%)*#
Mean pulse pressure, mmHg	Pre treatment	62.00 [39.75;68.25]	57.00 [51.00;68.00]	60.00 [52.25;67.50]
	Post treatment	48.00 [36.25;59.00]	43.00 [31.00;54.00]	41.00 [35.50;47.75]
	$\Delta\%$, p	-12.17%, p = 0.257	-27.44%, p < 0.001	-29.52%, p < 0.001
PWV, m/s	Pre treatment	12.79 [11.64;14.74]	13.76 [12.39;15.04]	13.69 [12.31;14.55]
	Post treatment	12.29 [10.78;13.12]	9.36 [8.57;12.15]*	9.70 [8.57;12.47]*
	$\Delta\%$, p	-10.46%, p = 0.077	-24.56%, p < 0.001	-26.07%, p < 0.001

* – denotes a p value <0.05 between group 2 or 3 with group 1

– denotes a p value <0.05 between group 3 and 2

daytime SBP, evening administration might offer a slight advantage.

Initial nighttime SBP values were similar among the groups. After treatment, significant reductions in nighttime SBP were observed, especially in Groups 2 and 3, which received medication in the evening. This indicates that evening administration of antihypertensive drugs is more effective in controlling nighttime SBP, potentially providing better cardiovascular protection during sleep.

Mean SBP before treatment was consistent across groups. Following treatment, all groups experienced significant reductions, with the greatest reductions observed in the evening medication groups. This supports the hypothesis that evening administration of antihypertensive medication is more effective in achieving overall SBP control.

Before treatment, the day/night SBP differences were not significant between groups. Post-treatment, Groups 2 and 3 showed significantly greater improvements in day/night SBP differences, indicating that evening medication

administration helps normalize the circadian blood pressure pattern more effectively.

Daytime diastolic blood (DBP) pressure values were similar across groups before treatment. Post-treatment reductions were observed in all groups, with no significant differences between them. This suggests that both morning and evening administration are effective in lowering daytime DBP.

Pre-treatment nighttime DBP was higher in Groups 2 and 3 compared to Group 1. Post-treatment, Groups 2 and 3 showed significant reductions, highlighting the effectiveness of evening administration in reducing nighttime DBP more effectively than morning administration.

Mean DBP before treatment was consistent across groups. Significant reductions were noted post-treatment in all groups, with the most pronounced reductions in Group 3, which included L-tryptophan and vitamins, suggesting an added benefit in overall DBP control.

Pre-treatment, day/night DBP differences were comparable across groups. Post-treatment, Groups 2 and

3 showed significantly greater improvements, indicating that evening medication administration more effectively normalizes circadian DBP patterns.

Initially, all patients were classified as non-dippers. Post-treatment, a significant reduction in non-dipper status was observed in Groups 2 and 3, indicating that evening administration of antihypertensive medication is more effective in restoring normal dipping patterns, which is associated with better cardiovascular outcomes.

Before treatment, pulse pressure was similar across groups. Post-treatment, reductions were observed in all groups, with Groups 2 and 3 showing more pronounced improvements, suggesting that evening administration of medication might better reduce pulse pressure.

PWV was similar across groups before treatment. Post-treatment, significant reductions in PWV were observed in Groups 2 and 3, indicating that evening administration of antihypertensive drugs, especially when combined with

L-tryptophan and vitamins, is more effective in improving arterial stiffness.

The results suggest that evening administration of antihypertensive medication, particularly when combined with L-tryptophan and vitamins, offers superior control of blood pressure, especially nighttime SBP and DBP. This approach not only improves overall blood pressure control but also normalizes circadian blood pressure patterns, reducing non-dipper status, which is beneficial for cardiovascular health. The significant improvements in arterial stiffness with evening administration further support this regimen as a preferred strategy for managing non-dipper hypertension. These findings highlight the potential benefits of timing antihypertensive medication to align with circadian rhythms to enhance treatment efficacy and cardiovascular protection.

The dynamics of PSQI scores is demonstrated in Table 3.

Table 3

Dynamics of PSQI scores of study population

Variable Name		Pre-treatment		Post-treatment	
		Group 1/2/3, %	p value	Group 1/2/3, %	p value
Subjective sleep quality	Very good	9/12/10 (50.0%/48.0%/45.5%)	0.916	10/14/20 (55.6%/56.0%/90.9%)	0.011*
	Fairly good	5/8/7 (27.8%/32.0%/31.8%)		4/6/2 (22.2%/24.0%/9.1%)	
	Fairly bad	4/4/5 (22.2%/16.0%/22.7%)		3/4/0 (16.7%/16.0%/0.0%)	
	Very bad	0/1/0 (0.0%/4.0%/0.0%)		1/1/0 (5.6%/4.0%/0.0%)	
Sleep latency (score)	No difficulty	8/14/10 (44.4%/56.0%/45.5%)	0.708	10/15/16 (55.6%/60.0%/72.7%)	0.579
	Mild difficulty	6/7/9 (33.3%/28.0%/40.9%)		4/7/5 (22.2%/28.0%/22.7%)	
	Moderate difficulty	1/3/1 (5.6%/12.0%/4.5%)		3/3/1 (16.7%/12.0%/4.5%)	
	Severe difficulty	3/1/2 (16.7%/4.0%/9.1%)		1/0/0 (5.6%/0.0%/0.0%)	
Sleep duration (score)	>7 hours	6/10/7 (33.3%/40.0%/31.8%)	0.865	7/12/18 (38.9%/48.0%/81.8%)	0.024
	6~7 hours	6/11/9 (33.3%/44.0%/40.9%)		5/10/4 (27.8%/40.0%/18.2%)	
	5~6 hours	5/4/5 (27.8%/16.0%/22.7%)		5/3/0 (27.8%/12.0%/0.0%)	
	< 5 hours	1/0/1 (5.6%/0.0%/4.5%)		1/0/0 (5.6%/0.0%/0.0%)	
Habitual sleep efficiency	>85%	11/14/14 (61.1%/56.0%/63.6%)	0.862	10/15/19 (55.6%/60.0%/86.4%)	0.032
	75~84%	5/6/5 (27.8%/24.0%/22.7%)		7/8/3 (38.9%/32.0%/13.6%)	
	65~74%	1/3/3 (5.6%/12.0%/13.6%)		0/2/0 (0.0%/8.0%/0.0%)	
	< 65%	1/2/0 (5.6%/8.0%/0.0%)		1/0/0 (5.6%/0.0%/0.0%)	
Sleep disturbances	Never	5/8/7 (27.8%/32.0%/31.8%)	0.912	6/11/17 (33.3%/44.0%/77.3%)	0.007*
	<1 p/w	9/11/12 (50.0%/44.0%/54.5%)		10/11/5 (55.6%/44.0%/22.7%)	
	1 or 2 p/w	3/4/3 (16.7%/16.0%/13.6%)		1/2/0 (5.6%/8.0%/0.0%)	
	>3 times p/w	1/2/0 (5.6%/8.0%/0.0%)		1/1/0 (5.6%/4.0%/0.0%)	
Use of sleeping medication	Never	16/22/19 (88.9%/88.0%/86.4%)	0.944	16/23/21 (88.9%/92.0%/95.5%)	0.877
	<1 p/w	1/1/2 (5.6%/4.0%/9.1%)		1/1/1 (5.6%/4.0%/4.5%)	
	1 or 2 p/w	1/2/1 (5.6%/8.0%/4.5%)		1/1/0 (5.6%/4.0%/0.0%)	
	>3 times p/w	0/0/0 (0.0%/0.0%/0.0%)		0/0/0 (0.0%/0.0%/0.0%)	
Daytime dysfunction	Never	16/21/18 (88.9%/84.0%/81.8%)	0.870	15/19/21 (83.3%/76.0%/95.5%)	0.285
	<1 p/w	1/2/3 (5.6%/8.0%/13.6%)		2/4/1 (11.1%/16.0%/4.5%)	
	1 or 2 p/w	0/1/0 (0.0%/4.0%/0.0%)		1/1/0 (5.6%/4.0%/0.0%)	
	>3 times p/w	1/1/1 (5.6%/4.0%/4.5%)		0/1/0 (0.0%/4.0%/0.0%)	

* – denotes a p value <0.05 between group 2 and 3 by Bonferroni equation

p/w – per week

Before treatment, subjective sleep quality ratings were similar across all groups ($p=0.916$). Post-treatment, Group 3 showed a significant improvement, with 90.9% rating their sleep as “Very good,” compared to 55.6% in Group 1 and 56.0% in Group 2 ($p=0.011$). Pre-treatment sleep latency was similar across groups ($p=0.708$). After treatment, improvements were noted, particularly in Group 3, but differences were not statistically significant ($p=0.579$). Sleep duration was comparable pre-treatment ($p=0.865$). Post-treatment, Group 3 saw a significant increase, with 81.8% sleeping more than 7 hours, compared to 38.9% in Group 1 and 48.0% in Group 2 ($p=0.024$). Pre-treatment sleep efficiency was similar across groups ($p=0.862$). Post-treatment, Group 3 significantly improved, with 86.4% achieving over 85% sleep efficiency, compared to 55.6% in Group 1 and 60.0% in Group 2 ($p=0.032$). Frequency of sleep disturbances was similar pre-treatment ($p=0.912$). Post-treatment, Group 3 had significantly fewer disturbances, with 77.3% reporting no disturbances, compared to 33.3% in Group 1 and 44.0% in Group 2 ($p=0.007$). The use of sleeping medication was low and similar across all groups before and after treatment ($p>0.05$). Pre-treatment daytime dysfunction was similar across groups ($p=0.87$). Post-treatment, there were improvements, but no significant differences were found ($p=0.285$).

The study demonstrated significant benefits of evening administration of antihypertensive medication, especially when combined with L-tryptophan and vitamins, in improving both blood pressure control and sleep quality in non-dipper hypertensive patients. The results clearly indicate that evening administration effectively reduces nighttime systolic and diastolic blood pressure, improves arterial stiffness, and enhances sleep quality.

A critical point requiring further discussion is the potential and expediency of taking diuretics in the evening. This practice can lead to increased nocturnal diuresis, potentially decreasing sleep quality due to frequent awakenings. Diuretics are generally prescribed in the morning to avoid this issue, as nocturnal diuresis

can significantly impair sleep and thereby counteract the benefits of the improved circadian rhythm achieved through evening medication administration.

Our findings suggest a reconsideration of the timing for diuretic administration in conjunction with antihypertensive therapy. Future studies should focus on evaluating the optimal timing for diuretics to maximize both cardiovascular and sleep quality outcomes.

Overall, while the results support the hypothesis that evening administration of antihypertensive drugs is beneficial, the impact of diuretics on nocturnal diuresis and sleep quality warrants careful consideration. Balancing effective blood pressure control with minimal disruption to sleep remains a crucial goal in managing non-dipper hypertension.

Conclusions

1. Evening administration of antihypertensive drugs (Groups 2 and 3) significantly reduced nighttime systolic and diastolic blood pressure compared to morning administration (Group 1).

2. The combination therapy with L-tryptophan and vitamins administered in the evening (Group 3) significantly improved subjective sleep quality, sleep duration, and habitual sleep efficiency.

3. The proportion of non-dipper patients significantly decreased in Groups 2 and 3, demonstrating that bedtime administration of antihypertensive drugs helps restore normal circadian blood pressure patterns. Bedtime administration of antihypertensive drugs, particularly when combined with sleep-enhancing agents, effectively reduces arterial stiffness.

The authors declare no conflict of interest.

Further research will focus on long-term efficacy and safety of bedtime antihypertensive therapy combined with sleep-enhancing agents, along with understanding the underlying mechanisms. Additionally, studies should explore personalized treatment strategies and the impact on major cardiovascular events to optimize patient outcomes.

BIBLIOGRAPHY

- Faraci FM, Scheer FAJL. Hypertension: Causes and Consequences of Circadian Rhythms in Blood Pressure. *Circ Res*. 2024; 134(6): 810–32. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.124.323515.
- Huang T, Mariani S, Redline S. Sleep Irregularity and Risk of Cardiovascular Events. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(9): 991–9. doi: 10.1016/j.jacc.2019.12.054.
- Li L, Li L, Chai JX, et al. Prevalence of Poor Sleep Quality in Patients with Hypertension in China: A Meta-analysis of Comparative Studies and Epidemiological Surveys. *Front Psychiatry*. 2020; 11: 591 doi: 10.3389/fpsy.2020.00591.
- Fatima G. Ambulatory Blood Pressure Monitoring and Sleep Quality in Hypertensive Men and Women. *Indian Journal of Cardiovascular Disease in Women*. 2023; 8: 187. doi: 10.25259/IJCDW_18_2023.
- Saz-Lara A, Lucerón-Lucas-Torres M, Mesas AE, Notario-Pacheco B, López-Gil JF, Caverro-Redondo I. Association between sleep duration and sleep quality with arterial stiffness: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Health*. 2022; 8(6): 663–70. doi: 10.1016/j.sleh.2022.07.001.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- Chrysant SG. The Option of Chronotherapy of Hypertension. *Cardiol Rev*. 2024; doi: 10.1097/CRD.0000000000000644.
- Mackenzie IS, Rogers A, Poulter NR, Williams B, Brown MJ, Webb DJ, et al. Cardiovascular outcomes in adults with hypertension with evening versus morning dosing of usual antihypertensives in the UK (TIME study): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint clinical trial. *The Lancet*. 2022; 400(10361): 1417–25. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01786-X.
- de Jesus Silva Soares Junior N, Dias-Filho CAA, Ferreira AC, et al. Sleep quality and regular physical activity in reducing cardiac risk. *Sleep and Breathing*. 2023; 27(3): 953–60. doi: 10.1007/s11325-022-02688-x.

10. Valenzuela PL, Carrera-Bastos P, Gálvez BG, et al. Lifestyle interventions for the prevention and treatment of hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2021; 18(4): 251–75. doi: 10.1038/s41569-020-00437-9.
11. Hall ME, Cohen JB, Ard JD, et al. Weight-Loss Strategies for Prevention and Treatment of Hypertension: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Hypertension*. 2021; 78(5). doi: 10.1161/HYP.0000000000000202
12. Vaddepalli L. The Effectiveness of Cognitive Behavior Therapy for Treating Insomnia. *Educational Administration Theory and Practices*. 2024; 30(4). doi: 10.53555/kuey.v30i4.2797.
13. Wang TD, Chiang CE, Chao TH, et al. 2022 Guidelines of the Taiwan Society of Cardiology and the Taiwan Hypertension Society for the Management of Hypertension. *Acta Cardiol Sin*. 2022; 38(3): 225–325. doi: 10.6515/ACS.202205_38(3).20220321A.
14. Calabia J, Torguet P, García M, et al. Doppler ultrasound in the measurement of pulse wave velocity: agreement with the Complior method. *Cardiovasc Ultrasound*. 2011; 9(1): 13. doi: 10.1186/1476-7120-9-13.

Надійшла до редакції 30.05.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування mbelinskiy@ifntu.edu.ua

UDC 616.37-002-036.11-07-08:355(477)

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-4>V. V. Mishchenko¹ <http://orcid.org/0000-0002-5951-3463>V. P. Mishchenko¹ <https://orcid.org/0000-0002-0183-3931>I. V. Rudenko² <https://orcid.org/0000-0001-6927-0728>

CLINICAL APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS UNDER CONDITIONS OF FULL-SCALE WAR IN UKRAINE

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine²Al Zahra Hospital, Dubai, United Arab Emirates

UDC 616.37-002-036.11-07-08:355(477)

V. V. Mishchenko¹, V. P. Mishchenko¹, I. V. Rudenko²

CLINICAL APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ACUTE PANCREATITIS UNDER CONDITIONS OF FULL-SCALE WAR IN UKRAINE

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine²Al Zahra Hospital, Dubai, United Arab Emirates

Introduction. Acute pancreatitis under conditions of full-scale war in Ukraine can have serious consequences for the health of patients. Today, the incidence of acute pancreatitis is up to 10% of patients with urgent abdominal pathology, of which 15–20% suffer from destructive pancreatitis. The issue of clinical approaches to diagnosis and the choice of treatment management of acute pancreatitis under conditions of full-scale war in Ukraine remains relevant.

The purpose of the work – to determine the features of clinical approaches to diagnosis and the choice of treatment management of acute pancreatitis under conditions of full-scale war in Ukraine.

Materials and methods. During 2 years of full-scale war in Ukraine, 207 patients were treated. Peculiarities of clinical approaches to diagnosis and choice of treatment management for acute pancreatitis under conditions of full-scale war in Ukraine were studied.

Conclusions. A low level of psycho-emotional and physical well-being, resistance to stress, anxiety, asthenia, and a state of neurotic depression have been established in patients suffering from acute pancreatitis under conditions of full-scale war in Ukraine. Acute pancreatitis has important pathogenetic differences and typical complications that determine diagnostic and treatment management, which include methods of intensive conservative therapy and surgical interventions. Diagnostic and treatment management for this disease should be standardized depending on the terms, severity of the disease, taking into account the psycho-emotional state of the patients.

Key words: diagnosis, treatment management, acute pancreatitis, full-scale war in Ukraine.

УДК 616.37-002-036.11-07-08:355(477)

В. В. Міщенко¹, В. П. Міщенко¹, І. В. Руденко²

КЛІНІЧНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ГОСТРОГО ПАНКРЕАТИТУ В УМОВАХ ПОВНОМАСШТАБНОЇ ВІЙНИ В УКРАЇНІ

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна²Al Zahra Hospital, Дубай, Об'єднані Арабські Емірати

Гострий панкреатит має серйозні наслідки для здоров'я пацієнтів. Метою роботи було визначення клінічних підходів до діагностики та вибору лікувальної тактики у разі гострого панкреатиту. За 2 роки повномасштабної війни в Україні проліковано 207 хворих. Досліджено клінічні підходи до діагностики та вибору лікувальної тактики у разі гострого панкреатиту в умовах повномасштабної війни в Україні. У хворих з гострим панкреатитом в умовах повномасштабної війни в Україні встановлено низький рівень психоемоційного благополуччя, опірності до стресу. Гострий панкреатит у воєнний час має важливі патогенетичні відмінності і характерні ускладнення. Діагностична та лікувальна тактика при цьому захворюванні має бути стандартизована залежно від термінів, тяжкості захворювання з урахуванням психоемоційного стану хворих.

Ключові слова: діагностика, лікувальна тактика, гострий панкреатит, повномасштабна війна в Україні.

Introduction. Acute pancreatitis (AP) is a pathological condition of the pancreas, which is characterized by severe inflammation of this organ and can have serious consequences for the health of patients [2]. Under today's conditions of full-scale Russian war in Ukraine, the incidence of AP is up to 10% of patients with urgent abdominal pathology, of which 15–20% suffer from destructive pancreatitis [1].

Among surgical diseases of the abdominal cavity, acute pancreatitis is the most complex, hard-to-predict, life-threatening and high-cost pathology [8]. Diagnosis and treatment of AP remains actual now [11].

The problem of AP is also important in emergency abdominal surgery under conditions of full-scale war [9].

Clinicians observe the change in the clinical features of the disease course during wartime [12]. In most cases the diagnosis of AP is based on the presence of severe girdle pain, signs of systemic inflammatory response syndrome, activity of serum amylase, lipase, data of ultrasonography, computer tomography, and magnetic resonance imaging [2; 12].

© V. V. Mishchenko, V. P. Mishchenko, I. V. Rudenko, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



The most common causes of acute pancreatitis were migration of gallstones through the biliary tract and alcohol abuse [2; 8]. The course of AP is accompanied by gastric portal dysfunction, splenic and portal vein thrombosis [8]. Dyspeptic disorders with nausea and repeated vomiting remain distinct clinical symptoms of AP [12]. Determination of local complications of the disease in the form of peripancreatic fluid accumulations, necrosis of the large intestine, signs of peritonitis, erosive hemorrhage is one of the features of AP course at the current stage [2].

The concept “acute pancreatitis”, the terms “mild acute pancreatitis”, “severe acute pancreatitis”, “acute parapancreatic fluid accumulation”, “false cyst of the pancreas”, “pancreatic necrosis” with a distinction of its three degrees and clearly defined characteristics of local and systemic complications of the disease using the criteria for assessing the severity of AP course of mild, moderately severe and severe in clinical practice has not gained wide, clear usage [2; 5; 8].

The period of war is a chronic and acute stress, which negatively affects people’s health and can confirm neurogenic, psychogenic theories of the occurrence of somatic diseases, in particular, acute pancreatitis [3; 4]. The modern Russian-Ukrainian war creates new realities and various factors affecting the organism. As a result of the influence of agents of military and industrial origin on the body, the organs of the digestive tract are also damaged [7]. In many cases AP course is accompanied by the development of psycho-emotional disorders such as depression and anxiety [9]. Assessment of the psychosomatic state of patients with AP is an urgent problem of our time and becomes one of the key aspects of complex treatment and rehabilitation of patients, since the mental state can significantly affect the results of treatment and quality of life [10].

The consequences of the negative impact of military actions on the population of Ukraine are obvious: people’s sleep, perception of information and memory impaired. Some people have increased blood pressure and headaches. Some experience dyspeptic disorders as a result of change in diet [10]. Due to high stress, constant shelling, explosions, lack of adequate sleep, a high-calorie diet rich in carbohydrates and fats, excessive consumption of alcohol and cigarettes, various metabolic disorders develop, which are triggers for the development of acute pancreatitis [6; 7; 9]. Acute pancreatitis requires complex treatment and careful assessment of risk of complications. Surgical approaches and results of treatment of AP today cannot meet the demands of health care [5].

Thus, the issue of clinical approaches to diagnosis and the choice of treatment management for acute pancreatitis under conditions of full-scale war in Ukraine remains actual.

The purpose of the study – to determine the features of clinical approaches to diagnosis and the choice of treatment management for acute pancreatitis under conditions of full-scale war in Ukraine.

Materials and methods. 207 patients were treated for acute pancreatitis in the surgical departments of the Odesa Regional Clinical Hospital during 2 years of full-scale war in Ukraine.

The diagnosis of AP was established following clinical examination, laboratory data, and results of complex instrumental research: ultrasound, CT, MRI.

Psychological questionnaires were used to determine the characteristics of the patient’s psychosomatic state. To assess the well-being, activity and mood, the WAM (well-being, activity, mood) methodology was used [7]. A clinical questionnaire developed by K.K. Yakhin and D.M. Mendelevich in 1978 was used to identify and assess signs of neurotic conditions, such as anxiety, asthenia, neurotic depression (ND), hysterical response type (HRT), obsessive-phobic (OPh) and autonomic disorders (AD) [9]. To determine the degree of resistance to stress, the method developed by Holmes and Rage was used [10]. The APACHE II index was calculated for patients. The level of cortisol, a stress hormone, was studied.

We follow active-expectant management of AP. Under conditions of negative psycho-emotional influence today, treatment algorithm was as follows: 1) In the course of AP as moderately severe and severe AP, treatment is carried out in the intensive care unit. 2) Adequate infusion therapy – 40–60 ml/kg/day. 3) Epidural anesthesia and nasoenteral probe with nutritional support. 4) Intestinal stimulation. 5) Correction of disorders of central hemodynamics and microcirculation, antisecretory therapy. 6) Intra- and extracorporeal detoxification. 7) Antibiotic prophylaxis and treatment of purulent complications. 8) Hepatoprotective therapy. 9) Cerebroprotection. 10) Suppression of the release of inflammatory mediators, immunocorrection, antioxidant therapy. 11) Use of anti-enzymatic drugs. 12) Puncture minimally invasive interventions under ultrasound control, including draining, video laparoscopic sanitation. 13) The traditional operation involved laparotomy, lumbotomy or their combination, removal of sequestrations with further staged lavage if necessary.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee (No. 3 dated 12.04.2023). Patients’ informed consent was obtained for the study.

Statistical processing of the results was performed using the program “STATISTICA 10” EnterprisePorttable (2011, ENG) with determination of the average value (M), average error (m). The reliability of the obtained results was determined using the Student’s test at $p < 0.05$ and less.

Research results and their discussion. Assessment of the psycho-emotional state of patients with HP using the WAM method, which is presented in Table 1, did not reveal a significant difference by gender ($p > 0.05$).

Table 1

Average indicators according to the WAM method in female and male patients (points, $M \pm m$), $n=207$

Indicator	Female patients (n=131)	Male patients (n=76)
Well-being	25.12 $\pm$ 1.39	28.18 $\pm$ 1.82
Activity	39.21 $\pm$ 1.27	37.04 $\pm$ 1.19
Mood	31.41 $\pm$ 1.38	35.11 $\pm$ 1.66

Note: $p > 0.05$ between groups

The “well-being” scale showed values in patients of both groups within a low level – 25.12–28.18 points. The “activity” and “mood” scales indicated an average level and ranged from 31.41 to 39.21 points.

The psychosomatic condition of persons with AP is presented in Table 2.

Table 2

**Results of assessment of maladaptive states
(points, $M \pm m$), $n=207$**

Indicator	Female patients ($n=131$)	Male patients ($n=76$)
Anxiety	-1.45 ± 0.43	-1.29 ± 0.45
Asthenia	-1.64 ± 0.36	-1.47 ± 0.56
Neurotic depression (ND)	-1.31 ± 0.51	$0.23 \pm 0.21^*$
HRT	0.34 ± 0.12	1.01 ± 0.43
Oph	1.03 ± 0.43	1.16 ± 0.33
AD	0.78 ± 0.13	0.45 ± 0.42

Note: $p < 0.05$ between groups.

Such maladaptive states as anxiety and asthenia regardless of gender ($p > 0.05$) correspond to the level of the disease state. Patients experienced increased levels of fatigue, weakness, loss of energy, feeling of fear, nervousness, and anxious thoughts.

The condition of neurotic depression was typical for women, while among men this indicator corresponded to the norm ($p < 0.05$).

Therefore, under conditions of the war, female patients with AP are more prone to low mood, loss of interest in various aspects of life and other depressive symptoms.

The scales of ND, HRT, Oph and AD showed that in patients of both groups they corresponded to the norm, but did not reach the level of excellent health. Values on the scales of ND, HRT were slightly lower, and signs of AD were higher in female patients compared to male patients ($p > 0.05$).

In patients with AP, which developed during the wartime period, a low level of stress resistance was determined, with no significant difference between gender of the examinees (average score in women – 315.34 ± 2.5 , in men – 302.8 ± 2.5), ($p > 0.05$).

The levels of cortisol (stress hormone) were (294.8 ± 14.7) nmol/l and (289.3 ± 14.5) nmol/l, respectively, with normal values of (73.8–291) nmol/l. This indicates increased sensitivity to stress and the need for additional support in such patients, as low stress resistance affects the course of AP.

As a result of the research, it was established that 25 (12.1%) patients were hospitalized within the first 24 hours from the onset of the disease, 133 (64.3%) – from 24 to 72 hours, and 49 (23.7%) patients – after 72 hours.

An increased body mass index of 25.0 kg/m^2 and more was diagnosed in 18 (8.7%) cases.

The cause of AP in patients was alcohol abuse and nutritional disorders in 115 (55.6%) cases, biliary pancreatitis was diagnosed in 62 (30.0%) cases, AP against the background of psychological trauma developed in 30 (14.5%) patients.

There were 76 (36.7%) male patients, 131 (63.3%) female patients aged 25 to 77 years.

The features of pancreatic damage, depending on the etiology, under conditions of martial law against the background of psycho-emotional disorders include:

- damage to the head and body of the pancreas with primary spread of the process to the right parts of the retroperitoneal space takes place with AP of biliary genesis in 85%, subtotal or total damage occurs in 15%;

- in the case of AP of alcoholic and alimentary origin, the body and tail of the gland are affected in 70% with the spread of the process to the left parts of the retroperitoneal space, and in 30% – subtotal or total damage;

- moderately severe pancreatitis is accompanied by reactive pleurisy in 56%, severe – in 92% of cases.

When the tail and body are affected, a left-sided hydrothorax is more common, and a right-sided hydrothorax of the body and head.

There is a direct correlation between the initial severity of the patient's condition and the extent of pancreatic damage.

Active expectant management allows for step-by-step surgical interventions.

The omental sac and abdominal cavity were drained with necrosectomy through laparotomy approach in 22 patients, in 12 – during lumbotomy.

The structure and nature of AP complications is presented in Table 3.

Table 3

**The structure and nature of complications
in patients with AP**

Complications of pancreatic necrosis	Number of patients ($n=207$)	
	Abs.	%
Enzyme-toxic shock	123	59.4
Fermentative ascites – peritonitis	186	89.9
Signs of pancreatic necrosis	54	26.1
Swelling of parapancreatic tissue and retroperitoneal tissue with the formation of an inflammatory infiltrate	94	45.4
Fluid accumulation in the omental sac	99	47.8
Fluid accumulation in the abdominal cavity	128	61.8
Phlegmon of the retroperitoneal space	78	37.7
Biliary hypertension	80	38.6
Fibrinous-purulent peritonitis	16	7.7
Arrosive hemorrhage	23	11.1
Intestinal fistula	7	3.4

Enzymatic-toxic shock appeared in 123 (59.4%), enzymatic ascites – peritonitis – in 186 (89.9%) patients with AP. Signs of pancreatic necrosis were diagnosed in 54 (26.1%) cases, swelling of the parapancreatic tissue and retroperitoneal tissue with the formation of an inflammatory infiltrate in the abdominal cavity was detected in 94 (45.4%) patients, accumulation of fluid in the omental sac – in 99 (47.8%), in the abdominal cavity – in 128 (61.8%) cases.

Phlegmon of the retroperitoneal space was found in 78 (37.7%), biliary hypertension – in 80 (38.6%), fibrin-

ous-purulent peritonitis – in 16 (7.7%), erosive hemorrhage – in 23 (11.1%), intestinal fistula – in 7 (3.4%) cases.

In the phase of enzymatic-toxic shock, 15 (12.2%) patients died from multiple organ failure.

Of 192 patients who developed septic and other complications of AP, 64 (33.3%) patients died. The cause of death was severe combined purulent complications with the development of sepsis, multiple organ failure, repeated erosive hemorrhages, and the formation of intestinal fistulas.

Conclusions. In patients suffering from acute pancreatitis under conditions of full-scale war in Ukraine, a low level of psycho-emotional and physical well-being, resistance to stress, anxiety, asthenia, and a state of neurotic depression have been established.

Acute pancreatitis under conditions of full-scale war in Ukraine has important pathogenetic differences and typical complications that determine diagnostic and treatment management, which include methods of intensive conservative therapy and surgical interventions.

Diagnostic and treatment management for this disease should be standardized depending on the terms, severity of the disease, taking into account the psycho-emotional state of the patients.

Prospects for further development are devoted to determining the features of clinical approaches to diagnosis and the choice of treatment management for acute calculous cholecystitis under conditions of full-scale war in Ukraine.

BIBLIOGRAPHY

1. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr*. 2024; 43(2): 395–412. doi: 10.1016/j.clnu.2023.12.019. PMID: 38169174.
2. Baron TH, DiMaio CJ, Wang AY, Morgan KA. American Gastroenterological Association Clinical Practice Update: Management of Pancreatic Necrosis. *Gastroenterology*. 2020; 158: 67–75. doi: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.07.064>.
3. Cho J, Walia M, Scragg R, Petrov MS. Frequency and risk factors for mental disorders following pancreatitis: a nationwide cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2019; 35(7): 1157–64. doi:10.1080/03007995.2018.1560748.
4. Denis F, Mahalli R, Delpierre A, Romagna C, Selimovic D, Renaud M. Psychobiological Factors in Global Health and Public Health. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(11): 6728. doi: 10.3390/ijerph19116728.
5. Hammad AY, Ditillo M, Castanon L. Pancreatitis. *Surg Clin North Am*. 2018; 98(5): 895–913. doi: 10.1016/j.suc.2018.06.001.
6. Khoja K, Sadiq O, Chisholm PR, Dua KS, Madhavan S, Smith ZL. The incidence of new mental health disorders after acute pancreatitis: A large, propensity-matched, observational study. *Pancreatol*. 2023; 23(2): 163–70. doi: 10.1016/j.pan.2023.01.008.
7. Roswiyani R, Kwakkenbos L, Spijker J, Witterman CLM. The Effectiveness of Combining Visual Art Activities and Physical Exercise for Older Adults on Well-Being or Quality of Life and Mood: A Scoping Review. *J Appl Gerontol*. 2019; 38(12): 1784–1804. doi: 10.1177/0733464817743332.
8. Szatmary P, Grammatikopoulos T, Cai W et al. Acute Pancreatitis: Diagnosis and Treatment. *Drugs*. 2022; 82(12): 1251–76. doi: 10.1007/s40265-022-01766-4.
9. Tarasova V. Methodology of studying characteristics of behavior in stressful situations of adolescents with an unreliable type of attachment. *Young scientist*. 2023; 5: 73–8. doi: 10.32839/2304-5809/2023-5-117-14 (in Ukrainian).
10. Voitenko OV, Tkachuk TL. Psychological effects of combat stress on military servicemen. *Likarska sprava*. 2017; 7: 141–46. doi: 10.31640/LS-2017(7)27 (in Ukrainian).
11. Walkowska J, Zielinska N, Tubbs RS, Podgórski M, Dłubek-Ruxer J, Olewnik Ł. Diagnosis and Treatment of Acute Pancreatitis. *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(8): 1974. doi: 10.3390/diagnostics12081974.
12. Wirtz TH, Puengel T, Buendgens L, Luedde T, Trautwein C, Koch A. Diagnosis and treatment of severe acute pancreatitis in critical care. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020; 145(12): 850–62. doi: 10.1055/a-0949-0878.

Надійшла до редакції 17.10.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування mischenko_vasil@i.ua

Yu. L. Bandrivsky <https://orcid.org/0000-0002-4103-3664>V. O. Bilan <https://orcid.org/0009-0009-4567-925X>

INVESTIGATION OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN THE ORAL FLUID OF MILITARY PERSONNEL WITH CHRONIC GENERALISED PERIODONTITIS WITH CONSIDERATION OF THEIR PSYCHO-EMOTIONAL STATE

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

UDC 616.314.17-008.1-008.8:611.31|355.08:159.942.5

Yu. L. Bandrivsky, V. O. Bilan

INVESTIGATION OF IMMUNOLOGICAL INDICATORS IN THE ORAL FLUID OF MILITARY PERSONNEL WITH CHRONIC GENERALISED PERIODONTITIS WITH CONSIDERATION OF THEIR PSYCHO-EMOTIONAL STATE

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

Diseases of periodontal tissues can lead to the appearance and development of complications in internal organs and systems that affect the general condition of the body and, most importantly, reduce the fighting and working capacity of military personnel.

The aim of the study – to investigate the content of immunological parameters in the oral fluid of the military personnel of the Armed Forces of Ukraine with chronic generalised periodontitis of the initial – stage II, taking into account their psycho-emotional state.

Materials and methods. The levels of certain cytokines (IL-2, IL-4 and TNF- α) and C-reactive protein (CRP) in oral fluid were measured in 94 patients with chronic generalised periodontitis (CGP) of the initial – stage II. The latex agglutination method was used to determine C-reactive protein (CRP) in oral fluid. The levels of IL-2, IL-4 and TNF- α in oral fluid were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using a “Star Fax 303 Plus” device.

Results. As a result of laboratory studies in military personnel with initial – stage II CGP, an increase in the content of proinflammatory cytokines TNF- α – by 30.90% and IL-2 – by 57.89%, $p < 0.01$, against the background of a decrease in the content of anti-inflammatory cytokine IL-4 – by 19.27%, $p < 0.05$, compared with the data in the control group with initial – stage II CGP. There was a 62.10% increase in the level of CRP in the oral fluid in the control group compared to the data of civilians, $p < 0.01$.

Conclusions. Thus, in the military personnel of the Ukrainian Armed Forces of the main group with the initial – stage II chronic generalised periodontitis, there was a significant increase in the level of C-reactive protein, proinflammatory cytokines TNF- α and IL-2 in the oral fluid against the background of a decrease in the content of proinflammatory cytokine IL-4, compared with the results of studies in civilians with the initial – stage II chronic generalised periodontitis of the control group.

Key words: generalised periodontitis, military personnel, oral fluid, cytokines, C-reactive protein.

УДК 616.314.17-008.1-008.8:611.31|355.08:159.942.5

Ю. Л. Бандрівський, В. О. Білан

ДОСЛІДЖЕННЯ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У РОТОВІЙ РІДИНІ ВІЙСЬКОВОСЛУЖБОВЦІВ З ХРОНІЧНИМ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ З УРАХУВАННЯМ ЇХНЬОГО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ

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

У статті наведено результати лабораторного дослідження, в якому встановлено, що у військовослужбовців ЗСУ із захворюваннями тканин пародонта виявлено дисбаланс значень імунологічних параметрів у ротовій рідині, що поглиблювався з погіршенням їхнього психоемоційного стану. Так, у військовослужбовців з хронічним генералізованим пародонтитом початкового – II ступеня визначено збільшення рівнів у ротовій рідині прозапальних цитокінів ФНП- α – на 30,90% та IL-2 – на 57,89%, $p < 0,01$, на тлі зниження вмісту протизапального цитокіну IL-4 – на 19,27%, $p < 0,05$, стосовно даних у осіб порівняльної групи з хронічним генералізованим пародонтитом початкового – II ступеня. Відзначено збільшення вмісту С-реактивного білка у ротовій рідині на 62,10% порівняно з даними осіб цивільних професій порівняльної групи, $p < 0,01$.

Ключові слова: генералізований пародонтит, військовослужбовці, ротова рідина, цитокіни, С-реактивний білок.

Introduction. The worst consequence of Russia's brutal invasion of Ukraine is the great loss of life, both civilian and military. War takes from us the most precious thing – life – and provokes a series of irreversible changes in the whole body. Numerous studies have demonstrated the devastating impact of violent conflict and war on citizens, refugees and migrants from war-torn areas [1; 2]. Armed

conflict has been shown to exacerbate three groups of diseases. First, wars are associated with a significant spread of infectious diseases such as tuberculosis, polio, measles and even cholera. Second, conflicts cause mental health problems such as post-traumatic stress disorder (PTSD), depression and somatic disorders. Third, wars can increase the incidence of chronic non-communicable diseases, such as cardiovascular disease, diabetes, arthritis, asthma, dental disease and cancer [3].

Most of the research on active military personnel and military veterans has been conducted mainly in the United States and the United Kingdom. However, these studies are

© Yu. L. Bandrivsky, V. O. Bilan, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



not directly related to the Russian-Ukrainian war, which is an existential conflict and a struggle for national identity. In contrast to veterans from the United States and the United Kingdom, Ukrainian veterans are returning to a country that has been devastated by the war and is still engaged in an existential struggle for its own survival. They also return to their hometowns where their family and friends are also experiencing the effects of war [4; 5].

In the context of the ongoing conflict, the formation of combat units in the Armed Forces of Ukraine takes place against the background of a high prevalence of somatic diseases, in particular dental diseases [6; 7]. The state of health of servicemen, including the oral cavity, in particular periodontal tissues, is one of the main factors determining the combat readiness and combat effectiveness of the Armed Forces of Ukraine. Diseases of periodontal tissues can lead to the emergence and development of complications from internal organs and systems, which affect the general condition of the body and, most importantly, reduce the fighting ability and performance of military personnel [8]. It is evident that the role of microflora is pivotal in the pathogenesis of periodontal tissue diseases. Nevertheless, the nature, severity and direction of the inflammatory response are largely determined by the ability of the body to resist pathogenic microflora in the oral cavity by activating cellular and humoral local and systemic factors of nonspecific and specific immune defense [9]. Neutrophils activated by a microbial pathogen in the oral cavity produce a number of cytokines, which trigger and cooperate with a number of immunocompetent cells [10]. The balance between the secretion of pro- and anti-inflammatory cytokines determines the direction of local reactions in inflammatory periodontal diseases, the organization of cell-mediated immune response and the effectiveness of anti-infection protection [11]. Disruption of the inflammatory mediator and immunoglobulin system in periodontal tissues can lead to destructive changes and negative effects on tissue repair [12].

The course of the inflammatory response is influenced by numerous organs and tissues, primarily through the intermediary metabolites. C-reactive protein (CRP) is one of the most sensitive proteins of the acute phase of inflammation, and its concentration increases rapidly during inflammation. CRP activates monocytes, the complement system, and phagocytosis, thereby initiating the early non-immune removal of Gram-negative bacteremia and tissue breakdown products [13]. Additionally, alterations in CRP synthesis are influenced by cytokines, which are secreted primarily by macrophages, but also by fibroblasts, endothelial and epithelial cells. Of the more than 20 different cytokines, interleukin 6 (IL-6) and tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) are of particular importance in the acute phase of inflammation, as evidenced by their role in the inflammatory cascade [14].

The existing literature does not sufficiently cover the issue of periodontal tissue diseases in servicemen participating in active combat operations. The lack of such coverage makes our study timely and relevant.

The aim of the article – to study the content of immunological parameters in the oral fluid of military personnel of the Armed Forces of Ukraine with chronic generalised

periodontitis of the initial – stage II, taking into account their psycho-emotional state.

Materials and methods. The levels of certain cytokines (IL-2, IL-4 and TNF- α) and C-reactive protein (CRP) were determined in 94 patients with chronic generalised periodontitis (CGP) of the initial – stage II. The main group consisted of 78 (82.98%) military patients and the comparison group consisted of 16 (7.02%) civilian specialty patients. The study was conducted in the medical center “Zdorovya” LLC “Future Plus” in Ternopil; 54 patients (57.4%) were diagnosed with initial – stage I CGP and 40 patients (42.6%) were diagnosed with stage II CGP. The classification of M.F. Danilevsky (1994) with additions by I.S. Mashchenko (2002) was used to assess the state of periodontal tissues [15].

The study was approved by the Bioethics Committee of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Protocol No. 77 of 18.04.2024) and was conducted in accordance with the tenets and principles of the Declaration of Helsinki for research involving human subjects, respecting patient confidentiality and obtaining all necessary consents.

Taking into account the results of our previous studies of the psycho-emotional state of servicemen of the Armed Forces of Ukraine, the patients of the main group were divided into four subgroups: subgroup I – people with a high degree of stress tolerance and low levels of reactive anxiety; subgroup II – people with a high degree of stress resistance and a low level of reactive anxiety; subgroup III – people with a threshold level of stress resistance and a moderate level of reactive anxiety; subgroup IV – people with a low degree of stress resistance and a high level of reactive anxiety. It is important to note that in military personnel with very high stress tolerance and low levels of reactive anxiety (subgroup I), the initial – stage II CGP was not objectivized. Additionally, the absence of stage II CGP was observed in military personnel with high levels of stress tolerance and low levels of reactive anxiety.

CRP in oral fluid was determined using the latex agglutination method. It consists in immobilization of antibodies to CRP on latex particles. This method was employed as an indicator of the activity of inflammatory and dystrophic-inflammatory and necrotic processes in periodontal tissues [16]. CRP latex test was performed using diagnostic kits of domestic production (State registration number 1248/2002, LLC SPC “Granum”, Kharkiv). The concentration of IL-2, IL-4 and TNF- α in the oral fluid was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) [17], using a Star Fax 303 Plus device with reagents from the “HumanIL-PlatinumELISA” kit, manufactured by “NovaMedline” (Germany).

Excel and Statistica (trial license) programs were used to evaluate the results, errors and statistical treatment, as well as the mathematical and statistical methods used, with special attention paid to Student’s t-test [18].

Results and discussion. The results showed (Table 1) that in the comparison group with stage I CGP, the CRP level in oral fluid was (7.15 ± 0.28) mg/L, which was 52.86% lower than that of military patients with initial forms of CGP (main group) – (10.93 ± 0.36) mg/L ($p < 0.01$).

Table 1

The value of C-reactive protein content in the oral fluid of patients with chronic generalised periodontitis of the initial – stage I depending on their psycho-emotional state

Indicators	Comparison group, (n=12)	Main group (military personnel)			
		Subgroup I	Subgroup II (n=2)	Subgroup III (n=28)	Subgroup IV (n=12)
CRP, mg/l	7.15±0.28	–	9.83±0.30*	10.45±0.38*	12.50±0.41*

Note: * $p < 0,01$ – significant difference in values compared to the data in the comparison group.

At the same time, in patients of the main group, an increase in the values of the analysed parameter was noted from (9.83±0.30) mg/l in patients of subgroup II (high level of stress tolerance with a low level of reactive anxiety) to (12.50±0.41) mg/l in patients of subgroup IV (low level of stress tolerance with a high level of reactive anxiety), $p < 0.01$.

In patients of both groups with stage II CGP, the level of CRP in the oral fluid increased and was (7.50±0.30) mg/l in the comparison group. At the same time, in patients of the main group, the CRP content in the oral fluid exceeded the data in comparison by 71.33%, $p < 0.01$ (Table 2).

In patients with stage II CGP, the level of CRP in the oral fluid ranged from (11.59±0.40) mg/l in subgroup III (moderate level of stress tolerance at the threshold level of reactive anxiety) to (14.10±0.45) mg/l in subgroup IV (low level of stress tolerance at a high level of reactive anxiety), $p < 0.01$.

So, the level of CRP in the oral fluid of patients of both study groups increased with the intensification of dystrophic-inflammatory processes in periodontal tissues, and in the

main group – with the deterioration of the psycho-emotional state. Generalized assessment of CRP protein content, a marker of inflammatory processes (Fig. 1) showed that the level of CRP protein in the oral fluid of the servicemen with initial – II stage CGP exceeded that in the group of comparison on average by 62.10%, $p < 0.01$.

Analysis of the values of the cytokine profile in the oral fluid of patients with initial – stage II CGP (Table 3) showed that the level of TNF- α in the oral fluid of the comparison group was (21.15±1.86) ng/ml and did not differ significantly from subgroup II of the main group (22.86±1.88) ng/ml, $p > 0.05$. However, in patients of subgroups III and IV, the level of TNF- α exceeded the data of comparison by 22.93%, $p < 0.05$ and 39.24%, $p < 0.01$, respectively.

The values of IL-2 in the oral fluid of patients in the comparison group with initial – stage I of CGP were lower than in patients in the main group: by 11.11% in subgroup II, by 22.22% in subgroup III, $p > 0.05$, and by 61.11% in subgroup IV, $p < 0.05$. At the same time, the level of IL-4 was the highest in patients of the comparison group (15.64±0.43) ng/ml.

Table 2

The value of C-reactive protein level in the oral fluid of patients with chronic generalised periodontitis stage II depending on their psycho-emotional state

Indicators	Comparison group (n=4)	Main group (military personnel)			
		Subgroup I	Subgroup II	Subgroup III (n=12)	Subgroup IV (n=24)
CRP, mg/l	7.50±0.30	–	–	11.59±0.40*	14.10±0.45*

Note: * $p < 0,01$ – significant difference in values compared to the data in the comparison group.

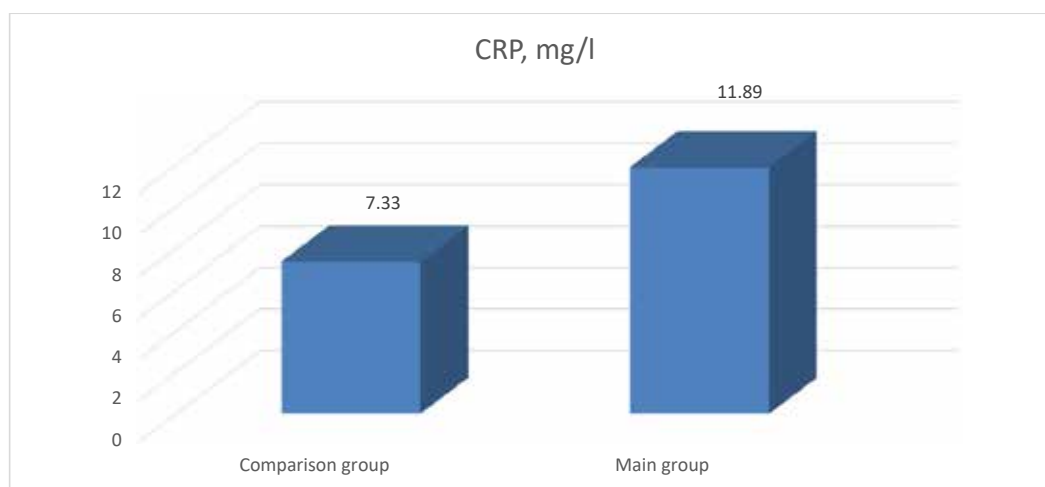


Fig. 1. Generalised assessment of CRP content in the oral fluid of patients with chronic generalised periodontitis of initial – stage II

Table 3

Cytokine levels in the oral fluid of patients with chronic generalised periodontitis of the initial – stage II group depending on their psycho-emotional state

Indicators	Comparison group, (n=12)	Main group (military personnel)			
		Subgroup I	Subgroup II (n=2)	Subgroup III (n=28)	Subgroup IV (n=12)
FNP-α (ng/ml)	21.15±1.86	–	22.86±1.88	26.00±1.95**	29.45±2.32*
IL-2 (ng/ml)	0.18±0.03	–	0.20±0.03	0.22±0.04	0.29±0.04**
IL-4 (ng/ml)	5.64±0.43	–	5.10±0.40	4.77±0.32	4.26±0.29**

Note: * p<0,01, **p<0,05 – significant difference in values compared to the data in the comparison group.

In patients of the main group, the studied index decreased as their psycho-emotional state worsened and was lower than in patients of the comparison group: by 9.58% – in subgroup II, by 15.43% – in subgroup III and by 24.47% – in subgroup IV, p<0.05.

The analysis of the cytokine profile in the oral fluid of patients with stage II CGP showed (Table 4) that in the main group the level of TNF-α in the oral fluid exceeded the data of comparison: 37.72% – in patients with moderate level of stress tolerance and threshold level of reactive anxiety (subgroup III) and 51.96% – in patients with low level of stress tolerance and high level of reactive anxiety (subgroup IV), p<0.01. The patients in the main group showed an increase in IL-2 content in oral fluid, which exceeded the data in the comparison group: by 85.0% – in subgroup III and by 105.0% – in subgroup IV, p<0.01.

At the same time, there was a decrease in the level of IL-4 in the oral fluid of the main group: by 22.0% – in subgroup III, p>0.05 and by 35.45% – in subgroup IV, p<0.01, compared with the data in the comparison group.

Thus, the imbalance of cytokine profile values was determined in the oral fluid of the patients with CGP of the initial – II stage, which deepened as the intensification of processes in the periodontium increased and, probably, intensified as the psycho-emotional state of patients worsened.

The imbalance of cytokine indices in servicemen with initial – II stage CGP was characterized (Fig. 2) by the increase of TNF-α content in oral fluid by 30.90%, p<0.01, IL-2 by 57.89%, p<0.01, against the background of IL-4 decrease by 19.27%, p<0.05.

Conclusions. Thus, in the servicemen of the Armed Forces of Ukraine in the main group with CGP of the initial –

Table 4

Cytokine levels in the oral fluid of patients with chronic generalised periodontitis stage II depending on their psycho-emotional state

Indicators	Comparison group (n=4)	Main group (military personnel)			
		Subgroup I	Subgroup II	Subgroup III (n=12)	Subgroup IV (n=24)
TNF-α (ng/ml)	24.15±1.86	–	–	33.26±2.03*	36.70±2.15*
IL-2 (ng/ml)	0.20±0.02	–	–	0.37±0.04*	0.41±0.06*
IL-4 (ng/ml)	4.64±0.43	–	–	3.62±0.35	3.00±0.31*

Note: * p<0,01 – significant difference in values compared to the data in the comparison group.

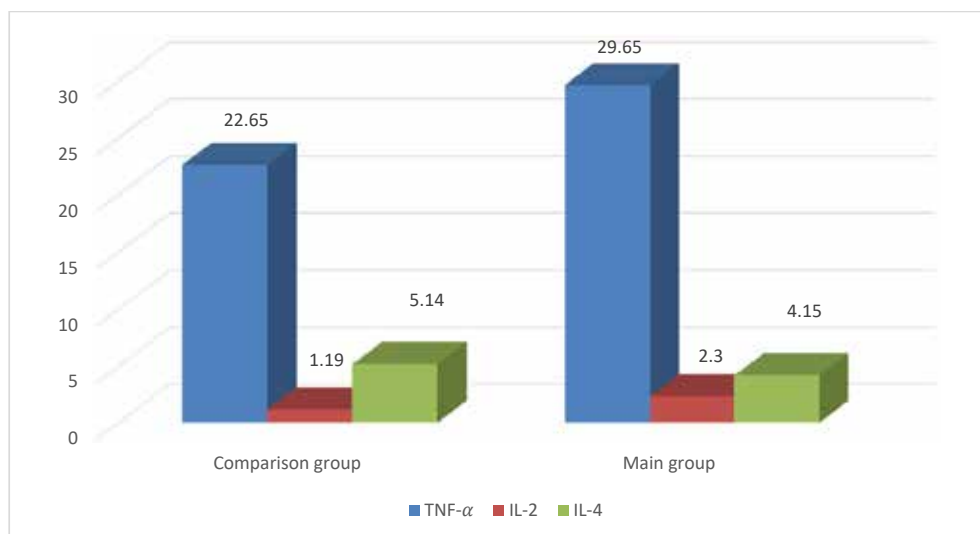


Fig. 2. Generalised assessment of the cytokine content in the oral fluid of patients with generalised periodontitis of the initial – stage II

II stage a significant increase in the level of C-reactive protein, pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-2 in oral fluid was observed against the background of a decrease in the content of pro-inflammatory cytokine IL-4, compared with the results

of studies in civilians with CGP of the initial – II stage of the comparison group. At the same time, the imbalance of these parameters in patients with CGP of the main group deepened as their psycho-emotional state worsened.

BIBLIOGRAPHY

1. Curfman G, Bibbins-Domingo K. Reporting on Health and War in Medical Journals. *JAMA*. 2024; 331(16): 1368. doi: 10.1001/jama.2024.5476. PMID: 38546979.
2. Benzan H, Beltrán-Aguilar E, Niederman R. War, armed conflict, and fragile states: Oral health is suffering. *J Am Dent Assoc*. 2023; 154(7): 545–548. doi: 10.1016/j.adaj.2023.04.016. Epub 2023 May 25. PMID: 37245137.
3. 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.
4. Thomsen CJ, Stander VA, McWhorter SK, Rabenhorst MM, Milner JS. Effects of combat deployment on risky and self-destructive behavior among active duty military personnel. *J Psychiatr Res*. 2011; 45(10): 1321–31. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.04.003.
5. Chen A, Melwani M. Battle against the Mind: The mental health of Ukraine's soldiers. *BMJ*. 2022; 378: o1921. doi: 10.1136/bmj.o1921.
6. Voznyi O, Hermenchuk S, Struk V, Bida V, Pohorila A. Stan i perspektyvy rozvytku stomatolohichnoyi dopomohy naselen-nyu Ukrayiny [State and development prospects of dental care for the Ukrainian population]. *Aktualni pytannya farmatsevtichnoyi i medychnoyi nauky ta praktyky – Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2019; 12(2): 228–234. doi: 10.14739/2409-2932.2019.2.171248 (in Ukrainian).
7. Popovich Z, Rozhko M, Chubiy I, Kukurudz N. Ekolohiya ta stomatolohichne zdorovya naselennya Ukrayiny: prychno-naslidkovyy zvyazok [Ecology and dental health of the population of Ukraine]. *Actual Dentistry*. 2022; 1–2: 42–46. doi: 10.33295/1992-576X-2022-1-2-42 (in Ukrainian).
8. Lysokon Y, Bandrivsky YL, Luchynskyi MA. Analysis of the results of treatment of destructive forms of apical periodontitis with osteotropic drugs in a short term. *Wiad Lek*. 2022; 75(1 pt 2): 228–231. doi: 10.36740/wlek202201214.
9. Bandrivsky Y, Bandrivska O, Malko N, Posolenyk L, Vydoynik 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.org/10.3897/pharmacia.69.e82421.
10. Bandrivsky Y, Bandrivska O, Bandrivska N, Bedenyuk O, Kuchyrka L, Zmarko I. Medication correction of the main clinical symptoms of generalized periodontitis in patients with different blood groups. *Pharmacia*. 2023; 70: 499–507. doi.org/10.3897/pharmacia.70.e102850.
11. Bambuliak A, Bandrivsky Y, Kuzniak N, Tkachyk S, Perebyinis P, Lopushniak L. Efficacy of the use of a therapeutic composition containing stem cells in the augmentation of the alveolar ridge according to the indicators of bone remodeling markers in the saliva. *Ro J Stomatol*. 2024; 70(1): 27–31. doi: 10.37897/RJS.2024.1.8.
12. Bandrivsky Y, Bambuliak A, Bandrivska O, Maika I, Dutko K, Kuchyrka L. Pharmacological correction of the activity of bone remodelling markers in the oral fluid of patients with generalised periodontitis depending on blood type. *Pharmacia*. 2024; 71: 1–6. doi: 10.3897/pharmacia.71.E114268.
13. Luthra S, Orlandi M, Hussain SB, et al. Treatment of periodontitis and C-reactive protein: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Periodontol*. 2023; 50(1): 45–60. doi: 10.1111/jcpe.13709.
14. Zhang B, Wang L, Liu C. Expression of TNF- α , omentin-1, and IL-6 before and after adjunctive treatment with a bioactive antimicrobial peptide periodontal gel. *J Oral Pathol Med*. 2024; 53(3): 201–207. doi: 10.1111/jop.13518.
15. Hlushchenko TA, Batig VM, Borysenko AV, et al. Prevalence and Intensity of Periodontal Disease in Individuals with Metabolic Syndrome. *J Med Life*. 2020; 13(3): 289–292. doi: 10.25122/jml-2020-0073.
16. Rai J, Shah V, Shah M. Periodontitis Severity Grading Scale and C-Reactive Protein: A Possible Relation. *Cureus*. 2023; 15(7): e41618. doi: 10.7759/cureus.41618.
17. Zhang H, Zhang Y, Chen X, Li J, Zhang Z, Yu H. Effects of statins on cytokines levels in gingival crevicular fluid and saliva and on clinical periodontal parameters of middle-aged and elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2021; 16(1): e0244806. doi: 10.1371/journal.pone.0244806.
18. Hannigan A, Lynch CD. Statistical methodology in oral and dental research: pitfalls and recommendations. *J Dent*. 2013; 41(5): 385–392. doi: 10.1016/j.jdent.2013.02.013.

Надійшла до редакції 22.06.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування bandrivsky@tdmu.edu.ua

A. V. Bondarenko¹ <https://orcid.org/0000-0002-2303-8525>
I. V. Chumachenko² <https://orcid.org/0000-0003-2312-2011>
N. V. Dotsenko³ <https://orcid.org/0000-0003-3570-5900>
O. V. Bondarenko³ <https://orcid.org/0000-0003-1755-925X>
D. V. Katsapov¹ <https://orcid.org/0000-0001-9581-2009>
N. V. Neskoromna⁴ <https://orcid.org/0000-0002-8635-6504>
S. O. Chebotarova⁴ <https://orcid.org/0000-0002-8414-8154>
M. V. Lytvynenko⁴ <https://orcid.org/0000-0001-9594-3412>
V. V. Gargin^{1,3} <https://orcid.org/0000-0001-8194-4019>

MBL ENCODING GENES IN GRAM-NEGATIVE ESKAPE PATHOGENS FROM THE BLOODSTREAM OF ICU COVID-19 PATIENTS¹

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²O. M. Beketov National University of Urban Economy in Kharkiv, Kharkiv, Ukraine

³Private Institution of Higher Education “Kharkiv International Medical University”, Kharkiv, Ukraine

⁴Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.24-002.5:616.94:579.61:579.841:615.33:005.591.6

A. V. Bondarenko¹, I. V. Chumachenko², N. V. Dotsenko³, O. V. Bondarenko³, D. V. Katsapov¹, N. V. Neskoromna⁴, S. O. Chebotarova⁴, M. V. Lytvynenko⁴, V. V. Gargin^{1,3}

MBL ENCODING GENES IN GRAM-NEGATIVE ESKAPE PATHOGENS FROM THE BLOODSTREAM OF ICU COVID-19 PATIENTS

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²O.M. Beketov National University of Urban Economy in Kharkiv, Kharkiv, Ukraine

³Private Institution of Higher Education “Kharkiv International Medical University”, Kharkiv, Ukraine

⁴Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. Severe COVID-19 cases face high risks of secondary bacterial infections and antimicrobial resistance due to prolonged hospital stays and heavy antibacterial use. Metallo- β -lactamases (MBLs) like VIM (Verona integron-encoded metallo- β -lactamase), IMP (imipenemase), and NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) confer broad resistance to β -lactams in Gram-negative ESKAPE pathogens, complicating intensive care unit (ICU) treatments and reducing survival rates. Rapid identification of these infections is crucial for critically ill patients.

Objective. The present study investigated β -lactamase genes in Gram-negative ESKAPE strains from COVID-19 ICU patients, focusing on MBL-producing strains.

Materials and methods. Blood samples were collected from ICU COVID-19 patients at Kharkiv's Regional Clinical Infectious Hospital, Ukraine, and analyzed using real-time PCR to detect MBL genes (VIM, IMP, NDM).

Results. MBL genes were identified in 43.6% of Gram-negative ESKAPE pathogens. NDM was found in 13.3%, VIM in 28.4%, and IMP in 1.9% of cases. *E. coli* showed a high incidence of MBL genes, while *P. aeruginosa* had the highest prevalence (72.2%). This reveals significant resistance levels that complicate ICU treatments.

Discussion. The high prevalence of MBL genes underscores the urgent need for advanced infection control and antimicrobial stewardship. Real-time PCR offers a rapid, effective method for identifying resistant strains, allowing healthcare facilities to take timely actions.

Conclusions. Carbapenem resistance in ESKAPE pathogens poses a serious challenge in ICU settings. High levels of MBL genes in bacteria like *E. coli* and *P. aeruginosa* raise concerns of interspecies resistance spread. Real-time PCR aids swift pathogen identification, essential for managing high-risk patients. Traditional infection control is insufficient; targeted approaches are needed. Agile infection control improves response and safety, helping manage antibiotic resistance.

Key words: Metallo- β -lactamases, ESKAPE pathogens, COVID-19, PCR, Agile.

УДК 616.24-002.5:616.94:579.61:579.841:615.33:005.591.6

¹ The research is funded by the National Research Fund of Ukraine under research project 2022.01.0017 on the topic “Development of methodological and instrumental support for Agile transformation of the processes of rebuilding medical institutions in Ukraine to overcome health disorders in the wartime and post-war periods”



А. В. Бондаренко¹, І. В. Чумаченко², Н. В. Доценко², О. В. Бондаренко³, Д. В. Кацапов¹, Н. В. Нескоромна⁴, С. О. Чеботарьова⁴, М. В. Литвиненко⁴, В. В. Гаргін^{1,3}

ГЕНИ MBL У ГРАМНЕГАТИВНИХ ESKAPE ПАТОГЕНІВ, ВИДІЛЕНИХ З КРОВІ COVID-19 ПАЦІЄНТІВ ВІДДІЛЕНЬ ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ

¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

²Харківський національний університет міського господарства імені О. М. Бекетова, Харків, Україна

³ПВНЗ «Харківський міжнародний медичний університет», Харків, Україна

⁴Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Пацієнти з тяжким COVID-19 мають високий ризик бактеріальних інфекцій і антимікробної резистентності через тривале перебування у стаціонарі. Метало-β-лактамази патогенів ускладнюють лікування, тож швидка ідентифікація таких інфекцій є критично важливою.

Мета роботи – дослідити MBL гени у грамнегативних ESKAPE патогенів від пацієнтів з COVID-19 у ВІТ. Проаналізовано зразки крові пацієнтів у Харківській інфекційній лікарні за допомогою ПЛІР для виявлення грамнегативних ESKAPE патогенів та генів VIM, IMP, NDM. Гени MBL виявлено у 43,6% грамнегативних ESKAPE патогенів (13,3% – NDM, 28,4% – VIM, 1,9% – IMP).

Висновки. Карбапенемна резистентність у ESKAPE створює проблему у ВІТ. Поширеність генів MBL підвищує ризик передачі резистентності. ПЛІР дозволяє швидко ідентифікувати стійкі штами. Необхідні цілеспрямовані стратегії контролю інфекцій, Agile-підхід покращує безпеку пацієнтів і персоналу.

Ключові слова: метало-β-лактамази, ESKAPE патогени, COVID-19, RT-PCR, Agile.

Introduction. Severe COVID-19 cases are associated with an increased risk of secondary bacterial infections due to prolonged hospital stays and weakened immune systems. The overuse of antibacterial drugs during the pandemic has led to a surge in antimicrobial resistance among bacterial pathogens [1–3].

Traditional blood culture methods have limitations in terms of speed and sensitivity and are affected by various factors that can reduce the chances of obtaining a positive result. The molecular epidemiology of β-lactamases is complex in both hospital and non-hospital environments, characterized by a high diversity of associated genes, mobile genetic elements, and plasmids, as well as diverse species composition and population structures among β-lactamase-producing strains [4; 5].

Metallo-β-lactamases (MBLs) are significant contributors to antibiotic resistance in Gram-negative bacteria. These enzymes confer resistance to nearly all β-lactams due to their broad substrate specificity, potent carbapenemase activity, and ability to resist inhibitors. MBL genes are located on mobile genetic elements, enabling their rapid spread among clinically important Gram-negative bacteria. Currently, the most effective and widely distributed carbapenemases are VIM (Verona integron-encoded metallo-β-lactamase), IMP (imipenemase), and NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) [6].

The presence of MBL-encoding genes is a critical prognostic factor for the ineffectiveness of empirical therapy against infections caused by ESKAPE pathogens. In severe infections, empirical antibiotic therapy fails in about one-third of cases, significantly increasing both mortality rates and hospital stays. Delays in administering appropriate antimicrobial therapy can compromise healthcare quality and exacerbate antimicrobial resistance [7].

Timely identification of bloodstream infections, especially those caused by ESKAPE pathogens, is vital in reducing the severe consequences of these infections, including high mortality risks. The ESKAPE pathogens represent a group of bacteria that are especially notorious for their resistance to multiple antibiotics, often leading to complex, hard-to-treat infections. This group is significant in healthcare settings due to its role in hospital-acquired infections and its capacity to “escape” the effects of standard antibiotic treatments [8]. The survival rate of patients

with bloodstream infections, especially those caused by ESKAPE pathogens, heavily depends on rapid and accurate diagnosis, as there is an average 7.6% decrease in survival rate per hour from the onset of hypotension without effective antimicrobial treatment [9].

The study aimed to investigate the presence of specific β-lactamase genes in gram-negative ESKAPE strains from blood samples of COVID-19 patients admitted to Intensive Care Units (ICUs).

Materials and methods. Blood samples were collected from COVID-19 patients receiving critical care in the ICU at the Communal Non-commercial Enterprise of Kharkiv Regional Council “Regional Clinical Infectious Hospital” located in Ukraine. This hospital, known for handling infectious disease cases, became a central institution for treating severe COVID-19 patients requiring advanced medical support. These patients were admitted primarily due to severe respiratory issues associated with COVID-19, and their treatment often involved a multidisciplinary approach. Blood samples were collected specifically to study the occurrence and impact of bacterial bloodstream infections, as these can significantly worsen outcomes in critically ill patients. The study adhered strictly to the principles outlined in the Ethical Code of the World Medical Association (Helsinki Declaration).

Blood samples from patients were analyzed using the BIO-RAD CFX96 Real-Time PCR system and the RevoDx Sepsis Pathogen Detection Kit for the qualitative detection and identification of nucleic acids of bloodstream infection pathogens. Additionally, PCR was used to analyze genes encoding MBLs (VIM, IMP, NDM), as detailed in Table 1 [10]. Real-time PCR was chosen for its high sensitivity and accuracy in detecting pathogens even in trace amounts, which is crucial in managing infections in critically ill patients.

Whole blood samples were tested directly without the need for extensive culturing procedures, which is beneficial in urgent clinical settings where time is a factor. The identified pathogens included several bacteria from the *Enterobacteriaceae* family, specifically *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae*, and *Escherichia coli*, all of which are commonly associated with severe infections in hospital environments. These pathogens are often resistant to a wide range of antibiotics, complicating

Table 1

Oligonucleotides utilized for detecting the acquired MBLs genes

Genes	Primer	Sequences 5'-3'	Amplicon	Annealing temp.
<i>bla</i> _{IMP}	IMP-F	GGAATAGAGTGGCTTAAYTCTC	232	52°C
	IMP-R	GGTTTAAAYAAAACAACCACC		
<i>bla</i> _{VIM}	VIM-F	GATGGTGTGTTGGTCGCATA	382	52°C
	VIM-R	CGAATGCGCAGCACCAG		
<i>bla</i> _{NDM}	NDM-F	GGTTTGGCGATCTGGTTTTC	621	52°C
	NDM-R	CGGAATGGCTCATCACGATC		

treatment strategies and contributing to prolonged ICU stays for patients. In addition to *Enterobacteriaceae* family members, gram-negative non-fermenters such as *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* were also detected. These organisms are particularly challenging to treat due to their intrinsic resistance mechanisms, and they are prevalent in intensive care settings where patients often require prolonged ventilation and invasive monitoring. Their detection is crucial for guiding infection control practices and understanding the microbial landscape affecting COVID-19 patients in ICUs.

The study placed particular focus on identifying drug resistance genes associated with Ambler's class B beta-lactamases, including IMP, VIM, and NDM, as these genes are known contributors to high-level resistance against beta-lactam antibiotics, including carbapenems. Detecting these resistance genes is essential for epidemiological surveillance and informs clinicians about potential challenges in antimicrobial therapy.

Results. Genetic sequences responsible for MBLs were identified in 43.6% of all Gram-negative ESKAPE pathogens, as summarized in Table 2.

These MBLs are enzymes that provide bacteria with resistance against many beta-lactam antibiotics, including penicillins and carbapenems, making infections challenging to treat in clinical settings. Among the detected MBL genes, NDM was found in 13.3% of cases. NDM is particularly notable due to its association with high resistance levels and its rapid spread across various bacterial species, complicating infection control in healthcare environments. VIM was detected in 28.4% of cases, showing a relatively high prevalence and highlighting its significant role in antimicrobial resistance. IMP, on the other hand, was identified in 1.9% of cases, suggesting a lower but still relevant presence of this resistance gene within the studied pathogens.

In blood samples collected specifically from COVID-19 patients admitted to the ICU with bloodstream infections, 41.1% of *Enterobacteriaceae* strains were found to carry MBL genes. The prevalence of MBL genes within

Enterobacteriaceae strains suggests a substantial level of resistance that could hinder effective antibiotic therapy in ICU settings.

E. coli showed the highest incidence of MBL genes among the strains identified, with VIM present in 40.4% of detected strains, indicating a significant prevalence of this resistance gene in this particular pathogen. *E. coli*, known to cause severe infections, is particularly concerning when it carries resistance genes, as it can rapidly spread within hospital environments and among immunocompromised patients.

In contrast, Gram-negative non-fermenting bacteria such as *P. aeruginosa* and *A. baumannii* demonstrated a higher overall proportion of MBL genes, with 66.7% of these bacteria carrying MBL genetic sequences. These non-fermenting bacteria are frequently implicated in hospital-acquired infections and tend to exhibit robust resistance profiles. Notably, *P. aeruginosa* exhibited an especially high prevalence of MBL genes, with 72.2% of detected strains carrying these resistance genes. The high occurrence of MBL genes in *P. aeruginosa* strains emphasizes its role as a challenging pathogen in ICU settings, as it often leads to persistent and difficult-to-treat infections.

This detailed breakdown highlights the significant presence of MBL genes among Gram-negative pathogens, especially in a vulnerable patient group like ICU COVID-19 patients, and underscores the importance of targeted infection control and antimicrobial stewardship to combat these resistant infections.

Discussion. Infections caused by gram-negative ESKAPE pathogens are associated with high mortality rates, especially in healthcare settings where they contribute to severe nosocomial diseases. Among these, bloodstream infections are particularly dangerous, requiring significant attention. Several factors elevate the risk of these infections, including prolonged hospital stays, intensive care unit admissions, invasive procedures, prior antibiotic usage, previous hospitalizations, residence in nursing homes, older age, and prior colonization by these pathogens [11]. ESKAPE pathogens produce carbapenemases, potent

Table 2

Prevalence of MBL-Encoding Genes in Gram-Negative ESKAPE pathogens

	<i>E. coli</i> , n=89	<i>K. pneumoniae</i> , n=83	<i>A. baumannii</i> , n=3	<i>P. aeruginosa</i> , n=18	<i>E. cloacae</i> , n=18	Total MBLs
IMP (n / %)	0	1/1.2	0	3/16.7	0	4/1.9
VIM (n / %)	36/40.4	13/15.7	1/33.3	9/50.0	1/5.6	60/28.4
NDM (n / %)	9/10.1	18/21.7	0	1/5.6	0	28/13.3

β -lactamases in various Ambler classes (A, B, C, D), which degrade many β -lactam antibiotics like carbapenems, cephalosporins, penicillins, and aztreonam. These enzymes are encoded by genes located in chromosomes or mobile genetic elements, heightening the risk of horizontal gene transfer to other bacterial species.

The prevalence of β -lactamase resistance genes among clinical ESKAPE isolates presents a serious infection control challenge, especially as there are currently no effective β -lactamase inhibitors against MBL-producing pathogens. This study's detection of MBL genes is alarming, emphasizing the need for robust infection control practices. Traditional microbiological diagnostic methods often fall short in reliably detecting these resistance genes, as β -lactamase-producing strains may still appear susceptible by standard criteria [12]. In contrast, real-time multiplex PCR enables rapid genetic analysis of bacterial populations, identifying multiple DNA targets in a single sample, which helps clinicians and infection control specialists quickly identify high-risk patients.

To address these evolving nosocomial infection challenges, enhancing infection control in medical facilities is vital, necessitating regular updates to regulatory and methodological frameworks. This includes the thorough registration of infections, comprehensive data on pathogen resistance, and reinforcement of the hospital's epidemiological practices. Effective infection control is critical for preventing and managing nosocomial infections, as seen during the COVID-19 pandemic, where infection control measures were essential for safeguarding healthcare workers and patients and ensuring facility operations.

In this study, blood samples from COVID-19 ICU patients were analyzed using a multiplex real-time PCR technique to identify three specific types of carbapenemases (NDM, VIM, and IMP) within the MBLs class in Gram-negative ESKAPE pathogens. The findings showed that most bloodstream infections were caused by *Enterobacteriaceae*, with *E. coli* being the most common strain (89 isolates), followed by *K. pneumoniae* (83 isolates) and *E. cloacae* (18 isolates). While Gram-negative non-fermenters like *A. baumannii* (3 isolates) and *P. aeruginosa* (18 isolates) were not the primary culprits, their potential threat lies in the presence of MBLs genes on mobile genetic elements, posing a significant risk of horizontal gene transfer.

The study revealed that carbapenem resistance due to MBLs genes was present in 72.2% of *P. aeruginosa* isolates, 50.6% of *E. coli* isolates, 38.6% of *K. pneumoniae* isolates, 33.3% of *A. baumannii* isolates, and 5.6% of *E. cloacae* isolates. The high prevalence of MBL-producing Gram-negative bacteria in the study area indicates a potentially widespread issue. The detection of MBLs genes in Gram-negative ESKAPE pathogens underscores the importance of moving beyond traditional infection control methods to adopt clonally oriented measures aimed at limiting the spread of resistance genes.

Strategies for identifying and eliminating these genes are crucial. Additionally, enhancing the competence of

healthcare professionals in the rational use of antibiotics through targeted training is essential. Infections caused by gram-negative ESKAPE pathogens can lead to notable mortality rates, particularly bloodstream infections, which are exacerbated by factors like extended hospital stays, intensive care, invasive procedures, and prior antibiotic use. These pathogens, especially those producing carbapenemases, represent a severe threat due to their resistance capabilities, with mobile genetic elements enabling horizontal gene transfer of β -lactamase resistance genes. Traditional diagnostic methods often fall short in identifying these resistance genes, whereas real-time multiplex PCR offers a promising approach for rapid detection, aiding infection control specialists in identifying high-risk patients swiftly. However, moving beyond traditional infection control is crucial, as the detection of MBLs genes in these pathogens demands clonally oriented measures to limit the spread of resistance, along with improved antibiotic stewardship through targeted healthcare training.

Agile transformation in infection control enhances efficiency and communication by promoting a collaborative, flexible approach [13]. This shift enables faster problem-solving, boosts staff engagement, and keeps practices aligned with current standards, which improves safety for both patients and staff. Although implementing Agile in conservative medical fields poses challenges, it optimizes the coordination and decision-making of specialists. Its flexibility allows medical institutions to quickly adapt to resistance trends, integrating real-time PCR findings and adjusting protocols accordingly. The Agile approach not only supports infection control in managing nosocomial infections but also significantly benefits healthcare quality and safety, ultimately improving treatment outcomes in medical facilities [14; 15].

Conclusions

1. The study highlights the pressing issue of carbapenem resistance in Gram-negative ESKAPE pathogens, with MBL-producing strains posing a significant challenge in ICU settings for COVID-19 patients.
2. The high prevalence of MBLs genes in bacteria like *E. coli*, *K. pneumoniae*, and *P. aeruginosa* suggests a serious potential for the spread of resistance through horizontal gene transfer, facilitated by mobile genetic elements.
3. Multiplex real-time PCR has proven effective for rapid detection of these resistance genes, allowing infection control specialists to act swiftly in identifying and managing high-risk patients.
4. Presence of MBL genes among Gram-negative pathogens, especially in a vulnerable patient group like ICU COVID-19 patients, and underscores the importance of targeted infection control and antimicrobial stewardship to combat these resistant infections. Agile transformation principles in infection control could support infection control in managing nosocomial infections as well as significantly benefits healthcare quality and safety, ultimately improving treatment outcomes in medical facilities.

BIBLIOGRAPHY

1. Piccioni A, Franza L, Rosa F, et al. The role of SARS-COV-2 infection in promoting abnormal immune response and sepsis: a comparison between SARS-COV-2 related sepsis and sepsis from other causes. *Infect Med.* 2023; 2(3): 202–211. <https://doi.org/10.1016/j.imj.2023.04.006>.
2. Omar SZ, Mustafa SK. Evaluation of bacterial coinfections and susceptible antibiotic profiles in hospitalized COVID-19 patients in Koya district, Iraq. *J Infect Dev Ctries.* 2023; 17(11): 1537–43. <https://doi.org/10.3855/jidc.18065>
3. Maraia Z, Mazzoni T, Turtora MP, et al. Epidemiological Impact on Use of Antibiotics in Patients Hospitalized for COVID-19: A Retrospective Cohort Study in Italy. *Antibiotics.* 2023; 12(5): 912. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050912>.
4. Calvo M, Stefani S, Migliorisi G. Bacterial Infections in Intensive Care Units: Epidemiological and Microbiological Aspects. *Antibiotics.* 2024; 13(3): 238. <https://doi.org/10.3390/antibiotics13030238>.
5. Peker N, Couto N, Sinha B, Rossen JW. Diagnosis of bloodstream infections from positive blood cultures and directly from blood samples: recent developments in molecular approaches. *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(9): 944–55. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.05.007>.
6. Caliskan-Aydogan O, Alocilja EC. A Review of Carbapenem Resistance in Enterobacterales and Its Detection Techniques. *Microorganisms.* 2023; 11(6): 1491. <https://doi.org/10.3390/microorganisms11061491>.
7. Peters L, Olson L, Khu DT, et al. Multiple antibiotic resistance as a risk factor for mortality and prolonged hospital stay: A cohort study among neonatal intensive care patients with hospital-acquired infections caused by gram-negative bacteria in Vietnam. *PLOS ONE.* 2019; 14(5): e0215666. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0215666>.
8. Alcántar-Curiel MD, Huerta-Cedeño M, Jarillo-Quijada MD, et al. Gram-negative ESKAPE bacteria bloodstream infections in patients during the COVID-19 pandemic. *PeerJ.* 2023; 11: e15007. <https://doi.org/10.7717/peerj.15007>.
9. Martínez ML, Plata-Menchaca EP, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. An approach to antibiotic treatment in patients with sepsis. *J Thorac Dis.* 2020; 12(3): 1007–21. <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.01.47>.
10. Khalifa HO, Okanda T, Abd El-Hafeez AA, et al. Comparative Evaluation of Five Assays for Detection of Carbapenemases with a Proposed Scheme for Their Precise Application. *J Mol Diagn.* 2020; 22(9): 1129–38. <https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2020.05.012>.
11. Kaye KS, Pogue JM. Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy.* 2015; 35(10): 949–62. <https://doi.org/10.1002/phar.1636>.
12. Wenzler E, Maximos M, Asempa TE, Biehle L, Schuetz AN, Hirsch EB. Antimicrobial Susceptibility Testing: An Updated Primer for Clinicians in the Era of Antimicrobial Resistance: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2023; 43(4): 264–278. <https://doi.org/10.1002/phar.2781>.
13. Dotsenko N, Chumachenko I, Bondarenko A, Chumachenko D. Applied problems of information systems operation. *Advanced information systems.* 2023; 7(4): 92–99. Available from: <http://ais.khpi.edu.ua/issue/view/17327/10039>.
14. Dotsenko N, Chumachenko D, Husieva Y, Kosenko N, Chumachenko I. Sustainable Management of Healthcare Settings' Personnel Based on Intelligent Project-Oriented Approach for Post-War Development. *Energies.* 2022; 15(22): 8381. <https://doi.org/10.3390/en15228381>.
15. Artemov O, Lytvynenko M, Chumachenko I, Bondarenko A, Dotsenko N, Ostapchuk K, Koshelnyk O, Gargin V. The influence of the Demodex mite on the morphological picture of eyelid papilloma. *Georgian medical news.* 2024; (352–353): 50–54. Available from: https://www.geomednews.com/Articles/2024/7_8_2024/50-54.pdf.

Надійшла до редакції 04.07.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування vitgarg@ukr.net

УДК 617.711+617.713]-002-003.8-02:616.831.71-006-089.87
DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-7>

В. М. Конах <https://orcid.org/0000-0002-8760-0572>
Т. М. Комарова <https://orcid.org/0000-0002-7263-4067>

ОСОБЛИВОСТІ ДЕСТРУКТИВНИХ ТА ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕДНЬОЇ ПОВЕРХНІ ОКА У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ ПУХЛИН МОСТО-МОЗОЧКОВОГО КУТА

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

УДК 617.711+617.713]-002-003.8-02:616.831.71-006-089.87

В. М. Конах, Т. М. Комарова
ОСОБЛИВОСТІ ДЕСТРУКТИВНИХ ТА ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ПЕРЕДНЬОЇ ПОВЕРХНІ ОКА У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ВИДАЛЕННЯ ПУХЛИН МОСТО-МОЗОЧКОВОГО КУТА

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

Мета дослідження – вивчити зміни у зволоженні ока та слюзопродукції у пацієнтів з лагофталмом після видалення пухлини мосто-мозочкового кута (ММК), виявити кореляцію між рівнями прозапальних цитокінів та протеолітичного ферменту у слюзній рідині та ступенем деструкції епітелію рогівки. Дослідження включало 178 пацієнтів, 67 з яких мали односторонній лагофталм після видалення пухлини ММК. Визначали концентрації ІЛ-6, ФНП-α, експресію гена MMP-9 у слюзній рідині.

Висновки. У пацієнтів з лагофталмом після видалення пухлини ММК знижується слюзопродукція та стабільність слюзної плівки, підвищуються рівні прозапальних цитокінів і протеолітичного ферменту. Встановлено кореляцію між рівнями ММП-9 та ступенем пошкодження епітелію рогівки.

Ключові слова: пухлини мосто-мозочкового кута, запалення, цитокіни, лицевий нерв, синдром сухого ока.

UDC 617.711+617.713]-002-003.8-02:616.831.71-006-089.87

V. M. Konakh, T. M. Komarova
FEATURES OF DESTRUCTIVE AND INFLAMMATORY PROCESSES OF THE ANTERIOR SURFACE OF THE EYE IN PATIENTS AFTER REMOVAL OF CEREBELLOPONTINE ANGLE TUMORS

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The aim is to study changes in eye hydration and tear production in patients with lagophthalmos after removal of cerebellopontine angle (CPA) tumors and to identify correlations between levels of pro-inflammatory cytokines and proteolytic enzyme in tear fluid and the degree of corneal epithelial destruction.

Materials and methods. The study included 178 patients, 67 of whom had unilateral lagophthalmos after removal of CPA tumors. Concentrations of IL-6, TNF-α, and MMP-9 gene expression in tear fluid were measured.

Results. A significant decrease in tear production and tear film stability, along with elevated levels of pro-inflammatory cytokines and proteolytic enzyme, was found. A correlation between MMP-9 levels and the degree of corneal epithelial damage was established.

Conclusions. In patients with lagophthalmos after removal of CPA tumors, there is a decrease in tear production and tear film stability, with elevated levels of pro-inflammatory cytokines and proteolytic enzyme.

Key words: cerebellopontine angle tumors, inflammation, cytokines, facial nerve, dry eye syndrome.

Актуальність. Пухлини головного мозку становлять серйозну проблему в контексті глобального тягаря хвороб [1; 2]. Вони разом з пухлинами центральної нервової системи становлять значну загрозу для громадського здоров'я у світі через високу смертність, значні економічні витрати для суспільства та окремих осіб, низький рівень виживання та вагомий вплив на якість життя пацієнтів [1; 2]. Ця тенденція підкреслює нагальність проблеми та вказує на необхідність проведення інтенсивних досліджень і розробки нових методів лікування.

У 2020 році, за даними Центрального реєстру пухлин головного мозку США (CBTRUS), глобальний рівень захворюваності на первинні злоякісні пухлини головного мозку та центральної нервової системи становив

3,5 випадку на 100 000 населення [3; 4]. Серед чоловіків цей показник становив 3,9 випадку на 100 000, а серед жінок – 3,0 випадку на 100 000 [3; 4]. Таким чином, у 2020 році приблизно 168 346 чоловіків та 139 756 жінок у світі було діагностовано з первинними злоякісними пухлинами головного мозку, що у сумі становить 308 102 особи [3; 4]. Рівень захворюваності був вищим у країнах з високим рівнем доходу (7,4 на 100 000) порівняно з країнами із середнім (2,2 на 100 000) та низьким рівнями доходу (1,8 на 100 000) [3; 4].

У 2024 році очікується, що буде діагностовано приблизно 94 тисячі нових випадків первинних пухлин мозку [5; 6]. З цих нових випадків приблизно 68 тисяч будуть доброякісними. Доброякісні менингіоми є найбільш поширеним типом первинних незлоякісних пухлин мозку, становлячи 39,7% усіх пухлин мозку та 55,4% усіх незлоякісних пухлин [5; 6]. З іншого боку, очікується, що у 2024 році буде виявлено приблизно 25 400 нових випадків злоякісних пухлин мозку [5; 6]. Гліобластома є найпоширенішою первинною злоякіс-

© В. М. Конах, Т. М. Комарова, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



ною пухлиною мозку, становлячи 14,2% усіх пухлин мозку та 50,1% усіх злоякісних пухлин [5; 6].

Середній вік для діагностики первинної пухлини мозку становить 61 рік [5, 6]. Загальний п'ятирічний відносний рівень виживання пацієнтів з первинними пухлинами мозку становить 76%, хоча цей показник варіюється залежно від віку під час діагностики та типу пухлини, загалом знижуючись з віком [5, 6]. Для тих, хто має доброякісні пухлини мозку, середній п'ятирічний відносний рівень виживання становить 91,8%, а для менінгіом зокрема цей показник після діагностики становить у середньому 88,2% [5, 6]. Навпаки, для злоякісних пухлин мозку п'ятирічний відносний рівень виживання становить 35,7% [5, 6]. Гліобластома – найпоширеніша злоякісна пухлина мозку – має п'ятирічний відносний рівень виживання лише 6,9%, з медіанним часом виживання лише 8 місяців [5, 6].

У 2024 році, за оцінками, 18 760 людей помруть через злоякісні пухлини мозку [6]. Очікується, що рак мозку буде 10-ю провідною причиною смертей від раку у 2024 році для чоловіків та жінок у всіх вікових групах [6].

В Україні, на жаль, спостерігається зростання захворюваності на первинні новоутворення головного мозку. За даними Національного канцер-реєстру України, протягом останніх років спостерігається тривожна тенденція до зростання захворюваності на первинні новоутворення головного мозку. У 2009 році цей показник сягав 4,35 випадку на 100 тисяч населення, у 2010 році він зріс до 4,71 випадку, а у 2012 році досяг 6,6 випадку [7]. Незважаючи на деяке зниження у 2021 році, показник захворюваності на злоякісні пухлини головного мозку залишається високим, становлячи 4,8 випадка на 100 тисяч населення [7].

Особливу увагу серед пухлин головного мозку привертають пухлини мосто-мозочкового кута (ММК), що становлять 12–13% від загальної кількості [8]. Серед них найпоширенішими є невриноми VIII нерва (вестибулярні шванноми) – це інкапсульовані пухлини, також відомі як неврили або доброякісні шванноми [9].

Невринома VIII нерва є однією з найпоширеніших інтранкраніальних пухлин і, за даними різних авторів, становить приблизно 6–10% від загальної кількості пухлин [9]. У Сполучених Штатах Америки частота виникнення невриноми VIII нерва становить приблизно 12 випадків на мільйон, а у сучасній європейській когорті – приблизно 20 випадків на мільйон [10]. Однак частота виникнення невриноми VIII нерва зростає [11].

Гліоми, менінгіоми та холестеатоми трапляються у ММК значно рідше. Ці пухлини найчастіше вражають людей працездатного віку (від 20 до 60 років), причому у жінок вони спостерігаються вдвічі частіше, ніж у чоловіків.

Клінічна картина ММК характеризується симптомами ураження черепних нервів [12; 13; 14]. Слуховий нерв уражається у 95% випадків, що призводить до зниження слуху, аж до його повної втрати [14]. Ураження вестибулярного нерву спостерігається у 60% пацієнтів, викликаючи запаморочення, втрату рівноваги та шум у вухах [14]. Інші черепні нерви також можуть бути задіяні, що призводить до проблем з мімікою, ковтанням, мовленням та рухами очей [14].

Неврологічні розлади включають слабкість у кінцівках, порушення координації рухів, оніміння та поколювання [14]. Розлади вегетативної нервової системи характеризуються коливанням артеріального тиску, тахікардією та проблемами з диханням [14].

Мозочкові порушення мають низку симптомів: атаксію, дисметрію, незграбність рухів та нездатність точно виконувати завдання, ністагм [14].

Нейроофтальмологічні симптоми, що виникають у разі пухлин ММК, мають прямий зв'язок з їх розмірами [13; 14]. Чим більша пухлина, тим імовірніше, що вона буде викликати значні й різноманітні порушення.

Мета – визначити зміни у зволоженні ока та слъозпродукції у пацієнтів з одностороннім лагофталмом після видалення пухлини ММК, а також виявити кореляцію між рівнями прозапальних цитокінів і протеолітичних ензимів у слъозовій рідині та ступенем деструкції епітелію ока.

Матеріали і методи. Дослідження проводилися на клінічній базі кафедри офтальмології та нейрохірургії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (клініка субтенторіальних пухлин ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», імунологічні та біохімічні дослідження проведено у відділі нейробіохімії ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України»), були ретроспективними.

Усі дослідження були проведені відповідно до біоетичних вимог Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 рік, з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 року), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 рік), відповідного положення Всесвітньої організації охорони здоров'я, Міжнародної ради медичних наукових товариств, міжнародного кодексу медичної етики (1983 рік) та законам України та наказу Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 року. Проведення цього дослідження було узгоджене та затверджене на Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця від 23.12.2019 року (протокол № 128).

До дослідження були включені 178 пацієнтів, які надалі перенесли операцію з видалення пухлини ММК. Для визначення особливостей цитокінового профілю слъозної рідини хворих з новоутвореннями ММК було виділено 67 (37,6%) пацієнтів з одностороннім лагофталмом на боці пошкодження лицевого нерва після видалення пухлини ММК, яким проведено визначення концентрації інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин- α та дослідження експресії гена MMP-9.

Контрольну групу становили 30 осіб, які мали порівняно середній вік і схожий перелік супутньої очної патології. Групи були порівняними та рандомізованими за віком, статтю.

Методи дослідження включали:

1) вимірювання слъозпродукції: визначали базову та загальну слъозпродукцію за допомогою стандартних тестів;

2) тест Норна: використовувався для оцінки стабільності слюзової плівки;

3) визначення рівнів прозапальних цитокінів і протеолітичного ферменту: ІЛ-6, ФНП- α – імуноферментним методом та активності протеолітичного ферменту – ММП-9 методом експресії гена ММП-9;

4) флюоресцеїнове фарбування рогівки та кон'юнктиви за шкальною схемою Baylor та Van Bijsterveld застосовували для оцінки ступеня пошкодження поверхні ока.

Для аналізу результатів дослідження застосовували описову статистику. Кількісні дані з електронної бази представили у вигляді середніх значень зі стандартним відхиленням. Для перевірки значущості результатів використовували t-критерій Стюдента при нормальному розподілі даних і непараметричні критерії при ненормальному розподілі. Зокрема, для порівняння середніх значень у незалежних групах застосовували критерій Манна-Уїтні, а для пов'язаних вибірок – однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA або Т-критерій Вілкоксона залежно від розподілу даних. Значущість результатів оцінювали за рівня похибки не більше 5% ($p < 0,05$), використовуючи статистичні програми MedStat V5.2 та EZR (R-Statistics).

Результати та їх обговорення. Через близьке розташування VIII нерва до лицевого (VII) нерва в мозочково-мостовому куті, VII нерв особливо вразливий до впливу хірургічної резекції [15]. Це може призвести до поганого закриття ока, лагофталму та відповідного впливу на рогівку після видалення вестибулярної шванноми [15]. Додатково компресія від пухлини або резекція може пошкодити трійчастий (V) нерв, що викликає зниження чутливості рогівки [15]. Комбінація оголеної та нечутливої рогівки підвищує ризик серйозних офтальмологічних ускладнень.

Нами було виявлено, що у випадках порушення функції n. facialis у разі видалення великих пухлин ММК у 37,6% прооперованих хворих виникають

додаткові офтальмологічні ускладнення – лагофталм і пов'язаний з ним нейротрофічний кератит, що сполучається з виразними ознаками вторинного синдрому сухого ока за даними показників зволоження (тестів Ширмера, Джонса, Норна) (рис. 1).

Також нами було відзначено суттєве зниження слюзопродукції у пацієнтів з лагофталмом у ранньому післяопераційному періоді. Зниження базової та загальної слюзопродукції в 2 рази порівняно зі станом до хірургічного втручання ($p < 0,05$). Післяопераційні показники виявилися в 3 рази нижчими за контрольну групу ($p < 0,01$) (рис. 1).

Порушення слюзопродукції супроводжувалося зниженням стабільності слюзової плівки. Показники тесту Норна зменшилися в 3,8 рази порівняно зі здоровими особами ($p < 0,01$).

Дослідниками з провідних наукових установ Сполучених Штатів Америки було докладено значних зусиль для визначення хірургічних методів, що знижують ризик пошкодження лицевого нерва (VII), включаючи інтраопераційний моніторинг та залишення частини пухлини навколо нерва [16]. Пошкодження VII нерва порушує іннервацію кругового м'яза ока, що може спричинити лагофталм, паралітичний ектропіон, порушення моргання та феномена Белла, а також ретракцію верхньої повіки [17]. Це призводить до оголення кон'юнктиви та рогівки, викликаючи експозиційну кератопатію [16]. Пошкодження VII нерва також зменшує слюзотечу, що робить рогівку вразливою до різних захворювань, включаючи виразки та перфорації [16].

Пошкодження епітелію рогівки ока призводить до активації імунної системи, що викликає накопичення прозапальних цитокінів та протеолітичних ензимів. Ці речовини відіграють ключову роль у запальній реакції та відображають ступінь деструктивних процесів у тканинах рогівки.

ІЛ-6 є важливою сигнальною молекулою пошкодження передньої поверхні рогівки [18]. Вона асоцію-

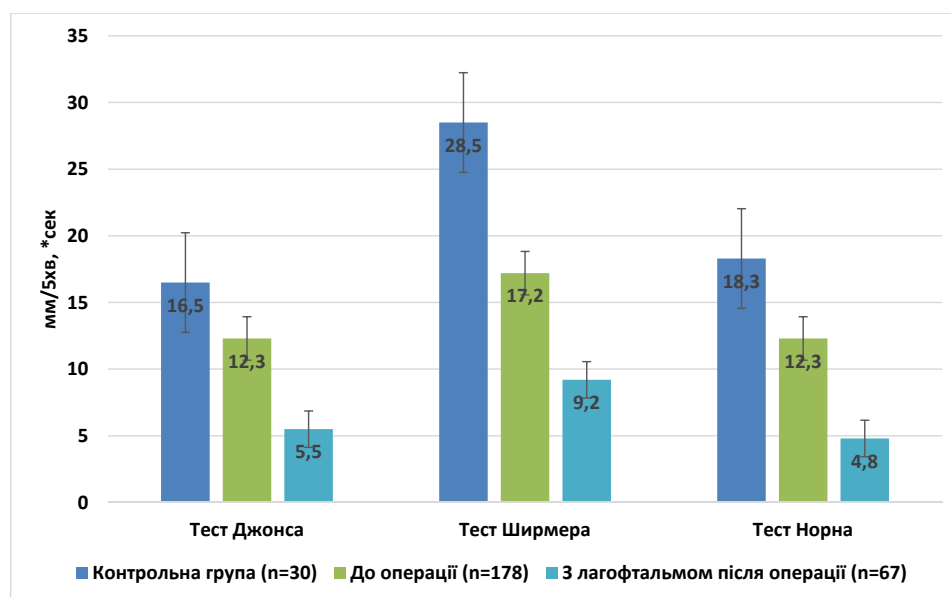


Рис. 1. Порівняння за показниками зволоження ока до та після операції видалення новоутворення мосто-мозочкового кута

ється з такими показниками, як тест Ширмера I [19]. Крім того, ІЛ-6 відіграє ключову роль у патологічних механізмах, регулюючи метаболізм ліпідів та диференціацію клітин Th17, які можуть викликати важкий синдром сухого ока [20].

Пошкоджені епітеліальні клітини рогівки викликають запальну реакцію через активацію мітоген-активованих протеїніназ та шляхів сигналізації ядерного фактора, а також через вироблення цитокінів, таких як ІЛ-1 α , ІЛ-1 β , фактор некрозу пухлин- α та ММР-9 [21]. Активність клітин Th1 і Th17 може сприяти вивільненню додаткових запальних медіаторів, включаючи інтерферон γ , TNF- α , ІЛ-2 та ІЛ-17, що веде до дисфункції і загибелі келихоподібних клітин, порушення функцій рогівкового бар'єру, зниження сльозопродукції та подальшого пошкодження епітеліальних клітин, що погіршує запальний процес [22]. ІЛ-17 також може стимулювати лімфангіогенез рогівки і збільшувати експресію ММР-9 [22]. Крім того, підвищення рівня ІЛ-6 корелює з тяжкістю симптомів подразнення рогівки [22].

У ході проведеного дослідження нами було визначено, що відбувається суттєве збільшення рівня показників інтерлейкіну-6 ($p<0,05$) та фактора некрозу пухлин α ($p<0,05$), що відображає ступінь запального процесу в тканинах передньої поверхні ока паралельно з розвитком деструкції епітеліального шару (за даними флюоресцеїнового фарбування рогівки). Підвищення рівнів прозапальних компонентів слізної рідини було достовірним ($p<0,01$) та суттєвим (рис. 2).

Руйнування епітеліального шару передньої поверхні ока супроводжувалося значними біохімічними змінами. Зокрема, рівень матричної металопротеїнази-9 збільшився у 10 разів (рис. 3).

Нами була виявлена пряма статистично значима залежність між кількісною оцінкою флюоресцеїнового

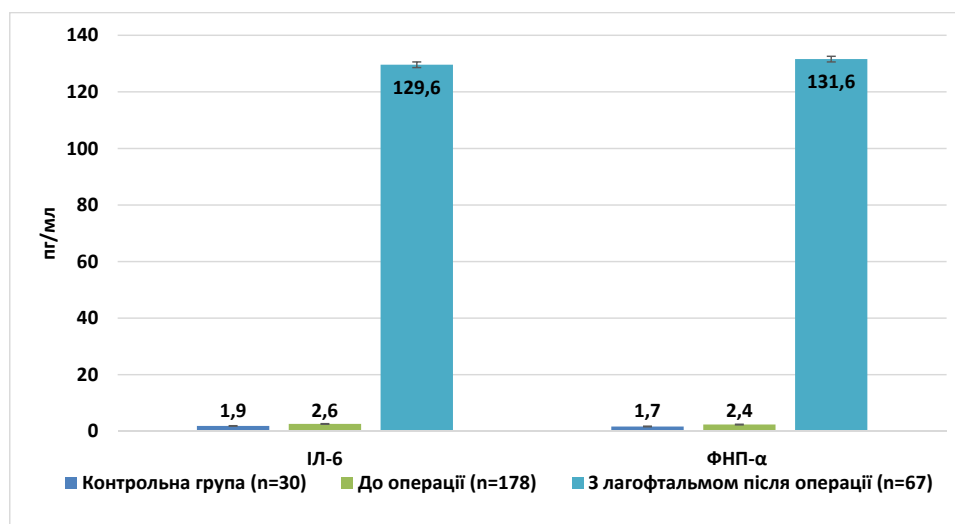


Рис. 2. Порівняння показників вмісту прозапальних цитокінів у слізній рідині хворих до операції та в ранньому післяопераційному періоді

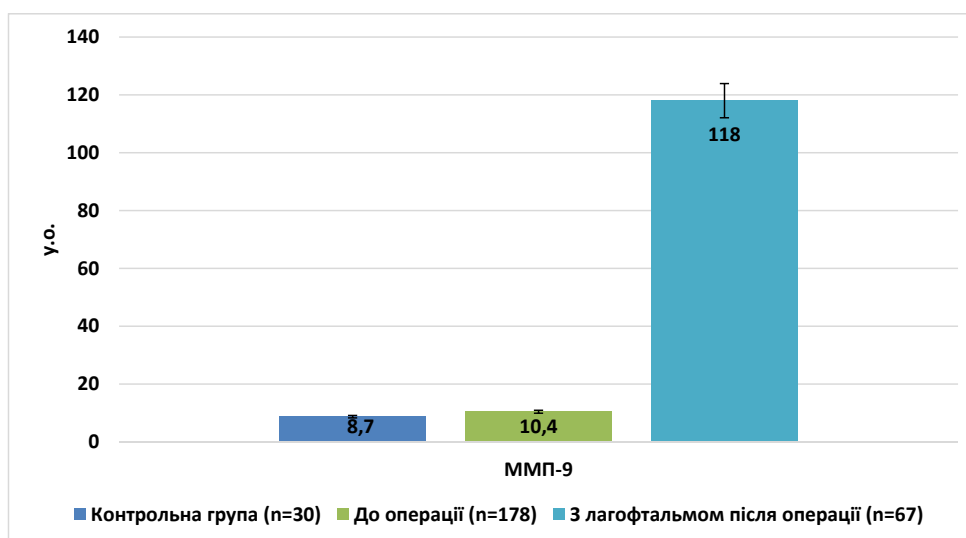


Рис. 3. Порівняння показників вмісту матричної металопротеїнази-9 у слізній рідині хворих до операції та в ранньому післяопераційному періоді

фарбування рогівки та активністю ММП-9 ($r=0,758$; $p<0,05$). Динаміка бальної оцінки фарбування рогівки була взаємопов'язана зі зміною рівнів активності ММП-9 на 57,5% (за коефіцієнтом детермінації R^2) (рис. 4).

Дослідження показали, що у пацієнтів, які перенесли операцію з видалення пухлини ММК та мають післяопераційний лагофтальм, спостерігаються значні зміни у слюзовій рідині. Ці зміни свідчать про активні деструктивні та запальні процеси в передньому відділі ока.

Ключовими маркерами цього процесу у слюзовій рідині є: ММП-9 (рівень цього ферменту, який розщеплює компоненти позаклітинного матриксу рогівки, значно збільшується у слюзовій рідині, $p<0,01$), прозапальні цитокіни ФНП- α та ІЛ-6 (також істотно зростають, $p<0,01$).

Ці дані свідчать, що у пацієнтів з лагофтальмом після видалення пухлини ММК спостерігається виражений локальний деструктивний процес у передньому відділі ока. Підвищення рівня ММП-9, ФНП- α та ІЛ-6 у слюзовій рідині може служити діагностичним критерієм для виявлення пошкодження рогівки у разі синдрому сухого ока, спричиненого пошкодженням лицевого нерва під час операції.

Висновки. У хворих з одностороннім лагофтальмом після видалення пухлини ММК спостерігається суттєве зниження базової та загальної слюзопродукції, яке супроводжується зниженням стабільності слюзової плівки.

Пошкодження лицевого нерва призводить до розвитку вторинного ССО, що підтверджується підвищенням рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФНП- α) та протеолітичного ферменту (ММП-9) у слюзовій рідині.

Виявлена пряма кореляційна залежність між кількісною оцінкою флюоресцеїнового фарбування рогівки

та активністю ММП-9, що свідчить про значний вплив деструктивних процесів на епітеліальну поверхню ока.

Визначена можливість застосування показників рівня цитокінів – інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин α та протеолітичного ферменту металопротеїнази-9 у слюзовій рідині як маркерів ступеня запалення в передньому відділі ока у разі нейротрофічного кератиту в постопераційному періоді у хворих на пухлини ММК.

Одержані дані можуть бути використані для розробки нових діагностичних та терапевтичних підходів до лікування ССО у хворих з лагофтальмом після видалення пухлин ММК.

Перспективи подальшого розвитку. У пацієнтів, які перенесли видалення пухлини ММК, необхідно регулярно проводити моніторинг стану ока та слюзопродукції для своєчасного виявлення і лікування ССО.

Розробка індивідуальних програм реабілітації, спрямованих на покращення стану зволоження ока та зменшення запальних реакцій, є важливим аспектом післяопераційного лікування.

Використання сучасних методів діагностики та лікування, які враховують підвищені рівні прозапальних цитокінів та протеолітичних ензимів, може покращити результати лікування пацієнтів з лагофтальмом.

Дослідження підтверджують, що пошкодження лицевого нерва під час операції з видалення пухлини ММК має серйозні наслідки для функціонального стану ока, що потребують ретельного медичного спостереження та своєчасного лікування для запобігання розвитку ускладнень. Додаткові дослідження у цьому напрямі можуть сприяти розробці ефективних методик лікування та покращенню якості життя пацієнтів з лагофтальмом. А також можуть виявитися корисними для інших пацієнтів з порушеннями слюзотворення та проблемами, пов'язаними з уражен-

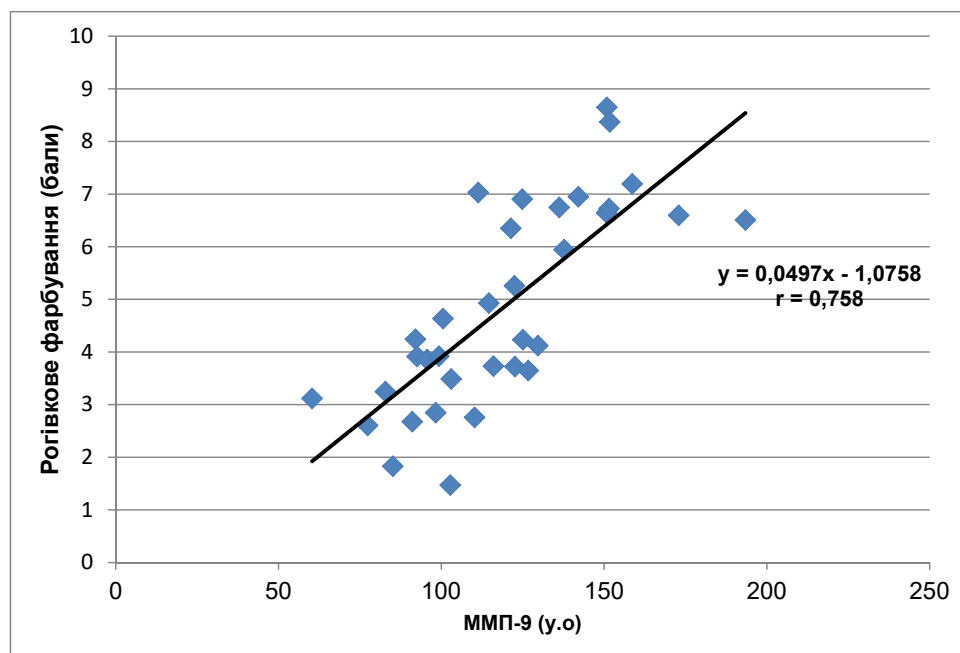


Рис. 4. Графік кореляційної залежності бальної оцінки флюоресцеїнового фарбування рогівки від рівнів активності матричної металопротеїнази-9

ням лицевого нерва. До цих проблем належать також професійні захворювання, які часто спостерігаються у людей, які працюють багато годин на комп'ютері або в умовах низької вологості повітря, таких як сухе

око та синдром хронічної сухості. Додаткові дослідження у цих галузях можуть допомогти розробити ефективніші методики профілактики та лікування таких станів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71(3): 209–249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022; 72(1): 7–33. doi: 10.3322/caac.21708.
3. CBTRUS Fact Sheet. Available from: <https://cbtrus.org/cbtrus-fact-sheet/> (Last accessed: 11 June 2024).
4. Ostrom QT, Price M, Neff C, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2016–2020. *Neuro Oncol.* 2023; 25(12 Suppl 2): iv1–iv99. doi: 10.1093/neuonc/noad149.
5. National Brain Tumor Society. Brain Tumor Facts. Available from: <https://braintumor.org/brain-tumors/about-brain-tumors/brain-tumor-facts/> (Last accessed: 11 June 2024).
6. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023; 73(1): 17–48. doi: 10.3322/caac.21763
7. Available from: <http://www.ncru.inf.ua/publications/>.
8. Greene J, Al-Dhahir MA. Acoustic Neuroma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; August 17, 2023.
9. Foley RW, Shirazi S, Maweni RM, et al. Signs and Symptoms of Acoustic Neuroma at Initial Presentation: An Exploratory Analysis. *Cureus.* 2017; 9(11): e1846. Published 2017 Nov 15. doi: 10.7759/cureus.1846
10. Stangerup SE, Tos M, Thomsen J, Cayé-Thomasen P. True incidence of vestibular schwannoma? *Neurosurgery.* 2010; 67(5): 1335–1340. doi: 10.1227/NEU.0b013e3181f22660.
11. Reznitsky M, Petersen MMBS, West N, Stangerup SE, Cayé-Thomasen P. The natural history of vestibular schwannoma growth-prospective 40-year data from an unselected national cohort. *Neuro Oncol.* 2021; 23(5): 827–836. doi: 10.1093/neuonc/noaa230.
12. Tsymbaliuk VI, Konakh VM, Kiriiiev VV, Vasiuta VA. Osoblyvosti tsytokinovoho profilu sliznoi ridyny u khvorykh z urazhennyam lytsevooho nerva pislia vydalennia novoutvoren mosto-mozochkovoho kuta [Features of the cytokine profile of tear fluid in patients with facial nerve damage after removal of cerebellopontine angle tumors]. *Oftalmolohiia. Skhidna Yevropa.* 2013; 2: 35–41.
13. Konakh VM. Osoblyvosti oftalmolohichnoi diahnostyky ta likuvannia urazhennia orhanu zoru u khvorykh z pukhlynamy mosto-mozochkovoho kuta. Dysertatsiia kand. med. nauk: 14.01.18. Nats. med. akad. pisliadyplom. osvity im. P.L. Shupyka [Features of Ophthalmological Diagnosis and Treatment of Eye Lesions in Patients with Cerebellopontine Angle Tumors. PhD Dissertation in Medical Sciences: 14.01.18. P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education]. Kyiv. 2015; 180.
14. Lak AM, Khan YS. Cerebellopontine Angle Cancer. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 26, 2023.
15. Chiu SJ, Hickman SJ, Pepper IM, Tan JHY, Yianni J, Jefferis JM. Neuro-Ophthalmic Complications of Vestibular Schwannoma Resection: Current Perspectives. *Eye Brain.* 2021; 13: 241–253. doi: 10.2147/EB.S272326.
16. Gange WS, Kirchner ID, Thompson JA, et al. Ophthalmic Complications Following Acoustic Neuroma Resection. *Oper Neurosurg (Hagerstown).* 2018; 14(1): 58–65. doi: 10.1093/ons/oxp071.
17. Welder J, Allen R, Shriver E. Facial nerve palsy: ocular complications and management. 2024. Available from: <http://EyeRounds.org/cases/215-facial-nerve.htm>.
18. Roy NS, Wei Y, Ying GS, Maguire MG, Asbell PA. Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study Group. Association of Tear Cytokine Concentrations with Symptoms and Signs of Dry Eye Disease: Baseline Data from the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) Study. *Curr Eye Res.* 2023; 48(4): 339–347. doi: 10.1080/02713683.2022.2162088.
19. Li M, Zhang L. IL-6 and TNF- α expression in the ocular surface of aqueous tear deficiency dry eye-type rat. *Int J Ophthalmol.* 2010; 10(7):1281–3. doi: 10.3969/j.issn.1672-5123.2010.07.013.
20. Foulsham W, Mittal SK, Taketani Y, et al. Aged mice exhibit severe exacerbations of dry eye disease with an amplified memory Th17 cell response. *Am J Pathol.* 2020; 190(7): 1474–82. doi: 10.1016/j.ajpath.2020.03.016.
21. Fortingo N, Melnyk S, Sutton SH, Watsky MA, Bollag WB. Innate Immune System Activation, Inflammation and Corneal Wound Healing. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(23): 14933. doi: 10.3390/ijms232314933.
22. Yagi Y, Andoh A, Inatomi O, Tsujikawa T, Fujiyama Y. Inflammatory responses induced by interleukin-17 family members in human colonic subepithelial myofibroblasts. *J Gastroenterol.* 2007; 42(9): 746–753. doi: 10.1007/s00535-007-2091-3.

Надійшла до редакції 26.06.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування dosvita@ukr.net

UDC 617.761-009.24:616.832.94.005.1

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-8>

D. I. Hnatovska <https://orcid.org/0009-0008-7346-446X>
Yu. O. Solodovnikova <https://orcid.org/0000-0002-2544-9766>
A. S. Son <https://orcid.org/0000-0002-3239-7992>

FEATURES OF OCULOMOTOR DISORDERS IN THE RUPTURE OF CEREBRAL ARTERIAL ANEURYSMS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 617.761-009.24:616.832.94.005.1

D. I. Hnatovska, Yu. O. Solodovnikova, A. S. Son

FEATURES OF OCULOMOTOR DISORDERS IN THE RUPTURE OF CEREBRAL ARTERIAL ANEURYSMS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. It is known that subarachnoid hemorrhages (SAH) resulting from the rupture of arterial aneurysms (AAs) can cause vision disorders, which is a significant factor in disability among the working population.

The aim of the study is to investigate the features of oculomotor disorders in patients with SAH due to AA rupture.

Materials and methods. The study involved 472 medical reports of patients in the acute period of AAs rupture. The mean age was 52 years, with 54.4% of patients being female and 45.6% male. Clinical-neurological and radiological methods, as well as statistical analysis were used in the study.

Results. The presence of oculomotor disorders in aneurysmal subarachnoid hemorrhage is associated with a better treatment outcome, but it decreases the probability of discharge without neurological deficit ($p < 0.001$). The rupture localization significantly affects its occurrence: internal carotid artery (ICA) ruptures (33.3%) notably increase risk ($OR = 3.2$) compared to the anterior communicating artery (ACA) ruptures (29.5%) ($p = 0.003$). Localization of AA rupture also influences the outcomes. In Group 1 the basilar artery (BA) ruptures (4.3%) correlate with mild neurological deficits, while in Group 2, ICA (33.3%) ruptures favor outcomes without deficits, unlike other regions, on example MCA (21.8%) and ACA (29.5%) ($p < 0.001$).

Conclusions. The presence of oculomotor disorders in aneurysmal SAH correlates with better treatment outcomes, but decreases the probability of discharge without neurological deficit. Rupture localization significantly impacts oculomotor disorder likelihood, with ICA aneurysms showing increased risk compared to ACA aneurysms. In terms of recovery, localization of the rupture is also significant: in Group 1 BA ruptures correlate with mild neurological deficits, while in Group 2, ICA ruptures favor outcomes without deficits, unlike other regions, for example middle cerebral artery (MCA) and ACA.

Key words: oculomotor disorders; subarachnoid haemorrhage; arterial aneurysms.

УДК 617.761-009.24:616.832.94.005.1

Д. І. Гнатівська, Ю. О. Солодовнікова, А. С. Сон

ОСОБЛИВОСТІ ОКОРУХОВИХ РОЗЛАДІВ ПРИ РОЗРИВІ ЦЕРЕБРАЛЬНИХ АРТЕРІАЛЬНИХ АНЕВРИЗМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Стаття присвячена дослідженню особливостей окорухових розладів (ОР) у пацієнтів з розривом артеріальних аневризм (АА) різних локалізацій. Проведено ретроспективне когортне дослідження 472 історій хвороби пацієнтів в гострому періоді розриву АА. Було вивчено вплив локалізації розриву АА на вірогідність виникнення ОР і результат лікування, а також зв'язок ОР з результатами лікування. Виявлено, що наявність ОР збільшує вірогідність задовільного результату лікування, але знижує вірогідність виписки без неврологічного дефіциту ($p < 0.001$). При розриві АА внутрішньої сонної артерії (ВСА) шанси на виникнення ОР вищі у 3.2 рази порівняно з розривами АА передньої мозкової артерії ($p = 0.003$). Відсутність ОР при розривах АА базиллярної артерії підвищує ймовірність виписки з легким неврологічним дефіцитом, а наявність при розривах АА ВСА підвищує ймовірність виписки без дефіциту, тоді як розриви АА середньої та передньої мозкових артерій збільшують ризик значного дефіциту ($p < 0.001$).

Ключові слова: окорухові розлади, субарахноїдальний крововилив, артеріальні аневризми.

Introduction. It is known that subarachnoid hemorrhage (SAH) resulting from the rupture of arterial aneurysms (AAs) can cause oculomotor disorders (OMDs), which are a significant factor in the disability of the working-age population.

Previous studies confirm that paresis or paralysis of the oculomotor nerves can be a useful clinical indicator for diagnosing the enlargement of intracranial aneurysms [1, 2]. The rupture of AAs may cause isolated abducens nerve

paresis, which is considered a sign of a posterior inferior cerebellar artery aneurysm [3], and isolated oculomotor nerve paralysis [4, 5], which typically occurs with AAs of other localizations, such as the posterior communicating artery (PCA) segment [6] of the internal carotid artery (ICA) [7], due to their anatomical proximity [8], the basilar artery (BA), the posterior cerebral artery, and the superior cerebellar artery [9]. However, there were cases of its occurrence in anterior communicating artery (ACA) aneurysm ruptures [8].

The severity of paresis usually depends on the direction and localization of the aneurysm, as well as the rate of expansion of its sac, and to a lesser extent, on the volume of

© D. I. Hnatovska, Yu. O. Solodovnikova, A. S. Son, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



blood in the subarachnoid space. It is known that the PCA segment of the ICA is the most common site of aneurysms associated with the development of ipsilateral oculomotor nerve paresis. The prevalence of such cases accounts for 34–56% of all aneurysm ruptures in this area [10].

The results of a 2024 study described that the presence of oculomotor nerve paralysis in SAH patients was associated with better treatment outcomes [2].

It is also known that the rupture of AAs can cause bilateral abducens nerve paresis. A similar case was described in Tokyo after the rupture of an ACA aneurysm, where computed tomographic angiography diagnosed a 15-mm ACA aneurysm in a patient with SAH. The aneurysm was successfully clipped, after which the bilateral abducens nerve paresis gradually regressed [11].

The aim of the study is to investigate the features of oculomotor disorders in patients with SAH caused by AA rupture.

Materials and methods. The present study is a retrospective cohort analysis. It included 472 medical records of patients in the acute phase of SAH due to AA rupture who received inpatient treatment from 2000 to 2023 at the Municipal Clinical Hospital No. 11 of the Odesa City Council. Among them 54.4% were female, and 45.6% were male.

Based on the presence of oculomotor disorders, patients with aneurysmal SAH were divided into two groups. Group 1 included patients without oculomotor disorders – 394 (84%) patients, of which 206 (52.3%) patients were female and 188 (47.7%) were male. Group 2 included patients with oculomotor disorders – 78 (16%) patients, of which 50 (64.1%) patients were female and 28 (35.9%) were male. Inclusion criteria were: SAH within a period of up to 21 days, SAH resulting from the AA rupture, patient age of 18 years or older. Exclusion criteria were: SAH beyond 21 days, other causes of SAH (e.g., traumatic, arteriovenous malformation etc.), patient age under 18 years. Patients were categorized based on the presence or absence of OMDs, including isolated or combined involvement of the oculomotor, trochlear, or abducens nerves. Group 1 consisted of patients with SAH resulting from AA rupture in the acute phase without OMDs, while Group 2 consisted of patients with SAH resulting from AA rupture in the acute phase with OMDs. Due to the distribution characteristics of the hemorrhage and the severe condition of patients with aneurysmal SAH, differentiating isolated and combined oculomotor nerve damage can be significantly challenging. However, the cumulative clinical contribution of oculomotor impairments to the prognosis of SAH outcomes due to AA rupture is extremely important.

The research methods included the analysis of clinical data of patients, specifically data from neurological examinations and radiological data, which comprised computed tomography (CT) and computed tomographic angiography. Statistical analysis methods were also applied, including descriptive statistics for the treatment of SAH patients due to AA rupture with and without oculomotor disorders, binary logistic regression to compare the likelihood of oculomotor disorders in different AA localizations, and multinomial logistic regression to assess the relationship between the presence of oculomotor

impairments, AA rupture localization, and treatment outcomes.

Patient distribution by aneurysm localization in both groups followed the aneurysm localization classification by M. G. Yaşargil, which is based on an anatomical analysis of the segmental arrangement of brain arterial aneurysms [12].

Treatment outcomes were evaluated based on the presence and severity of neurological deficits and the need for external care at discharge. Treatment results were classified as: “no neurological deficit”, “mild deficit, does not require assistance”, “severe deficit, requires assistance or vegetative state”, “death”, and “transferred to another hospital”. Calculations were performed using Jamovi software, version 2.3.28.0, with results considered statistically significant at $p < 0.05$.

The study was conducted in compliance with the principles of the Ethical Code of the World Medical Association (Helsinki Declaration). Ethical approval for the study was obtained under Protocol No. 7 of the Ethics Committee of Odesa National Medical University dated September 30, 2019.

Results. Analysis of the localization of ruptured aneurysms revealed that in Group 1, the primary cause of hemorrhage was the rupture of aneurysms in ACA (51%), whereas in Group 2, the most common causes were aneurysms of ICA (33.3%) and ACA (29.5%) (Fig. 1).

Using binary logistic regression to compare the likelihood of developing OMDs at different AA rupture localizations, it was found that patients with AA ruptures in the ICA region had 3.2 times higher odds of developing OMDs compared to those with ACA aneurysms ($OR = 3.2$; $CI = 1.2-5.2$; $p = 0.003$).

In contrast, AA ruptures in the ACA region were associated with a significantly lower risk of OMDs compared to ruptures in the vertebral artery (VA) region ($OR = 0.21$; $CI = 0.017-0.437$; $p = 0.0048$) (Fig. 2).

A multinomial logistic regression analysis for Group 1 patients showed that BA, ICA, ACA, and middle cerebral artery (MCA) aneurysm ruptures significantly increased the likelihood of discharge with mild neurological deficits. At the same time, there was a lower probability of both discharge with no neurological deficit and discharge with poor treatment outcomes or death ($p < 0.001$).

In all cases, the localization of a ruptured aneurysm in the MCA region demonstrated the highest likelihood of severe neurological deficits compared to VA ruptures and increased the likelihood of mild neurological deficits compared to other aneurysm rupture localizations. Additionally, ACA ruptures decreased the likelihood of mild neurological deficits ($p < 0.001$).

In Group 2, for patients with oculomotor disorders, VA aneurysm ruptures significantly reduced the likelihood of discharge without neurological deficits or with mild neurological deficits ($p < 0.001$). ICA aneurysm ruptures increased the likelihood of discharge without neurological deficits ($OR = 2.65e-7$; $CI = 5.53e-8-1.27e-6$; $p < 0.001$). Conversely, MCA and ICA ruptures increased the likelihood of discharge with severe neurological deficits rather than mild deficits compared to BA aneurysm ruptures ($OR = 1.01e+7$; $CI = 3.05e+6-3.36e+7$; $p < 0.001$).

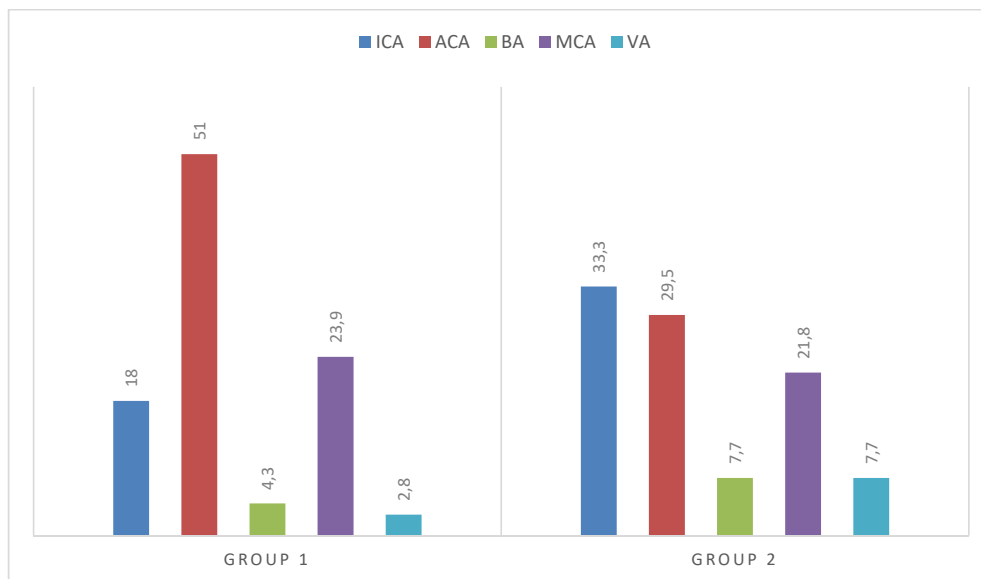


Fig. 1. Distribution by aneurysm location between groups

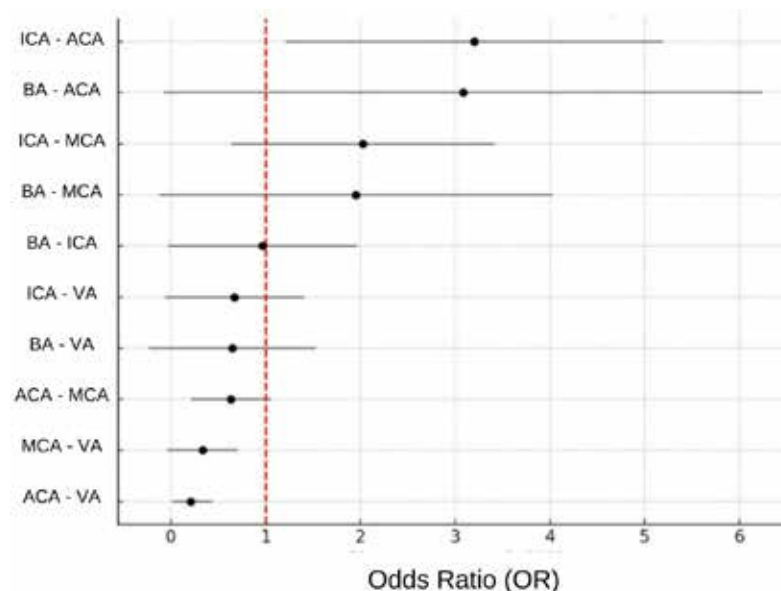


Fig. 2. Result of binomial logistic regression

Furthermore, BA aneurysm ruptures also increased the likelihood of death compared to discharge with severe neurological deficits when compared to ICA ruptures ($OR=0.00336$; $CI=0.00336-0.00336$; $p<0.001$). VA aneurysm ruptures reduced the likelihood of death compared to ACA ruptures ($OR=0.99$; $CI=0.3104-65.23$; $p<0.001$).

As a result, the localization of AA ruptures significantly affects treatment outcomes. The absence of oculomotor disorders in BA, ICA, ACA, and MCA aneurysm ruptures, compared to VA aneurysm ruptures, reliably increases the likelihood of discharge with mild neurological deficits and reduces the risk of severe neurological deficits, vegetative states, or death. MCA ruptures present the highest risk of discharge with severe neurological deficits, while ACA and ICA ruptures slightly increase the likelihood of death compared to ruptures in other regions.

The presence of oculomotor disorders in ICA ruptures increases the chances of discharge without neurological deficits, whereas ACA, VA, and MCA ruptures increase the likelihood of discharge with mild neurological deficits compared to BA ruptures. MCA and ACA ruptures are associated with a higher risk of discharge with severe neurological deficits, while ACA ruptures also increase the risk of death compared to other aneurysm rupture localizations (Fig. 3, 4, 5, 6).

In studying the impact of OMDs on treatment outcomes, we found that the presence of OMDs was associated with worse treatment outcomes. In Group 1 (patients without OMDs), the most frequent treatment outcome was “no neurological deficit” (42.9%), while in Group 2 (patients with OMDs), the most common outcome was “severe deficit, requires assistance, or vegetative state” (32.1%) (Fig. 7).

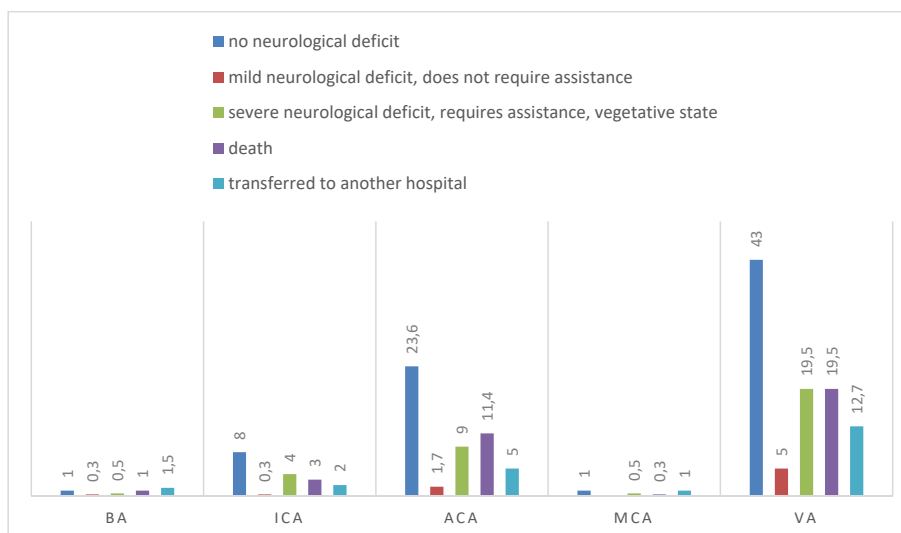


Fig. 3. Frequency distribution of treatment outcome depending on AA localization in Group 1 ($\chi^2=29.3$; $df=16$; $p<0.022$)

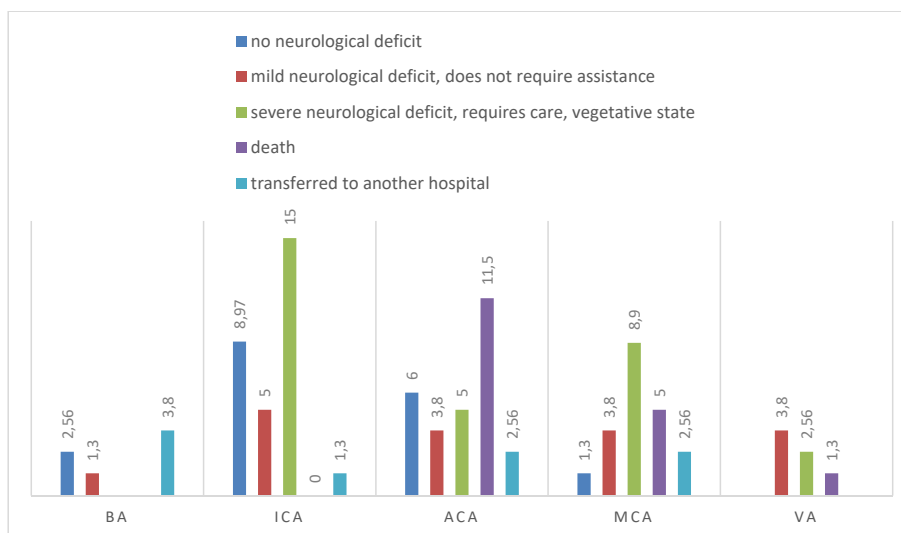


Fig. 4. Frequency distribution of treatment outcome depending on AA localization in Group 2 ($\chi^2=31.9$; $df=16$; $p<0.01$)

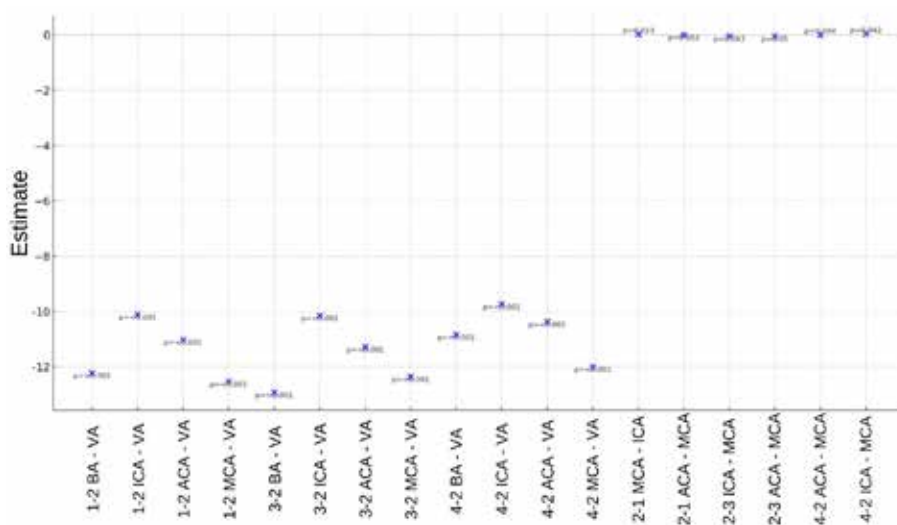


Fig. 5. Result of multinomial logistic regression in Group 1

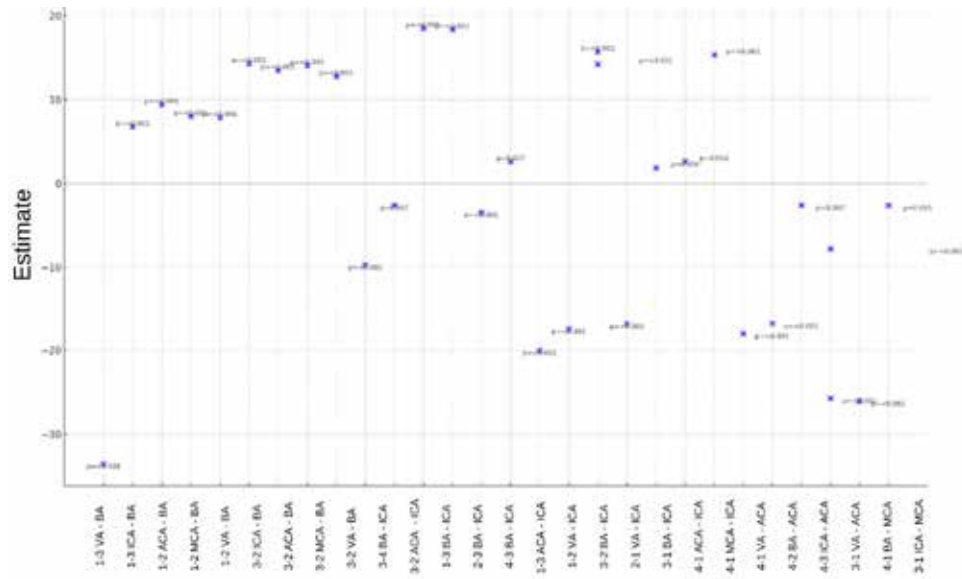


Fig. 6. Result of multinomial logistic regression in Group 2

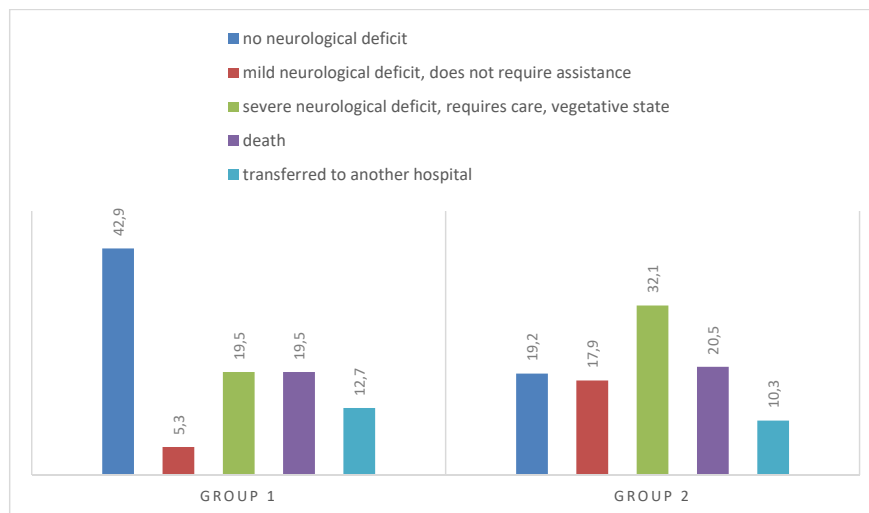


Fig. 7. Frequency distribution of treatment outcome depending on the presence of oculomotor disorders ($\chi^2=28.4$; $df=4$; $p<0.001$).

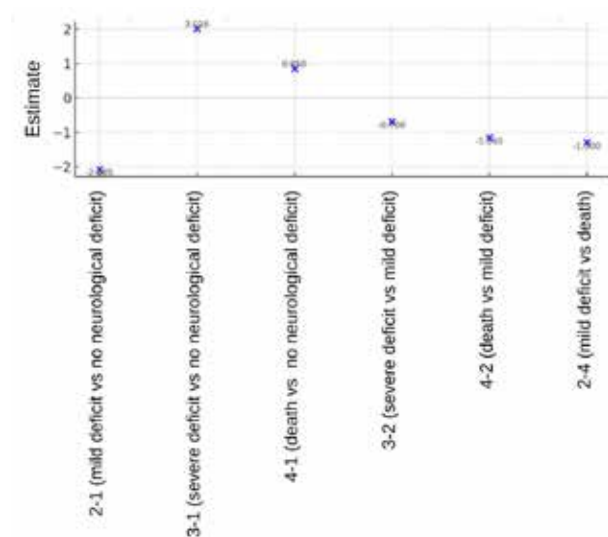


Fig. 8. Multinomial logistic regression results

The analysis of the dependency between treatment outcomes and the presence of OMDs demonstrated the following: the absence of OMDs increases the likelihood of discharge with mild neurological deficits and decreases the likelihood of discharge with severe neurological deficits compared to no deficit at all ($p < 0.001$) (Fig. 8).

Conclusions. The presence of oculomotor disorders in aneurysmal SAH increases the likelihood of a satisfactory treatment outcome, but reduces the likelihood of discharge without neurological deficit. The location of the ruptured aneurysm demonstrates a significant impact on the

likelihood of oculomotor disorders: with the localization of the ruptured AA in the ICA basin, patients have a 3.2-fold higher chance of developing oculomotor disorders compared to patients with aneurysms in the ACA area. The absence of oculomotor disorders in BA AA ruptures increases the likelihood of discharge with mild neurological deficit. The presence of oculomotor disorders in ICA AA ruptures increases the chances of discharge without neurological deficit, while MCA and ACA AA ruptures are associated with an increased risk of discharge with severe neurological deficit.

BIBLIOGRAPHY:

1. Finger G, Martins OG, Nesi WM et al. Ruptured aneurysm in the posterior communicating segment of carotid artery presenting with contralateral oculomotor nerve palsy. *Surg Neurol Int.* 2019;10:177. doi: 10.25259/SNI_203_2019.
2. Li Y, Zhao M, Li X, Liu T, Zheng L, Hu D, Liu T, Zhou L. Risk factors for recovery from oculomotor nerve palsy after aneurysm surgery: a meta-analysis. *PeerJ.* 2024;12:e18207. doi: 10.7717/peerj.18207.
3. Jan-Karl Burkhardt, Ethan A. Winkler, et al. Isolated abducens nerve palsy associated with subarachnoid hemorrhage: a localizing sign of ruptured posterior inferior cerebellar artery aneurysms. *J Neurosurg.* 2018;128(6):1830–1838 doi: 10.3171/2017.2.JNS162951.
4. Somagawa C, Fukuda Y, Yoshimura S et al. A Rare Case of Ruptured Internal Carotid-Posterior Communicating Artery Aneurysm Associated with Contralateral Delayed Oculomotor Nerve Palsy. *No Shinkei Geka.* 2017;45(7):629–635. [Japanese]. doi: 10.11477/mf.1436203562.
5. Srinivasan A, Dhandapani S, Kumar A. Pupil sparing oculomotor nerve paresis after anterior communicating artery aneurysm rupture: False localizing sign or acute microvascular ischemia? *Surg. Neurol Int.* 2015;6:46. doi: 10.4103/2152-7806.153877.
6. Bizilis JC, Simonin A, Lind CR. Delayed oculomotor nerve palsy associated with a ruptured anterior communicating aneurysm: Case report. *J Clin Neurosci.* 2021;90:56–59. doi: 10.1016/j.jocn.2021.04.018.
7. Gomez-Figueroa E, Cardenas-Saenz O, Quiñones-Pesqueira G et al. Bilateral Third Nerve Palsy in Mirror Aneurysms of the Posterior Communicating Arteries. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2018;5(8):000912. doi: 10.12890/2018_000912.
8. Liu HJ, Lin Y, Feng YG. Predictors of Oculomotor Nerve Palsy with Posterior Communicating Aneurysm Clipping in a Surgically Treated Series of 585 Patients: A Single-Center Study. *World Neurosurg.* 2022;167:e117-e121. doi: 10.1016/j.wneu.2022.07.101.
9. Suda T, Matsushita E, Minamide H. Oculomotor nerve palsy owing to cerebral aneurysm. *QJM.* 2022;115(6):395–396. doi: 10.1093/qjmed/hcac097
10. Hou Yu, Chen R, Yang H, et al. Predictors of complete recovery of oculomotor nerve palsy induced by posterior communicating artery aneurysms in patients aged eighteen to sixty. *Journal of Clinical Neuroscience.* 2022;99: 212–216. doi: 10.1016/j.jocn.2022.03.015.
11. Nathal E, Yasui N, Suzuki A, Hadeishi H. Ruptured anterior communicating artery aneurysm causing bilateral abducens nerve paralyses--case report. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 1992;32(1):17–20. doi: 10.2176/nmc.32.17.
12. Yaşargil, M. G. *Microneurosurgery, Vol. I: Microsurgical Anatomy of the Basal Cisterns and Vessels of the Brain* (Springer-Verlag).1984

Надійшла до редакції 17.10.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування yuliia.solodovnikova@onmedu.edu.ua

УДК 618.19-006.6-085.277.3-036:612.017

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-9>Н. М. Отченаш^{1,2} <https://orcid.org/0009-0004-0848-7308>Т. І. Лядова¹ <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>Ф. В. Гладких³ <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>В. В. Кірчев⁴ <https://orcid.org/0000-0003-3640-6718>

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ В ДИНАМІЦІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний центр онкології», Харків, Україна³Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна⁴Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.19-006.6-085.277.3-036:612.017

Н. М. Отченаш^{1,2}, Т. І. Лядова¹, Ф. В. Гладких³, В. В. Кірчев⁴

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ КЛІТИННОЇ ТА ГУМОРАЛЬНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ В ДИНАМІЦІ НЕОАД'ЮВАНТНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна²Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласний центр онкології», Харків, Україна³Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна⁴Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Рак грудної залози (РГЗ) посідає одне з провідних місць серед онкологічних захворювань у всьому світі. Стандартом під час лікування місцево поширеного РГЗ є неoad'ювантна поліхіміотерапія (НАХТ). У дослідження було включено 46 жінок ІА та ІІВ стадії (T₁₋₃N₀₋₃M₀ стадії) РГЗ, яким було призначено курс передопераційної хіміотерапії. Встановлено, що показники відносного вмісту CD8⁺CD28⁺-клітин характеризувалися тенденцією до зменшення під час проведення НАХТ. Відносний вміст CD8⁺CD28⁺-клітин у хворих у ІІ періоді відрізнявся (p<0,001) як між періодами, так і стосовно показників контрольної групи і становив 8,4±0,5 проти 5,5±0,4 клітини у І періоді (p<0,001) та 5,3±0,3 клітини у контрольній групі.

Ключові слова: рак грудної залози, неoad'ювантна поліхіміотерапія, імунний статус, системна імунна відповідь, фенотип лімфоцитів.

UDC 618.19-006.6-085.277.3-036:612.017

N. M. Otchenash^{1,2}, T. I. Liadova¹, F. V. Hladkykh³, V. V. Kirchev⁴

THE CHARACTERISTICS OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY INDICATORS IN BREAST CANCER PATIENTS DURING THE COURSE OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

¹V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine²Communal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council "Regional Center of Oncology", Kharkiv, Ukraine³State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine⁴Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Background. Breast cancer (BC) is one of the leading oncological diseases worldwide. Neoadjuvant chemotherapy (NAC) is the standard treatment for locally advanced BC. Administering NAC allows for assessing the tumor's sensitivity to chemotherapy, identifying predictive biomarkers, potentially downstaging the cancer, and enabling organ-preserving surgery.

The objective is to characterize the cellular and humoral immune response parameters in patients with BC during neoadjuvant chemotherapy.

Materials and methods. The study involved 46 women with stage IIA and IIIB (T₁₋₃N₀₋₃M₀) BC, who were prescribed a preoperative chemotherapy regimen. The systemic immune response was assessed by analyzing the population and subcellular composition of peripheral blood lymphocytes. The study was conducted in two phases: before the first chemotherapy cycle (Period I) and after the sixth cycle (Period II) of NAC.

Results. Analysis of lymphocyte subpopulations in BC patients undergoing NAC showed significant differences in immune status compared to both the control group and baseline values. The relative levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, and CD20⁺ cells after completing

© N. M. Otchenash, T. I. Liadova, F. V. Hladkykh et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



NAC were statistically significantly different ($p < 0.01$) from both the control group and pre-treatment values. The relative proportion of CD8+CD28+ cells exhibited a trend toward reduction during NAC.

Conclusions. In BC patients, the relative levels of CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, and CD20+ cells after completing NAC showed statistically significant differences ($p < 0.01$) compared to both control group values and pre-treatment levels. The relative proportion of CD8+CD28+ cells in Period II was significantly different ($p < 0.001$) from both Period I and the control group, with values of 8.4 ± 0.5 cells compared to 5.5 ± 0.4 cells in Period I ($p < 0.001$) and 5.3 ± 0.3 cells in the control group.

Key words: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, immune status, systemic immune response, lymphocyte phenotype.

Вступ. Рак грудної залози (РГЗ) входить до трійки найпоширеніших онкологічних захворювань у світі. Близько 42 тис. жінок щороку помирають від РГЗ, що робить його п'ятою основною причиною смерті в усьому світі. У 2020 р. у майже 2,3 млн жінок був діагностований РМЗ, а 685 тис. смертей стали результатом цієї хвороби в усьому світі. Більшість випадків РГЗ діагностується на ранній стадії, причому приблизно у 5–15 % пацієнтів на ранній стадії виявляються метастази [2]. Молодші жінки часто мають більш пізні стадії захворювання та мають пухлини з більш агресивними ознаками, такими як вищий ядерний клас, лімфосудинна інвазія та надмірна експресія рецептора епідермального фактора росту людини 2 (HER2) або потрійний негативний (TN) статус (відсутність HER2 та естрогену та експресія рецепторів прогестерону) [3].

Оптимальна терапія є мультимодальною, а послідовність терапії враховує молекулярний підтип і локальний пухлинний тягар. Оскільки більшість проявів є раннього стадією захворювання, хірургічна резекція часто є основним методом лікування. Однак навіть на початковій стадії захворювання операція може бути не найкращим початковим варіантом лікування для кожного пацієнта [4].

У клінічному лікуванні хворих на РГЗ хірургічне втручання зазвичай поєднується з хіміотерапією. З розвитком біології та імунології підхід до лікування хворих із зазначеною патологією постійно оновлюється. Останніми роками РГЗ розглядається як системне захворювання, а неоад'ювантна хіміотерапія (НАХТ) включена як важлива частина лікування [5].

Хоча історично спочатку проводили хірургічне втручання, а потім ад'ювантну хіміотерапію, проведення хіміотерапії перед операцією стало рекомендованим підходом до пацієнтів із місцево поширеним захворюванням або агресивною біологією пухлини. Підхід НАХТ пропонує численні переваги, оскільки він: 1) дає можливість деескалації хірургічного лікування на основі відповіді; 2) надає інформацію про відповідь, яка є прогностичною та використовується для надання рекомендацій щодо ад'ювантного лікування; і 3) служить платформою для просування розробки ліків [6].

НАХТ належить до системної хіміотерапії перед впровадженням місцевих методів лікування (таких як хірургія або променева терапія). НАХТ в основному підходить для пацієнтів із місцево поширеним РГЗ. Її метою є трансформація неоперабельного РГЗ в операбельний, перетворення РГЗ, який потребує видалення молочної залози, у РГЗ, що зберігає грудну залозу, і забезпечення медикаментозної основи в подальшому лікуванні для покращення прогнозу пацієнтів [5; 6].

Є декілька різних типів пацієнтів із місцево поширеним РГЗ, і їхнє виживання та частота місцевих

рецидивів можуть відрізнятися. Опис цієї форми РГЗ не є загальноприйнятим, хоча одна з широко використовуваних клінічних стадій охоплює осіб з великими початковими пухлинами більше 5 см (T3), фіксованим ураженням шкіри або грудної клітки (T4), фіксованими пахвовими вузлами (N2) або іпсилатеральним ураженням внутрішніх молочних лімфовузлів. Згідно з VIII системою визначення стадії TNM, запропонованою Американським об'єднаним комітетом з раку (AJCC), усі захворювання стадії III вважаються місцево поширеними, як і підмножина стадії ІІВ (T_3N_0) [7].

Багато рандомізованих контрольованих досліджень вивчали потенційні переваги, пов'язані з НАХТ, порівняно з ад'ювантною хіміотерапією для жінок з локально поширеним раком молочної залози, з обґрунтуванням того, що раннє впровадження системної терапії в умовах неоад'ювантної терапії призведе до покращення виживання [8]. Нещодавній мета-аналіз, який включав 10 досліджень із 4756 пацієнтами, повідомив, що НАХТ збільшила кількість операцій зі збереження грудей з 49 до 65 % порівняно з ад'ювантною терапією [9]. У проспективному дослідженні M. Golshan та співавторів (2020 р.), в якому взяли участь 634 пацієнти, повідомлено, що неоад'ювантна системна терапія сприяла збереженню грудей у 53,2 % жінок з потрійним негативним РГЗ [10]. В іншому звіті зазначено, що 27 % пацієток, які підходили до мастектомії, перенесли операцію зі збереження грудей, а частота рецидивів РГЗ становила 14,3 % [11].

Незважаючи на існування глибокої імунної дисрегуляції у разі поширеного метастатичного РГЗ, тепер добре відомо, що раннє захворювання також пов'язане як з локалізованою, так і системною імунною дисфункцією [12]. У мікрооточенні пухлини макрофаги M2-подібного імуносупресивного фенотипу, мабуть, переважають, де вони ефективно виключають цитотоксичні CD8⁺ Т-клітини від досягнення своїх пухлинних мішеней [13]. У разі системної імуносупресії на ранніх стадіях РГЗ відомі механізми включають зменшення кількості та/або активацію звичайних дендритних клітин, а також збільшення кількості моноцитів з M2-подібним фенотипом [14].

Саме тому постає актуальним завданням дослідження механізмів відновлення системної імунної дисрегуляції після НАХТ у хворих на РГЗ.

Мета роботи – охарактеризувати показники клітинної та гуморальної ланок імунітету у хворих на РГЗ у динаміці неоад'ювантної поліхіміотерапії.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконане на базі Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний центр онкології» (клінічна база кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України). Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України (протокол засідання № 3/3 від 13.12.2023 р). Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження».

Дослідження проведено за участю 46 жінок з РГЗ ПА та ІІВ стадії ($T_{1-3}N_{0-3}M_0$ стадії) РГЗ. Хворим призначався курс передопераційної хіміотерапії за схемою АС (доксорубіцин 60 мг/м², ендоксан 600 мг/м² 1 раз на 2–3 тижні 4 курси, після цієї схеми – паклітаксел 175 мг/м² 1 раз на 3 тижні 4 введення).

Імунний статус оцінювали у 46 хворих на РГЗ віком 32–58 років. Середній вік пацієнток становив 44,8±12,4 року. Контрольну групу становили 20 здорових осіб без ознак патології.

Системну імунну відповідь досліджували за популяційним та субклітинним станом лімфоцитів периферичної крові. Дослідження проводилось у динаміці лікування до початку 1-го курсу (І період), після 6-го курсу (ІІ період) НАХТ. Матеріалом для дослідження використана сироватка хворих на РГЗ. Фенотип лімфоцитів крові визначали за допомогою проточної цитометрії (FACS-Calibur, США) та моноклональних антитіл (MAT). Для ідентифікації на клітинах CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺, CD8⁺CD28⁺, CD8⁺CD28⁻ використовували відповідні антитіла, помічені FITC. Для ідентифікації в цитоплазмі Т-лімфоцитів ІНФγ (Th1-клітини), ІЛ-4 (Th2-клітини) ТФРβ1 (Th3-клітини) використовували моноклональні антитіла ІНФγ – PC-5, ІЛ-4 – PE, ТФРβ – FITC (*eBioscience, Beckman Coulter, R&D System*). Усі стадії підготовки проб для лазерної цитофлюориметрії проводили у відповідності до протоколів виробника.

Статистичне опрацювання отриманих показників проведено у середовищі програмного забезпечення «Statistica 10.0 for Windows». Цифрові дані наведені у вигляді середнього арифметичного (М) та помилки середньої арифметичної (m). Статистичну значущість оцінювали за t-критерієм Стюдента. Відмінності вважали статистично вірогідними при рівні $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Дослідження показало, що на тлі проведення НАХТ у хворих на РГЗ у різних періодах спостереження абсолютна кількість лейкоцитів та лімфоцитів периферичної крові не відрізнялася статистичною вірогідністю і становила 5,48±1,81 та 2,45±1,82×10⁹/л проти контрольних значень – 5,35±1,47×10⁹/л ($p > 0,05$) та 2,74±0,63 і 1,62±0,78×10⁹/л проти 2,78±0,19×10⁹/л ($p > 0,05$; табл. 1).

Відносний вміст CD3⁺-клітин у хворих на РГЗ до проведення НАХТ не мав вірогідних відмінностей порівняно з контрольними показниками – 66,48±3,8 проти 69,67±4,51 клітини, % ($p > 0,05$), однак у ІІ періоді відносний вміст CD3⁺-клітин зменшувався у 1,3 та 1,4 раза та відрізнявся статистичною вірогідністю порівняно з показниками контрольної групи та до початку проведення ПХТ і становив 49,2±4,81 клітини, % ($p < 0,01$).

Вміст CD4⁺-клітин до початку проведення НАХТ також не відрізнявся від контрольних значень і становив 41,58±3,07 проти 42,4±1,39 клітини ($p > 0,05$). На момент закінчення лікування показники CD4⁺-клітин знижувалися та характеризувалися вірогідними відмінностями від показників контролю та до початку проведення терапії – 30,1±4,08 клітини ($p < 0,01$).

Аналогічна тенденція характеризувала і відносний вміст CD8⁺-клітин, які є глікопротеїнами, що виявляються на поверхні Т-лімфоцитів та беруть активну участь у розпізнаванні антигенних пептидів у контексті з молекулами головного комплексу гістосумісності І класу. Показники CD8⁺-клітин не відрізнялись ста-

Таблиця 1

Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові хворих у хворих на РГЗ під час проведення НПХМ, М±m

Досліджуваний показник	I період (n=46)	II період (n=46)	Контроль (n=20)
Лейкоцити, (10 ⁹ /л)	5,48±1,81	2,45±1,82	5,35±1,47
Лімфоцити, (10 ⁹ /л)	2,74±0,63	1,62±0,78	2,78±0,19
CD3 ⁺ -клітини, %	69,67±4,51	49,2±4,81*#	66,48±3,8
CD4 ⁺ -клітини, %	41,58±3,07	30,1±4,08*#	42,4±1,39
CD8 ⁺ -клітини, %	24,26±2,75	19,8±2,42*	29,7±1,81
CD16 ⁺ -клітини, %	15,77±0,8	12,79±0,6*#	14,64±0,49
CD20 ⁺ -клітини, %	14,82±1,1	9,17±1,8*#	13,5±0,5
CD8 ⁺ CD28 ⁺ -клітини, %	15,7±1,2	11,4±1,8	14,9±0,6
CD8 ⁺ CD28 ⁻ -клітини, %	5,5±0,4	8,4±0,5*#	5,3±0,3
CD8 ⁺ CD28 ⁺ /CD8 ⁺ CD28 ⁻	2,9±0,5	1,36±0,9	2,8±0,4
CD25 ⁺ -клітини, %	17,42±1,2	12,38±1,79#	16,0±0,63
Th1 (ІНФγ ⁺), %	12,5±1,39	8,33±1,8	11,3±1,3
Th2 (ІЛ-4 ⁺), %	11,9±1,12	6,5±2,38*#	12,3±1,4
Th1/Th2	1,05±1,06	1,28±1,75	0,91±1,09

Примітки. * – вірогідна різниця з показниками контрольної групи ($p < 0,05$); # – вірогідна різниця з показниками II періоду ($p < 0,05$).

тистичною вірогідністю між показниками контрольних значень та у I періоді $29,7 \pm 1,81$ проти $24,26 \pm 2,75$ клітини ($p > 0,05$). У другому періоді статистичною вірогідністю була відзначена між контрольними показниками $19,8 \pm 2,42$ проти $29,7 \pm 1,81$ клітини, % ($p < 0,001$).

Дослідження відносного вмісту CD16⁺-клітин, який є мембранним рецептором, що відіграє основну роль в антитіло-залежній клітинній цитотоксичності, у II періоді відзначався статистичною вірогідністю як з показниками контрольної групи, так і показниками I періоду і становив $12,79 \pm 0,6$ проти $14,64 \pm 0,49$ клітини, % ($p < 0,05$) та $12,79 \pm 0,6$ проти $15,77 \pm 0,8$ клітини ($p < 0,01$).

Відносний вміст CD20⁺-клітин у хворих на РГЗ до проведення НАХТ становив $14,82 \pm 1,1$ клітини, не відрізняючись вірогідністю з показниками контрольної групи ($p > 0,05$). На момент закінчення терапії відносний вміст CD20⁺-клітин становив $9,17 \pm 1,8$ клітини, що було нижче контрольних значень та до початку терапії на 1,5 раза ($p < 0,05$) та 1,6 раза ($p < 0,01$).

Показники відносного вмісту CD8⁺CD28⁺-клітин характеризувалися тенденцією до зменшення під час проведення НАХТ та не відрізнялися статистичною вірогідністю у групах порівняння та контрольними значеннями.

Однак відносний вміст CD8⁺CD28⁻-клітин у II періоді відрізнявся статистичною вірогідністю між періодами дослідження та показниками контрольної групи і становив $8,4 \pm 0,5$ проти $5,5 \pm 0,4$ клітини у I періоді ($p < 0,001$) та $5,3 \pm 0,3$ клітини у контрольній групі ($p < 0,001$).

Дослідження співвідношення CD8⁺CD28⁺/CD8⁺CD28⁻ не виявило статистичної вірогідності між контрольними значеннями та показниками періодів дослідження.

Відносний вміст CD25⁺-клітин, який є білком із групи диференційних антигенів лейкоцитів та є α -субодиницею рецептора інтерлейкіну 2 (IL-2R α) у разі динамічного спостереження характеризувався

зменшенням під час проведення НАХТ, не відрізняючись статистичною вірогідністю порівняно з показниками контрольної групи ($p > 0,05$), однак між періодами ці показники відрізнялися статистично і становили $17,42 \pm 1,2$ проти $12,38 \pm 1,79$ клітини ($p < 0,05$).

Динамічне спостереження відносного вмісту Th1 (ІНФ γ ⁺), % дозволило встановити відсутність статистичної вірогідності між контрольними значеннями та періодами спостереження ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що відносний вміст Th2 (ІЛ-4⁺), % у II періоді відрізнявся статистично між показниками I періоду та контрольними значеннями, що становило $6,5 \pm 2,38$ проти $11,9 \pm 1,12$ клітини ($p < 0,05$) та $12,3 \pm 1,4$ клітини ($p < 0,05$).

Співвідношення Th1/Th2 також не мало вірогідних відмінностей між періодами та показниками контрольної групи.

Математичне відображення ступеня відхилення від показників I періоду з використанням критерію Стюдента представлено на рис. 1.

Аналіз отриманих даних, що представлені на рис. 1, дозволив встановити, що найбільш вираженими відхиленнями характеризувалися показники CD8⁺CD28⁻ ($t = 4,53$; $p < 0,001$); вміст CD3⁺ ($t = 3,1$, $p < 0,01$); вміст CD16⁺ ($t = 2,98$; $p < 0,01$); вміст CD20⁺ ($t = 2,68$; $p < 0,01$). Менші показники t-критерію мали рівні інших досліджуваних показників – CD25⁺ ($t = 2,34$, $p < 0,05$); CD4⁺ ($t = 2,25$; $p < 0,05$) та Th2-клітин ($t = 2,05$; $p < 0,05$). Інші дані вірогідно не перевищували критичне значення критерію.

Висновки. Дослідження субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на РГЗ під час проведення НАХТ дозволило встановити, що показники імунного статусу у хворих характеризувалися вірогідними відмінностями порівняно з показниками контрольної групи хворих та до початку проведення терапії. У хворих на РГЗ відносний вміст CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺-клітин після завершення НАХТ статистично вірогідно ($p < 0,01$) відрізнявся як від показників контрольних

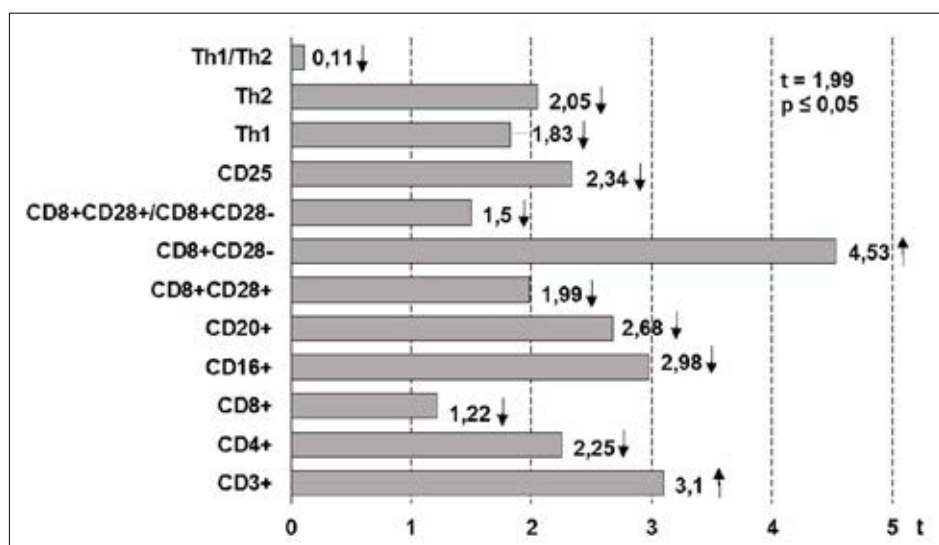


Рис. 1. Ступінь відхилення від показників CD⁺ у I та II періоді у хворих на РГЗ (t-критерій)

значень, так і щодо показників до початку терапії. Відносний вміст CD8⁺CD28⁻-клітин у хворих у II періоді відрізнявся ($p < 0,001$) як між періодами, так і стосовно показників контрольної групи і становив $8,4 \pm 0,5$ проти $5,5 \pm 0,4$ клітини у I періоді ($p < 0,001$) та $5,3 \pm 0,3$ клітини у контрольній групі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ben-Dror J, Shalamov M, Sonnenblick A. The History of Early Breast Cancer Treatment. *Genes (Basel)*. 2022; 13 (6): 960. <https://doi.org/10.3390/genes13060960>.
2. Barchiesi G, Mazzotta M, Krasniqi E, et al. Neoadjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer: Current Knowledge and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(10): 3528. <https://doi.org/10.3390/ijms21103528>.
3. Verdial FC, Mamtani A, Pawloski KR, et al. The Effect of Age on Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2022; 29 (6): 3810–3819. <https://doi.org/10.1245/s10434-022-11367-w>.
4. Tse T, Sehdev S, Seely J, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer: Review of the Evidence and Conditions That Facilitated Its Use during the Global Pandemic. *Curr Oncol*. 2021; 28 (2): 1338–1347. <https://doi.org/10.3390/curroncol28020127>.
5. An J, Peng C, Tang H, Liu X, Peng F. New Advances in the Research of Resistance to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (17): 9644. <https://doi.org/10.3390/ijms22179644>.
6. Leon-Ferre RA, Hieken TJ, Boughey JC. The Landmark Series: Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative and HER2-Positive Breast Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28 (4): 2111–2119. <https://doi.org/10.1245/s10434-020-09480-9>.
7. Wang H, Mao X. Evaluation of the Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2020; 14: 2423–2433. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S253961>.
8. Stankowski-Drengler TJ, Livingston-Rosanoff D, Schumacher JR, Hanlon BM, Hitchcock ME, Neuman HB. Breast Cancer Outcomes of Neoadjuvant Versus Adjuvant Chemotherapy by Receptor Subtype: A Scoping Review. *J Surg Res*. 2020; 254: 83–90. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2020.04.011>.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol*. 2018; 19 (1): 27–39. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30777-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30777-5).
10. Golshan M, Loibl S, Wong SM, et al. Breast Conservation After Neoadjuvant Chemotherapy for Triple-Negative Breast Cancer: Surgical Results From the BrighTNess Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2020; 155 (3): e195410. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2019.5410>.
11. Fisher B, Bryant J, Wolmark N, et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1998; 16 (8): 2672–85. <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.8.2672>.
12. Rapoport BL, Steel HC, Benn CA, et al. Dysregulation of systemic soluble immune checkpoints in early breast cancer is attenuated following administration of neoadjuvant chemotherapy and is associated with recovery of CD27, CD28, CD40, CD80, ICOS and GITR and substantially increased levels of PD-L1, LAG-3 and TIM-3. *Front Oncol*. 2023; 13: 1097309. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1097309>.
13. Peranzoni E, Lemoine J, Vimeux L, et al. Macrophages impede CD8 T cells from reaching tumor cells and limit the efficacy of anti-PD-1 treatment. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018; 115 (17): 4041–050. <https://doi.org/10.1073/pnas.1720948115>.
14. Zhang B, Cao M, He Y, et al. Increased circulating M2-like monocytes in patients with breast cancer. *Tumour Biol*. 2017; 39(6): 1010428317711571. <https://doi.org/10.1177/1010428317711571>.

Надійшла до редакції 01.10.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування fedir.hladkykh@gmail.com

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

UDC 614.216:616-039.75-009.7-085.212.7-036.8
DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-10>

V. G. Nesterenko¹ <http://orcid.org/0000-0002-3773-9525>
V. A. Ohniev¹ <http://orcid.org/0000-0003-3423-9303>
O. Yu. Lytvynenko¹ <http://orcid.org/0000-0002-6429-8171>
N. M. Martynenko¹ <http://orcid.org/0000-0003-3018-2514>
A. O. Vasheva¹ <http://orcid.org/0000-0002-2636-2523>
O. M. Komlevoi² <http://orcid.org/0000-0002-8297-089X>

ANALGESIA AS A FACTOR IN IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF PALLIATIVE PATIENTS

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine
²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 614.216:616-039.75-009.7-085.212.7-036.8

V. G. Nesterenko¹, V. A. Ohniev¹, O. Yu. Lytvynenko¹, N. M. Martynenko¹, A. O. Vasheva¹, O. M. Komlevoi²
ANALGESIA AS A FACTOR IN IMPROVING THE QUALITY OF LIFE OF PALLIATIVE PATIENTS

¹Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Background. Palliative and hospice care (PHC) is provided to patients with incurable diseases in the last period of their life. PHC should reduce suffering and improve the quality of life of palliative patients themselves and their relatives. Pain relief is one of the main needs of palliative patients.

The purpose of the work is to analyze, generalize, and systematize the information of professional literature and normative legal acts of Ukraine regarding chronic pain in palliative patients and adequate analgesia depending on the main palliative disease.

Materials and methods. It was used system analysis, bibliosemantic method, and materials of PubMed and Google Scholar.

Results. The study showed the imperfection of the practice of organizing palliative care for palliative patients in Ukraine: national standards for the treatment of chronic pain, reimbursement of analgesic drugs practice. An objective assessment of the results of the aid organization is provided by surveys on the quality of life with standard and modified SF-36 questionnaires.

Conclusions. In order to organize full-fledged analgesia for the majority of palliative patients in Ukraine, it is necessary to review the list of palliative diagnoses with its recognition at the legislative level, as well as further development of the PHC system within the framework of the reform of the entire health care system. Increasing the availability of adequate pain relief for palliative patients should be facilitated by the legalization of medical cannabis, revision of protocols for the treatment of chronic pain in adults and children, improvement of the practice of reimbursement of the cost of medical drugs from the state budget, and further scientific research on the effectiveness of health care organization measures.

Key words: palliative and hospice care, basic palliative diagnosis, reimbursement, literature review.

УДК 614.216:616-039.75-009.7-085.212.7-036.8

В. Г. Нестеренко¹, В. А. Огнєв¹, О. Ю. Литвиненко¹, Н. М. Мартиненко¹, А. О. Вашева¹, О. М. Комлевой²
ЗНЕБОЛЕННЯ ЯК ФАКТОР ПОКРАЩЕННЯ ЯКОСТІ ЖИТТЯ ПАЛІАТИВНИХ ПАЦІЄНТІВ

¹Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Паліативна та хоспісна допомога (ПХД) надається хворим з невиліковними захворюваннями для покращення якості їхнього життя та зменшення страждань. Дослідження проведене з метою вивчення питань хронічного болю у паліативних хворих, адекватного знеболення залежно від основного паліативного захворювання. Огляд літературних джерел та нормативно-правових актів України показав недосконалість практики організації знеболення паліативних хворих в Україні порівняно з практикою країн із розвиненими системами ПХД. Препарати для знеболення лише частково підлягають реімбурсації. Оцінити результати організації знеболення дозволяють стандартні та модифіковані опитувальники про якість життя SF-36. Для покращення організації знеболення необхідні перегляд переліку паліативних діагнозів, подальша розбудова системи ПХД у межах реформи всієї системи охорони здоров'я.

Ключові слова: паліативна та хоспісна допомога, основний паліативний діагноз, реімбурсація, огляд літератури.

© V. G. Nesterenko, V. A. Ohniev et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Statement of the problem. Most of the diseases that are responsible for a long life with disability in the world [1–3] are accompanied by moderate to severe pain that lasts until the last days of patients' lives. A significant proportion of these diseases are incurable and belong to the palliative care category. These diseases include malignant tumours, HIV/AIDS, severe trauma, rheumatoid arthritis, strokes, demyelinating diseases (multiple sclerosis, amyotrophic lateral sclerosis), epilepsy (including treatment-resistant epilepsy in children), cerebral palsy, congenital malformations, and others. Palliative care patients need treatment and care that should reduce their suffering in the last years and days of life [4; 5]. Palliative care patients with chronic pain need to receive narcotic painkillers on a regular basis, which is often difficult to ensure in countries with strict anti-drug policies. To provide greater access to narcotic painkillers, countries trying to improve the situation of palliative care patients are decriminalising the possession of a certain amount of narcotic drugs for personal use, developing national palliative and hospice care systems (PHC), legalising medical cannabis, and reimbursing the cost of painkillers from the state budget [6–8]. Ukraine is one of them, and the reform of the PHC system was activated along with the reform of the entire healthcare system in 2014 [9]. However, there are a number of unresolved issues in healthcare organisation that prevent the majority of palliative care patients from receiving treatment. Firstly, it is an understanding of what diseases Ukraine is ready to consider palliative in order to organise the necessary palliative treatment and care for these patients. Secondly, it is how hospice and outreach palliative care, “hospices at home” are organised. What kind of treatment coverage do palliative patients have? Thirdly, how pain relief is organised and whether it is adequate to the needs of the main categories of palliative care patients. What is the regulatory and legal framework for pain relief, what narcotic and non-narcotic drugs are available to patients, and what part of their cost is reimbursed by the state.

We have studied the first issue and will not discuss it in detail in this review. It is known that the list of palliative diagnoses in Ukraine primarily includes oncological (malignant) diseases of the last stages, as well as conditions with direct damage to the central and peripheral nervous system as a result of injuries and neurodegenerative diseases. However, countries with developed PHC systems are expanding the list of palliative care diseases within the list recommended by the World Health Organization (WHO). For adults, it also often includes cardiovascular diseases (I00–I99 according to the International Classification of Diseases, 10th Revision, ICD-10), kidney disease (N00–N15, N20–N23) tuberculosis (A15–A19), HIV/AIDS (B20–B24), diabetes mellitus (E10–E14), rheumatoid arthritis (M05–M06), liver fibrosis and cirrhosis (K74), chronic obstructive pulmonary disease (J43–J47), epilepsy (G40–G41). For children – cardiovascular diseases, diabetes mellitus, tuberculosis, HIV/AIDS, as well as congenital malformations, severe perinatal conditions (Q00–Q99), cerebral palsy (G80), inflammatory diseases of the central nervous system (G00, G03, G04, G06, G08, G09), chronic hepatitis (K73, K75.2, K75.3), phenylketonuria (E70.0), cystic fibrosis (E84), mucopolysaccharidoses (E76).

Palliative care patients in these categories are provided with both pathogenetic treatment and symptomatic treatment (including adequate pain relief) in countries with developed PHC systems when treated in hospice and palliative care facilities, hospice units and wards of general and specialised clinics, nursing homes and home hospices [10].

In our 2021–2023 study, we determined the need for palliative care in adults and children in Ukraine with the above listed diseases, with the exception of epilepsy. We also made a forecast of the need for PHC for the following years, and were subsequently able to verify and refine this forecast using various methods. We found that the best method for forecasting is the creeping trend method with a constant smoothing segment, which allowed us to determine most of the indicators of need within the 95% confidence interval [11–13]. We had significant difficulties in calculating the need for PHC for adult patients with dementia (F00–F03) and children with severe and profound mental retardation (F72–F79), which was caused by the cessation of statistical data collection for these patients in Ukraine since 2018.

We estimate the total number of palliative care patients before the start of the full-scale war to be 242,800, including 194,500 adults and 48,300 children. The possibility of underestimating this number was determined by us within 25%, which was due to incomplete statistical data on the nosologies included in the calculation, as well as nosologies that were not calculated (epilepsy and multiple sclerosis) [14; 15]. Thus, at the preliminary stages of the study, we were able to identify a list of diseases that Ukraine should recognise as palliative care. However, we did not find any publications on the relevance of such lists of diseases to the types of chronic pain and pain relief, the adequacy of which would be confirmed by quality-of-life indicators.

The aim of our study is to investigate the features of chronic pain in palliative care patients depending on the underlying palliative disease and to organise adequate pain management.

Materials and methods. The literature and regulatory sources were analysed using the bibliosemantic method with a search for the thematic keywords “chronic pain in palliative care patients”, “pain management in palliative care patients” on PubMed and Google Scholar, in Ukrainian and English. For the analysis, 20 sources were selected using the relevant keywords in Ukrainian and English in Google Scholar and in English on PubMed. The vast majority of sources corresponded to the period of the last 5 years (2020–2024). Of the 120 sources pre-selected for analysis, 46 were finally selected, which belonged to the categories of regulatory legal acts of Ukraine on financing pain relief for palliative patients with chronic pain; scientific publications on the need for pain relief, and assessment of pain relief effectiveness according to quality-of-life indicators. The final selection of sources was based on their credibility (for example, WHO analytical reports were selected) and relevance to the Ukrainian model of pain management for palliative care patients (for example, the choice of available painkillers). To systematise and evaluate the data, we used the method of systematic analysis with minimal detail of steps and feedbacks according to E.P. Golubkov [16], which has the following successive

stages: problem statement; research; analysis; preliminary judgement; confirmation; final judgement; implementation of the decision.

Results and discussion. The procedure for the provision of palliative care in Ukraine is regulated by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1308 of June 04, 2020 “On Improving the Organisation of Palliative Care in Ukraine” [17]. According to this order, palliative care should be provided on the principles of succession and continuity (for which special routes are drawn up for patients to move between doctors of different specialties or to those medical institutions where patients consistently receive the necessary care). PHC is provided to “alleviate patient suffering through early identification and assessment of symptoms, pain relief and other physical, psychosocial and spiritual problems” by general practitioners, internists, pediatricians, etc., junior medical specialists, or multidisciplinary teams consisting of doctors, social workers, psychologists, volunteers, and clergy. Palliative care requires “the treatment of pain, associated symptoms and complications, and the resolution of physical, psychological, spiritual and social problems” of the patient. The patient’s family and friends have the right of round-the-clock access to a palliative patient who is being treated in any medical institution. Forms of palliative care include inpatient (including hospice) care, mobile care and “hospice at home”. A medical institution must ensure that parents or guardians stay with a child with a palliative diagnosis until the end of his/her life. Healthcare facilities treating palliative care patients should establish chronic pain treatment rooms.

The literature review makes it clear that the reform of the PHC system in Ukraine is ongoing, even despite the war, which is confirmed by key aspects of the organisation of medical care: the allocation of funds for palliative care for adults and children by the National Health Service of Ukraine (NHSU) and a gradual increase in this funding over 2021–2024. For example, a study of the section “Contracting (2021–2025)” on the NHSU website [18] showed that the list of healthcare packages for 2021 [19] included only the inpatient palliative care for adults and children. In 2022, funding for mobile palliative care for adults and children also began [20]. In addition, package funding for the treatment of people with mental and behavioural disorders due to opioid use with a substitution maintenance therapy drugs has begun, which is relevant for a significant number of palliative care patients with chronic pain who have been receiving narcotic pain relief for a long time [21–23].

According to the list of palliative diagnoses we have compiled, the following funding packages of the National Health Service of Ukraine, which appeared in the list of the medical guarantees programme, are relevant for adults and children in need of palliative care: “Diagnosis and treatment of adults and children with tuberculosis in outpatient and inpatient settings”; Chemotherapy and radiological treatment and support for adults and children with cancer in outpatient and inpatient settings; “Psychiatric care provided by mobile multidisciplinary teams” (for palliative care patients with dementia, for patients who have side effects of long-term use of narcotic

painkillers); “Medical rehabilitation of infants born prematurely and/or sick during the first three years of life” (for children with severe perinatal conditions); “Inpatient medical care for patients with acute respiratory disease COVID-19 caused by coronavirus SARS-CoV-2” (the abbreviation stands for Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2); “Comprehensive rehabilitation care for adults and children in inpatient settings”; “Surgical operations for adults and children in inpatient settings”; “Inpatient care for adults and children without surgery”. It should be noted that packages of direct funding for palliative inpatient and mobile medical care for adults and children are not always used by the chief physicians who ordered them for the needs of palliative patients, when these funds go to the accounts of hospitals with palliative and non-palliative departments [24] (it occurs not only in Ukraine [25]). However, in order to obtain the NHSU’s consent to fund palliative care packages, a hospital must already have a significant number of staff and material and technical resources. Therefore, palliative care patients in non-hospice facilities actually use not only the equipment and medicines received by hospitals as part of “palliative” packages. At the same time, the list of services included in the palliative packages, in our opinion, does not cover all clinical needs of palliative patients (especially in terms of medication), so chief physicians of clinics and heads of their palliative units can also use the funds of the packages for profiles that correspond to the main palliative diagnosis, but are not directly intended for palliative patients. This also concerns several diagnostic packages: “Mammography”; “Hysteroscopy”; “Esophagogastroduodenoscopy”; “Colonoscopy”; “Cystoscopy”; “Bronchoscopy”.

In 2023, the requirements for medical services under the medical guarantees programme provided by NHSU contracts were improved, and 2 fundamentally new funding packages were added: “Readiness and provision of medical care to the population in the territory where hostilities are taking place” and “Readiness of a healthcare facility to provide medical care in emergency situations” [26]. The opportunities provided by these packages to heads of healthcare facilities are important for saving the lives of palliative care patients with limited mobility in regions where active hostilities are ongoing or which are under constant Russian shelling [27].

In 2024, the requirements for implementers of the Medical Guarantee Programmes improved. The tools for ordering services were also developed. In particular, a cost calculator was introduced, which makes it especially easy to apply the coefficients set out in the law [28]. When concluding a contract with the NHSU, a provider of inpatient and mobile medical services for palliative care patients is obliged to “assess, prevent and treat chronic pain syndrome (including the use of narcotic drugs, psychotropic substances and precursors)” with constant access to painkillers, and to anaesthetise all diagnostic and therapeutic invasive interventions. The provider of inpatient services should also ensure round-the-clock nursing supervision of palliative care patients, constant access to an adult palliative care patient for relatives and friends, constant joint stay of parents or guardians with a palliative care child, and oxygen support if necessary.

Reimbursement (“full or partial reimbursement to pharmacies of the cost of medicines or medical devices dispensed to patients on the basis of a prescription at the expense of the state healthcare guarantee programme” [29]) plays an important role in providing effective pain relief for most palliative care patients, namely, inclusion of the medicines necessary for pain relief in the reimbursement list and a significant percentage of reimbursement. Reimbursement of medicines in Ukraine is carried out within the framework of the “Affordable Medicines” NHSU. In 2023, the NHSU reimbursed medicines for the treatment of outpatient diseases that are often the main palliative diseases (those that are incurable and directly lead to the death of patients): cardiovascular, cerebrovascular, diabetes mellitus, chronic lower respiratory diseases, mental and behavioural disorders, epilepsy, Parkinson’s disease. On 31 August 2023, targeted reimbursement of painkillers for palliative care patients was launched. In the current year of 2024, reimbursement is carried out for a number of directly analgesic drugs, as well as other drugs which use may affect the presence and intensity of pain, as well as its subjective perception. These include anticonvulsants, antispasmodics, non-steroidal anti-inflammatory drugs and other adjuncts [30]. The list of medicines subject to reimbursement and the amount of reimbursement are shown in the table 1. Test kits for patients with diabetes mellitus are also reimbursed [31], which is included in the list of palliative diseases and is accompanied by chronic pain in the presence of diabetic polyneuropathy [32; 33].

The analysis of the list of medicines to reimbursement in 2024 suggests that it is limited for the treatment of palliative care patients, and the reimbursement percentage is insufficient, despite the relatively low cost of commercial drugs included in the reimbursement list. The limited number of medicines limits the training of healthcare professionals providing care to palliative care patients. After all, it is advisable to start studying medicines for the categories of patients treated by a healthcare professional from the list of medicines reimbursed by the state. We

were unable to find scientific publications analysing the list of drugs included in evidence-based clinical guidelines, standards and protocols for the treatment of palliative care diseases.

The standards of care “Chronic pain syndrome in adults and children” [34] recommends following the WHO Three-step Analgesic Ladder [35] for the choice of painkillers, according to which non-narcotic painkillers (non-steroidal anti-inflammatory drugs, acetaminophen, adjuvant drugs) are used on the first step (for mild pain); on the second step (for severe pain) (for moderate pain) weak opioids (hydrocodone, codeine, tramadol) are used; the third step (for severe pain) uses strong opioids (morphine, methadone, fentanyl, oxycodone, buprenorphine, tapentadol, hydromorphone, oxymorphone), to which non-opioid analgesics and adjuvants are added, if necessary. Of this list, Ukraine reimburses a small portion (primarily acetylsalicylic acid and tablet morphine), which is not enough to implement the three-step strategy.

The introduction of such a profession as a palliative care physician into the classification of professions in Ukraine is unreasonably delayed, and no training for palliative care physicians is provided [14]. However, a significant number of doctors come into contact with palliative care patients, as the actual number of such patients fluctuates around 300,000 (about 1%) of the actual population of the country [11]. All doctors face the ethical issue of pain management with the use of new drugs whose efficacy and side effect risks have not been sufficiently tested. These issues are linked to other difficult questions of pharmacotherapy for patients, their guardians and doctors: when to stop treatment of the underlying palliative disease (most often cancer), when to stop resuscitation. Besides the instructions of clinical protocols, the physician must take into account the wishes of the patient and his/ her family, their religious, cultural and family traditions [36; 37].

An objective assessment of the effectiveness of care and treatment of palliative patients should be carried out using the ShortForm-36 Health Status Survey (SF-36)

Table 1

Medicines that can be used to directly or indirectly reduce pain in palliative care diagnoses, which are included in the list of those subjected to reimbursement in 2024

International chemical name	Action, group of chemical compounds, possible use	Reimbursement amount, %*
Amitriptyline	Tricyclic antidepressant and analgesic; in neuropathic pain	100–49
Valproic acid	In bipolar disorders, secondary epilepsy	100–81
Haloperidol	Antipsychotic drug of the group of butyrophenone derivatives, a powerful antagonist of central dopamine type 2 receptors; for combined therapy of postoperative nausea and vomiting	100–43
Carbamazepine	Antiepileptic anticonvulsant, in idiopathic neuralgia of the trigeminal glossopharyngeal nerve, in neuralgia in multiple sclerosis	100–56
Acetylsalicylic acid	Analgesic and antipyretic	100–45
Clozapine	Neuroleptic; hypnotic and sedative effect	100–69
Lamotrigine	Antiepileptic; anticonvulsant; for treatment of adults and children	100–35
Morphine	Narcotic analgesic, opioid; for severe pain	100–70
Phenytoin	Antiepileptic; anticonvulsant; muscle relaxant	100**
Fluoxetine	Antidepressant; analgesic; for treatment of adults	100–49

Notes: * – drugs from different manufacturers are reimbursed differently; the calculation result is rounded to whole numbers; ** – if a single commercial drug is reimbursed, not an interval, but a single reimbursement value in % is calculated.

questionnaire, which is valid for different age groups, highly informative and sensitive, allows simultaneous assessment of physical and mental health indicators of healthy people and patients with various diseases (general health, mental health, physical functioning, role-based physical functioning, role-based emotional functioning, social functioning, intensity of physical pain and vital activity) [38–41]. The 36 questions of the SF-36 demonstrate 8 concepts of health. Assessment of the general condition allows to determine the prospects for treatment, physical functioning – the ability to self-care. Role functioning is assessed in relation to possible physical and emotional obstacles to performing daily activities, which may increase the time spent on them, reduce their volume and quality. Social functioning is defined as the ability to communicate, which may be limited due to physical or emotional conditions related to the disease. Pain is assessed by its intensity and impact on the ability to perform daily activities. Self-assessment of vital activity refers to the self-perception of own energy, ranging from overflowing with energy to complete exhaustion. Mental health self-assessment refers to the patient's predominant mood.

For palliative care patients with oncological and neurological treatment profiles, we proposed minor modifications to the questionnaire that took into account the serious condition of patients and the limitation of their mobility up to complete immobility while in bed [42; 43]. Physical activity is considered by the survey as the ability to perform certain types of activities (work) outside the home (climbing stairs, carrying loads), which can be perceived emotionally negatively by immobile patients. A preliminary assessment of the quality of life of Kharkiv hospice patients in 2022 showed that adequate pharmacotherapy can not only improve the quality of life of palliative patients and reduce pain, but also have a positive impact on the disease itself. Besides the direct pain relief, the level of pain can be reduced by proper symptomatic and pathogenetic treatment [44–46].

Thus, in accordance with the chosen research model using the systematic analysis method and the goal set, we have formulated a preliminary judgement about the insufficient pain relief for palliative care patients in Ukraine. The main reason for this fact is the insufficiently detailed list of palliative diseases, which we proposed to expand at the previous stages of the study. The second reason for insufficient pain relief is the imperfection of national standards for the treatment of chronic pain. As a result of the analysis of literature sources (scientific publications and regulatory acts of Ukraine), we received confirmation of our preliminary judgement and formulated a final judgement that states the fact of insufficient pain relief, details the problem and suggests a way to improve pain relief for palliative care patients in Ukraine, which is presented in the conclusions.

Conclusions. The overwhelming majority of palliative diseases in adults and children are accompanied by chronic pain, the impact of which on the psyche, emotional state, social functioning, and ability to self-care can be objectively determined by the SF-36 questionnaire. Adequate pharmacotherapy, using narcotic and non-narcotic painkillers and adjuvant medications (sedatives, anticonvulsants, tranquillisers, etc.), can significantly improve the quality of life of palliative patients. We have identified the inconsistency of national standards for the treatment of chronic pain in adults and children with the strategy of package financing of palliative and hospice care and reimbursement of pharmaceuticals that can be used for pain relief in palliative care. It is proposed to expand the list of painkillers and adjuvants in palliative medicine, which should help improve the quality of life of palliative patients.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

BIBLIOGRAPHY

1. WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000–2019. Geneva: WHO; 2020. 47 p. Available from: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghes2019_daly-methods.pdf.
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012; 380(9859): 2163–96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2.
3. Serdiuk AM, Kartashova SS. Lost years of potential life in the population of Ukraine as an indicator for the determination of health care priority tasks. *Environment & Health*. 2019; (3): 4–10. doi: 10.32402/dovkil2019.03.004 (in Ukrainian).
4. Holovanova IA, Shevchenko AS. Determination of the main needs of palliative patients and ways of their provision in the healthcare system of Ukraine. *Experimental and Clinical Medicine*. 2021; 90(3): 88–94. doi: 10.35339/ekm.2021.90.3.hos.
5. Nair K, Lee M, Hobson E, Oliver D, Husbands E. End-of-life care of people with long-term neurological conditions. *Pract Neurol*. 2022; 22(5): 385–91. doi: 10.1136/practneurol-2022-003361.
6. Lekhan VM. The importance of medical cannabis for solving the problem of providing analgesia to palliative patients in Ukraine. *Experimental and Clinical Medicine*. 2024; 93(1): 87–93. doi: 10.35339/ekm.2024.93.1.lvm.
7. Nesterenko VG. The controllability of pain in palliative medicine as a factor in the medical and social impact on the patients' quality of life at the end-of-life. *Experimental and Clinical Medicine*. 2024; 93(1): 69–86. doi: 10.35339/ekm.2024.93.1.nes (in Ukrainian).
8. Holovanova IA, Shevchenko AS. Evaluation of packaged funding programs for palliative and hospice care by the National Health Service of Ukraine. *Experimental and Clinical Medicine*. 2021; 90(4): 45–52. doi: 10.35339/ekm.2021.90.4.hos.
9. Holovanova IA, Shevchenko AS. The issue of patient-oriented organization of palliative and hospice care in Ukraine. *Experimental and Clinical Medicine*. 2021; 90(2): 21–7. doi: 10.35339/ekm.2021.90.2.hos.
10. Lekhan VM. Retrospective analysis of the construction of the national system of hospice and palliative care in Great Britain. *Inter Collegas*. 2024; 11(1): 52–56. doi: 10.35339/ic.11.1.lvm.
11. Nesterenko VG. The need for palliative and hospice care in Ukraine in 2018–2020. *Medicine Today and Tomorrow*. 2021; 90(3): 43–52. doi: 10.35339/msz.2021.90.3.nes (in Ukrainian).

12. Nesterenko VG. Forecasting the need for palliative and hospice care in Ukraine for 2021–2022. *Experimental and Clinical Medicine*. 2021; 90(4): 25–34. doi: 10.35339/ekm.2021.90.4.nes (in Ukrainian).
13. Nesterenko VG, Redka IV, Sukhonosov RO, Grygorov SM, Shevchenko AS, Aliieva TD. Forecasting the need for palliative and hospice care using the creeping trend method with segment smoothing. *Wiad Lek*. 2024; 77(5): 980–4. doi: 10.36740/WLek202405116. PMID: 39008586.
14. Lekhan VM. Impact of different types of pain on organizational decisions in palliative medicine. *Medicine Today and Tomorrow*. 2024; 93(1): 47–55. doi: 10.35339/msz.2024.93.1.lvm.
15. Cimino V, Chisari CG, Toscano S, Patti F. Palliative care in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2023; 191: 129–38. doi: 10.1016/B978-0-12-824535-4.00009-4.
16. Laboratory of System Analysis. Stages of system analysis according to E.P. Golubkov. 2024. doi: 10.5281/zenodo.10645560 (in Ukrainian).
17. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1308 on 04 June 2020 “On improving the organization of palliative care in Ukraine”. Valid on 21 July 2024. Verkhovna Rada (Parliament) of Ukraine. Legislation of Ukraine. (In Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0609-20>.
18. National Health Service of Ukraine. Contracting (2021–2025) [Internet]. (In Ukrainian). Available from: <https://contracting.nszu.gov.ua/kontraktuvannya> (Last accessed: 21 July 2024).
19. Inpatient palliative medical care for adults and children. In: Guide “Packages of medical services: content and approach to contracting of health care institutions”. Requirements for service packages of the medical guarantee program. Kyiv: National Health Service of Ukraine; 2021. P. 182–90. (In Ukrainian). Available from: <https://contracting.nszu.gov.ua/storage/editor/files/pmg-booklet-2303.pdf>.
20. Specifications and conditions of procurement under the medical guarantee program in 2022. National Health Service of Ukraine. [Internet]. Available from: <https://contracting.nszu.gov.ua/kontraktuvannya/kontraktuvannya-2022/vimogi-pmg-2022> (Last accessed: 21 July 2024).
21. Veearrier D, Grundmann O. Clinical Pharmacology, Toxicity, and Abuse Potential of Opioids. *J Clin Pharmacol*. 2021;61 Suppl 2: S70–S88. doi: 10.1002/jcph.1923.
22. Stein C. Opioid analgesia: recent developments. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2020; 14(2): 112–7. doi: 10.1097/SPC.0000000000000495.
23. Sivanesan E, Gitlin MC, Candiotti KA. Opioid-induced Hallucinations: A Review of the Literature, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Anesth Analg*. 2016; 123(4): 836–43. doi: 10.1213/ANE.0000000000001417.
24. Ustinov OV. The Ministry of Health checks the intended use of funds under the Medical Guarantee Program. *Ukrainian Medical Journal*. 2023 [Internet]. (In Ukrainian). Available from: <https://umj.com.ua/uk/novyna-247858-moz-pereviryaetsilove-vikoristannya-koshtiv-vid-programi-medichnih-garantij> (Last accessed: 23 July 2024).
25. Waters LM, Wright PM. Hospice Fraud: Predicting Ability and Intent. *Illness, Crisis & Loss*. 2024; 32(3): 461–72. doi: 10.1177/10541373241232483.
26. Requirements of the Medical Guarantee Program 2023. National Health Service of Ukraine [Internet]. (In Ukrainian). Available from: <https://contracting.nszu.gov.ua/kontraktuvannya/kontraktuvannya-2023> (Last accessed: 22 July 2024).
27. Ukraine. Rapid damage and needs assessment. February 2022 – February 2023. Himmelfarb A (ed). World Bank, Government of Ukraine, European Union, United Nations; 2023. 142 p. Available from: <https://documents1.worldbank.org/curated/en/099184503212328877/pdf/P1801740d1177f03c0ab180057556615497.pdf>.
28. Calculator of the approximate amount of the contract for providers who will conclude a contract with the National Health Service for packages of specialized medical care. National Health Service of Ukraine, 2024. [Internet]. (In Ukrainian). Available from: <https://contracting.nszu.gov.ua/kontraktuvannya/kontraktuvannya-2024-1699952970/calculator-03012024>.
29. Reimbursement program for medicinal products and medicinal products. National Health Service of Ukraine, 2024. [Internet]. (In Ukrainian). Available from: <https://contracting.nszu.gov.ua/ogoloshennya-pro-ukladennya-dogovoriv/dostupni-liky>.
30. The list of medicines that are subject to reimbursement under the program of state guarantees of medical care of the population, on 12 Feb 2024. National Health Service of Ukraine. [Internet]. (In Ukrainian). Available from: <https://contracting.nszu.gov.ua/storage/editor/files/doc11.pdf>.
31. The list of medical products that are subject to reimbursement under the program of state guarantees of medical care of the population, on 12 Feb 2024. National Health Service of Ukraine. [Internet]. (In Ukrainian). Available from: <https://contracting.nszu.gov.ua/storage/editor/files/54229-dn-414-12032024-dod.pdf>.
32. Rosenberger DC, Blechschmidt V, Timmerman H, Wolff A, Treede RD. Challenges of neuropathic pain: focus on diabetic neuropathy. *J Neural Transm (Vienna)*. 2020; 127(4): 589–624. doi: 10.1007/s00702-020-02145-7.
33. Jensen TS, Karlsson P, Gylfadottir SS, et al. Painful and non-painful diabetic neuropathy, diagnostic challenges and implications for future management. *Brain*. 2021; 144(6): 1632–45. doi: 10.1093/brain/awab079.
34. Standards of medical care “Chronic pain syndrome in adults and children”, approved by Order of the Ministry of Health (MH) of Ukraine No. 643 on 6 Apr 2023. State Expert Center of the MH of Ukraine. [Internet]. (In Ukrainian). Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/hronichnyj-bolovyj-syndrom> (Last accessed: 22 Jul 2024).
35. Anekar AA, Hendrix JM, Cascella M. WHO Analgesic Ladder. [Updated 23 Apr 2023]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554435/>.
36. Hubskeyi YuI, Khobzei MK. Pharmacotherapy in palliative and hospice medicine. Clinical, pharmaceutical and medico-legal aspects. Kyiv: Health; 2011. 352 p. (in Ukrainian).
37. Mercadante S, Gregoretti C, Cortegiani A. Palliative care in intensive care units: why, where, what, who, when, how. *BMC Anesthesiol*. 2018; 18(1): 106. doi: 10.1186/s12871-018-0574-9. PMID: 30111299.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

38. Pelle AJ, Kupper N, Mols F, de Jonge P. What is the use? Application of the short form (SF) questionnaires for the evaluation of treatment effects. *Qual Life Res.* 2013; 22(6): 1225–30. doi: 10.1007/s11136-012-0266-8.
39. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med.* 2016; 4: 2050312116671725. doi: 10.1177/ 2050312116671725.
40. Vorobets DZ, Chaplyk VV, Besedina AS, Vorobets MZ, Onufrovych OK, Fafula RV, Vorobets ZD. Indicators for evaluating the quality of life of men injured by the consequences of combat actions. *Experimental and Clinical Medicine.* 2023; 92(4): 87–94. doi: 10.35339/ekm.2023.92.4.vsb (in Ukrainian).
41. Campolina AG, Ciconelli RM. SF-36 and the development of new assessment tools for quality of life. *Acta Reumatol Port.* 2008; 33(2): 127–33. PMID: 18604180.
42. Nesterenko VG. Peculiarities of using the SF-36 questionnaire in palliative neurological patients. *Medicine Today and Tomorrow.* 2023; 92(2): 62–72. doi: 10.35339/msz.2023.92.2.nes (in Ukrainian).
43. Nesterenko VG. Peculiarities of using the SF-36 questionnaire in palliative oncological patients. *Experimental and Clinical Medicine.* 2023; 92(3): 73–85. doi: 10.35339/ekm.2023.92.3.nes (in Ukrainian).
44. Demuro M, Bratzu E, Lorrai S, Preti A. Quality of Life in Palliative Care: A Systematic Meta-Review of Reviews and Meta-Analyses. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2024; 20: e17450179183857. doi: 10.2174/0117450179183857240226094258.
45. Thaniyath TA. The Quality of Life of the Patients Under Palliative Care: The Features of Appropriate Assessment Tools and the Impact of Early Integration of Palliative Care. Chapter in: IntechOpen; 2019. 13 p. doi: 10.5772/intechopen.85161.
46. Nesterenko VH, Peresypkina TV, Shevchenko OS, Sarkhadova II. Palliative and hospice care in the Kharkiv region in the first year of the war. *Ukraine. Nation's Health.* 2023; 73(3): 106–12. doi: 10.32782/2077-6594/2023.3/18.

Надійшла до редакції 31.07.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування vh.nesterenko@kntmu.edu.ua

UDC 618.145-007.61:616-0066(048.8)

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-11>Z. V. Chumak <https://orcid.org/0000-0002-7487-1410>M. V. Shapoval <https://orcid.org/0000-0002-1087-2609>

POSSIBLE MECHANISMS OF HYPERPROLIFERATIVE PROCESSES DEVELOPMENT IN THE ENDOMETRIUM

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 618.145-007.61:616-0066(048.8)

Z. V. Chumak, M. V. Shapoval

POSSIBLE MECHANISMS OF HYPERPROLIFERATIVE PROCESSES DEVELOPMENT IN THE ENDOMETRIUM

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

In the process of examining certain mechanisms of the onset of hyperproliferative processes and their localization and transition to a state of carcinogenesis in the endometrium, specific issues are considered in detail in the literature.

The aim of the work is to study the features and characteristics of the endometrial cell response at the current level of research.

Materials and methods. A search for original review articles was conducted in online resources and journals to analyze and substantiate certain features presented in Scopus, PubMed, Medline, Web of Science and Google Scholar. This analysis covers the period from 2018 to 2023.

Research results. As a result of the analysis, numerous disorders occurring in affected women were identified. In the literature sources, disorders are extensively described both within living cells and in relation to their development across all organs and systems. These changes in organism contribute to the growth and development of carcinogenesis.

Key words: endometrial hyperplasia, apoptosis, hyperproliferation, adenocarcinoma.

УДК 618.145-007.61:616-0066(048.8)

З. В. Чумак, М. В. Шаповал

МОЖЛИВІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГІПЕРПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ В ЕНДОМЕТРІЇ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У процесі розгляду певних механізмів виникнення гіперпроліферативних процесів і локалізації та переходу їх у стан канцерогенезу досить детально на сьогодні розглядаються певні питання з урахуванням того моменту, що рак та гіперпроліферація ендометрія посідають лідируючі місця в жіночому здоров'ї. У медичній літературі дуже багато даних щодо порушень у гіпоталамо-гіпофізарній ділянці, порушень у гормональному профілі, генах, процесах апоптозу та проліферації, структурах загального організму, починаючи від клітини до органів та систем, та багатьох інших змін. Тому на тепер є перспективним розгляд людського організму загалом, починаючи від клітини й закінчуючи цілими системами, можливих механізмів розвитку гіперпроліферативних процесів в ендометрії, і, можливо, за рахунок таких даних будуть вирішуватися поставлені проблеми патогенезу, діагностики та лікування цієї патології.

Ключові слова: гіперплазія ендометрія, апоптоз, гіперпроліферація, аденокарцинома.

Introduction. The main place, the origin of human life on Earth is the uterus [1; 10; 11], which exists, gives life, and sometimes, perhaps, dominates the overall health. The existing data, as a result of research, confirm that all the changes that occur in the organ are quite confidently following the unchanging evolution of humanity's existence. To date, it has not been established at all what significant factors influence, exist and make it possible to prolong human life [12; 29].

Endometrial hyperplastic processes (EHP) are a common pathological form of the uterine mucosa [13; 17; 28]. According to various literature data, the frequency of their occurrence ranges from 15% to 50% among gynecological pathology. Changes in the incidence and classification of hyperplasia may reflect our understanding of the occurrence of endometrial carcinoma, which is currently growing and occupies a leading position among gynecological oncological pathologies [13;

18]. The development of endometrial cancer is a fairly common problem, especially in countries with advanced economies [17; 22; 25].

In medicine there is a constant scientific search, with the discovery of new factors in the direction of the classification of hyperproliferative processes in the endometrium [25; 26]. The exact criteria for diagnosing and predicting the likelihood and development of malignancy have not yet been identified. For clinical doctors, the morphological report is crucial in making a diagnosis. However, morphologists also have their own specific criteria for assessing and diagnosing endometrial conditions [19; 32; 37].

There is a great number of modern studies of foreign and domestic scientists, practitioners, pathologists and other specialists, but the mechanism of EHP development remains a mystery. The scientists face the problem of endometrial intraepithelial neoplasia, which was proposed by G.L. Mutter (2000) [38; 41]. This variant is a fundamental shift from the theory that estrogen stimulation on tissue cells leads to the occurrence of constantly growing hyperplasia with possible accumulation of cytological atypia, which can provoke development of oncological processes in the endometrium in the future [31; 32; 35].

© Z. V. Chumak, M. V. Shapoval, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



According to a well-known point of view, the development of endometrial hyperproliferative processes is stimulated predominantly by the unregulated system of hyperestrogenism [9; 15; 36]. A set of studies confirming these changes was aimed at establishing and identifying this pathological form. However, these changes are not typical for 30–40% of patients and their treatment management is quite different.

A possible approach is to combine the existing pathological, immunohistochemical, molecular genetic and other methods based on the use of various modern biochemical methods, laser microdissection and other techniques that study proteins regulating apoptosis and mitotic activity, tumour suppressor genes and promoters, growth factors, interleukins, cytokines and other regulatory systems that can be informative in the approach to diagnosing the occurrence of endometrial pathology [8; 16; 38; 39].

The aim of the work is to study the peculiarities and characteristics of the response of endometrial cells to the intensity of hyperproliferation processes at the current level of research and possible options for their study.

Materials and methods. A search for original peer-reviewed scientific articles was conducted in Internet resources and journals using the keywords: endometrial hyperplasia, apoptosis, hyperproliferation, adenocarcinoma. We analysed and substantiated the features presented in Scopus, PubMed, Medline, Web of Science and Google Scholar. This analysis was performed for the period 2018–2023.

Research results and discussion. According to the International Agency for Research on Cancer, 19.3 million new cases of neoplastic diseases and 10 million deaths occurred in 2020 [2; 13; 14]. Companies are working around the world to produce new drugs for malignancy, but the processes are growing [4; 11; 23].

The processes of genetic disorders are quite significant. Genes determine the development of all proteins involved in this process. In the scientific medical world, there are many structures that can be studied: PTEN, MSI, KRAS, PT53, CDH1, PIK3CA, KRAS, EIG121, CDH1 and other genes [29]. However, F.S. Saghir et al. found that in the study of more than 28.869 genes, changes in 600 genes were detected, showing that these disorders occur in more women and are directed at several genes, and it is not possible to establish their priority [5; 21; 27; 28].

Much attention is paid to the development and formation of stem cells, comprehensive research is being conducted and much attention is paid to their reprogramming and the emergence of benign tumours, as a result of their dysregulation, with a high risk of genome damage [5; 7; 33]. This is probably why the development of cancer occurs in most countries with the most advanced economies. It should be noted that the risk of malignancy in a woman's organism is not fully understood.

Scientists consider EHP as an unphysiological excessive proliferation of the endometrial tissue due to glandular and stromal components. Studies have revealed the active influence of melatonin, serotonin, norepinephrine, histamine, bradykinin, insulin, parathyroid hormone and other biologically active peptides synthesised by APUD

cells in the endometrium and organism on the development of EHP; this system is also promising for researchers [12; 14; 25; 36].

Damage to the cerebral cortex and hypothalamus can lead to disorders in the centres for the synthesis of gonadotropic hormones in the pituitary gland [24; 26], which, in accordance with extero- and interoceptive impulses, regulate and change the course of processes in the endocrine function of the ovaries [5; 27; 31]. These changes are quite common and are observed in the survival of the female population in Ukraine during martial law, but a certain theme exists in many countries around the world. The third year of the war is underway, and the consequences for women will be felt for a long time, as well as the hormonal disorders that arise and affect the reproductive system.

Many studies have established that there are many factors in the pathogenesis of pathological processes in the endometrial tissue that predispose to the occurrence of hormonal disorders. Changes in the endometrial tissue are caused by nervous and endocrine factors that exist in a rather complex interaction [8; 18; 25]. The central mechanisms of control of this system are united by the hypothalamus, its neurosecretory cells are capable of producing and secreting neurohormones [9; 14; 20], as well as perceiving and transmitting nerve impulses [13; 26]. Two types of these secretions in the hypothalamus have been identified: stimulating impulses to pituitary hormones (releasing factors); and those that inhibit secretion of the corresponding hormones (inhibitory factors) [14; 23; 31; 32].

Numerous studies proved that the hypothalamus-pituitary system works as a single mechanism that directs its function to the peripheral endocrine glands. The pituitary gland synthesises and secretes prolactin, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinising hormone (LH), adrenocorticotrophic hormone (ACTH), somatotrophic hormone (STH) thyrotropin stimulating hormone (TSH) and melanostimulating hormone, oxytocin, vasopressin, antidiuretic – all of them are distributed in its specific functioning structures [3; 17; 39; 40].

During puberty, hypothalamic secretions cause a consistent increase in the production of gonadotropic hormones that affect ovarian function. It has been established that there are mechanisms for the formation of both long-term (between the ovaries, hypothalamus and pituitary gland) and short-term (between FSH, LH, and releasing factors) changes. Hyperplastic processes in the endometrial tissue can occur as a result of these neuroendocrine disorders [24; 38; 39].

Studying the state of the pluripotent endocrine gland – the ovary, which, in addition to the production of sex hormones (androgens, estrogens and progesterone), synthesises germ cells and more than 30 protein and paracrine regulators, which receives less attention [12; 23; 35]. The anlage of eggs in a girl's organism occurs as early as the 8th to 12th week of her intrauterine development, and therefore a mother may have many factors that characterise her ability to influence the formation of the “ovarian reserve potential”. Changes in this system can provoke the development and formation of pathological conditions in the future [13; 28].

The endometrial tissue is a complex multicomponent system of mesenchymal origin. It undergoes its changes starting from childhood, adolescence, reproductive, premenopausal, perimenopausal, postmenopausal and senile ages [14; 21; 26; 39]. Many specialists in various fields study the expression of sex hormone receptors and their distribution in body tissues, paying attention to excessive estrogen stimulation of the endometrium, with insufficient progesterone exposure, which is called "unopposed". However, most researchers who focus on hyperestrogenic states argue that this ratio exists only up to a certain threshold, after which other relationship structures are activated [19; 27; 35; 40].

Changes that occur in the ovaries, disruption of their hormonal function occur due to changes in the peripheral organs, and in the system of estrogen and progesterone, as well as their joint interaction. It has long been established that an excess of 17β -estradiol (E_2) is not compensated by the sufficient availability of progesterone, which leads to hyperplastic changes in the endometrial tissue [13; 19; 41].

Hormones affect endometrial cells by binding to specific receptors on the cell surface and cytoplasm through the interaction of the hormone receptor complex with nuclear receptors [2; 11]. In the target tissues, the concentration of receptors is controlled by the content of the corresponding hormone in the blood. Finding out the state of the receptor apparatus is quite important for researchers, since the unique endometrium contains not only sex hormone receptors but also other receptor factors [5; 18; 27].

In the modern medical literature, both clinical and diagnostic, there is always a focus on studying the state of proliferation and apoptosis in this category of women with EHP. The occurrence and existence of endometrial carcinoma is a fairly common form of the disease, it is growing and increasing to occur at a young age, especially in countries with high economic status [14; 25; 26].

The states of pro- and anti-apoptotic markers (Ki-67, p53, p21, dcl-2, cycl-D1, bcl-2, BAX) [5; 11; 16], blood oxygen saturation (Hif-1 α , Hif-1 β , Hif-2 α , Hif-3 α) [8; 10; 22], angiogenesis factors (VEGF, bFGF), insulin-like growth factor (IGF-1, IGF-2) transforming growth factor (TGF-1 α , TGF-1 β) [6; 12; 30; 34], study of inflammatory processes (CD56, CD138), as well as many other factors that exist and contribute to the development of EHP, tumour growth and metastasis [35; 40].

Telomere length and telomerase activity in endometrial tissue are studied in detail. When studying and establishing critically short telomeres in a cell, which is accompanied by prolongation to a state of crisis, however, when telomerase is functioning, an obstacle to such telomere shortening or protection of the structure may occur. All these processes are quite manifest in the body and work to prolong or shorten the life of the cell [20; 34].

Historically, endometrial cancer was considered a postmenopausal disease, but with current trends, the problem is becoming younger and manifesting itself in pre- and perimenopausal age [25; 28; 37]. These health changes pose difficulties both in terms of diagnosis and treatment of this category of patients.

The existing electron microscopy data, immunomorphological and molecular genetic studies show heterogeneity of results. The meaning of genetic and phenotypic heterogeneity of the population of cells that make up the components of the endometrial tissue is to ensure tissue homeostasis [2; 11; 12].

For diagnostic and treatment purposes, it is necessary to remove the uterine mucosa, which is a strong enough irritant to affect the function of the gonads. After the histological diagnosis is made, a significant assistance in further treatment management is provided if the patient's treatment data is filled in correctly and rationally [3; 13; 35; 39]. In modern scientific and medical approaches, there is no system for a universal clinical and morphological classification that would help a pathologist, researcher or practitioner in providing information, most of which is often not sufficiently verified [5; 12; 18].

For a medical professional, there are many approaches to detect the presence of a cell clone capable of further autonomy and immortalisation. In many scientific fields, work is underway to identify mechanisms aimed at detecting tumour growth. In oncological research, a great number of processes during malignancy have been identified, but most remain unresolved [11; 41].

In general, such processes lead to the understanding that the human body is a balanced system with a total number of different factors affecting certain structures. For scientific researchers, in general, the identification or understanding of the processes of EHP oncogenesis seems to be quite problematic [12; 20; 26]. With an established approach and the development of general principles in treatment management, it is clear that such data require a multidisciplinary approach to solving the problem. In retrospect, the literature and research data have revealed major changes in the emergence of neoplastic processes, especially as for their mechanisms, but it is still difficult to definitively identify and determine the causes of malignant tumours [3; 18].

In understanding the development of a living organism, a lot of attention is paid to the existence of the most important engine in the environment and a single living cell [11; 28]. When analysing the occurrence of a condition that occurs throughout life and a pathological process that occurs in the body, scientists always ask themselves the question: what is the root cause of the changes, are they in the general body, genetic information, where the onset of the disorder lies, or does it occur in several organs simultaneously [10; 18; 26]. To understand and realise the existing realities and prospects of the population, the mechanisms of the evolutionary impulse, if from the organism to the target cell, at what real stage of the study the researcher stops and where the disorder is located. Specialists in different fields focus on the mechanisms of pathology, but all the processes that occur in a living cell, which ensures the existence of the whole organism, remain unchanged [4; 12; 25; 33].

Conclusions. This work would like to draw attention to a rather problematic and active process in the female body – endometrial hyperplastic processes, which develop and progress from the perimenopausal to the postmenopausal period, and also occur alongside malignancy. Taking into

account the problem of rejuvenation and the presence of malignancy, the issue of preserving the fertility of this category of women remains always problematic, which is reinforced and directed by therapy.

Understanding the mechanisms of the evolutionary origin of cancer cells in the body and the correction of their development may become one of the ways to prevent the development of malignancy in the body.

BIBLIOGRAPHY

1. Abdullaiev VE, Hryhorenko AM. Features of instrumental research methods in combination of endometrial hyperplasia with chronic endometritis. *The Bulletin of Vinnytsia National Medical University*. 2021; 25(4): 623–627. doi: 10.31393/reports-vnmmedical-2021-25(4)-20 (in Ukrainian).
2. Abrão F, Modotti WP, Spadoto-Dias D, et al. Concomitant p53 and PTEN immunoexpression to predict the risk of malignancy in endometrial polyps. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(38): e12304. doi: 10.1097/MD.00000000000012304. PMID: 30235677; PMCID: PMC6160221.
3. Adomaitienė L, Nadišauskienė R, Nickkho-Amiry M, Čižauskas A, Palubinskienė J, Holland C, Seif MW. Proliferation in Postmenopausal Endometrial Polyps-A Potential for Malignant Transformation. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(9): 543. doi: 10.3390/medicina55090543. PMID: 31466367; PMCID: PMC6780687.
4. Assaf MI, Abd El-Aal W, Mohamed SS, Yassen NN, Mohamed EA. Role of Morphometry and Matrix Metalloproteinase-9 Expression in Differentiating between Atypical Endometrial Hyperplasia and Low Grade Endometrial Adenocarcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018; 19(8): 2291–2297. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.8.2291. PMID: 30139240; PMCID: PMC6171378.
5. Banz-Jansen C, Helweg LP, Kaltschmidt B. Endometrial Cancer Stem Cells: Where Do We Stand and Where Should We Go? *Int J Mol Sci*. 2022; 23(6): 3412. doi: 10.3390/ijms23063412. PMID: 35328833; PMCID: PMC8955970.
6. Ceci C, Atzori MG, Lacal PM, Graziani G. Role of VEGFs/VEGFR-1 Signaling and its Inhibition in Modulating Tumor Invasion: Experimental Evidence in Different Metastatic Cancer Models. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(4): 1388. doi: 10.3390/ijms21041388. PMID: 32085654; PMCID: PMC7073125.
7. Chiu HC, Li CJ, Yang GT, Tsai AP, Wu MY. Epithelial to Mesenchymal Transition and Cell Biology of Molecular Regulation in Endometrial Carcinogenesis. *J Clin Med*. 2019; 8(4): 439. doi: 10.3390/jcm8040439. PMID: 30935077; PMCID: PMC6518354.
8. Chumak ZV, Shapoval MV, Andrievskiy OG. Hif-1 α and IGF Expression in Endometrial Hyperplasia. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(11): 61–68. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.11.006>.
9. Chumak ZV, Shapoval MV, Artyomenko VV. Age-related relationship between the development of hyperplastic processes and VEGF expression in endometrial cells. *Journal of Education, Health and Sport*. 2020; 10(4): 209–217. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.04.023>.
10. Dai W, Guo R, Na X, et al. Hypoxia and the endometrium: An indispensable role for HIF-1 α as therapeutic strategies. *Redox Biol*. 2024; 73: 103205. doi: 10.1016/j.redox.2024.103205. PMID: 38815332; PMCID: PMC11167393.
11. Devis-Jauregui L, Eritja N, Davis ML, Matias-Guiu X, Llobet-Navàs D. Autophagy in the physiological endometrium and cancer. *Autophagy*. 2021; 17(5): 1077–1095. doi: 10.1080/15548627.2020.1752548. PMID: 32401642; PMCID: PMC8143243.
12. Ding B, Jinyuan T, Tao K, Ding Z, Yang S. A pilot and ex-vivo study of examination of endometrium tissue by catheter based optical coherence tomography. *BMC Med Imaging*. 2022; 22(1): 162. doi: 10.1186/s12880-022-00890-7. PMID: 36088282; PMCID: PMC9464373.
13. Doherty MT, Sanni OB, Coleman HG et al. Concurrent and future risk of endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020; 15(4): e0232231. doi: 10.1371/journal.pone.0232231. PMID: 32343732; PMCID: PMC7188276.
14. Ge QL, Liu SH, Ai ZH, et al. RelB/NF- κ B links cell cycle transition and apoptosis to endometrioid adenocarcinoma tumorigenesis. *Cell Death Dis*. 2016; 7(10): e2402. doi: 10.1038/cddis.2016.309. PMID: 27711077; PMCID: PMC5133976.
15. Garashova MA, Alieva EM, Mammadova LD. Clinical and diagnostic features of endometrial hyperplastic. *The World of Medicine and Biology*. 2021; 2(76): 23–28. <http://dx.doi.org/10.26724/2079-8334-2021-2-76-23-28>.
16. Ghalib Farhood R, Abd Ali Al-Humairi I. Immunohistochemical Study of Ki-67 in Hyperplastic and Endometrium Carcinoma: A Comparative Study. *Arch Razi Inst*. 2022; 77(1): 229–234. doi: 10.22092/ARI.2021.356540.1865. PMID: 35891746; PMCID: PMC9288597.
17. Gladchuk IZ, Rozhkovska NM, Kozhakov VL, et al. Intra- and early postoperative results of biopsy of signal lymph node under control of icg mapping in patients with endometrial cancer of initial stages. Scientific digest of association of obstetricians and gynecologists of Ukraine. 2023; 2(52): 11–16. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(52\).2023.298039](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(52).2023.298039) (in Ukrainian).
18. Huang M, Liu C, Shao Y, et al. Anti-tumor pharmacology of natural products targeting mitosis. *Cancer Biol Med*. 2022; 19(6): 774–801. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2022.0006. PMID: 35699421; PMCID: PMC9257311.
19. Jain V, Chodankar RR, Maybin JA, Critchley HOD. Uterine bleeding: how understanding endometrial physiology underpins menstrual health. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18(5): 290–308. doi: 10.1038/s41574-021-00629-4. PMID: 35136207; PMCID: PMC9098793.
20. Jeong JY, Hwang SO, Lee B, et al. Risk factors of progression to endometrial cancer in women with endometrial hyperplasia: A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2020; 15(12): e0243064. doi: 10.1371/journal.pone.0243064. PMID: 33259545; PMCID: PMC7707482.

21. Khaskhachykh DA, Potapov VO. Immunohistochemical characterization of endometrial hyperplasia compared to secretory endometrium. *Actual Problems of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology*. 2024; 2: 69–80. <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2023.2.14171> (in Ukrainian).
22. Li RL, He LY, Zhang Q, et al. HIF-1 α is a Potential Molecular Target for Herbal Medicine to Treat Diseases. *Drug Des Devel Ther*. 2020; 14: 4915–4949. doi: 10.2147/DDDT.S274980. PMID: 33235435; PMCID: PMC7680173.
23. Lv M, Chen P, Bai M, et al. Progesterin Resistance and Corresponding Management of Abnormal Endometrial Hyperplasia and Endometrial Carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(24): 6210. doi: 10.3390/cancers14246210. PMID: 36551694; PMCID: PMC9776943.
24. Ma J, Yao Z, Ma L, et al. Glucose metabolism reprogramming in gynecologic malignant tumors. *J Cancer*. 2024; 15(9): 2627–2645. doi: 10.7150/jca.91131. PMID: 38577616; PMCID: PMC10988310.
25. Maenhoudt N, De Moor A, Vankelecom H. Modeling Endometrium Biology and Disease. *J Pers Med*. 2022; 12(7): 1048. doi: 10.3390/jpm12071048. PMID: 35887546; PMCID: PMC9316888.
26. Murphy AR, Campo H, Kim JJ. Strategies for modelling endometrial diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2022; 18(12): 727–743. doi: 10.1038/s41574-022-00725-z. Epub 2022 Sep 1. PMID: 36050476; PMCID: PMC10052865.
27. Neal AS, Nunez M, Lai T, et al. Expression of Stromal Progesterone Receptor and Differential Methylation Patterns in the Endometrium May Correlate with Response to Progesterone Therapy in Endometrial Complex Atypical Hyperplasia. *Reprod Sci*. 2020; 27(9): 1778–1790. doi: 10.1007/s43032-020-00175-w. PMID: 32124398; PMCID: PMC7395059.
28. Okuda T, Sekizawa A, Purwosunu Y, et al. Genetics of endometrial cancers. *Obstet Gynecol Int*. 2010; 2010: 984013. doi: 10.1155/2010/984013. PMID: 20396392; PMCID: PMC2852605.
29. Poliakova YeM, Lutsenko NS, Haidai NV. Diagnosis of endometrial hyperplasia in routine gynecological practice. *Zaporizhzhia Medical Journal*. 2019; 21; 1(112): 95–99. <https://www.researchgate.net/publication/332522937>.
30. Popgeorgiev N, Jabbour L, Gillet G. Subcellular Localization and Dynamics of the Bcl-2 Family of Proteins. *Front Cell Dev Biol*. 2018; 6: 13. doi: 10.3389/fcell.2018.00013. PMID: 29497611; PMCID: PMC5819560.
31. Popli P, Sun AJ, Kommagani R. The Multifaceted Role of Autophagy in Endometrium Homeostasis and Disease. *Reprod Sci*. 2022; 29(4): 1054–1067. doi: 10.1007/s43032-021-00587-2. PMID: 33877643; PMCID: PMC9423733.
32. Rubinstein MM, Brown KA, Iyengar NM. Targeting obesity-related dysfunction in hormonally driven cancers. *Br J Cancer*. 2021; 125(4): 495–509. doi: 10.1038/s41416-021-01393-y. PMID: 33911195; PMCID: PMC8368182.
33. Sanderson PA, Critchley HO, Williams AR, Arends MJ, Saunders PT. New concepts for an old problem: the diagnosis of endometrial hyperplasia. *Hum Reprod Update*. 2017; 23(2): 232–254. doi: 10.1093/humupd/dmw042. PMID: 27920066; PMCID: PMC5850217.
34. Taheri M, Ghafouri-Fard S, Najafi S, et al. Hormonal regulation of telomerase activity and hTERT expression in steroid-regulated tissues and cancer. *Cancer Cell Int*. 2022; 22(1): 258. doi: 10.1186/s12935-022-02678-9. PMID: 35974340; PMCID: PMC9380309.
35. Thakur L, Thakur S. The interplay of sex steroid hormones and microRNAs in endometrial cancer: current understanding and future directions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1166948. doi: 10.3389/fendo.2023.1166948. PMID: 37152960; PMCID: PMC10161733.
36. Tsyndrenko N, Lyndin M, Sikora K, Wireko AA, Abdul-Rahman T, Hyriavenko N, Romaniuk A. ER and COX2 expression in endometrial hyperplasia processes. *Medicine (Baltimore)*. 2023; 102(33): e34864. doi: 10.1097/MD.00000000000034864. PMID: 37603513; PMCID: PMC10443758.
37. Urick ME, Bell DW. Clinical actionability of molecular targets in endometrial cancer. *Nat Rev Cancer*. 2019; 19(9): 510–521. doi: 10.1038/s41568-019-0177-x. PMID: 31388127; PMCID: PMC7446243.
38. Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020; 76(1): 52–63. doi: 10.1111/his.14015. PMID: 31846532; PMCID: PMC6972558.
39. Yu K, Huang ZY, Xu XL, Li J, Fu XW, Deng SL. Estrogen Receptor Function: Impact on the Human Endometrium. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 827724. doi: 10.3389/fendo.2022.827724. PMID: 35295981; PMCID: PMC8920307.
40. Zhang J, Wang Z, Zhao R, et al. An integrated autophagy-related gene signature predicts prognosis in human endometrial Cancer. *BMC Cancer*. 2020; 20(1): 1030. doi: 10.1186/s12885-020-07535-4. PMID: 33109128; PMCID: PMC7590615.
41. Zhu N, Yang X, Liu Q, et al. “Iron triangle” of regulating the uterine microecology: Endometrial microbiota, immunity and endometrium. *Front Immunol*. 2022; 13: 928475. doi: 10.3389/fimmu.2022.928475. PMID: 36016947; PMCID: PMC9396262.

Надійшла до редакції 12.09.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування chumakdoc@gmail.com

UDC 616.391:577.161.2-06:616-008.9]-07

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-12>

A. V. Shanyhin¹ <https://orcid.org/0000-0003-2644-4542>

V. V. Babienko¹ <https://orcid.org/0000-0002-4597-9908>

A. M. Rozhnova¹ <https://orcid.org/0000-0001-7718-6171>

Ye. M. Strakhov² <https://orcid.org/0000-0001-8207-8108>

A. S. Korkhova² <https://orcid.org/0009-0003-7234-5358>

DEPENDENCE OF VITAMIN D LEVEL ON LABORATORY AND ANTHROPOMETRIC INDICATORS: APPLICATION OF MACHINE LEARNING METHODS FOR SCREENING IN ADULTS

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²Odesa I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine

UDC 616.391:577.161.2-06:616-008.9]-07

V. V. Babienko¹, A. V. Shanyhin¹, A. M. Rozhnova¹, Ye. M. Strakhov², A. S. Korkhova²

DEPENDENCE OF VITAMIN D LEVEL ON LABORATORY AND ANTHROPOMETRIC INDICATORS: APPLICATION OF MACHINE LEARNING METHODS FOR SCREENING IN ADULTS

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²Odesa I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine

Vitamin D deficiency is now recognized as an international health issue, affecting a variety of physiological systems and disease outcomes.

Purpose. The present study proposes machine learning models to identify individuals at risk of vitamin D deficiency.

Materials and methods. Machine learning was used on the dataset of 944 persons' laboratory analysis to determine the list of anthropometric and laboratory indicators that affect the development of vitamin D deficiency. It was built a decision tree with a depth of 5 to predict vitamin D deficiency based on various parameters.

Results. The authors found feature importance in identifying potential vitamin D deficiency. Age and BMI were considered the most impactful anthropometric parameters, level of HDL was the most important laboratory parameter. A heatmap matrix for correlation of features between one another was created. It was calculated metrics based on the confusion matrix for determining the risk of a 25(OH)D deficit: Accuracy, Precision, Sensitivity, Specificity, F1-Score. The authors plotted the ROC curve of the optimal model; established that the Area Under the Curve (AUC) of the selected model is equal to 0.92 that is a very effective result.

Conclusion. Machine learning techniques are more effective at predicting deficiencies than traditional statistical methods.

Key words: vitamin D, prevention, lipid metabolism, anthropometry, artificial intelligence, machine learning.

УДК 616.391:577.161.2-06:616-008.9]-07

А. В. Шанигін¹, В. В. Бабієнко¹, А. М. Рожнова¹, Є. М. Страхов², А. С. Корхова²

ЗАЛЕЖНІСТЬ РІВНЯ ВІТАМІНУ D ВІД ЛАБОРАТОРНИХ ТА АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ: ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДІВ МАШИННОГО НАВЧАННЯ З МЕТОЮ СКРИНІНГУ У ДОРОСЛИХ

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

²Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

Метою дослідження було визначення переліку антропометричних та лабораторних показників, що впливають на розвиток дефіциту вітаміну D, та розробка надійної прогностичної моделі, яка допоможе в ранньому виявленні та варіантах корекції дефіциту та недостатності вітаміну D у групах ризику. Машинне навчання було використано на наборі даних лабораторного аналізу 944 осіб, які впливають на розвиток дефіциту вітаміну D. З'ясовано важливість ознак у виявленні потенційного дефіциту вітаміну D. Вік та ІМТ вважалися найбільш впливовими антропометричними параметрами, рівень ЛПВЩ був найважливішим лабораторним параметром. Розраховані показники, що створені на основі матриці невідповідностей, для визначення ризику дефіциту 25(OH)D. Побудовано ROC-криву оптимальної моделі, яка доводить її ефективність.

Ключові слова: вітамін D, профілактика, ліпідний обмін, антропометрія, штучний інтелект, машинне навчання.



Introduction. Vitamin D deficiency is now recognized as an international health issue, affecting a variety of physiological systems and disease outcomes [1]. Despite its vital role in bone health, immunological function, and general well-being, vitamin D insufficiency is nonetheless common around the globe, impacting people of all ages and races [1; 2]. The level of vitamin D in the body is affected by a large number of different factors [3]. Among the risk factors for the development of deficiency and insufficiency of vitamin D, the most significant are insufficient exposure to the sun, a deficiency in the diet of products containing the daily level of vitamin D, dark skin color, excess body weight and obesity, disorders of digestive processes caused by malabsorption, Crohn's disease, gluten intolerance, kidney disease [1; 4; 5]. This emphasizes the need for novel approaches to predicting and preventing the development of vitamin D insufficiency and deficiency in the population.

Machine learning, an area of artificial intelligence, allows computers to learn from data in order to make predictions. The use of artificial intelligence in medicine has attracted the attention of scientists due to its potential to transform the system of forecasting, diagnosis and treatment of various pathological conditions. In recent years, more and more publications have appeared devoted to the use of machine learning algorithms for researching the risks of developing vitamin D deficiency and its correction [5; 6]. Machine learning models are capable of identifying patterns and relationships that might not be immediately obvious using conventional statistical methods through the use of large-scale datasets and advanced analytical tools.

The present study investigates the application of machine learning algorithms to predict vitamin D deficiency, drawing on a wide range of data sources such as demographic information, genetic markers, anthropometric and laboratory features.

Incorporating machine learning to predict vitamin D insufficiency offers enormous potential to improve knowledge of the complex etiology of vitamin D deficiency and insufficiency and inform timely, individualized preventive measures for each patient depending on the etiology of vitamin D deficiency. By creating accurate predictive models, healthcare professionals can identify patients who have a higher risk of vitamin D deficiency or insufficiency, and prescribe therapy in a timely manner [1; 5].

The implementation of machine learning in health care institutions will contribute to early diagnosis and prevention of vitamin D deficiency in risk groups [4; 5; 7]. The incorporation of an early screening system based on artificial intelligence will help reduce the burden on laboratories, and as a result, reduce costs for the health care system [1; 4; 8; 9].

Objective – to determine the list of anthropometric and laboratory indicators that affect the development of vitamin D deficiency; to develop a reliable prognostic model that will help in early detection and options for the correction of vitamin D deficiency and insufficiency in risk groups.

Materials and methods. In the course of the study, 944 persons aged from 20 to 91 years (average age – 46.9 years) were examined in order to create a dataset containing anthropometric and laboratory parameters from an assortment comprising people with and without vitamin D

insufficiency. The variables in the dataset were sex, total cholesterol, level of high-density lipoproteins (HDL), level of low-density lipoproteins (LDL), level of very low-density lipoproteins (VLDL), atherogenicity coefficient (AC), triglycerides (TG), body mass index (BMI), waist circumference, waist-to-hip ratio (WHR), age, and vitamin D status (deficiency vs. sufficiency). The dataset was split into training and testing sets and decision tree methods were applied to develop predictive models. The evaluation of model performance was conducted using such metrics as accuracy, precision, sensitivity, specificity and the F1-score. In addition, feature significance analysis was used to determine the most important markers of vitamin D deficiency. The best tree was created, and the receiver operating characteristic curve and area under the curve (AUC) values were calculated.

Examination of patients was carried out on the basis of private medical centers of southern Ukraine “Yes Medical” and “Artromed”. Further observation was carried out on an outpatient basis. All patients participating in the study were given oral and written information about the purpose and objectives of the study. Patients had the option to withdraw from the study at any time without giving a reason. Information about consent to participate in the study was documented by bilateral signing of the relevant document. The research was carried out with the provision of safety measures for life and health, with respect for human rights and moral and ethical standards, which corresponds to the principles of the Helsinki Declaration of Human Rights and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 693 dated 01.10.2015, the Council of Europe Convention on Human Rights and of biomedicine (ETS-164) dated 04.04.1997, the Status of the Ukrainian Association for Bioethics and GCP norms (1992) and approved by the commission on bioethics of Odessa National Medical University (protocol No. 12 dated 12.23.2019).

Results and Discussion. The previous study [5] used logistic regression to predict vitamin D deficiency through the use of demographic, clinical, and laboratory data. The logistic regression model used a binary classification framework to predict vitamin D deficiency based on factors such as age, gender, BMI, and laboratory results. While logistic regression provided useful insights into the relationship between variables and the probability of vitamin D deficiency, it was limited in its ability to capture nonlinear correlations and interactions among them.

In contrast, decision trees offer a flexible and intuitive method for representing complex data interactions. Decision trees divide the feature space into subsets based on simple decision rules, resulting in comprehensible decision paths. By recursively partitioning the data based on the most significant features, decision trees can capture complex decision boundaries and interactions among predictors.

Figure 1 depicts the visualization of the top levels of the optimal decision tree model to predict vitamin D deficiency based on various demographic, clinical, and laboratory parameters. With a maximum depth of 5, the decision tree can generate up to 5 levels of splits, each reflecting a decision rule based on a distinct feature.

In particular, vitamin D deficiency can occur under the following conditions: age up to 28.5 years, body mass index

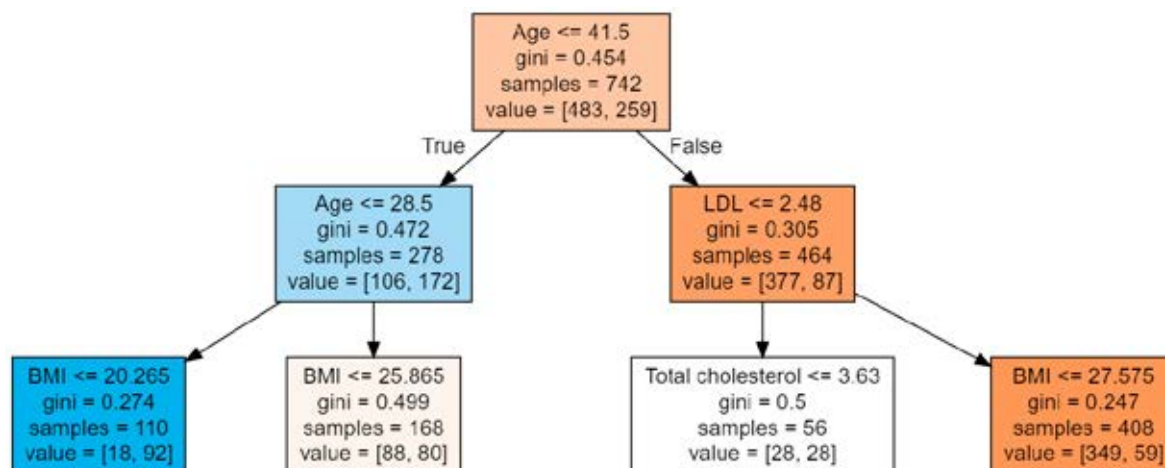


Fig. 1. Visualization of the three top levels of the decision tree model

above 20.265 kg/m², total cholesterol above 3.3 mmol/l, high-density lipoprotein level below 2.21 mmol/l.

Figure 2 displays the results of the decision tree method's analysis of feature importance in identifying potential vitamin D deficiency.

The results of the feature importance analysis show that anthropometric parameters such as age and BMI are the most impactful. The level of HDL is the most important laboratory parameter. When correlation values between features exceed 0.5, they are considered dependent. The detailed heatmap matrix for feature correlations is shown in Figure 3.

A confusion matrix, sometimes referred to as an error matrix, is a table used in machine learning to illustrate how effectively a classification method performs (Table 1). The actual values of the classes are shown in the rows of this matrix, whereas the predicted classes are shown in the columns. There are four potential categories of outcomes: true positives (TP), true negatives (TN), false negatives (FN), and false positives (FP) [10].

The following metrics are created based on the confusion matrix:

$Accuracy = (TP + TN) / (TP + TN + FP + FN)$ – indicates how frequently the classifier is true;

$Precision = TP / (TP + FP)$ – indicates the degree to which one may “believe” that the model would predict class 1, i.e., that the item is a member of the 25(OH)D level deficient class;

$Sensitivity = TP / (TP + FN)$ – indicates how effectively it identifies positive class 1;

$Specificity = TN / (TN + FP)$ – indicates how well it can detect the negative class 0;

$F1\ Score = (2 \cdot Precision \cdot Sensitivity) / (Precision + Sensitivity)$ – the harmonic mean of Precision and Sensitivity.

Metrics for determining the risk of a 25(OH)D deficit are shown in Table 2.

Additionally, the models were assessed using Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis employing graphs and ROC curves. The link between the sensitivity and specificity of the model is depicted by the ROC curve, which displays the dependence of the number of correctly categorized positive examples on the number of erroneously classified negative cases. Figure 4 shows the ROC curve of the optimal model.

As an examination of the ROC curve, the Area Under the Curve (AUC) represents a binary classifier's ability to differentiate between classes. The model performs better

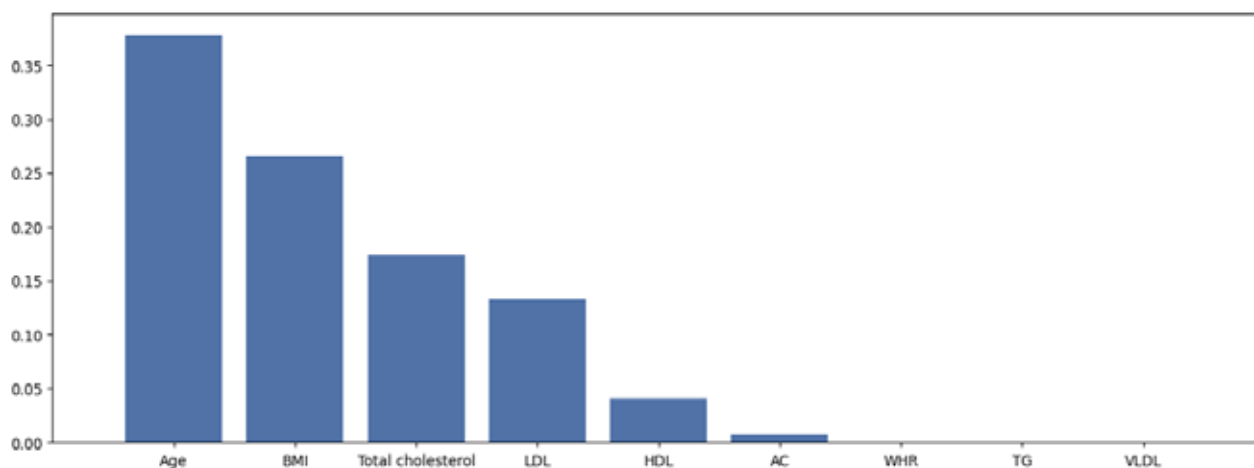


Fig. 2. Feature importance

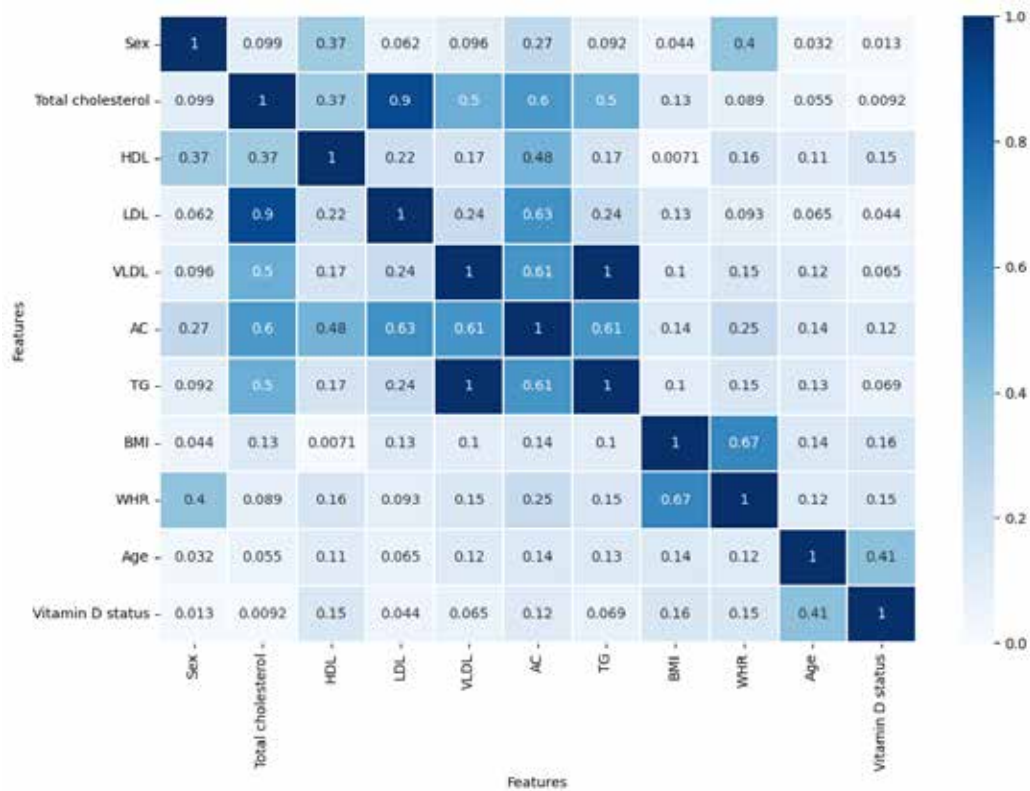


Fig. 3. Feature importance using correlation matrix heatmap

Table 1

Confusion matrix based on classification results

		Predicted	
		Negative (0)	Positive (1)
Actual	Negative (0)	TN	FP
	Positive (1)	FN	TP

Table 2

Evaluation metrics for assessment of 25(OH)D deficiency risk

Evaluation metric	Value obtained on the train sample	Value evaluated on the test sample
Accuracy	0.914	0.913
Precision	0.901	0.932
Sensitivity/Recall	0.859	0.821
Specificity	0.946	0.966
F1-Score	0.879	0.873

at discerning between the positive and negative classes the higher the AUC. The classifier has a good probability of differentiating between positive and negative class values when $0.5 < \text{AUC} < 1$. The reason for this is that the classifier can identify a higher proportion of True positives and True negatives than False positives and False negatives. The AUC of the selected model is 0.92, indicating high accuracy of the model, as it exceeds 0.9. In comparison, AUC values in the range between 0.80 and 0.90 are considered to be sufficiently accurate, and values between 0.70 and 0.80 are considered poor.

Conclusions. The following metrics were used to evaluate the effectiveness of machine learning methods: Accuracy, Precision, Recall, Specificity, and F1-score. The study shows that decision tree models are more reliable for forecasting deficits than traditional statistical methods or linear models, particularly logistic regression. This study improved performance in terms of forecasting accuracy compared to previously published regression models. Machine learning models based on decision trees capable of identifying individuals at risk of vitamin D deficiency have been built and validated using comprehensive datasets that include demographic, anthropometric, and laboratory information. The findings highlight machine learning's

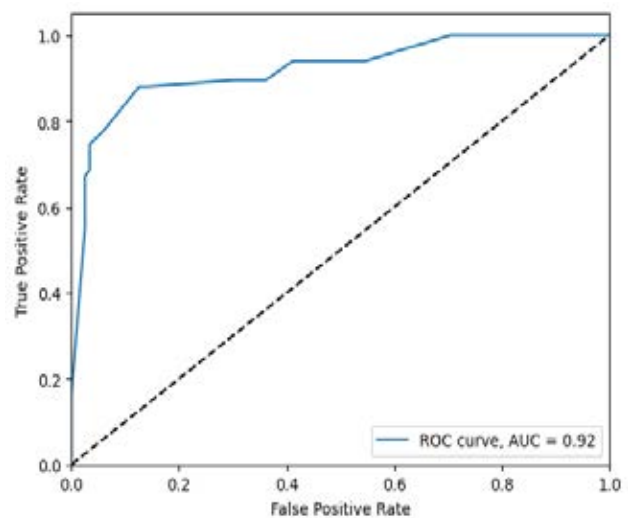


Fig. 4. Receiver operating characteristic

potential to improve preventative medicine through focused interventions and tailored healthcare approaches.

The study's key highlights are:

1. Increased prediction accuracy: Decision tree algorithms outperformed logistic regression in predicting vitamin D deficiency. The use of nonlinear algorithms allowed for the detection of complex correlations and patterns, resulting in higher accuracy and AUC-ROC values.

2. Identification of Key Predictors: Feature importance analysis identified age, body mass index, and HDL level as significant predictors of vitamin D deficiency. These findings can help healthcare practitioners develop effective risk assessment and intervention strategies.

3. Clinical implications: The use of machine learning models in clinical practice shows potential for improving patient outcomes and reducing the burden of vitamin D-related disorders. By correctly identifying patients at risk of deficiency, healthcare providers can apply specific

treatments, such as supplementation, dietary changes, and lifestyle guidance, to improve vitamin D status and prevent health consequences.

4. Future Directions: While the study represents a significant step forward, further research is needed to address several critical aspects. Prospective validation of the models in diverse populations and clinical settings is crucial for determining generalizability and robustness. Additionally, recent advancements in machine learning techniques, such as deep learning and ensemble methods, may further improve prediction accuracy and model interpretability.

Ultimately, the study emphasizes the potential of machine learning in predicting vitamin D insufficiency and developing customized treatment strategies. By leveraging data-driven techniques, healthcare professionals can gain the insights and tools necessary to enhance patient health and well-being.

BIBLIOGRAPHY

1. Grygorieva NV, Tronko MD, Kovalenko VM, et al. Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement. *PAIN, JOINTS, SPINE*. 2023; 13(2): 60–76. doi: <https://doi.org/10.22141/pjs.13.2.2023.368> (in Ukrainian).
2. Abboud M, Liu X, Fayet-Moore F, et al. Effects of Vitamin D Status and Supplements on Anthropometric and Biochemical Indices in a Clinical Setting: A Retrospective Study. *Nutrients*. 2019;11(12):3032. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11123032>.
3. Arredondo A, Azar A, Recamán AL. Diabetes, a global public health challenge with a high epidemiological and economic burden on health systems in Latin America. *Glob. Public Health*. 2018; 13(7): 780–787. doi: <https://doi.org/10.1080/17441692.2017.1316414>.
4. Shanygin AV. The significance of diet and insolation levels in vitamin D supply. Modern aspects of prevention. *Health of Society*. 2022;11(1):16–22. doi: <https://doi.org/10.22141/2306-2436.11.1.2022.288> (in Ukrainian).
5. Shanyhin A, Babienko V, Strakhov Ye, Korkhova A. Mathematical modeling of the dependence of the risk of vitamin D deficiency on anthropometric and laboratory parameters. *Journal of Education, Health and Sport*. Online. 2023; 13 (4): 356–366. [Accessed 28 February 2024]. doi: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2023.13.04.042>.
6. Netrebin L, Pankiv V, Kyryliuk M. Mathematical model for assessing the prognostic significance of 25(OH)D deficiency in the progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients. *Mіžnarodnij endokrinologіčnij žurnal* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 30]; 19(4): 269–73. Available from: <https://iej.zaslavsky.com.ua/index.php/journal/article/view/1284> (in Ukrainian).
7. Calame W, Street L, Hulshof T. Vitamin D Serum Levels in the UK Population, including a Mathematical Approach to Evaluate the Impact of Vitamin D Fortified Ready-to-Eat Breakfast Cereals: Application of the NDNS Database. *Nutrients*. 2020; 12(6): 1868. doi: <https://doi.org/10.3390/nu12061868>.
8. Setayesh L, Amini A, Bagheri R, et al. Elevated Plasma Concentrations of Vitamin D-Binding Protein Are Associated with Lower High-Density Lipoprotein and Higher Fat Mass Index in Overweight and Obese Women. *Nutrients*. 2021; 13(9): 3223. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13093223>.
9. Sizar O, Khare S, Goyal A, et al. Vitamin D Deficiency. [Updated 2023 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532266/>.
10. Ting KM. Confusion Matrix. In: Sammut, C., Webb, G.I. (eds) *Encyclopedia of Machine Learning*. Springer, Boston, MA. 2011. Available from: https://doi.org/10.1007/978-0-387-30164-8_652.

Надійшла до редакції 20.06.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування anton.shanyhin@onmedu.edu.ua

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

UDC 616.5-002-06:616.594.14

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-13>

M. E. Zapolskiy <https://orcid.org/0000-0001-9284-3539>

M. M. Lebediuk <https://orcid.org/0000-0001-5674-0196>

V. I. Khrushch <https://orcid.org/0000-0002-4346-5145>

L. M. Tymofieieva <https://orcid.org/0000-0002-8708-9460>

FOLLICULAR MUCINOSIS CASE IN PATIENT WITH ATOPIC DERMATITIS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.5-002-06:616.594.14

M. E. Zapolskiy, M. M. Lebediuk, V. I. Khrushch, L. M. Tymofieieva

FOLLICULAR MUCINOSIS CASE IN PATIENT WITH ATOPIC DERMATITIS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Follicular mucinosis (scleromyxoedema) is a rare skin disease characterized by follicular degeneration due to the accumulation of mucin in the pilosebaceous unit accompanied with inflammatory changes.

The purpose is to evaluate risk factors for the likelihood of secondary follicular mucinosis.

Materials and methods. Cytomorphology of the patient's skin samples (stains were used: hematoxylin-eosin, toluidine blue, Van Gieson's picrofuchsin).

Results. An observation of a clinical case of secondary follicular mucinosis of the skin, formed against the background of atopic dermatitis and the use of fillers with hyaluronic acid, is presented. The skin lesions of a 33-year-old female patient demonstrate clear clinical and histological features of follicular mucinosis. In the absence of standardized methods for treating this nosology, successful pathogenetic therapy was carried out: dapsone, tacrolimus, phototherapy (UVB 311nm), which led to almost complete regression of the pathological process.

Conclusions. Timely diagnosis, pathogenetic treatment and control of the main disease reduce the risk of skin mucinosis recurrence and improve its long-term prognosis.

Key words: follicular mucinosis, mucin, atopic dermatitis.

УДК 616.5-002-06:616.594.14

М. Е. Запольський, М. М. Лебедюк, В. І. Хрущ, Л. М. Тимофєєва

ВИПАДОК ФОЛІКУЛЯРНОГО МУЦИНОЗУ У ХВОРОЇ НА АТОПІЧНИЙ ДЕРМАТИТ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Мета дослідження – оцінити фактори ризику розвитку вторинного фолікулярного муцинозу. Наведено спостереження клінічного випадку вторинного фолікулярного муцинозу шкіри, що утворився на тлі атопічного дерматиту та використання філерів з гіалуроновою кислотою. В умовах відсутності стандартизованих методів лікування цієї нозології було проведено успішну патогенетичну терапію з призначенням дапсону, такролімусу, фототерапії, що призвело до практично повного регресу патологічного процесу.

Висновки. Своєчасна діагностика, патогенетичне лікування та контроль основного захворювання дозволяють знизити ризики рецидивів муцинозу шкіри та покращити його віддалений прогноз.

Ключові слова: фолікулярний муциноз, муцин, атопічний дерматит.

Mucinosis (scleromyxoedema) are a heterogeneous group of diseases characterized by mucin deposition in the connective tissue of the dermis (skin mucinosis), hair follicles (follicular mucinosis), or in the epidermis and tumours originating from it (epithelial mucinosis) [1]. Mucins are high molecular weight glycoproteins. The glycosylated part of the stromal mucins is represented by glycosaminoglycans, the main of which are hyaluronic acid, chondroitin sulfate, dermatan sulfate, keratin sulfate and heparansulfate [2].

Mucin is a component of extracellular matrix and is produced by fibroblasts [3]. The reason why its abnormal deposition in the skin occurs is still not clear [4]. In case of primary mucinosis, the deposition of mucin is the main in the histological pattern of the disease; in case of secondary mucinosis, the deposition of mucin is considered as an additional sign against the background of other skin diseases [5; 6].

Both primary and secondary follicular mucinosis of the skin is a rare group of diseases, accompanied by the deposition of mucin in the hair follicles and epidermal-dermal regions. Pathology is manifested by follicular papules or coalesced plaques with enlarged skin pores, increased skin tightness, and impaired hair growth in the affected areas [7].

© M. E. Zapolskiy, M. M. Lebediuk, V. I. Khrushch et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Follicular mucinosis (FM) was first described by Pinkus in 1957 as an alopecia caused by the degeneration of follicles due to the accumulation of mucin around the outer lining of the hair and sebaceous glands along with a pronounced infiltration of follicles by inflammatory cells [8].

The etiopathogenesis of the disease is not studied sufficiently. Thus, it has been suggested that FM is caused by cellular changes in the affected structures leading to the production of mucin [9]. In addition, the role of circulating immune complexes and cellular immunity, including response to persistent antigens such as *Staphylococcus aureus* in FM pathogenesis, was considered [10].

FM is manifested in the form of single or multiple clearly defined erythematous plaques with raised edges above the skin level, with scales, follicular papules, or foci of alopecia forming on their surface. In some cases, clinical manifestations are atypical, have a coalesced nature; there are reports of nodal forms of FM that mimic folliculitis, focal alopecia, scarring alopecia, chronic eczema, acne, and urticaria [9].

Histologically, there is an accumulation of mucin in the outer membrane of the root of the hair follicle and in the sebaceous glands, an inflammatory infiltrate consisting of lymphocytes, macrophages, and eosinophils with lymphocyte tropism to the follicle [6; 11].

The literature describes cases of secondary mucinosis development along with various diseases, in particular, systemic lupus erythematosus [12; 13; 14], eosinophilic folliculitis [15], dermatomyositis [11], acne, and seborrheic dermatitis [15].

Purpose – to analyse the clinical and morphological features of a rare case of a combined course of atopic dermatitis and skin mucinosis on the background of long-term use of topical corticosteroids and the use of hyaluronic acid fillers.

Materials and methods. The case of secondary follicular mucinosis of the skin in a 33-year-old patient was

described. A secondary follicular mucinosis was formed against a background of atopic dermatitis and the use of fillers with hyaluronic acid.

Skin lesions with clear clinical and histological signs of FM. Cytomorphological examination of skin samples of patients was performed using haematoxylin-eosin, toluidine blue, Van Gieson's picrofuchsin.

Pathogenetic therapy using dapsone, tacrolimus, phototherapy (UVB 311nm) was conducted. The patient provided informed consent for the examination, treatment and interpretation of the results of the clinical study.

Study results. We present a rare case of secondary follicular mucinosis of the skin, which developed against the background of atopic dermatitis and use of fillers with hyaluronic acid.

A 33-year-old patient came to our clinic with complaints of itchy rashes on the skin of the face, which had been bothering her for 10 months (Fig. 1 A, B). According to the patient, her first rashes appeared in the form of small nodules on the skin of the cheeks after using fillers with hyaluronic acid. Subsequently, the rashes acquired a coalesced nature and spread to the entire face; there is an increase in tightness, periodic itching, and burning sensation. The patient has been suffering from atopic dermatitis for 20 years. Exacerbations of atopic dermatitis were observed mainly in the spring–summer period. The cause of exacerbations was contact with household chemicals and inhalation of pollen of plants. During specific allergic tests, major allergens were identified: birch and ragweed pollen, provoking seasonally atopic dermatitis. The patient refused allergen-specific immunotherapy. According to the family history, her mother has a food allergy and eczema of the hands. The patient denies having other allergic, chronic somatic diseases.

The patient was treated on her own and functional specialists (dermatologist, allergist) repeatedly. She treated her face with emollients and periodically used topical cortico-

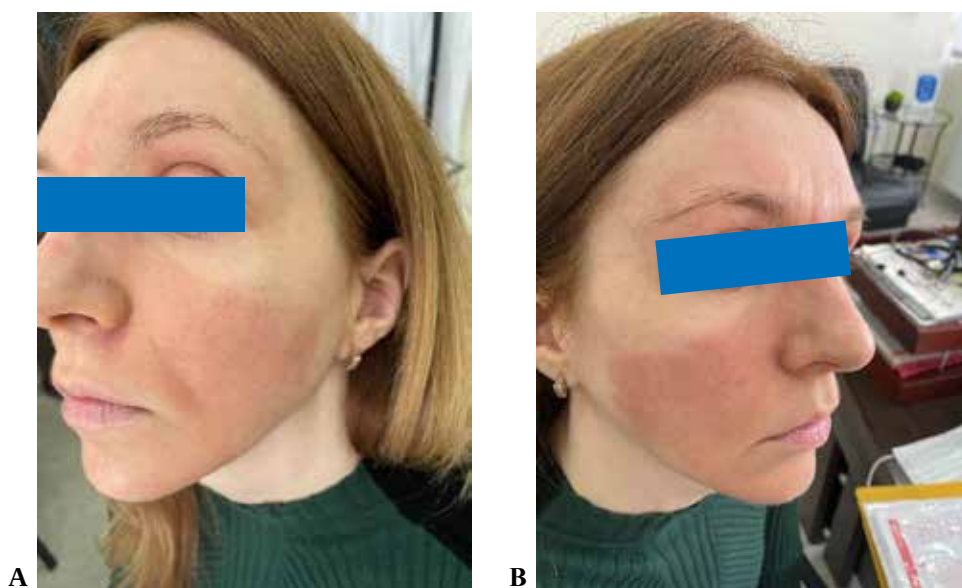


Fig. 1. Clinical manifestations of secondary follicular mucinosis of the skin in the face: persistent erythema, skin induration, enlargement of the skin pores, clear boundaries of the skin induration, small follicular papules are visible here and there. A – on the left side of the face, B – on the right side of the face

steroids with a short-term positive effect. For an aesthetic purpose, stabilized hyaluronic acid was injected several times in the affected areas, which, according to the patient, deteriorated her condition and increased skin tightness. Five months before coming to our clinic, the patient noted an increase in skin density, as well as a feeling of tissue compression in the foci of the disease.

Status localis. Visual examination showed hyperaemia, coalesced infiltrated pink papules, having a uniform density throughout the affected area, on the skin of her cheeks, nose, and chin, enlarged skin pores and slight flakiness on the surface of the damaged skin. Lanugo hairs are absent or feebly marked in the affected areas. In the periorbital region, additional skin folds and pronounced xerosis are visible. Regional lymph nodes are not enlarged, soft, freely movable, not matted together and in relation to surrounding tissues. In the cheek area, the boundaries of the skin induration are clearly defined, and a brown tint is visible above the affected areas. There is an increase in skin tightness when the affected areas are palpated, sensitivity is not impaired. The skin beyond the affect: moderate lichenification, isolated excoriations, and postatopic leukoderma remain on the skin of the flexural surfaces of the upper and lower extremities. Dermographism is white and persistent.

Preliminary diagnosis: Atopic dermatitis? Skin lymphoma?

For the purpose of differential diagnosis, a number of examinations were carried out:

1. Complete blood count: no abnormalities.
2. Biochemical blood count: increase in direct bilirubin to $4.5 \mu\text{mol/l}$.
3. Total IgE – moderate increase – up to $270 \text{ pg}/\mu\text{L}$.
4. Determination of thyroid hormone levels: no abnormalities were detected.
5. HIV, hepatitis B, C blood test: negative.
6. Analysis of scaly crusts for mycelium of pathogenic fungi: no pathogenic fungi detected.
7. Determination of antinuclear antibodies: negative.

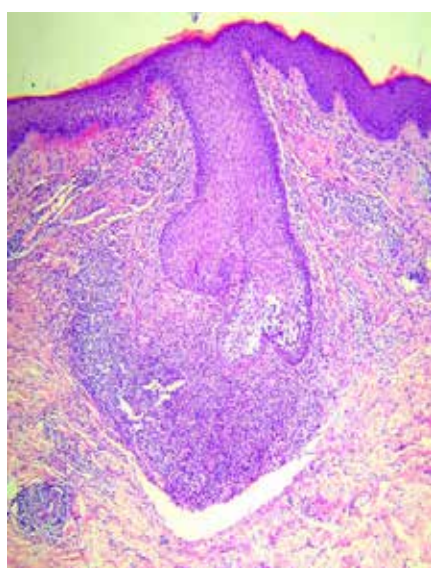
8. Skin biopsy: epidermis on histologic preparations exhibits patchy acantosis with mild spongiosis. Epidermal papillae appear reduced in height. Openings of the hair follicles appear enlarged with profound hyper- and parakeratosis, deposition of cornified cell mass and sebaceous glands' discharge. Hairs are fully absent or destroyed. Cells of the outer epithelial root sheath of the hair follicles exhibit dystrophic changes which vary from intra- and intercellular edema of epidermal cells with loss of intercellular contacts between them (spongiosis) to cyst-like cavities which show presence of faintly basophilic content in the form of small threads and granules.

Significant lymphohistiocytic infiltration is seen in the dermis spreading into the deep areas of the dermis and hypodermis rich in adipose tissue. Cellular infiltrate is found lying closer to epithelium of hair follicles, sebaceous, and sweat glands. The most prominent cellular infiltrations are observed around the hair follicles (Fig. 2A).

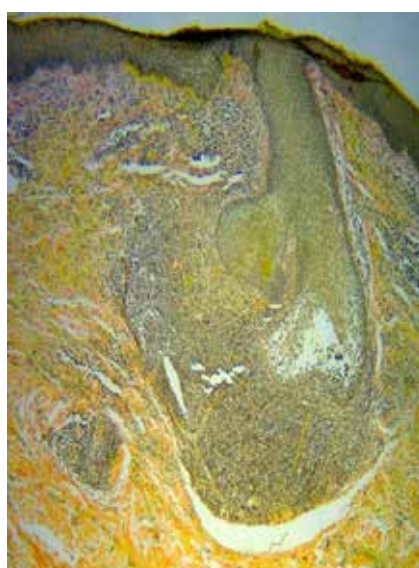
Their constituents include not only lymphocytes and histiocytes but plasma cells, solitary eosinophils and tissue basophils as well. Some of hair follicles exhibit signs of atrophic changes or sclerosis. Sebaceous glands are hypertrophied with foci of dystrophy. Sweat glands are normal in appearance.

Blood vessels of the upper third of the dermis have thickened walls and appear somewhat dilated and plethoric. They are invested by cuff-like lymphohistiocytic infiltrates. Content of cyst-like epidermal cavities stained with toluidine blue appears metachromatic which indicates that it mostly consists of acid mucopolysaccharides, namely mucin (Fig. 2B).

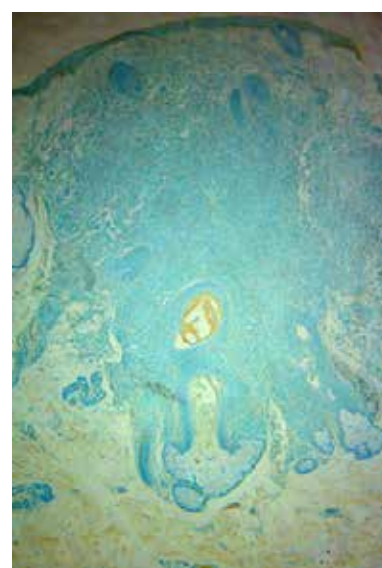
Metachromasia reduces after digestion with hyaluronidase but don't not vanish which tells us about the presence of not only hyaluronic acid but sulfated glycosaminoglycans as well. Staining with Van Gieson's picrofuchsin reveals extensive areas of connective tissue around hair follicles which lost their normal histologic architecture (Fig. 2C).



A



B



C

Fig. 2. Dystrophied hair follicle with forming cavity and profound perifollicular lymphohistiocytic infiltration. A – hematoxylin-eosin, $\times 40$; B – toluidine blue, $\times 40$; C – Van Gieson's picrofuchsin, $\times 40$

Taking into account the peculiarities of the course of the disease, according to the diagnostic criteria as to the classification of Hanifin & Rajka (1980), as well as the results of clinicopathologic studies, a diagnosis was established: secondary follicular mucinosis of the skin, developed against the background of atopic dermatitis.

The patient was prescribed the following therapy: dapsone 50 mg/day for 2 months with two-day breaks once a week, cetirizine 10 mg/day for 1 month. Topically: tacrolimus ointment 0.03% once a day for 2 months, and emollients that restore the lipid composition of the epidermis, 2 times a day. From the 14th day of treatment, phototherapy (UVB 311nm) was added three times a week (15 sessions in total). In the first week of the therapy, a phase of moderate exacerbation with increased itching and hyperaemia was noted, but these symptoms faded within 7 days, the tightness of the skin in the affected areas was gradually decreasing. The process almost completely regressed, which was not observed over the past 5 months; the skin acquired its normal colour and tightness; infiltration almost completely disappeared (Fig. 3A, B).

Discussion. The manifestation of FM in the form of coalesced follicular erythematous, papular elements in the face is not typical. At the same time, clearly defined, raised edges of the affected areas with impaired growth of lanugo hairs, typical induration and thickening of the skin are pathognomonic signs of skin mucinosis. According to the description by a number of authors, the clinical symptoms of the disease are sometimes atypical with the creation of forms that mimic folliculitis, nodular elements, cicatricial alopecia, and the erythrodermic form of mucinosis rarely develops [2].

So, it is possible to suspect an atypical deposition of mucin in the skin in case of a change in the nature of the chronic dermatosis course (including atopic dermatitis), an

increase in tightness, induration of the skin, a change in the nature of subjective sensations (itching was replaced by a steady burning sensation). An important factor contributing to the deposition of mucin in the tissues was probably the repeated inserting of fillers with hyaluronic acid, retaining moisture in the skin.

The most reliable criterion for skin mucinosis in this case was a histomorphologic study, which revealed the intradermal deposition of mucopolysaccharides in reaction with alcian blue. The follicular form of mucinosis was also accompanied by the accumulation of mucin mainly around the hair follicles; in addition, dyskeratosis of some cells was revealed in the spinous layer of epidermis (probably as a result of chronic inflammation). The basic membrane under the epidermis was not thickened, and there were no signs of increased proliferative activity of epidermal cells. Thus, the combination of the case history data, peculiarities of clinical manifestations and histologic examinations gave grounds to establish a diagnosis: Secondary follicular mucinosis of the skin.

There are currently no standardized methods of FM treatment. Cases of intralesional application of systemic corticosteroids, dapsone, antimalarial drugs, isotretinoin, indomethacin, interferon, minocycline, and photodynamic therapy have been described [14]. However, not one of the methods has fully justified itself. In this regard, the successful elimination of the symptoms of secondary follicular mucinosis is of scientific and practical interest.

In the case of our patient, we used dapsone in combination with external application of tacrolimus ointment 0.1%; from day 14, the treatment was enhanced with phototherapy (UVB 311 nm), which caused improvement and a complete regression of rashes. The positive effect of dapsone, topical calcineurin inhibitor, and narrowband phototherapy application was probably associated with the combined



Fig. 3. The patient 2 months after the beginning of therapy. Resolution of follicular skin mucinosis, restoration of normal skin tightness, moderate hyperaemia persists. A – on the right side of the face, B – on the left side of the face

cytostatic effect of the therapy, suppression of the activity of epithelial cells, and a subsequent decrease in mucin synthesis. Given the association of the disease with atopic dermatitis, it can be assumed that the control and timely treatment of the underlying disease will reduce the risk of recurrence of skin mucinosis and improve its long-term prognosis.

Conclusions. The presented clinical observation of rare follicular mucinosis of the facial skin against the background of atopic dermatitis deserves the attention of dermatologists, as it is associated with certain diagnostic difficulties, requires an individual approach to the choice of laboratory screening, treatment, proactive therapy and prevention of the disease.

BIBLIOGRAPHY

1. Mickel M, Jalili A, Gesslbauer C, Crevenna R. Implementation and evaluation of a rehabilitation concept in a patient suffering from Scleredema Adulorum Buschke: a case report. *Disabil Rehabil.* 2018; 40: 2833–2835. <https://doi.org/10.1080/09638288.2017.1355939>.
2. Fernandez-Flores A., Saeb-Lima M. Mucin as a diagnostic clue in dermatopathology. *Journal of Cutaneous Pathology.* 2016; 43(11): 1005–1016. <https://doi.org/10.1111/cup.12782>.
3. Shayegi N, Alakel N, Middeke JM, Schetelig J, Mantovani-Löffler L, Bornhäuser M. Allogeneic stem cell transplantation for the treatment of refractory scleromyxedema. *Transl Res.* 2015; 165(2): 321–324. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2014.06.002>.
4. Cárdenas-Gonzalez R, Ruelas M, Candiani J. Lichen myxedematosus: a rare group of cutaneous mucinosis. *Anais Brasileiros De Dermatologia.* 2019; 94(4): 462–469. <http://dx.doi.org/10.1590/abd1806-4841.20198478>.
5. Kalli F, Cioni M, Parodi A, et al. Increased frequency of interleukin-4 and reduced frequency of interferon- γ and IL-17-producing CD4⁺ and CD8⁺ cells in scleromyxedema. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020; 34(5): 1092–1097. <https://doi.org/10.1111/jdv.16136>.
6. Vieyra-Garcia PA, Wolf P. A deep dive into UV-based phototherapy: mechanisms of action and emerging molecular targets in inflammation and cancer. *Pharmacol Ther.* 2021; 222: 107784. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107784>.
7. Oh SJ, Oh SH, Jun JY, et al. Paraneoplastic atypical scleromyxedema with advanced gastric cancer. *JAAD Case Rep.* 2017; 3(5): 376–378. doi: 10.1016/j.jdc.2017.04.005.
8. Ferreli C, Gasparini G, Parodi A, Cozzani E, Rongioletti F, Atzori L. Cutaneous manifestations of scleroderma and scleroderma-like disorders: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2017; 53(3): 306–336. <https://doi.org/10.1007/c12016-017-8625-4>.
9. Mahévas T, Arnulf B, Bouaziz JD, et al. Plasma cell-directed therapies in monoclonal gammopathy-associated scleromyxedema. *Blood.* 2020; 135(14): 1101–1110. <https://DOI10.1182/blood.2019002300>.
10. Giavedoni P, Pousa-Martínez M, Estany-Destál A, Ginarte M, Vázquez-Veiga HTL, Mascaró JM. Usefulness of high-frequency Doppler ultrasound skin thickness measurement for disease staging and assessing treatment response in patients with scleredema: a case-control study. *J Am Acad Dermatol.* 2022; 86(1): 189–191. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2021.01.050>.
11. Perel-Winkler A, Derk C. Diffuse Cutaneous Mucinosis in Dermatomyositis: A Case Report and Review of the Literature. *Case Reports in Dermatological Medicine.* 2014; 1: 1–6. <https://doi.org/10.1155/2014/938414>.
12. Shekari A, Ghiasi M, Ghasemi E, Kani Z. Papulonodular mucinosis indicating systemic lupus erythematosus. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2009; 34(8): 558–560. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2009.03235.x>.
13. Mecoli CA, Talbot CC Jr, Fava A, et al. Clinical and molecular phenotyping in scleromyxedema pretreatment and posttreatment with intravenous immunoglobulin. *Arthritis Care Res.* 2020; 72(6): 761–767. <https://doi.org/10.1002/acr.23908>.
14. Tani N, Sugita K, Yamamoto O. Paclitaxel-related scleredema-like skin changes in a patient with breast cancer. *Australas J Dermatol.* 2018; 59(3): e215–e217. <http://doi:10.1111/ajd.12719>.
15. Muñoz-Aceituno E, Vega González R, Martínez Palazuelos M, Pérez Gala S, Llamas-Velasco M, Fraga J, Dauden E. Association between eosinophilic folliculitis and follicular mucinosis. A case series. *International Journal of Dermatology.* 2020; 59(10): 376–378. <https://doi.org/10.1111/ijd.14890>.

Надійшла до редакції 08.07.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування maksimz@3g.ua

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

УДК 614.27:615.11:615.12

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-14>

О. В. Кривов'яз <https://orcid.org/0000-0001-5441-1903>

В. М. Коваль <https://orcid.org/0000-0001-9324-209X>

ЕЛЕКТРОННИЙ РЕЦЕПТ ЯК ІНСТРУМЕНТ СИСТЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

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

УДК 614.27:615.11:615.12

О. В. Кривов'яз, В. М. Коваль

ЕЛЕКТРОННИЙ РЕЦЕПТ ЯК ІНСТРУМЕНТ СИСТЕМИ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ НАСЕЛЕННЯ В УКРАЇНІ ТА СВІТІ

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

Значна частина країн світу запровадила системи відпуску лікарських засобів за е-рецептами. Такий проєкт стартував і в Україні. Він характеризується такими ж перевагами, як і в інших країнах, де діють подібні системи: це і автоматизація процесів обліку та зберігання інформації, значне покращення аналітичних можливостей, скорочення кількості помилок під час виписування е-рецептів, можливість дистанційного виписування рецептів. Наявні також суттєві відмінності, пов'язані з відсутністю обов'язкового медичного страхування та технічними особливостями функціонування медичних інформаційних систем, доступу пацієнта до інформації про виписані йому лікарські засоби, відсутністю практики ідентифікації пацієнта під час відпуску лікарського засобу.

Ключові слова: фармацевтичне забезпечення населення, електронні рецепти, аптеки.

UDC 614.27:615.11:615.12

O. V. Kryvoviaz, V. M. Koval

ELECTRONIC PRESCRIPTION AS A TOOL OF THE PHARMACEUTICAL SUPPLY SYSTEM FOR THE POPULATION IN UKRAINE AND WORLDWIDE

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

Introduction. The world is actively moving towards the digitization of all industries, and the health care system is not an exception. A significant part of the countries has implemented or are implementing a system of dispensing prescription drugs by electronic prescriptions. Such a project also started in Ukraine.

The aim of the work is to generalize the experience of implementing systems of dispensing medicines by electronic prescriptions and compare it with the specifics of implementing this program in Ukraine.

Materials and methods. The methods of retrospective, comparative and systematic analysis of the experience of implementing the electronic prescription system in Ukraine and other countries of the world were used.

Results. The system of dispensing medicines based on electronic prescriptions in Ukraine is characterized by the same advantages as in other countries: the automation of accounting processes and the storage of information about written prescriptions, significant improvement of the analytical capabilities of accumulated information, reduction of the number of errors when issuing e-prescriptions, the possibility of repeated prescriptions for chronic patients without visiting medical institutions. However, there are also such differences as the lack of mandatory medical insurance and the technical features of the functioning of medical information systems, which are characterized by extended functionality.

Conclusions. The prospects for the development of the e-prescription system in Ukraine should include the introduction of the practice of patient identification, ensuring the option of prescribing several medicines in one e-prescription, improving the software, providing patient access to information about the prescribed drugs.

Key words: pharmaceutical provision of the population, electronic prescriptions, pharmacies.

Вступ. Світ активно рухається шляхом автоматизації та цифровізації різних процесів, сфер та галузей, що значно покращує та полегшує облік, збір та обробку інформації. Не винятком є і охорона здоров'я, зокрема система фармацевтичного забезпечення населення. Виписування паперових рецептів на лікарські засоби

має давню історію, проте час плине і на зміну їм поступово впроваджуються електронні рецепти (е-рецепти).

За визначенням Європейського фармацевтичного товариства е-рецепт («e-prescription») є комп'ютеризованим електронним процесом створення, передачі та реєстрації медичного рецепта, що дозволяє лікарям, які призначають лікарський препарат (ЛП), виписувати рецепти, які аптека отримує в електронному вигляді без необхідності виписування паперового рецепта [1]. Крім того, в європейському законодавстві трапляється термін «e-dispensing», тобто

© О. В. Кривов'яз, В. М. Коваль, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



відпуск ЛП за е-рецептом, що визначається як процес електронного отримання рецепта та звіту про відпуск ЛП пацієнту у відповідності до вказівок, зазначених у е-рецепті [2].

У відповідності до вимог ISO 17523:2016 «Інформатика здоров'я. Вимоги до електронних рецептів» е-рецепт повинен містити обов'язкову інформацію про пацієнта (прізвище, ім'я, дата народження, персональний ідентифікатор, стать), про рецепт (ID рецепту, дата виписування), працівника охорони здоров'я, який виписав рецепт (прізвище, ім'я, професійна кваліфікація, власні контактні дані, адреса місця роботи, цифровий або електронний підпис, ідентифікатор медичного працівника), призначені препарати (назва ЛП, дозування / сила дії), інформацію про застосування ЛП (лікарська форма, кількість, режим дозування) [3].

З огляду на те, що кожна з країн здійснювала впровадження е-рецептів із врахуванням своїх особливостей функціонування системи охорони здоров'я, отримала свій особливий досвід та досягла певних успіхів **метою роботи** стало вивчення особливостей та узагальнення досвіду запровадження систем виписування е-рецептів у різних країнах світу та порівняння його з особливостями впровадження та функціонування в Україні.

Матеріали та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети були використані методи ретроспективного, порівняльного та системного аналізу досвіду впровадження системи виписування е-рецептів в Україні та інших країнах світу. Використовували також проблемно-орієнтований метод для визначення слабких та сильних сторін системи функціонування е-рецептів в Україні.

Результати та їх обговорення. Країни світу з різною швидкістю впроваджують систему е-рецептів. Так, станом на 2018 рік у Швеції, де перший пілотний варіант було апробовано ще у 1983 р., частка е-рецептів становила близько 99%; таких самих успіхів досягли Естонія та Данія; у Нідерландах – 100%; у Словенії цей показник становив 92%, у Норвегії – понад 90%, в Італії – 83%, у Великій Британії – 63%, у Бельгії – 43,5% [4]. Перша спроба переходу на е-рецепти у Японії відбувалась у 2016 р., проте виявилась неефективною у зв'язку з високою трудозатратністю та тривалістю виписування рецептів у електронній формі. Тому наступний етап впровадження удосконаленої системи е-рецептів був наприкінці 2019 – початку 2020 р. Оновлена система забезпечувала генерування QR-коду, який пацієнт міг отримати як у надрукованому вигляді, так і в електронній формі, яка направлялась у його додаток з електронною медичною картою. За таким QR-кодом пацієнт отримував лікарський засіб (ЛЗ) в аптеці. Особливий інтерес викликає комп'ютеризація системи охорони здоров'я в Швеції. Вона була однією з перших країн, яка ще у 1970-х рр. розпочала перехід на так звані смарт-карти пацієнтів, які містили персональну та медичну інформацію про пацієнта, а також дані про ЛЗ, які йому призначались, та його захворювання. Під час виписування рецепта лікар користувався національною базою даних про ліки. До кінця 1990-х рр. використання такої системи сягало близько 90% у поліклініках. З 2000 р. Національна корпорація

шведських аптек замінила процес виписування паперових рецептів на електронні. Але слід зауважити, що це було можливим виключно внаслідок того, що Національна корпорація шведських аптек була єдиною фармацевтичною компанією на роздрібному ринку країни на той час. Проте у 2019 р. внаслідок збільшення кількості аптечних мереж та відповідно розширення систем комп'ютеризації аптек шведська агенція електронної охорони здоров'я змінила систему виписування та обігу е-рецептів. Аналогічно зі Швецією Данія, будучи одним зі світових лідерів із впровадження електронної системи охорони здоров'я, у 2000-х роках уже широко використовувала цю систему, яка була доступна всім працівникам державних закладів охорони здоров'я (ЗОЗ). А вже до 2011 р. майже 85% населення Данії мали електронні медичні записи у системі. Система е-рецептів у Данії була впроваджена у 2002 р. повністю в усій країні [5].

В Україні вперше е-рецепт запроваджено у 2019 році у рамках програми реімбурсації «Доступні ліки». З 1 серпня 2022 року за е-рецептом почали здійснювати відпуск антибактеріальних препаратів. Починаючи з 1 листопада 2022 року відпуск наркотичних (психотропних) ЛЗ також перейшов на е-рецепти. З 1 квітня 2023 року запроваджено е-рецепт на всі рецептурні лікарські засоби [6; 7]. Водночас передбачено перехідний період, що діятиме протягом дії воєнного стану в Україні, під час якого пацієнт самостійно вибиратиме – отримувати йому паперовий рецепт чи е-рецепт з надсиланням смс-повідомлення про номер рецепта та номер його підтвердження. Впровадження е-рецепта на всі рецептурні лікарські засоби дозволить ефективно контролювати їх відпуск, вести їх облік в електронній системі охорони здоров'я (ЕОЗ), що у стратегічній перспективі також дозволить побудувати ефективну систему клінічного моніторингу в Україні.

Перевагами запровадження е-рецептів дослідники у Європі та США відзначають суттєве зменшення кількості помилок до 2,5% порівняно з виписаними паперовими рецептами, де частка виписаних з помилками рецептів становила 35,7%, зокрема щодо дозування, шляху введення та способу застосування [5; 8]. Аналогічні дослідження в Ефіопії [9] свідчать про те, що число помилок у виписаних паперових рецептах становить 58,4%. У результатах досліджень, проведених у Нідерландах, зазначається, що кількість е-рецептів з помилками становить на 40,3% менше порівняно з паперовими. Близько 83% проанкетованих лікарів Швеції вважають е-рецепт безпечнішим, зокрема відзначають зменшення помилок у дозуванні ЛЗ на 15% у е-рецептах [4]. Крім того, е-рецепти містять значно менше випадків неповного зазначення інформації про пацієнта [5; 8], підвищують якість надання медичних послуг – призначення та відпуску ліків, знижують витрати на охорону здоров'я, підвищують безпеку пацієнтів, забезпечують контроль над призначенням та застосуванням рецептурних препаратів [5; 10; 11]. Зменшення частки помилок під час лікування (підвищення безпеки пацієнтів за рахунок унеможливлення неправильного тлумачення нерозбірливо написаних від руки рецептів, що притаманно також і Україні), покращує

щення якості обслуговування пацієнтів та економія коштів на охорону здоров'я визначають безсумнівними перевагами е-рецептів фахівці охорони здоров'я також у Лівії [5]. Зазначається, що виписування е-рецептів суттєво прискорює цей процес порівняно з паперовими [4; 5; 12].

Натомість це потребує повної комп'ютеризації зі стабільно високим і безперебійним сигналом доступу до мережі Internet, а також достатніх навичок користування та роботи з ПК лікаря, що виписує е-рецепт, та фармацевта, який відпускає ЛЗ за ним, що автори визначають як «технічну компетентність» фахівців охорони здоров'я [5]. Таким чином, підкреслюється потреба у наявності досконалої комп'ютерної системи виписування е-рецептів та безперебійному функціонуванні відповідної служби з її технічної підтримки [4; 13]. Крім того, наголошується на суттєвих фінансових витратах на впровадження і технічну підтримку функціонування медичних інформаційних систем (МІС) та аптечних інформаційних систем (АІС) у закладах охорони здоров'я (як у лікарнях, так і в аптеках) [14].

В Україні для роботи з медичною інформацією також потрібні МІС та АІС, що надають прорамне забезпечення для взаємодії з державними структурами охорони здоров'я. Заклади охорони здоров'я самостійно вибирають постачальника таких послуг. Такі комплекси програмного забезпечення постійно розвиваються та вдосконалюються, проте натеper залишається ціла низка бажаних покращень, зокрема пов'язаних із відпуском наркотичних та психотропних засобів, де у полі «Сигнатура», крім призначення, лікар повинен вказувати відсоток вартості відшкодування, ЄДРПОУ та найменування закладу, його місце знаходження, власне прізвище та ім'я [7]. Це займає додатковий час у разі теоретичної можливості заповнення зазначених даних у автоматичному режимі.

У низці країн Європи та США під час виписування е-рецептів використовуються комп'ютеризовані системи підтримки прийняття лікарських рішень, які, зокрема, забезпечують перевірку взаємодії лікарських засобів (ЛЗ), відповідності призначеної дози віку та масі тіла пацієнта, а також функціонуванню печінки та нирок, наявності алергічних реакцій у пацієнта тощо [5; 13].

На такому етапі інформаційні системи та їх функціонал в Україні не дозволяє здійснювати повний автоматичний аналіз прийнятих лікарських рішень щодо призначених пацієнту ЛЗ. Всі ризики щодо можливої взаємодії вписаних ЛЗ, правильності дозування, наявності у хворого супутніх захворювань враховуються безпосередньо лікарем, зважаючи на його компетентності, що загалом не виключає можливість допущення помилок та неврахування окремих факторів. Така опція, на нашу думку, є надзвичайно корисною, оскільки може зменшити кількість імовірних помилок, що можуть безпосередньо вплинути на стан пацієнта.

Ключовим моментом безпеки та контролю за відпуском ЛЗ за е-рецептом у країнах світу (зокрема, Японії, Австралії, Канаді, США, Великій Британії, Іспанії, Швеції, Данії) є фактор ідентифікації пацієнта в аптеці, що є невід'ємною складовою частиною функ-

ціонування цифрової системи охорони здоров'я. При цьому необхідним є забезпечення збереження конфіденційності персональної та/або медичної інформації про пацієнта. Щодо країн Європи, то найбільш жорсткі вимоги щодо ідентифікації пацієнта під час отримання ЛЗ є в Іспанії. Там пацієнт повинен надати медичну карту, щоб отримати ЛЗ в аптеці, проте допустимими варіантами ідентифікації особи є також підтверджуючі документи щодо прізвища та імені пацієнта, дати його народження, адреси проживання. Також в Австралії беззаперечною є потреба в ідентифікації пацієнта або довіреної особи під час отримання ЛЗ за е-рецептом в аптеці [5].

Натеper в Україні відсутня практика ідентифікації пацієнта під час обслуговування його в аптеці як за паперовими, так і за е-рецептами, що несе ризики отримання та застосування рецептурних лікарських засобів особами, яким такий препарат не призначався.

Е-рецепти мають значну перевагу порівняно з паперовими в аспекті зменшення фізичного контакту пацієнта з лікарем та відповідно зниження ризику інфікування вірусами, а також скорочення часу перебування у закладах охорони здоров'я (в тому числі в аптеках) [5]. У США залежно від штату для виписування е-рецепта на ЛЗ не завжди потрібна очна консультація: у деяких штатах свідомо пропагують розвиток телемедицини у випадках, коли це припустимо з огляду на наявну у пацієнта патологію [15].

В Україні передбачена можливість дистанційного виписування е-рецептів хронічним хворим без чергового відвідування лікувальних закладів, якщо ЛЗ виписується повторно. Особливої актуальності така норма набуває в умовах воєнного стану, коли доступ до ЗОЗ може бути фізично ускладненим, та у розпал пандемій, зокрема COVID 19, коли відвідування хворим лікарняних установ несе додаткові ризики як для пацієнта, так і для лікаря.

У системі е-рецептів США передбачена можливість реалізації отримання електронного попереднього дозволу (ЕПД) страхової компанії на відшкодування вартості виписаних ЛЗ. Це переважно стосується тих засобів, які не відшкодовує за звичайних умов страхова компанія, зокрема ЛЗ, які доступні у формі генериків, дороговартісних ліків, косметичних препаратів. Без такого ЕПД ліки за е-рецептом не зможуть бути отримані пацієнтом в аптеці. Ця процедура організована таким чином, що лікар отримує ЕПД безпосередньо під час виписування е-рецепта, відповідно маючи змогу у разі відмови виписати інший ЛЗ, і це не спричиняє жодних затримок для пацієнта під час одержання ЛЗ в аптеці, як це відбувалось за умов виписування паперових рецептів, коли процес отримання дозволу страхової компанії відбувався через аптеку шляхом комунікування телефоном та пересилання факсу або скан-копій рецепта у страхову компанію і міг розтягнутися в часі до декількох тижнів [5].

На цьому етапі реформування системи охорони здоров'я в Україні відсутнє обов'язкове медичне страхування. З огляду на це попереднє погодження зі страховими компаніями виписаних лікарем препаратів не потрібне, за винятком випадків, коли хворий добро-

вільно уклав угоду на медичне страхування – тоді відпуск лікарських засобів здійснюється з аптечних закладів, що мають відповідні договори зі страховими компаніями та попередньо погоджують із ними необхідність відпуску виписаних препаратів хворому, але це може займати певний час та бути не досить зручним для хворого.

У всіх згаданих країнах електронний підпис лікаря, який виписує е-рецепт, є обов'язковим. Також слід відзначити, що необхідна згода пацієнта на доступ до потрібної інформації про нього всіх зацікавлених сторін [5].

У більшості країн, де функціонує система підтримки е-рецептів, забезпечується можливість безпосередньої відправки онлайн е-рецепта в аптеку, в якій пацієнт забирає виписані ліки особисто або отримує доставку. Також є можливість виписування декількох ЛЗ в одному е-рецепті [4; 12; 16]. Система е-рецептів в Австралії акцентує особливу увагу на пацієнта як головного учасника процесу передачі е-рецепта і потребує його згоди на відправку рецепта в електронному вигляді від лікаря безпосередньо до вибраної аптеки. Так само, як і в Австралії, у Великій Британії необхідний дозвіл пацієнта на передачу е-рецепта від лікаря безпосередньо у вибрану пацієнтом аптеку. Крім того, пацієнт у будь-який час може отримати за запитом від лікаря паперову форму свого е-рецепта [5]. Акцентується увага на особливій важливості зворотного зв'язку у системі «лікар – аптека» [5; 12] щодо виявлених помилок в е-рецептах з метою їх подальшого недопущення, що насамперед стосується країн, які перебувають на початковому періоді впровадження е-рецептів [13]. Викликають особливу зацікавленість регламентовані законодавством США випадки, коли лікар має право видати е-рецепт пацієнту замість безпосереднього його направлення в аптеку, серед яких, зокрема, – проживання пацієнта поза межами штату, в якому йому виписує рецепт лікар, пацієнт не має визначеного місця проживання/реєстрації, пацієнт не має «прикріпленої» аптеки, в якій буде одержувати ЛЗ за е-рецептом [17]. Таким чином, у США, за винятком вищезазначеного переліку умов (та ще низки інших), лікар не має права надавати пацієнту доступ до його е-рецепта, а зобов'язаний направити його в електронному вигляді безпосередньо у вибрану пацієнтом аптеку. Тому і така аптека у разі відсутності змоги відпустити пацієнту виписаний ЛЗ зобов'язана перенаправити його в електронному вигляді в іншу вибрану і названу пацієнтом аптеку [17].

В Україні після оформлення е-рецепта в ЕСОЗ та засвідчення електронним цифровим підписом (ЕЦП) медичного спеціаліста пацієнту надходить повідомлення на телефон з номером рецепта та кодом його підтвердження. Окремі труднощі можуть виникнути, якщо номер телефону пацієнта виявиться неактуальним, у такому випадку е-рецепт виписати буде неможливо. За виписаним е-рецептом хворий може отримати потрібні ліки у будь-якій аптеці, що уклала договір з Національною службою здоров'я України (НСЗУ), якщо виписані ліки підлягають реінбурсації, або зареєстрована в ЕСОЗ. В одному е-рецепті є можливість виписати лише один ЛЗ.

У Норвегії пацієнти мають доступ до бази своїх е-рецептів, що дозволяє їм уточнити інформацію щодо питання, скільки ще разів вони матимуть можливість отримати ЛЗ за виписаним е-рецептом, а також мають доступ до даних щодо осіб, які отримували доступ до інформації про їхні рецепти. В Естонії пацієнт має можливість частково або повністю обмежити доступ до даних щодо своїх е-рецептів [4]. Так, наприклад, у Швеції, під час створення е-рецепт потрапляє до національного репозиторію, в якому пацієнти мають доступ лише до своїх рецептів. Винятком є е-рецепти на ЛЗ, які використовуються постійно за повторюваними рецептами – доступ до таких рецептів мають також фармацевти вибраної пацієнтом аптеки [16].

В Україні пацієнти не мають доступу до бази виписаних е-рецептів, але можуть звернутись до лікаря про надання їм роздрукованого консультаційного висновку із зазначеною інформацією про виписані препарати, номером рецепта та коду підтвердження. Видача роздрукованих консультаційних висновків не є обов'язковою.

3 березня 2019 р. у Великій Британії дозволено використовувати систему е-рецептів для виписування певного обмеженого переліку ЛЗ, що підлягають обліку. Для тих, які не внесені в цей перелік, необхідно виписувати паперові рецепти [5]. Отже, видача е-рецепта на ЛЗ, що підлягають обліку, є суттєвим обмеженням у всіх вищеперерахованих країнах, за виключенням США. У деяких штатах США регламентовано виписування е-рецептів на вищезазначену групу ЛЗ з дозволом виписувати їх на паперовому рецепті у випадках, що унеможливають роботу з електронною системою [18].

3 жовтня 2023 року в Україні розпочався відпуск наркотичних (психотропних) лікарських засобів з аптечних закладів виключно на підставі е-рецептів [7].

У країнах Європи та Канаді електронна система обігу е-рецептів є централізованою (наприклад, система е-рецептів Іспанії дозволяє пацієнту отримати ЛЗ за виписаним е-рецептом у будь-якій аптеці країни [5]) на противагу США, де децентралізована система по всій країні не управляється та не контролюється державними організаціями охорони здоров'я [19].

Цікавим є досвід «міждержавного» одержання ЛЗ за е-рецептом між Естонією та Фінляндією, який свідчить про наявність факторів, що обмежують доступ пацієнтів до ліків. Серед них в Естонії зазначають відсутність активного інгредієнта та зазначення неправильної лікарської форми, а у Фінляндії – розмір упаковки, крім того, відзначали помилки або технічні проблеми із самою системою е-рецептів [20].

Станом на сьогодні система функціонування е-рецептів в Україні не передбачає можливості відпуску ЛЗ за е-рецептами, виписаними в інших країнах, так само, як і відпуск ЛЗ за е-рецептами, виписаними в Україні, є неможливим за її межами. Але з огляду на вибраний вектор розвитку та подальшу можливу інтеграцію України до Європейського Союзу питання такої можливості в перспективі залишається досить актуальним.

Висновки. В Україні, як і багатьох інших країнах світу, активно впроваджується практика використання

е-рецептів. Впровадження е-рецептів сприяє якісному функціонуванню системи фармацевтичного забезпечення населення внаслідок забезпечення можливості кращого обліку та обробки медичної та фармацевтичної інформації, можливості дистанційного виписування рецептів без фізичного контакту лікаря та пацієнта, скорочення кількості помилок під час виписування порівняно з паперовими рецептами. До пер-

спектив розвитку системи е-рецептів в Україні слід віднести запровадження практики ідентифікації пацієнта під час відпуску лікарського засобу, забезпечення можливості виписування декількох лікарських засобів та/або медичних виробів в одному е-рецепті, удосконалення програмного забезпечення медичних та аптечних інформаційних систем, надання доступу пацієнта до інформації про виписані йому лікарські засоби.

ЛІТЕРАТУРА

1. The Pharmaceutical Group of the European Union. Available from: <https://www.pgeu.eu/>.
2. Common Semantic Strategy for Health in the European Union. Available from: https://health.ec.europa.eu/document/download/92ac8823-19c4-4641-bf4d-5d9bf021a600_en?filename=ev_20190611_co242_en.pdf.
3. ISO 17523:2016. Health informatics. Requirements for electronic prescriptions. Available from: <https://www.iso.org/standard/59952.html>.
4. E-prescription Policy Paper. Available from: https://www.ocp.pt/frontend/contents/e-prescription_Policy_Paper.pdf.
5. Aldughayfiq B, Sampalli S. Digital Health in Physicians' and Pharmacists' Office: A Comparative Study of e-Prescription Systems' Architecture and Digital Security in Eight Countries. *OMICS: A Journal of Integrative Biolog.* 2021; 25(2) : 102–122. <https://doi.org/10.1089/omi.2020.0085>.
6. Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine. 2019 February 27; No. 135 “Some issues of reimbursement of medicines”. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/135-2019-%D0%BF#Text>.
7. Order of the Ministry of Healthcare of Ukraine. 19.07.2005; No. 360. “On approval of the Rules for prescribing medicines and medical products, the Procedure for issuing medicines and medical products from pharmacies and their structural divisions, Instructions on the procedure for storage, accounting and destruction prescription forms”. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0782-05#Text>.
8. Bilgener E, Bulut S. Evaluation of electronic prescriptions in Turkey: a community pharmacy perspective. *Health Policy Technol.* 2021; 10 (1): 52–59. <https://doi.org/10.1016/j.hlpt.2020.11.003>.
9. Endalamaw A, Dessie G, Netsere H, et al. Medication Errors in Ethiopia: Systematic Review and Meta-Analysis. 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-35808/v1>.
10. Thatcher C, Acharya S. RxBlock: towards the design of a distributed immutable electronic prescription system. *New Model Anal Health Inform Bioinform.* 2020; 9(1): 1–11. doi: 10.1007/s13721-020-00264-5.
11. Bruthans J. The state of national electronic prescription systems in the EU in 2018 with special consideration given to interoperability issues. *Int J Med Inform.* 2020; 141: 104205. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104205.
12. Imlach F, McKinlay E, Kennedy J, Morris C, Pledger M, Cumming J, McBride-Henry K. E-prescribing and access to prescription medicines during lockdown: experience of patients in Aotearoa. *New Zealand. BMC Fam Pract.* 2021; 22(1). <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01490-0>.
13. Vejdani M, Varmaghani M, Meraji M, Jamali J, Hooshmand E, Vafae-Najar A. Electronic prescription system requirements: a scoping review. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2022; 22(1): 231. <https://doi.org/10.1186/s12911-022-01948-w>.
14. DeMuro PR, Ash J, Middleton B, Fletcher J, Madison CJ. How Stakeholder Assessment of E-Prescribing Can Help Determine Incentives to Facilitate Management of Care: A Delphi Study. *J Manag Care Amp Spec Pharm.* 2017; 23(11): 1130–1139. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2017.23.11.1130>.
15. Professional Requirements. Online Prescribing. Available from: <https://www.cchpca.org/topic/online-prescribing/>.
16. Rahman Jabin MS, Hammar T. Issues with the Swedish e-prescribing system – An analysis of health information technology-related incident reports using an existing classification system. *DIGIT HEALTH.* 2022; 11: 8: 205520762211311. <https://doi.org/10.1177/20552076221131139>.
17. E-Prescription Requirements. Medical Board of California. Available from: <https://www.mbc.ca.gov/Resources/Medical-Resources/e-prescriptions.aspx>.
18. The Office of Controlled Substances Administration. Available from: <https://health.maryland.gov/ocsa/Pages/Electronic-Prescribing-Waiver-Request-form.aspx>.
19. Bader Aldughayfiq, Srinivas Sampalli. E-Prescription Systems A Comparative Survey. Available from: <https://dcsi.cs.dal.ca/wp-content/uploads/2021/07/30.pdf>.
20. Jõgi R, Timonen J, Saastamoinen L, Laius O, Volmer D. Implementation of European Cross-border Electronic Prescription and Electronic Dispensing Service: Cross-sectional Survey. *J Med Internet Res.* 2023; 25: e42453. <https://doi.org/10.2196/42453>.

Надійшла до редакції 27.05.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування olena.kryuvoviaz@vntu.edu.ua

UDC 615.31:547.792'367:615.272]-047.3

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-15>V. V. Kalchenko¹ <https://orcid.org/0009-0008-2709-1148>R. O. Shcherbyna¹ <https://orcid.org/0000-0002-9742-0284>O. I. Panasenko¹ <https://orcid.org/0000-0002-6102-3455>V. O. Salionov¹ <https://orcid.org/0000-0003-4914-0509>L. P. Morozova² <https://orcid.org/0000-0001-9284-7951>

EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT POTENTIAL OF SOME 5-(2-BROMO-4-FLUOROPHENYL)-4-ETHYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL DERIVATIVES

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine²Vinnitsia National Agrarian University, Vinnitsia, Ukraine

UDC 615.31:547.792'367:615.272]-047.3

V. V. Kalchenko¹, R. O. Shcherbyna¹, O. I. Panasenko¹, V. O. Salionov¹, L. P. Morozova²

EVALUATION OF THE ANTIOXIDANT POTENTIAL OF SOME 5-(2-BROMO-4-FLUOROPHENYL)-4-ETHYL-1,2,4-TRIAZOLE-3-THIOL DERIVATIVES

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine²Vinnitsia National Agrarian University, Vinnitsia, Ukraine

The purpose of the study. The present research explored the molecular docking and antioxidant activity of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. These compounds were assessed for their potential as antiradical agents to counter oxidative stress caused by free radicals.

Materials and methods. Molecular docking simulations were conducted to predict the interactions between the synthesized compounds and key amino acid residues of cytochrome c-peroxidase (PDB code: 2X08). The derivatives were prepared in docking-compatible formats to analyze binding energies. In vitro antiradical activity was evaluated using the DPPH assay, measuring the compounds' ability to neutralize free radicals through color changes when DPPH loses its radical properties upon antioxidant interaction. Absorption was measured at 516 nm to quantify radical scavenging activity.

Results and discussion. Molecular docking and in vitro testing showed most derivatives had antioxidant activity. The heptyl-containing compound displayed the highest antioxidant activity, marking it as a strong antiradical agent. Docking analysis confirmed strong interactions with the enzyme's active sites, with compound **2e** achieving the highest binding score, indicating its potential as an antioxidant.

While some discrepancies emerged between DPPH assay results and molecular docking, the findings highlight these derivatives' therapeutic potential against oxidative stress, linked to conditions like cardiovascular and neurodegenerative diseases, and cancer. Further research is recommended to optimize antioxidant efficacy and understand mechanisms of action, potentially leading to new antioxidant agents for medical and pharmaceutical applications against oxidative damage.

Key words: 1,2,4-triazole, antioxidant activity, molecular docking, DPPH.

УДК 615.31:547.792'367:615.272]-047.3

В. В. Кальченко¹, Р. О. Щербина¹, О. І. Панасенко¹, В. О. Саліонов¹, Л. П. Морозова²

ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИОКСИДАНТНОГО ПОТЕНЦІАЛУ ДЕЯКИХ ПОХІДНИХ 5-(2-БРОМ-4-ФЛУОРОФЕНІЛ)-4-ЕТИЛ-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОЛУ

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна²Вінницький національний аграрний університет, Вінниця, Україна

Досліджено антиоксидантну активність восьми алкільних похідних 5-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-етил-1,2,4-триазол-3-тіолу з використанням методу молекулярного докінгу та взаємодії з 2,2-дифеніл-1-пікрилгідразилом (DPPH). За результатами дослідження молекулярний докінг показав, що сполука 3-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-етил-5-(гептилтіо)-4Н-1,2,4-триазол має більшу енергію взаємодії з ферментом цитохром с-пероксидазою (PDB код: 2X08) порівняно з іншими сполуками цього ряду. Водночас під час дослідження антиоксидантної активності методом DPPH встановлено, що сполука 3-(2-бром-4-флуорофеніл)-4-етил-5-(гептилтіо)-4Н-1,2,4-триазол продемонструвала найвищий рівень активності. Результати свідчать про потенціал цих сполук як антиоксидантів і обґрунтовують перспективи подальших досліджень.

Ключові слова: 1,2,4-триазол, антиоксидантна активність, молекулярний докінг, DPPH.

Introduction. The study of free radicals and their impact on the human body has become one of the key topics in modern biology and medicine. Free radicals are molecules or fragments of molecules that have an unpaired

electron and are therefore highly reactive. They can interact with other molecules in the body, causing chain reactions of oxidation, which can lead to damage to cellular structures, including DNA, proteins, and lipids. Studying the effects of free radicals on the body plays a key role in understanding the mechanisms of aging and the development of various diseases. For example, there is evidence that an excessive amount of free radicals is associated with

© V. V. Kalchenko, R. O. Shcherbyna, O. I. Panasenko et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



the development of cardiovascular disease, cancer, nervous system diseases, and other pathologies. In this regard, the concept of antioxidants has emerged – substances that have the ability to prevent or reduce oxidative stress caused by free radicals. Antioxidants work by neutralizing free radicals, preventing them from damaging the body's cells and tissues. They can be naturally occurring (e.g., vitamins C and E, carotenoids, flavonoids, polyphenols) or synthesized compounds. One of the groups of chemical compounds that attracts the attention of researchers is 1,2,4-triazole derivatives. These compounds have already shown significant biological activity and are promising as antiradical agents. Research in this area is ongoing to further understand their mechanism of action and possible use in medical and pharmaceutical practice [1–4].

The purpose of the work is to study the antioxidant activity of some 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazol-3-thiol derivatives by molecular docking and interaction with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH), followed by a comparison of the obtained results.

Materials and methods. The study and confirmation of the structures of the compounds were carried out in the scientific laboratories of the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University [5] (Fig. 1).

Molecular docking. To perform docking analysis of 3D models of ligands and receptors, we used the AutoDock Tools software package. Information about the structure of the model enzyme cytochrome c-peroxidase (PDB code: 2X08) was taken from the Protein Data Bank (PDB) database. The molecular docking process consisted of three consecutive steps: 1) ligand preparation: creation of structural formulas of compounds in *.mol format (Marvin-Sketch 6.3. 0); construction of three-dimensional models of substances, which involves the use of the method of molecular mechanics MM+, as well as the semi-empirical quantum mechanical method PM3 in combination with the Polak-Ribiere algorithm, implemented in HyperChem 8 software; fixing molecules in *.pdb format and converting to *.pdbqt (AutoDock Tools-1.5. 6); 2) preparatory measures for active work with the enzyme: – exclusion of components, such as water molecules and ligand, from the model structure (Discovery Studio 4.0); saving the enzyme configuration in *. pdb format; – converting the

enzyme structure file in the direction of *.pdb → *.pdbqt (AutoDockTools-1.5.6); 3) molecular docking: direct implementation of the process (“Vina”); visualization analysis and graphical interpretation of the result (Discovery Studio 4.0) [6–8].

Antioxidant activity. Study of an antioxidant activity. An exact weight of the substance (0.1 mM) is placed in a 25.00 ml volumetric flask, dissolved in dimethyl sulfoxide (USA, CAS Number: 67-68-5) and brought to the mark, stirred. 1.00 ml of the resulting solution was placed in a 10.00 ml volumetric flask (0.1 mM), brought to the mark, and stirred. 2.00 ml of the resulting solution is placed in a test tube, treated with 2.00 ml of 0.1 mM DPPH solution in methanol (Sigma-Aldrich, Germany), stirred, and tightly closed. The tubes were shaken vigorously and left for 30 min at room temperature in the dark. The absorbance was measured at 516 nm. The control was a solution of 2.00 ml of 0.1 mM DPPH solution in the presence of 2.00 ml of methanol, and the standard was ascorbic acid 10 µg/ml. The free radical scavenging activity was expressed as a percentage of inhibition and calculated by the formula:

$$AA = \frac{(A_0 - A_1)}{A_0} \cdot 100$$

where

AA – antioxidant activity, %;

A_0 – Absorption coefficient of the control sample;

A_1 – Absorption coefficient of the studied sample.

The absorbance of the studied solutions was measured in aqueous-organic solutions and the maximum absorbance was recorded at 516 nm using a Lambda 365 spectrophotometer [9–13].

Results of the study. The study of antioxidant activity was based on the interaction of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazol-3-thiol (**1e**) and its alkyl derivatives (**2a–2h**) with 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH, CAS Number: 1898-66-4) *in vitro*.

DPPH is a stable free radical. The color of its alcohol solutions is intense purple ($\lambda_{\max} = 517$ nm). When DPPH interacts with compounds that can scavenge free radicals, colored products are formed: these substances are yellow in color and do not absorb light of the above wavelength.

Molecular docking. To predict the antioxidant activity of the study compounds, newly synthesized S-alkyl deriva-

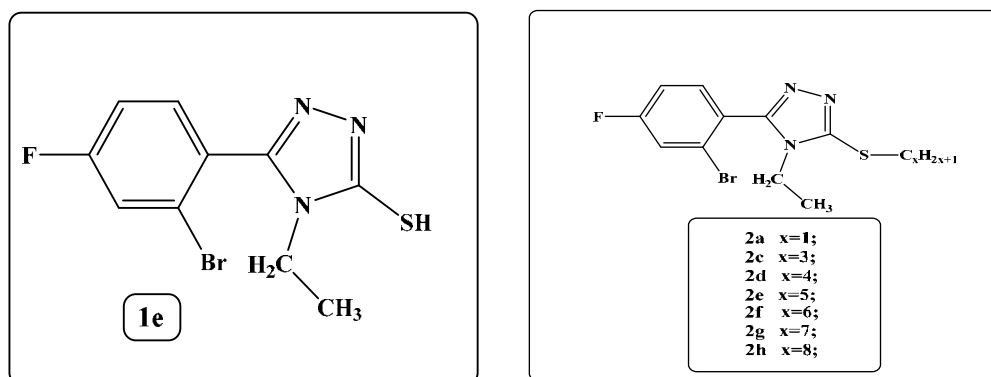


Fig. 1. General structures of the studied 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol (**1e**) and its alkyl derivatives (**2a–2h**).

tives, molecular docking with the enzyme cytochrome c-peroxidase (PDB code: 2X08) was performed in comparison with ascorbic acid as a reference ligand. The reference ligand forms four H-bonds with the amino acids His181, Gly41, Val45, and Arg184 for binding to the γ -heme edge of cytochrome c-peroxidase [14–16].

The studied compounds showed higher absolute values of the minimum energy of complexation ($2e = -7.7$, $2a = -6.9$, $1e = -6.7$, $2g = -6.5$ kcal/mol) compared to the binding energy of ascorbic acid (-5.2 kcal/mol). These results lead to the conclusion that these compounds are stabilized within the binding pocket of cytochrome c-peroxidase (Table 1). In addition, ascorbic acid was stabilized inside the cytochrome c-peroxidase binding pocket by four H-bonds with Lys179, Leu177, Lys179 and Arg184, respectively. Compounds **2e**, **2a**, **1e**, and **2g** were stabilized in the binding pocket by forming contacts with the following key amino acids (Table 1): first, compound **2a** was bound by two bonds Alkyl, Pi-Alkyl with the amino acids PRO A:44 and ARG A:48. Secondly, by one Pi-Sulfur bond to the amino acid residue of PHE A:191, and also to ALA A:174 by a Carbon Hydrogen Bond. Thirdly, compound **1e** was bound to PHE A:191 by Pi-Sulfur bond, to ALA A:174 by Carbon Hydrogen Bond and to ARG A:48 by Alkyl, Pi-Alkyl bonds, and also by double bonds (Pi-Pi Stacked, Pi-Pi T-shaped) was bound to TRP A:51 and to HIS A:175.

Compound **2g** demonstrated the formation of a single bond with ASP A:37, namely Halogen (Fluorine). Pi-Sulfur bonds were also formed with HIS A:175. In addition, Pi-Pi T-shaped interactions are formed with PHE A:191 and Pi-Sigma with amino acid residues of TRP A:51. It is necessary to note the participation of HIS A:181 residues in the Pi-Sigma interaction. The formation of Alkyl, Pi-Alkyl interactions with fragments VAL A:45, ARG A:48, ALA A:174 was also established. Finally, the most promising compound **2e**, formed bonds with TRP A:51 through one Pi-Pi-bond, and ARG A:48 – through one Pi-Alkyl bond. Additionally, Pi-Sulfur interactions were formed with PHE A:191, Pi-Pi Stacked and Pi-Pi T-shaped contacts with HIS A:175, Alkyl, Pi-Alkyl – with HIS A:181 and with PRO A:44, Carbon Hydrogen Bond – with ALA A:174. Receptor interactions in 2D and 3D formats of the prepared ligands with the largest pocket protein (2X08) are shown in Fig. 2.

Antioxidant activity. The antioxidant activity of eight new derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol was researched in the conducted study. The results showed that the majority of compounds demonstrated a certain level of antioxidant effect, indicating their potential usefulness in protecting cells from the impact of free radicals. This allows us to consider these derivatives as potential antioxidants that could be used in pharmaceutical or cosmetic products to protect the body

Table 1

The results of docking of the studied compounds to the active site of cytochrome c-peroxidase

№	Compound	Interaction energy with the protein active site, kcal/mol	Amino acid residues and the chemical bonds formed with them
1	2	3	4
1.	1e	-6.7	TRP A:51 π - π Stacked, π - π T-shaped ALA A:174 C-H Bond ARG A:48 Alkyl, π -Alkyl HIS A:175 π - π Stacked, π - π T-shaped PHE A:191 π -Sulfur
2.	2a	-6.9	PHE A:191 π -Sulfur HIS A:175 π - π Stacked, π - π T-shaped ARG A:48 Alkyl, π -Alkyl PRO A:44 Alkyl, π -Alkyl ALA A:174 C-H Bond TRP A:51 π - π Stacked, π - π T-shaped
3.	2c	-2.6	HIS A:181 C-H Bond ASP A:37 Halogen (Fluorine) VAL A:45 Alkyl, π -Alkyl PRO A:44 C-H Bond MET A:172 Alkyl, π -Alkyl LEU A:171 Alkyl, π -Alkyl ALA A:174 Alkyl, π -Alkyl HIS A:175 Alkyl, π -Alkyl TRP A:51 Alkyl, π -Alkyl ARG A:48 Alkyl, π -Alkyl
4.	2d	-2.8	HIS A:181 C-H Bond ASP A:37 Halogen (Fluorine) PRO A:44 C-H Bond LEU A:171 Alkyl, π -Alkyl PHE A:158 Alkyl, π -Alkyl ALA A:174 Alkyl, π -Alkyl MET A:172 Alkyl, π -Alkyl TRP A:51 Alkyl, π -Alkyl HIS A:175 Alkyl, π -Alkyl ARG A:48 Alkyl, π -Alkyl

1	2	3	4
5.	2e	-7.7	TRP A:51 π - π Stacked, π - π T-shaped ARG A:48 Alkyl, π -Alkyl PHE A:191 π -Sulfur HIS A:175 π - π Stacked, π - π T-shaped HIS A:181 Alkyl, π -Alkyl PRO A :44 Alkyl, π -Alkyl AALA A :174 C-H Bond
6.	2f	-2.1	PRO A:145 Alkyl, π -Alkyl PHE A:191 π -Sulfur HIS A:175 Alkyl, π -Alkyl ARG A:48 Alkyl, π -Alkyl ASP A:37 Halogen (Fluorine) VAL A:45 Alkyl, π -Alkyl HIS A:181 π - σ ARG A:184 π -Cation PRO A:44 Alkyl, π -Alkyl LYS A:179 C-H Bond
7.	2g	-6.5	ASP A:37 Halogen (Fluorine) VAL A:45 Alkyl, π -Alkyl HIS A:181 π - σ ARG A:48 Alkyl, π -Alkyl PHE A:191 π - π T-shaped HIS A:175 π -Sulfur PHE A:158 Alkyl, π -Alkyl TRP A:51 π - σ LEU A:171 Alkyl, π -Alkyl ALA A:174 Alkyl, π -Alkyl PRO A:44 C-H Bond
8.	2h	- 2.7	ASP A:37 Unfavorable Bump HIS A:181 Halogen (Fluorine) VAL A:45 Alkyl, π -Alkyl PRO A:44 Amide- π Stacked PHE A:158 π - σ VAL A:168 Alkyl, π -Alkyl LEU A:171 Alkyl, π -Alkyl MET A:172 Alkyl, π -Alkyl TRP A:51 π - σ ALA A:174 Alkyl, π -Alkyl HIS A:175 Sulfur-x, π -Sulfur ARG A:48 Alkyl, π -Alkyl

from oxidative stress and prevent the development of various diseases. These results suggest further prospects for the study of this series of compounds (Table 2) [17–20].

As a result of the conducted studies on the antioxidant activity of the derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol, it was established that their effectiveness in this role depends on their structure (Table 2). The most active compound among them was 3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-5-(heptylthio)-4H-1,2,4-triazole, which, at a concentration of 1×10^{-4} M, demonstrated an antioxidant effect of 68.39%.

The presence of the octyl (**2h**) fragment in the structure of the compounds leads to a significant decrease in their antioxidant activity. This highlights the importance of avoiding or limiting the presence of certain chemical groups in the molecule when developing antioxidant compounds. Molecular screening showed certain results for the compounds in the study, indicating their potential antioxidant activity. The most active compound, containing a pentyl fragment **2e** (3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-5-(pentylthio)-4H-1,2,4-triazole) (-7.7 kcal/mol), exhibited

the highest level of potential activity compared to ascorbic acid as the reference ligand. At the same time, the antioxidant activity study using the DPPH interaction method revealed that compound **2g** (3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-5-(heptylthio)-4H-1,2,4-triazole), which contains a heptyl fragment, demonstrated the most pronounced antioxidant activity. Thus, some discrepancies can be noted between the results of antioxidant activity screening using molecular docking and the in vitro DPPH interaction study.

The conducted studies allow for the identification of the 2-bromo-4-fluorophenyl and S-alkyl fragments as favorable for the creation of potential compounds with antioxidant activity. At the same time, the number of carbon atoms in the alkyl fragment structure should be 5 or 7, which ensures activity at the level of ascorbic acid.

It should also be noted that according to the DPPH study results, the compound containing the heptyl group (**2g**) demonstrated the highest antioxidant activity – 68.39% inhibition at a concentration of 1×10^{-4} M. This highlights the discrepancy between the docking results and the in vitro analysis, as it was expected that compound **2e** would show

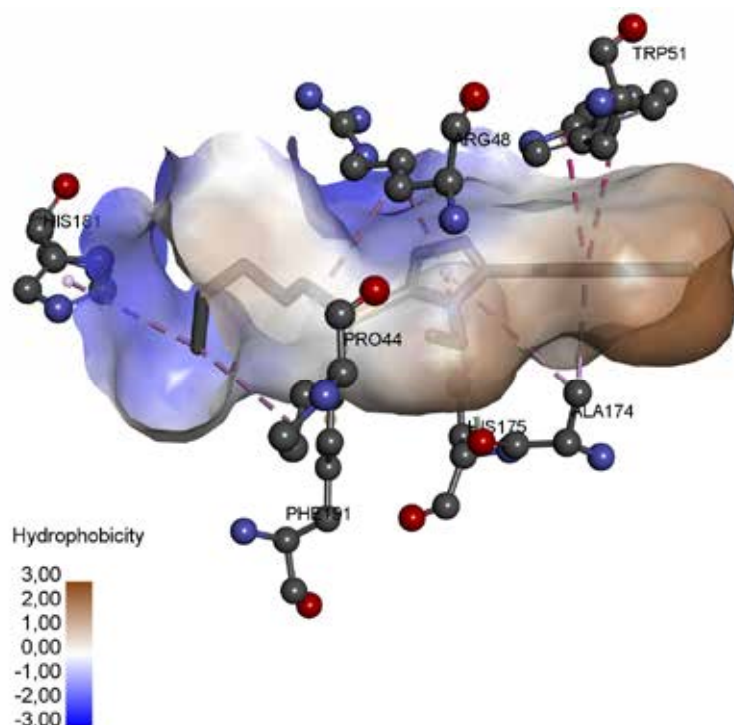


Fig. 2. Visualization of the interactions of the investigated ligand 2e with cytochrome c-peroxidase

Table 2

Results of antioxidant activity (AOA) of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives (1e–2h) in interaction with DPPH

Substance №	Name	AOA, %
	Ascorbic acid	51.28
1e	5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol	58.40
2a	3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-5-(methylthio)-4H-1,2,4-triazole	66.86
2c	3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-5-(propylthio)-4H-1,2,4-triazole	34.91
2d	3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-5-(butylthio)-4H-1,2,4-triazole	59.02
2e	3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-5-(pentylthio)-4H-1,2,4-triazole	61.10
2f	3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-5-(hexylthio)-4H-1,2,4-triazole	64.67
2g	3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-5-(heptylthio)-4H-1,2,4-triazole	68.39
2h	3-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-5-(octylthio)-4H-1,2,4-triazole	31.03

better results based on the docking data. This conclusion emphasizes the importance of conducting comparative studies to verify the predicted results of calculations using experimental methods.

Conclusions. The study of certain S-derivatives of 1,2,4-triazole-3-thiol allowed to set the number of compounds with high antioxidant activity. Among the alkyl derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol,

compounds **1e**, **2a**, **2d**, **2e**, **2f**, and **2g** should be highlighted, as they exhibit the highest activity at a concentration of 1×10^{-4} M. Among them, the compound **2g**, which contains a heptyl substituent, demonstrated the greatest potential for antioxidant activity. This suggests the potential advantage of such a structural configuration for further research, which may contribute to the development of a biologically active substance with antioxidant properties.

BIBLIOGRAPHY

- Karpun Y, Fedotov S, Khilkovets A, et al. An *in silico* investigation of 1,2,4-triazole derivatives as potential antioxidant agents using molecular docking, MD simulations, MM-PBSA free energy calculations and ADME predictions. *Pharmacia*. 2023; 70(1): 139–153. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.70.e90783>.
- Dovbnya DV, Kaplaushenko AH, Frolova YuS, et al. Synthesis and antioxidant properties of new (2,4- and 3,4-dimethoxyphenyl)-1,2,4-triazoles. *Pharmacia*. 2022; 69(1): 135–142. <https://doi.org/10.3897/pharmacia.69.e74107>.
- Gotsulya A, Zaika Y, Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2022; 46(2): 308–321. <https://doi.org/10.33483/jfpau.971602>.

4. Zhang Y, Yu X, Li J, et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel betulinic acid derivatives containing 1,2,4-triazole-derived Schiff bases as α -glucosidase inhibitors. *Journal of Molecular Structure*. 2024; 1315: 138889. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138889>.
5. Shcherbyna R, Kalchenko V, Kulish S, et al. Synthesis, characterization, molecular docking studies of new alkyl derivatives of 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Ceska a Slovenska Farmacie*. 2023;72(4): 190–200. Available from: <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-85173442477&origin=resultslist>.
6. Kalyani M, Sireesha SM, Reddy GD, et al. Facile synthesis of pyrimidine substituted-1,3,4-oxadiazole, 1,3,4-thiadiazole and 1,2,4-triazole derivatives and their antimicrobial activity correlated with molecular docking studies. *Journal of Molecular Structure*. 2024 Sept; 1312: 138563. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138563>.
7. Safonov AA, Nosulenکو IS. Antiradical activity of novel 4-Amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2021; 14(2): 162–166. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2021.2.230129>.
8. Fedotov S, Gotculya A, Zaika Y, et al. Synthesis and properties of a series of 3-ALKYLTHIO derivatives 9-methylpyrazolo[1,5-d][1,2,4]triazolo[3,4-F][1,2,4]triazine. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2023; 47(2): 336–348. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1180794>.
9. Xu Z. 1,2,3-triazole-containing hybrids with potential antibacterial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020; 206: 112686. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112686>.
10. Smolsky O, Makei O, Yanchenko V, Poletai V. Synthesis and preclinical study of antioxidant activity of [1,2,4]TRIAZOLO[1,5-a]pyridine derivatives. *Biota Human Technology*. 2022; (2): 129–41. <https://doi.org/10.58407/bht.2.22.10>.
11. Oubella A, Bimoussa A, Rehman MT, et al. Molecular hybrids based on 1,2,3-triazole and 1,3,4-thiadiazole cores: Synthesis, characterization, anticancer activity and in silico study. *Journal of Molecular Structure*. 2024; 1311: 138339. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138339>.
12. Nawaz Z, Riaz N, Saleem M, et al. Molecular hybrids of substituted phenylcarbamoylpiperidine and 1,2,4-triazole methylacetamide as potent 15-LOX inhibitors: Design, synthesis, DFT calculations and Molecular Docking Studies. *Bioorganic Chemistry*. 2024; 143: 106984. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106984>.
13. Begum S, Kumari VA, Arifa Begum SK, et al. Synthesis and evaluation of 1,2,4-triazole derivatives for antioxidant, anti-inflammatory, cytotoxicity and QSAR analysis. *Asian Journal of Chemistry*. 2022; 35(1): 194–202. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2023.26878>.
14. Mayer JCP, Pereira PC, Sagrilo PL, et al. Synthesis, spectroscopic, electrochemistry and antioxidant properties of benzofuroxan and 2H-benzimidazole 1,3-dioxide derivatives: Effects of conjugation with electron-acceptor 1,2,3-triazolyl-1,2,4-oxadiazole. *Journal of Molecular Structure*. 2024; 1311: 138420. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2024.138420>.
15. Li S-M, Chou J-Y, Tsai S-E, et al. Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of no-releasing furoxan/1,2,4-triazole hybrid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2023; 257: 115496. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115496>.
16. Baddam SR, Avula MK, Akula R. Design, synthesis and in silico molecular docking evaluation of novel 1,2,3-triazole derivatives as potent antimicrobial agents. *Heliyon*. 2024; 10(7). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e27773>.
17. Saber SOW, Al-Qawasmeh RA, Abu-Qatouseh L. Novel hybrid motifs of 4-nitroimidazole-piperazinyl tagged 1,2,3-triazoles: Synthesis, crystal structure, anticancer evaluations, and molecular docking study. *Heliyon*. 2023; 9(9). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19327>.
18. Abu-Hashem AA, Hakami O, Amri N. Synthesis, anticancer activity and molecular docking of new quinolines, quinazolines and 1,2,4-triazoles with pyrido[2,3-d]pyrimidines. *Heliyon*. 2024; 10(5). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e26735>.
19. Bouamrane S, Khaldan A, Alaqrabeh M. Computational integration for antifungal 1,2,4-triazole inhibitors design: QSAR, molecular docking, molecular dynamics simulations, ADME/Tox, and retrosynthesis studies. *Chem Phys Impact*. 2024; 8: 100502. <https://doi.org/10.1016/j.chphi.2024.100502>.
20. Nawaz Z, Riaz N, Saleem M. Molecular hybrids of substituted phenylcarbamoylpiperidine and 1,2,4-triazole methylacetamide as potent 15-LOX inhibitors: Design, synthesis, DFT calculations and molecular docking studies. *Bioorg Chem*. 2024; 143: 106984. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106984>.

Надійшла до редакції 21.05.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування vkalcenko76@gmail.com

УДК 65.011.4:661.12

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-16>В. В. Ляшенко-Щербакова <https://orcid.org/0000-0002-8697-0870>

АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАРУБІЖНОГО ДОСВІДУ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ УКРАЇНИ

Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, Київ, Україна

УДК 65.011.4:661.12

В. В. Ляшенко-Щербакова

АНАЛІЗ ЗАСТОСУВАННЯ ЗАРУБІЖНОГО ДОСВІДУ УПРАВЛІННЯ ЯКІСТЮ НА ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПІДПРИЄМСТВАХ УКРАЇНИ

Державна служба України з лікарських засобів та контролю за наркотиками, Київ, Україна

Фармацевтична галузь потребує високого рівня управління якістю для забезпечення ефективності, безпеки та стабільності фармацевтичної продукції. Міжнародний досвід, зокрема стандарти GMP, FDA і EMA, слугує основою для розробки та вдосконалення управлінських процесів на фармацевтичних підприємствах різних країн. У статті проаналізовано основні підходи до управління якістю, що використовуються на фармацевтичних підприємствах у США, ЄС та Японії, та розглянуто можливості їх адаптації в українському контексті. Проаналізовано досвід 10 зарубіжних фармацевтичних підприємств (Pfizer, Johnson & Johnson, Amgen, Sanofi, Novartis, Bayer, Takeda, Daiichi Sankyo, Astellas, Sumitomo Dainippon Pharma). Автором пропонується запровадження стандартів GMP, EMA та використання філософії Kaizen і TQM у практиці українських фармацевтичних підприємств задля підвищення якості фармацевтичної продукції.

Ключові слова: фармацевтична продукція, якість, стандарти GMP, система GxP, TQM.

UDC 65.011.4:661.12

V. V. Liashenko-Shcherbakova

ANALYSIS OF THE APPLICATION OF FOREIGN QUALITY MANAGEMENT EXPERIENCE IN PHARMACEUTICAL ENTERPRISES OF UKRAINE

State Service of Ukraine on Medicine and Drugs control, Kyiv, Ukraine

The paper presents an analysis of the integration of foreign quality management practices within international pharmaceutical enterprises, emphasizing the significance of international standards such as GMP, EMA guidelines, and the principles of Kaizen and TQM. The study explores how these global frameworks can enhance production quality, safety, and compliance in Ukrainian pharmaceutical sector. By comparing quality management systems from the USA, the EU, and Japan, the research identifies key best practices for improving operational efficiency, quality consistency, and regulatory alignment in Ukraine.

The study aims to analyze the foreign experience of quality management at pharmaceutical enterprises of the USA, the EU, Japan, and other developed countries in order to determine the best practices and the possibilities of their integration into the Ukrainian standards of the pharmaceutical industry.

Materials and methods. The study includes an analysis of the activities of 13 pharmaceutical enterprises (3 each from the USA, the EU, and 4 from Japan), as well as 3 Ukrainian companies that have already integrate certain elements of foreign quality management experience. In order to achieve the goal of the research, the following methods were used: analysis of normative documents; comparative analysis; case study.

Results. The integration of global quality management practices can significantly improve product quality at Ukrainian pharmaceutical enterprises, strengthening their position on the international market. The implementation of such approaches requires investments in the modernization of production facilities, training of personnel and improvement of internal procedures, but in the long term these measures will provide Ukrainian pharmaceutical enterprises with a higher level of product quality, production efficiency and reputation in the global market.

Key words: pharmaceutical products, quality, GMP standards, GxP system, TQM.

Постановка проблеми. У сучасних умовах функціонування фармацевтичного ринку саме якість фармацевтичної продукції є тією рушійною силою, основним і безумовним чинником успіху на цьому ринку, а отже, і фінансової стабільності будь-якого фармацевтичного підприємства. Водночас в усіх економічно розвинених країнах підвищуються вимоги та стандарти якості до фармацевтичної продукції. Таким чином, це позитивно впливає на зростання конкуренції.

Науково-технічний прогрес і соціально-економічні умови вимагають від фармацевтичної галузі розробки

і запровадження нових підходів, методів і способів управління якістю. Нині у сучасних, прогресивних фармацевтичних підприємствах на перший план виходить пошук ефективних шляхів забезпечення сталого розвитку систем якості фармацевтичної галузі. І ці шляхи вже визнані у світовій фармацевтичній практиці, зокрема гарантія якості фармацевтичної продукції, задоволення потреб споживачів, які динамічно зростають, і постійне бажання перевищити їхні очікування. При цьому важливим є саме переосмислення основ управління фармацевтичною галуззю і, як наслідок, переорієнтація фармацевтичних підприємств на постійне підвищення якості фармацевтичної продукції.

На жаль, в Україні проблематика управління якістю на фармацевтичних підприємствах має переважно практичний характер. Серед науковців, які присвятили свої

© В. В. Ляшенко-Щербакова, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



наукові праці проблематиці управління якістю у фармацевтичній галузі, слід виділити В.О. Лебединець, С.М. Коваленко [1; 2], які розробляли процесну модель управління якістю на фармацевтичних підприємствах, а також імплементацію циклу PDCA у разі регламентації процесів управління якістю на фармацевтичних підприємствах. Особливостям застосування автоматизованих інформаційних систем як елементу системи управління якістю на фармацевтичних підприємствах присвячені наукові доробки С.В. Медушевського [3]. Питанню інноваційного розвитку та вдосконалення управління якістю на фармацевтичних підприємствах присвячена робота [4] Є.П. Богуславського. Проте сучасний зарубіжний досвід управління якістю на фармацевтичних підприємствах нині дуже розвинений, але формуванню методологічних основ для його імплементації в українській фармацевтичній галузі не приділено досить уваги.

Метою цього дослідження є аналіз зарубіжного досвіду управління якістю на фармацевтичних підприємствах США, ЄС, Японії та інших розвинених країн з метою визначення найкращих практик і можливостей їхньої інтеграції в українські стандарти фармацевтичної галузі.

Матеріали і методи дослідження. Теоретичними та інформаційними матеріалами для цього дослідження стали аналітичні звіти, наукові публікації, офіційні документи регуляторних органів (FDA, EMA), а також стандарти GMP, що діють у США, ЄС, Японії та інших розвинених країнах.

Задля досягнення поставленої мети дослідження були використані такі методи: аналіз нормативних документів – для розгляду нормативної бази управління якістю фармацевтичної галузі; порівняльний аналіз – для виявлення відмінностей між системами контролю якості фармацевтичної галузі в різних країнах світу; метод кейс-стаді – з метою дослідження конкретних випадків з успішного впровадження іноземних стандартів управління якістю на українських фармацевтичних підприємствах.

Дослідження включає аналіз діяльності 13 фармацевтичних підприємств (по 3 зі США, ЄС та 4 – із Японії), а також 3 українських компаній, що вже інтегрують окремі елементи іноземного досвіду управління якістю.

Результати та обговорення. На основі аналізу діяльності 10 зарубіжних фармацевтичних підприємств (США: Pfizer, Johnson & Johnson, Amgen; ЄС: Sanofi (Франція), Novartis (Швейцарія) і Bayer (Німеччина), Японія: Takeda, Daiichi Sankyo, Astellas, Sumitomo Dainippon Pharma) ми виділили такі моделі управління якістю, які є найбільш використовуваними у світовій практиці:

США (FDA – Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів): жорстке дотримання стандартів GMP з особливою увагою на контроль чистоти, документування процесів і регулярні аудити. Основними методами контролю якості є регулярне навчання персоналу, оновлення технологій та інвестиції у системи контролю.

ЄС (EMA – Європейське агентство з лікарських засобів): інтегрований підхід до якості, що включає загальну відповідальність виробника та підрядників. Особлива увага приділяється екологічним аспектам і безпеці працівників. Впроваджено елементи управління ризиками та використання технологій для мінімізації ризиків.

Японія: філософія Kaizen і TQM (*Total Quality Management*) вимагає безперервного вдосконалення кожного етапу виробництва, максимальної автоматизації процесів та високої адаптивності персоналу.

Нижче розглянемо більш детально зазначені світові моделі управління якістю.

GMP (*Good Manufacturing Practice*), або належна виробнича практика, – це стандарт, що регулює якість фармацевтичної продукції на всіх етапах виробництва, забезпечуючи її безпечність та ефективність. Це елемент системи GxP [5], який схематично за етапами життєвого циклу лікарських засобів зображений на рис. 1. У США ці стандарти впроваджуються на рівні законодавства Агентством з контролю за продуктами



Рис. 1. Система GxP за етапами життєвого циклу лікарських засобів

та ліками (FDA) і вважаються обов'язковими для всіх фармацевтичних підприємств.

У міжнародній практиці сертифікація на відповідність стандарту GMP проводиться для таких категорій продукції, що застосовуються для досягнення цілей медичного характеру, як: лікарські засоби, товари медичного призначення, що використовуються для діагностики, лікування, профілактики, реабілітації та інших завдань, деякі харчові продукти та компоненти, що використовуються для їх виготовлення, біологічно активні добавки [6].

Ключові вимоги GMP, що впроваджуються на фармацевтичних підприємствах у США:

1. Контроль за чистотою та стерильністю. Стандарти GMP передбачають суворий контроль чистоти в приміщеннях, де відбуваються виробничі процеси. Це включає регулярне очищення обладнання, дотримання правил гігієни персоналом, використання спеціальних фільтрів і вентиляційних систем для запобігання забрудненню фармацевтичних продуктів. Підтримка стерильних умов особливо важлива у виробництві ін'єкційних препаратів і вакцин. Кімнати з контрольованим рівнем стерильності (чисті кімнати) обладнуються системами, які постійно підтримують потрібний рівень температури, вологості та тиску.

2. Стандартизація виробничих процесів. Кожен етап виробництва має бути описаний і стандартизований, що дозволяє забезпечити єдину якість продукції. У США для кожного препарату розробляється стандартна операційна процедура (SOP), яка детально описує послідовність дій для працівників. Це дозволяє уникнути людських помилок та забезпечити однаковий рівень якості незалежно від партії продукції.

3. Документування всіх процесів. У США згідно з GMP передбачено обов'язкове документування кожного кроку процесу виробництва – від отримання сировини до пакування готової фармацевтичної продукції. Це дозволяє відслідковувати кожну партію продукту, виявляти потенційні відхилення та їхні причини. Фармацевтичні підприємства зберігають дані про температуру, вологість, результати тестів і роботу обладнання, що дає змогу легко виявити можливі проблеми у виробництві і запобігти ризику повторення помилок у майбутньому.

4. Контроль якості сировини та готової продукції. Контроль сировини є важливим етапом для забезпечення якості кінцевого фармацевтичного продукту. У США регулятори GMP вимагають, щоб усі інгредієнти проходили вхідний контроль і відповідали певним специфікаціям перед використанням. На етапі виробництва здійснюються регулярні тести якості для контролю точності дозування, стабільності препарату та відсутності домішок. Готовий фармацевтичний продукт також тестується перед випуском на ринок.

5. Тренування та сертифікація персоналу. Для відповідності вимогам GMP фармацевтичні підприємства зобов'язані надавати своїм співробітникам постійне навчання та сертифікацію, щоб гарантувати належне розуміння правил гігієни, безпеки та обслуговування обладнання. Програми тренінгів допомагають працівникам підтримувати високий рівень обізнаності та дис-

ципліни, а також швидко адаптуватися до нових вимог чи змін у процесах.

6. Постійний внутрішній та зовнішній аудит. GMP стандарти передбачають регулярне проведення внутрішніх аудитів для виявлення можливих відхилень від стандартів і своєчасного внесення коректив. Крім того, у США діють зовнішні аудити, які проводить FDA для перевірки відповідності фармацевтичних підприємств наявним стандартам. Аудити можуть бути плановими або несподіваними і включають ретельну перевірку документації, чистоти приміщень, умов виробництва та результатів тестувань.

Прикладом застосування GMP у США є фармацевтична компанія Pfizer, яка запровадила власні програми контролю стерильності виробничих приміщень, які перевищують стандартні вимоги GMP. Спеціальні кімнати оснащені унікальними системами вентиляції, що мінімізують контакт із зовнішнім середовищем і знижують ризик зараження препаратів. Особливо високі вимоги застосовуються до приміщень, де виготовляються вакцини. Іншим прикладом є компанія Johnson & Johnson, яка для виготовлення своїх препаратів розробляє детальні SOP, що відповідають вимогам GMP і дають можливість стандартизувати процеси навіть у міжнародних філіях компанії. Це дозволяє гарантувати, що всі партії фармацевтичної продукції, виготовлені на різних заводах, відповідають єдиним стандартам якості, встановленим FDA. Компанія Amgen запровадила розширені програми контролю якості, що охоплюють кожен етап виробництва. Компанія використовує сучасні системи моніторингу для аналізу продуктивності та виявлення потенційних загроз якості. Зокрема, спеціальні датчики на кожному етапі виробництва відстежують будь-які відхилення у параметрах температури та вологості, а також проводиться регулярне тестування на вміст домішок.

Отже, стандарти GMP є основою системи контролю якості у фармацевтичній галузі США, забезпечуючи дотримання найвищих вимог до чистоти, стерильності і точності процесів. Ці стандарти дозволяють гарантувати безпеку й ефективність лікарських засобів, а також слугують орієнтиром для фармацевтичних підприємств усього світу.

У Європейському Союзі управління якістю на фармацевтичних підприємствах регулюється багаторівневою системою стандартів і настанов, спрямованих на забезпечення безпеки, ефективності та стабільності лікарських засобів. Основними документами є європейські стандарти GMP, настанови Європейського агентства з лікарських засобів EMA (European Medicines Agency) і національні вимоги, які узгоджуються на рівні всіх держав-членів ЄС.

Основні елементи стандартів управління якістю у ЄС:

1. Стандарти GMP ЄС для фармацевтичних підприємств у ЄС були розроблені з урахуванням міжнародних рекомендацій BOO3 та ISO, а також законодавства ЄС. Документ EU GMP Guide [7] містить конкретні вимоги щодо контролю чистоти, обладнання, кваліфікації персоналу, документації та контролю продукції, особливо для виробництва біопрепаратів, вакцин та ін'єкційних ліків.

Європейська система GMP інтегрує принципи Quality Risk Management (QRM), які передбачають систематичну оцінку ризиків на кожному етапі виробництва для мінімізації потенційних загроз якості [8]. Це включає моніторинг ризиків, пов'язаних із сировиною, виробничими процесами, умовами зберігання та транспортування. Фармацевтичні підприємства розробляють плани управління ризиками, проводять оцінку надійності обладнання, стабільності продукту та ризиків контамінації, а також оцінюють вплив умов навколишнього середовища на продукцію.

Європейські стандарти GMP вимагають суворого контролю якості інгредієнтів, які використовуються у фармацевтичному виробництві. Фармацевтичні підприємства зобов'язані проводити тестування кожної партії сировини на відповідність встановленим специфікаціям. Готова фармацевтична продукція проходить обов'язкові лабораторні випробування для підтвердження безпеки, точності дозування та відсутності шкідливих домішок. Кожна партія продукції перед випуском на фармацевтичний ринок повинна бути сертифікована відповідно до вимог ЄС.

Відповідно до стандартів GMP ЄС кожне фармацевтичне підприємство зобов'язане регулярно проводити внутрішні та зовнішні аудити. Внутрішні аудити спрямовані на виявлення та усунення недоліків у системах управління якістю, а зовнішні аудити, які проводить національний регулятор або представники ЕМА, підтверджують відповідність фармацевтичної компанії вимогам GMP.

Фармацевтичні підприємства несуть повну відповідальність за підготовку та навчання персоналу, який бере участь у виробничих процесах. Кожен працівник має бути обізнаний з вимогами GMP та проходити регулярне навчання щодо нових технологій, правил гігієни та управління якістю.

2. Настанови ЕМА [9]. Європейське агентство з лікарських засобів відповідає за координацію регулювання лікарських засобів у ЄС. ЕМА видає рекомендації щодо якості, безпеки, ефективності, а також процедури розробки, тестування та виробництва лікарських засобів. Відповідно до рекомендацій ЕМА фармацевтичні підприємства зобов'язані здійснювати моніторинг продукції на всіх етапах її життєвого циклу: від досліджень і розробок до післяреєстраційного контролю, що включає регулярний фармаконагляд для вже випущених на ринок препаратів.

3. Впровадження екологічних стандартів та управління відходами. Управління якістю у ЄС включає вимоги щодо дотримання екологічних норм. Фармацевтичні підприємства зобов'язані впроваджувати технології, які знижують викиди шкідливих речовин і мінімізують вплив на навколишнє середовище. Це включає: 1) впровадження екологічно чистих технологій у виробництві; 2) контроль використання хімічних речовин та утилізацію відходів у відповідності до європейських екологічних норм; 3) розробку програм зі зменшення енергоспоживання та використання ресурсів.

Приклади застосування стандартів GMP та настанов ЕМА на європейських фармацевтичних підприємствах можна проілюструвати досвідом компаній

Sanofi (Франція), Novartis (Швейцарія) і Bayer (Німеччина). Компанія Sanofi активно застосовує європейські стандарти GMP у своїх виробничих процесах, які включають інтегровану систему контролю якості на всіх етапах виробництва. Це забезпечує стабільну якість препаратів та високу надійність виробництва. Важливою частиною системи є регулярний контроль сировини й активна взаємодія з постачальниками для забезпечення відповідності всіх інгредієнтів міжнародним стандартам. Novartis приділяє особливу увагу екологічним аспектам виробництва. У своїх європейських філіях компанія використовує екологічно чисті технології та дотримується вимог щодо утилізації відходів і контролю викидів у навколишнє середовище. Компанія активно інвестує в модернізацію обладнання для зменшення викидів CO₂ та використання відновлюваних джерел енергії. Bayer активно застосовує принципи QRM для мінімізації ризиків на етапах виробництва. Це дозволяє компанії оперативно реагувати на потенційні ризики і підтримувати високий рівень якості продукції. У системі управління ризиками Bayer використовує аналіз потенційних ризиків і впливу на кінцеву якість продукту, що є невід'ємною частиною європейських вимог GMP.

Стандарти управління якістю фармацевтичних підприємств у ЄС є комплексною системою, яка забезпечує високі вимоги до якості, безпеки та екологічності продукції. Завдяки цим вимогам фармацевтичні компанії ЄС здатні постачати на ринок стабільно якісні та безпечні лікарські засоби, адаптуючи свої виробничі процеси до сучасних потреб охорони здоров'я та екології.

Під час аналізу іноземного досвіду управління якістю у фармацевтичній галузі є важливим аналіз побудови системи якості на фармацевтичних підприємствах Японії. У Японії філософії Kaizen (постійного вдосконалення) і TQM (Total Quality Management, або загального управління якістю) посідають важливе місце у системі управління фармацевтичними підприємствами. Ці підходи орієнтовані на безперервне поліпшення якості на всіх рівнях виробництва, систематичний контроль якості та залучення працівників до процесу вдосконалення.

Основні принципи Kaizen [10]:

- Безперервне вдосконалення полягає в тому, щоб не лише підтримувати стабільну якість фармацевтичної продукції, а й постійно вдосконалювати її, оптимізуючи кожен аспект виробничого процесу. Працівники заохочуються до активної участі у покращенні процесів і пропозиції ідей щодо поліпшень. У фармацевтичних компаніях, таких як Takeda та Daiichi Sankyo, цей підхід використовується для щоденного покращення процедур контролю якості, модернізації обладнання та вдосконалення технологій.

- Залучення всіх працівників. Kaizen передбачає залучення кожного співробітника до процесу покращення якості, що стимулює їхню відповідальність за власну роботу та мотивацію до вдосконалення. На фармацевтичних підприємствах проводяться регулярні зустрічі та тренінги, де співробітники можуть обговорювати, як оптимізувати процеси та знижувати ризики.

Наприклад, компанія Astellas щорічно проводить внутрішні заходи, де працівники діляться успішними рішеннями для зменшення помилок, покращення умов праці та оптимізації процесів.

– Мінімізація і зниження витрат. Kaizen спрямований на зменшення витрат за рахунок оптимізації ресурсів, зниження витрат і відходів. Це включає ефективне використання сировини та енергозбереження, що є особливо актуальним у фармацевтичній галузі, де потрібно дотримуватися високих стандартів якості за мінімальних витрат. Зокрема, компанії, такі як Sumitomo Dainippon Pharma, оптимізують виробництво, мінімізуючи перевитрати ресурсів, знижуючи кількість відходів та дотримуючись принципів екологічної безпеки.

– Регулярний моніторинг і оцінка продуктивності. Відповідно до Kaizen усі виробничі процеси регулярно перевіряються для виявлення точок, що потребують покращення. На фармацевтичних підприємствах Японії встановлюються стандартизовані показники продуктивності, які регулярно відстежуються. Працівники здійснюють контроль якості на кожному етапі, що дозволяє знижувати кількість помилок. Наприклад, на підприємствах Takeda впроваджено систему моніторингу ключових показників ефективності (KPI), таких як продуктивність, рівень дефектів і час простою обладнання.

Впровадження принципів TQM вимагає участі всіх співробітників фармацевтичної компанії у процесі управління якістю, що робить її одним із найвищих пріоритетів. TQM передбачає впровадження стандартизованих процедур і політик для забезпечення якості на всіх етапах виробництва, що включає розробку, тестування, виробництво та збут продукції. У японських компаніях використовуються детальні інструкції та операційні процедури для кожного етапу виробничого процесу, щоб мінімізувати ризики.

TQM включає проведення регулярних внутрішніх аудитів для перевірки відповідності кожного етапу процесу високим стандартам якості. На японських фармацевтичних підприємствах проводиться як внутрішній, так і зовнішній аудит, під час якого аналізуються всі етапи виробництва [11].

Фармацевтична галузь Японії також передбачає тісну співпрацю з постачальниками для забезпечення високої якості сировини. Компанії встановлюють строгі вимоги до якості матеріалів і проводять їхню перевірку перед початком виробництва.

Практичне застосування Kaizen і TQM у японській фармацевтичній галузі представлено на прикладах фармацевтичних підприємств Takeda, Astellas, Daiichi Sankyo. Компанія Takeda щорічно проводить внутрішні заходи та програми навчання для працівників, яких навчають методів покращення процесів у виробництві. Підприємство активно використовує філософію Kaizen для оптимізації логістичних процесів, покращення умов праці та зниження виробничих витрат. У компанії Astellas TQM забезпечує інтеграцію контролю якості на всіх рівнях організації – від управління до працівників на виробництві. Це дозволяє компанії підтримувати високу якість продукції та забезпечувати безпеку на всіх етапах виробничого процесу. Завдяки засто-

суванню TQM компанія Daiichi Sankyo досягла високого рівня контролю якості сировини. Компанія проводить постійний моніторинг і аудит постачальників, що гарантує відповідність усіх компонентів лікарських засобів встановленим вимогам.

Отже, філософія Kaizen і підхід TQM забезпечують стабільно високі стандарти якості та безперервне вдосконалення на фармацевтичних підприємствах Японії. Завдяки цим підходам японські компанії здатні швидко адаптуватися до змін ринку, мінімізувати виробничі втрати та підтримувати міжнародний рівень якості. Ці принципи роблять японську фармацевтичну галузь однією з найбільш конкурентоспроможних і надійних у світі.

В Україні управління якістю регулюється внутрішніми стандартами, що наближаються до міжнародних вимог, проте потребують подальшої інтеграції з практиками GMP і FDA.

Практичні приклади застосування міжнародних практик на українських фармацевтичних підприємствах.

1. Впровадження стандартів GMP на підприємстві «Фармак». Компанія «Фармак» стала одним із перших українських фармацевтичних підприємств, яке успішно інтегрувало стандарти GMP. Впровадження GMP вимагало значних інвестицій у модернізацію обладнання, а також реструктуризації виробничих процесів, що включало чітке документування процедур і впровадження регулярних внутрішніх аудитів. Це дозволило фармацевтичній компанії відповідати жорстким вимогам ринку фармацевтичної продукції ЄС і розширити експорт своєї продукції в понад 20 країн світу. Результатом впровадження стандартів GMP є зростання експорту на міжнародні ринки фармацевтичної продукції, зокрема до ЄС і країн Близького Сходу [12].

2. Фармацевтична компанія «Артеріум» запровадила методологію TQM. Основна увага приділяється навчальним програмам для персоналу, систематичному моніторингу ефективності технологічних процесів, а також оптимізації логістичних і виробничих операцій. Підхід TQM у компанії передбачає активне залучення працівників до процесу управління якістю, що сприяє виявленню та усуненню потенційних проблем на ранніх етапах. Результатом впровадження системи TQM дозволило зменшити кількість виробничих відходів на 15% і підвищити стабільність якості фармацевтичної продукції. Це, своєю чергою, сприяло зміцненню позицій компанії на ринку, підвищенню задоволеності клієнтів та розширенню асортименту [13].

3. Запровадження принципів контролю чистоти та екологічності виробництва на «Біофарма». Компанія адаптувала підходи до контролю чистоти та екологічної безпеки, які застосовуються в Японії та США. На фармацевтичному підприємстві впроваджено сучасні системи вентиляції й очищення повітря, що відповідають вимогам GMP і дозволяють знизити ризик контамінації фармацевтичних продуктів. Крім того, «Біофарма» інтегрувала методологію «чистих кімнат», що відповідає японським стандартам і зменшує ризики виробничого браку. Результати: підприємство досягло зниження рівня забруднення на 20%, що не лише сприяє

зростанню довіри споживачів, а й полегшує вихід на ринки, де вимоги до екологічної безпеки є високими, зокрема у країнах ЄС [14].

Завдяки інтеграції міжнародних стандартів і практик українські фармацевтичні підприємства досягають вищих показників якості, що сприяє розширенню їхнього впливу на світовому ринку. Однак кожне підприємство потребує індивідуального підходу для адаптації з урахуванням специфіки вітчизняних нормативних вимог та економічних реалій.

Такі приклади наочно демонструють, як міжнародні практики та стандарти допомагають удосконалити процеси на українських підприємствах, підвищуючи якість продукції та конкурентоспроможність на світовому ринку.

На прикладі українських компаній можна побачити, що ті, хто впровадив міжнародні практики, мають вищі показники ефективності. Однак адаптація іноземних практик вимагає значних інвестицій та покращення підготовки персоналу.

Перевагами адаптації зарубіжного досвіду є підвищення конкурентоспроможності продукції, зміцнення репутації та розширення експортного потенціалу. Водночас основними викликами є висока вартість впровадження, необхідність модернізації обладнання та вдосконалення підготовки персоналу. Використання іноземного досвіду дозволить зменшити витрати, оптимізувати процеси та підвищити стандарти якості.

Висновки. Проведене дослідження вказує на те, що впровадження іноземних підходів до управління якістю на українських фармацевтичних підприємствах має значний потенціал. Найуспішнішими елементами є стандарти GMP, методологія TQM та практика регулярних аудитів, що сприяють посиленню контролю якості на всіх етапах виробництва.

Аналізуючи міжнародний досвід управління якістю у фармацевтичній галузі, включаючи стандарти GMP, настанови ЕМА, а також японські філософії Kaizen і TQM, можна визначити низку стратегій і практик, які можуть суттєво підвищити якість і конкурентоспроможність української фармацевтичної продукції. Запропоновані вдосконалення враховують не лише технічні і нормативні вимоги, але й корпоративну культуру, організаційні структури та економічні особливості українських підприємств.

За результатами аналізу міжнародного досвіду рекомендується удосконалити системи якості на фармацевтичних підприємствах за рахунок:

1. Впровадження та вдосконалення стандартів GMP. Суворе дотримання стандартів GMP є обов'язковим для виходу на міжнародний ринок, оскільки більшість країн світу вимагають відповідності цим стандартам. Українські фармацевтичні підприємства мають інтегрувати систему управління якістю, яка контролює кожен етап виробництва. Для досягнення відповідності стандартам GMP українським фармацевтичним підприємствам необхідно модернізувати виробничі потужності, забезпечити відповідність приміщень вимогам чистоти та безпеки, а також покращити методи контролю якості на кожному етапі виробничого процесу.

Інвестиції у навчання персоналу та регулярні тренінги з вимог GMP допоможуть забезпечити належне

розуміння правил управління якістю, гігієни та процесів. Успішний досвід таких країн, як США, свідчить, що систематичне навчання підвищує рівень обізнаності працівників та їхню залученість до контролю якості.

2. Адаптація настанов ЕМА для забезпечення відповідності міжнародним вимогам. Впровадження QRM (Quality Risk Management) є ключовим елементом якості у фармацевтичному виробництві. Українські фармацевтичні підприємства мають розробити та впровадити системи для регулярної оцінки ризиків, пов'язаних з виробництвом, зберіганням і транспортуванням продукції. Відповідно до настанов ЕМА важливо здійснювати фармаконагляд і післяреєстраційний моніторинг якості препаратів навіть після їхнього виходу на ринок. Впровадження фармаконагляду дозволить українським фармацевтичним підприємствам контролювати безпеку фармацевтичної продукції, швидко реагувати на побічні ефекти та покращувати формули ліків за потреби.

Українським підприємствам слід звернути увагу на впровадження екологічних стандартів, які визначають вимоги щодо утилізації відходів, контролю викидів та використання ресурсів, які визначені настановами ЕМА. Це сприятиме підвищенню репутації продукції на ринку фармацевтичної продукції ЄС, де екологічність є важливим аспектом.

3. Інтеграція філософії Kaizen для постійного вдосконалення якості. Оскільки філософія Kaizen передбачає постійне покращення якості за рахунок оптимізації кожного аспекту виробничих процесів, важливим є регулярний моніторинг ефективності операцій і залучення співробітників до пошуку нових рішень. На українських підприємствах Kaizen допоможе зменшити втрати, підвищити продуктивність і знизити витрати. Важливим є залучення працівників у покращення якості продукції, що сприяє підвищенню відповідальності за процеси та мотивації. Запровадження системи пропозицій дозволить залучити співробітників до внесення змін та розробки нових ідей для вдосконалення якості на всіх етапах виробництва. Іншою необхідною умовою є впровадження культури постійного вдосконалення, що допомагає змінити підхід до роботи: замість того, щоб зупинятися на досягнутому, фармацевтичні компанії мають орієнтуватися на постійні покращення. Це стане важливим чинником підвищення конкурентоспроможності української фармацевтичної продукції на міжнародному ринку.

4. Застосування TQM для систематичного управління якістю на всіх рівнях організації через систематичний підхід до управління якістю, залучення співробітників на всіх етапах виробництва, внутрішні та зовнішні аудити якості. TQM вимагає інтеграції якості на всіх рівнях організації. Це забезпечує цілісність системи якості та підвищує її ефективність. Використання принципів TQM допоможе українським фармацевтичним підприємствам забезпечити стабільну якість продукції та мінімізувати помилки.

Успішне впровадження TQM залежить від високого рівня підготовки персоналу та регулярного проведення аудитів, що забезпечить відповідність вимогам якості.

Українським фармацевтичним підприємствам варто

запровадити практику регулярних внутрішніх аудитів для перевірки відповідності стандартам якості і зовнішніх аудитів, які проводять незалежні організації. Це сприятиме підвищенню прозорості роботи підприємства та зміцнить довіру споживачів до продукції.

5. Екологічна відповідальність та стійкість як частина сучасного управління якістю має стати незмінною умовою системи управління якістю фармацевтичних підприємств. Дотримання екологічних стандартів не лише покращує репутацію фармацевтичної компанії, але й забезпечує дотримання вимог світових ринків фармацевтичної продукції. Українським фармацевтичним компаніям варто орієнтуватися на такі стандарти, як ISO 14001, які гарантують відповідність екологіч-

ним нормам, та розвивати практики відповідального виробництва.

Інтеграція світових практик управління якістю, таких як стандарти GMP, настанови ЕМА, а також японські принципи Kaizen і TQM, здатна значно підвищити якість продукції на українських фармацевтичних підприємствах, зміцнивши їхню позицію на міжнародному ринку. Впровадження таких підходів потребує інвестицій у модернізацію виробничих потужностей, підготовку персоналу та вдосконалення внутрішніх процедур, але в довгостроковій перспективі ці заходи забезпечать українським фармацевтичним підприємствам вищий рівень якості продукції, ефективності виробництва та репутації на глобальному ринку.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lebedynets' VO, Kovalenko SM. Designing of process model of quality management systems of pharmaceutical enterprise. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*. 2010; 6 (14): 28–35. (In Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaf_2010_6_6.
2. Lebedynets VA, Kovalenko SN, Takhtaulova NA. Implementation of the deming-shewhart cycle (pdca) for regulating quality management system processes of pharmaceutical companies. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*. 2012; 1(21): 11–17. (In Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uezyaf_2012_1_4.
3. Medushevskiy S. Automated Information Systems as Elements of the Pharmaceutical Enterprise Quality Management System. *Technical Sciences and Technologies*. 2020; 4 (22): 65–71. Available from: [https://doi.org/10.25140/2411-5363-2020-4\(22\)-65-71%20](https://doi.org/10.25140/2411-5363-2020-4(22)-65-71%20).
4. Bohuslavs'kyi YeP, Voskoboynikova HL, Hoy AM. Innovatsiynyy rozvytok ta udoskonalennyya upravlinnya yakistyu suchasnoho farmatsevtichnoho pidpryyemstva. *Zbirnyk materialiv XIV naukovo-praktychnoyi konferentsiyi "QUALITY MANAGEMENT IN PHARMACY"*. Kharkiv, 22.05.2020; 19. Available from: <https://quality.nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2020/06/@Збірник-матеріалів-конференції-УЯФ-2020.pdf>.
5. Haluzevi standarty seriyi GxP (GLP/GCP/GMP). *System Management Certification*. Available from: <https://sm-mt.com.ua/services/standartu-serii-gxp-glp-gcp-gmp/>.
6. Good Manufacturing Practices. *WHO*. Available from: <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/norms-and-standards/gmp>.
7. A Guide on Quality Risk Management (QRM). 2024. Available from: <https://safetyculture.com/topics/quality-risk-management/>.
8. EU guide to good manufacturing practice for medicinal products. Available from: https://www.gmp-compliance.org/files/guidemgr/Part%20I%20EU_GMP_GUIDE.pdf.
9. Quality guidelines. Regulatory and procedural guidance. *European Medicines Agency*. 2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-and-development/scientific-guidelines/quality-guidelines>.
10. Singh J, Singh H. Kaizen philosophy: a review of literature. *The Icfai University Journal of Operations Management*. 2009; VIII (2): 51–72. Available from: https://www.iupindia.in/509/IJOM_Kaizen_Philosophy_51.html.
11. Belous-Sergeeva S. System integration of total quality management (TQM) in pharmaceutical companies. *Theoretical and Practical Aspects of Economics and Intellectual Property*. 2018; 17: 182–187. <https://doi.org/10.31498/2225-6407.17.2018.160007>.
12. Oleksiychuk O. Yakist' ye nevid'yemnoyu chastynoyu polityky «Farmak». 2018. Available from: https://farmak.ua/leader_opinion/farmak-zavzhdi-rozglyadav-usyu-svoyu-diyalnist-cherez-prizmu-yakosti-tse-stalo-odniyeyu-z-golovnih-skladovih-uspihu-kompaniyi/.
13. Zvit pro upravlinnya kompaniyi «Arterium» za 2020. Available from: <https://griml.com/QzR1g>.
14. Vyrobnystvo. Biofarma. Available from: <https://biopharma.ua/virobnictvo>.

Надійшла до редакції 01.10.2024 р.

Прийнята до друку 26.12.2024 р.

Електронна адреса для листування viktoriya.borshh@onmedu.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 «А» (галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «Стоматологія», 222 «Медицина», 226 «Фармація, промислова фармація», 228 «Педіатрія» (Наказ Міністерства освіти і науки України № 1721 від 10.12.2024, додаток 6; доступ за посиланням <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/uploads/public/675/c490fe/675c490fea3a6035511617.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 англійським роботам).

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 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 долучають людей, або принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах;
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) літературні посилання в порядку їх цитування або за алфавітом.

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включно зі вступом, метою та завданнями, методами, результатами, висновками, і містити ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є 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 червоним 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 кожену 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, authors; 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.

Зауважуємо: у списку латиницею потрібно зазначати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь. 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(мо), 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 прейрипту, 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” (“Odesa Medical Journal”)

Publication information

“Odes’kij medičnij žurnal” (“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 “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.

“Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “A” (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. 1721 dated 10.12.2024, appendix 6; available at <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/uploads/public/675/c49/0fe/675c490fea3a6035511617.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 “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” (“ODESA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“Odesa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, dentistry and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem and original articles with total volume of 7–15 pages, reviews – up to 12–20 pages.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, dental and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental and applied problems in 221 – dentistry, 222 – medicine, 226 – pharmacy, industrial pharmacy, 228 – pediatrics;

– genetics and applied aspects of medical genetics;

– biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

– works on modern cellular technologies;

– modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

– achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

– prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) c) experimental manuscripts, reviews, clinical cases, novel methods and technologies on current issues of dentistry, medicine, pediatrics, and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries, materials on history of science and medicine, pharmacy, dentistry, reviews.

5. The author sends to the editorial office an on-line version of the article with a scan of the first page and signatures of all authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “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/transliterations>. 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. Ultra-structure 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, authors; Panasyuk YN, editor. *Lektyny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]*. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the book – in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages – in English, name of publishing house – in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. It should also not use punctuation: // and –. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

At the end of the literature source, the digital identifier DOI must be indicated (if it is present). The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of citation databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to State Standards of Ukraine 3582-97 and National State Standard 7.12-93.

Those who have no access to the full content of NSS can find it at the site of the Odesa Medical University, the bibliography examples style is presented. Available from http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. The printed materials executed with the use of computer technologies are added by computer type-setting materials and graphic in digital form.

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Rich 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” (“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.

Науково-практичний журнал

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 5 (190) 2024

Коректура • *Ірина Чудеснова*

Комп'ютерна верстка • *Вікторія Гайдабрус*

E-mail: omj@onmedu.od.ua

Сайти: <http://journals.onmedu.od.ua>, <http://journal.odmu.edu.ua>

Підписано до друку: 27.12.2024.

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.

Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 10,53. Ум. друк. арк. 12,56.

Замов. № 0125/037. 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.