

ISSN 2226-2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (191)/2024

ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 6 (191)



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

№ 6 (191) 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. Марічереда, С. М. Марчишин, В. В. Ніколаєвський,
Я. В. Рожковський, Нінель Ревенко, Г. С. Сенаторова, А. С. Сон, Л. М. Унгурян, С. А. Шнайдер

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон – Університетська клініка Лундського університету (Швеція), А. 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 № 5 від 30.01.2025 р.

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

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2024-6

© Одеський національний медичний університет, 2024

ISSN 2226-2008

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ODES'KIY MEDICNIJ ZURNAL

№ 6 (191)



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

№ 6 (191) 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 January 30, 2025, protocol № 5.

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

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2024-6

© The Odesa National Medical University, 2024

ЗМІСТ

O. V. Dienha, O. A. Makarenko, I. V. Khodakov, N. O. Nepriakhina, O. I. Demyd MODELING CHRONIC STRESS IN LABORATORY RATS USING SOUNDS OF DIFFERENT RANGES.....	9
--	---

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

О. І. Годованець, А. В. Котельбан ХАРАКТЕРИСТИКА КАРІОЗНОГО УРАЖЕННЯ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ДІТЕЙ 15 РОКІВ.....	13
Я. П. Фелештинський, О. М. Коваль МІНІІНВАЗИВНА АЛОПЛАСТИКА ПУПКОВОЇ ГРИЖІ, ПОЄДНАНОЇ З ДІАСТАЗОМ ПРЯМИХ М'ЯЗІВ ЖИВОТА.....	18
Є. Ю. Марушко, Г. Б. Маньковський, І. В. Зубович МІКРОВАСКУЛЯРНА СТЕНОКАРДІЯ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ.....	22
N. V. Gubina, I. H. Kupnovytska, N. M. Romanyshyn CYSTATIN C AND LIPOCALIN-2 AS BIOMARKERS OF INITIAL RENAL DYSFUNCTION WITHIN THE RENAL-METABOLIC CONTINUUM.....	27
Yu. O. Solodovnikova, A. P. Revurko, A. S. Son ANATOMICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE MENINGEAL SYNDROME DEVELOPMENT IN CEREBRAL ANEURYSM RUPTURE.....	33
V. F. Rybalchenko, M. G. Melnychenko, V. G. Kozachuk ANAL FISSURE IN CHILDREN – A PEDIATRIC OR SURGICAL PROBLEM?.....	39
Ф. В. Гладких ОЦІНКА ВПЛИВУ КОНДИЦІОНОВАНОГО СЕРЕДОВИЩА МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ТА КРІОЕКСТРАКТІВ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН НА ПРОЯВИ ЦИТОЛІТИЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АУТОІМУННОМУ ГЕПАТИТІ.....	45
О. О. Yakymenko, О. Р. Chorniy PECULIARITIES OF BONE REMODELLING AND BONE TISSUE STATUS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....	51

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

N. I. Hnida CHILDHOOD OBESITY AND OSTEOPOROSIS.....	57
Z. D. Bugrydze, R. S. Parfentiev, V. V. Grubnik, I. S. Grichushenko APPLICATION OF NEUROMONITORING IN THE PRACTICE OF THYROID SURGERY.....	62
О. Н. Buriak AUTONOMIC DYSREGULATION IN CHILDREN: CONTEMPORARY APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT.....	67
В. Г. Марічереда, В. І. Борщ, В. М. Жуковська, І. П. Миколайчук, М. В. Данилко ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ НАДАННЯ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ ЧЕРЕЗ ЗАСТОСУВАННЯ МЕХАНІЗМІВ УПРАВЛІННЯ КАДРОВИМИ ЗМІНАМИ В ЗАКЛАДІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я.....	73

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

Т. В. Чабан, Л. О. Ковтун ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СИФІЛІТИЧНОГО БАЛАНОПОСТИТУ ФОЛЬМАНА.....	83
---	----

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

О. В. Гречана, А. Г. Сербін, О. О. Салій, О. Є. Оксенюк МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯК СКЛАДНИК ТОТОЖНОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ.....	88
А. О. Олефіренко, В. С. Кисличенко ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТРАВИ ЛІЗІАНТУСУ РАССЕЛА.....	92

CONTENTS

O. V. Denha, O. A. Makarenko, I. V. Khodakov, N. O. Nepriakhina, O. I. Demyd MODELING CHRONIC STRESS IN LABORATORY RATS USING SOUNDS OF DIFFERENT RANGES.....	9
---	---

CLINICAL PRACTICE

O. I. Godovanets, A. V. Kotelban CHARACTERISTICS OF CARIOUS LESIONS OF PERMANENT TEETH IN CHILDREN AGED 15.....	13
Ya. P. Feleshtynsky, O. M. Koval MINI-INVASIVE ALLOPLASTY OF UMBILICAL HERNIA COMBINED WITH DIASTASIS RECTI ABDOMINIS.....	18
Ye. Yu. Marushko, G. B. Mankovskiy, I. V. Zubovych MICROVASCULAR ANGINA IN PATIENTS AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION.....	22
N. V. Gubina, I. H. Kupnovytska, N. M. Romanyshyn CYSTATIN C AND LIPOCALIN-2 AS BIOMARKERS OF INITIAL RENAL DYSFUNCTION WITHIN THE RENAL-METABOLIC CONTINUUM.....	27
Yu. O. Solodovnikova, A. P. Revurko, A. S. Son ANATOMICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE MENINGEAL SYNDROME DEVELOPMENT IN CEREBRAL ANEURYSM RUPTURE.....	33
V. F. Rybalchenko, M. G. Melnychenko, V. G. Kozachuk ANAL FISSURE IN CHILDREN – A PEDIATRIC OR SURGICAL PROBLEM?.....	39
F. V. Hladkykh ASSESSMENT OF THE IMPACT OF CONDITIONED MEDIUM FROM MESENCHYMAL STEM CELLS AND CRYOEXTRACTS OF BIOLOGICAL TISSUES ON THE MANIFESTATIONS OF CYTOLYTIC SYNDROME IN EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE HEPATITIS.....	45
O. O. Yakymenko, O. P. Chorniy PECULIARITIES OF BONE REMODELLING AND BONE TISSUE STATUS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....	51

LITERATURE REVIEW

N. I. Hnida CHILDHOOD OBESITY AND OSTEOPOROSIS.....	57
Z. D. Bugrydze, R. S. Parfentiev, V. V. Grubnik, I. S. Grichushenko APPLICATION OF NEUROMONITORING IN THE PRACTICE OF THYROID SURGERY.....	62
O. H. Buriak AUTONOMIC DYSREGULATION IN CHILDREN: CONTEMPORARY APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT.....	67
V. H. Marichereda, V. I. Borshch, V. M. Zhukovska, I. P. Mykolaichuk, M. V. Danilko WAYS TO IMPROVE THE PROVISION OF MEDICAL SERVICES THROUGH THE USE OF MECHANISMS FOR MANAGING PERSONNEL CHANGES IN A HEALTHCARE INSTITUTION.....	73

A CASE FROM MEDICAL PRACTICE

T. V. Chaban, L. O. Kovtun PECULIARITIES OF FOLLMANN'S SYPHILITIC BALANOPOSTHITIS DIFFERENTIAL DIAGNOSIS.....	83
---	----

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

O. V. Grechana, <u>A. G. Serbin</u> , O. O. Saliy, O. Ye. Okseniuk MORPHOLOGICAL STUDIES AS A COMPONENT OF THE IDENTITY OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS	88
A. O. Olefirenko, V. S. Kyslychenko RESEARCH OF THE FATTY ACID COMPOSITION OF RUSSELL'S LISIANTHUS HERB.....	92

O. V. Dienha¹ <https://orcid.org/0000-0002-8630-9943>
O. A. Makarenko¹ <https://orcid.org/0000-0001-8029-4392>
I. V. Khodakov¹ <https://orcid.org/0000-0003-4352-4798>
N. O. Nepriakhina² <https://orcid.org/0009-0007-6182-1872>
O. I. Demyd² <https://orcid.org/0000-0001-6770-2929>

MODELING CHRONIC STRESS IN LABORATORY RATS USING SOUNDS OF DIFFERENT RANGES

¹State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 57.084.1:[599.323.45+ 57.024+ 534.6]

O. V. Dienha¹, O. A. Makarenko¹, I. V. Khodakov¹, N. O. Nepriakhina², O. I. Demyd²

MODELING CHRONIC STRESS IN LABORATORY RATS USING SOUNDS OF DIFFERENT RANGES

¹State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Under conditions of modern urbanized society, constant exposure to stressful situations is becoming a significant etiological factor in the development of many diseases. To study the efficacy of new anti-stress drugs, adequate models of chronic stress in laboratory animals are needed to avoid resistance to the stress factor and provide the natural progression of the adaptation syndrome.

The aim of the study was to evaluate the stages of adaptation syndrome in the modeling of sound stress by testing the behavior of laboratory rats in an open field system.

Materials and methods. To reproduce the stress, an ultrasonic pest repeller LS-912 “Leaven Enterprise” was used, which was turned on for 6 hours a day according to the following scheme: 2 days – ultrasound with a frequency of 30 kHz, the next 2 days – 40 kHz, the next 2 days – 50 kHz, the next 2 days – 65 kHz. Then the scheme was repeated. Testing in the “open field” was carried out for 3 minutes per rat on the 17th, 23rd, and 46th day of the experiment in terms of the “hole-board test”, grooming, horizontal and vertical locomotor activity. The behavioral activity of stressed rats was compared with the corresponding indicators in intact animals. Comparison of mean values between the intact group and the group of rats exposed to sound stress was performed using Student’s t-test. The results were considered significantly different at $p < 0.05$.

Results. It was found that on the 17th day, sound stress caused an increase in animal anxiety with a 2.4-fold increase in the amount of grooming. On the 23rd day of the experiment, an increase in the overall hyperactivity of stressed animals by 46.3% was recorded, indicating their excessive excitement and fear. On the 46th day of observation, rats exposed to sound stress showed a significant decrease in locomotor, cognitive activity and general behavioral actions by almost 2 times, which corresponds to the stage of exhaustion. The obtained results allow the use of the LS-912 pest repeller with a change in the ultrasound range every 2–3 days to model chronic stress in laboratory rats in order to study the effectiveness of new anti-stress drugs.

Key words: experiment, stress, sounds, rats, biophysics.

УДК 57.084.1:[599.323.45+57.024+534.6]

О. В. Деньга¹, О. А. Макаренко¹, І. В. Ходаков¹, Н. О. Непряхіна², О. І. Демид²

МОДЕЛЮВАННЯ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ У ЛАБОРАТОРНИХ ЩУРІВ ЗА ДОПОМОГОЮ ЗВУКІВ РІЗНИХ ДІАПАЗОНІВ

¹Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

У дослідженні поведінки лабораторних щурів у системі «відкрите поле» оцінювали стадії адаптаційного синдрому під час звукового стресу. Для відтворення стресу використовували ультразвуковий відлякувач шкідників, який вмикали по 6 годин на добу. Тестування у «відкритому полі» проводили за показниками «норкового рефлексу», грумінгу, горизонтальної та вертикальної локомоторної активності. Встановлено, що стрес викликав збільшення тривожності тварин за підвищення кількості грумінгу, збільшення загальної гіперактивності стресованих тварин, а також показано суттєве зниження локомоторної, пізнавальної активності та загальних поведінкових дій, до стадії виснаження. Отримані результати дозволяють використовувати відлякувач шкідників LS-912 зі зміною діапазону ультразвуку кожні 2–3 дні для моделювання хронічного стресу у лабораторних щурів з метою дослідження ефективності нових антистресових препаратів.

Ключові слова: експеримент, стрес, звуки, щури, біофізика.



Relevance. The current state of human health in an urbanized society is associated with the constant impact of stressful situations, which is an important etiological factor in the development of “diseases of civilization” [1; 2]. According to Hans Selye, when exposed to stressors of any genesis, the adrenal cortex produces the same hormones, which help the body adapt to the stressor and provide a nonspecific response. Prolonged exposure to a stressor and insufficient adaptive potential of the body results in functional exhaustion, which is accompanied by a significant decrease in resistance. This condition causes the development of many diseases that require medical intervention [3; 4].

To develop effective and affordable anti-stress prevention schemes, convenient stress models in laboratory animals are needed that should mimic the natural progression of the adaptation syndrome and can be extrapolated to humans. There are a number of different methods, including creating hyperdynamics in a water tank for forced swimming [5], chronic immobilization of rats in special cages, the use of suprathreshold pain, light, electrical stimuli, hypothermia, pharmacological agents, etc. [6; 7; 8].

The main disadvantage of the known stress models is the development of resistance to chronic exposure to the factor. Therefore, the idea to model chronic stress in laboratory rats was to use the LS-912 pest repeller (Leaven Enterprise, Taiwan) as a stressful stimulus, which allows changing the ultrasound range from 30 to 65 kHz. Thus, resistance to the stressful sound factor will not develop.

In general, the systemic response to stress is aimed at eliminating or reducing stress, which is accompanied by changes in behavioral, motor, autonomic, cognitive and other functions of the body [9; 10]. It is known that the shift in behavioral response under stress in animals occurs towards the extreme states of “excitation – inhibition” of the central nervous system, which fits into a single scale of etiological stress activity “fear – anxiety – exhaustion”. To study qualitative and quantitative indicators of stress, general and special behavioral tests are used. One of these tests, which is used mainly in a number of studies, is the “open field” test, which allows detecting significant disorders in the nervous, muscular and vegetative systems of the body when assessing the impact of stress factors [11].

The aim of the study was to model chronic stress in laboratory rats by exposing them to sounds of different ranges.

Materials and methods of the study. The experiment was performed on 20 male Wistar rats aged 4.5 months at the beginning of the experiment. The duration of the experiment was 70 days. The rats were fed with standard combined complete food with free access to drinking water, in accordance with the rules for the maintenance of experimental animals established by Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council. The procedure for conducting experimental trials was approved by the Bioethical Review Committee of the State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine” (Protocol No. 1020 of 04/30/2024).

The animals were divided into two experimental groups by 10 animals each.

The first group was intact, the second group was subjected to sound stress.

Sound stress was induced in rats by turning on the sound in the audible and ultrasonic ranges. An ultrasonic pest repeller LS-912 manufactured by Leaven Enterprise (Taiwan) was used as a sound source. The device has an ultrasound emission range from 30 to 65 kHz with a sound pressure of 130 dB, a power of 1.5 W and an area of action of up to 232 m². According to the manufacturer, the repeller is effective in killing mice, rats, cockroaches, fleas, crickets, ants and other insects.

Rats were treated with ultrasound for 5 consecutive days, excluding weekends, for 6 hours per day (from 10.00 to 16.00) according to the following scheme: 2 days – ultrasound at a frequency of 30 kHz, the next 2 days – 40 kHz, the next 2 days – 50 kHz, the next 2 days – 65 kHz. Then the scheme was repeated. If a new frequency was used on the last day of the week, the same frequency was used on the first day of the following week. Sound of the audible range was also added to the ultrasound for 1 hour each day (from 10.00 to 11.00) by fixing the sound control button on the device body. The repeller was installed at a distance of 3 m from the cages with rats at the same level as them.

The degree of stress of the animals was assessed by the behavioral test “open field”, which was conducted on the 17th, 23rd and 46th day from the beginning of the experiment. For the test, a square plastic arena with a side of 60 cm and 30 cm high boundary walls was used. The arena surface had 16 holes with a diameter of 3.6 cm and was divided by painted lines into 25 equal square segments with holes placed at the corners of the segments.

The test duration for each rat was 3 minutes. The area around the field was not illuminated during the test; a single 50 W illuminator (incandescent lamp) was installed 1 m above the field and illuminated only the field surface. The test was conducted in complete silence with no outside sounds. The test rat was removed from the cage, placed in the central segment of the arena and observed for 3 minutes of the test. Before testing the next animal, the arena was thoroughly cleaned with wet and dry cloths. The number of the following actions of the rats was recorded: crossing lines (locomotor horizontal activity), examination of holes (immersion of the head to the level of the eyes or attempts to penetrate the holes – “hole-board test”), performing hind legs stands (locomotor vertical activity), grooming – washing the face and cleaning the fur (anxious grooming), the total number of actions.

A line crossing was considered to be the movement of the rat through the nearest line of the square segment or the passage through the burrow if such a crossing was made with both hind limbs.

The results of the study are presented as arithmetic means with standard errors. Comparison of mean values between the intact group and the group of rats exposed to sound stress was performed using Student’s t-test. The results were considered significantly different at $p < 0.05$.

Results and discussion. Studying horizontal locomotion of rats (number of line crossings) on day 17 of sound stress modeling, no significant changes in this parameter of animal behavior were observed, as well as in vertical motor activity by the number of upright postures (Table 1).

Table 1

Behavioral parameters of rats in the “Open field” test on the 17th day of exposure to sound stress

Group	Number of actions				The sum of behavioral actions
	Intersection of lines	Inspection of holes	Upright postures	Grooming	
Intact	31.9 ± 6.46	10.4 ± 1.90	5.7 ± 0.70	0.5 ± 0.07	48.5 ± 5.92
Stress	30.8 ± 6.11	9.4 ± 0.82	6.4 ± 0.94	1.2 ± 0.09 p<0.05	47.8 ± 6.99

Note: p – probability of difference from the control group.

A type of orientation and exploratory behavior of rats is the “hole-board test” indicator – the number of holes examined, which indicates the ability of animals to explore the “open field” and show cognitive activity, in particular, to look into the holes. The total number of holes examined by rats exposed to sound exposure also did not change on day 17 of observation (see Table 1).

When studying the activity of rats on day 17 of stress modeling using a combination of sounds, only a significant increase in the number of grooming 2.4 times (p<0.05) was observed, indicating an increase in animal anxiety (see Table 1). It is known that frequent and short “washing” is anxiety grooming, since emotional stress during the experiment correlates with the frequency of grooming [12]. Manifestations of autonomic reactions in the form of grooming frequency are considered to be markers of the emotional state of animals. Therefore, it is believed that grooming reflects the attempts of animals to overcome emotional stress or a conflict situation [13; 14].

The total sum of all behavioral actions of rats stressed by sound did not change on day 17, and a significant increase in the number of anxious grooming at this stage can be said to correspond to the anxiety stage of the Selye adaptation syndrome.

Testing of animals on the 23rd day of exposure to sound revealed a significant increase in the “hole-board test”, i.e. the number of holes examined by 130.9% (p<0.001) and the level of grooming frequency by 150.0% (p<0.05).

That is, we can talk about the activation of exploratory behavior and increased anxiety. In general, the sum of all

behavioral actions on day 23 of sound stress in rats showed hyperactivity of animals – by 46.3 % (p<0.05), indicating their excessive excitement and fear (Table 2). According to Selye, this is the stage of resistance.

On the 46th day of observation, a significant decrease in the number of line intersections was recorded in rats exposed to sound stress, i.e., a decrease in horizontal motor activity by 57.9% (p<0.05) (Table 3). They also showed a decrease in the “hole-board test” – the number of holes examined by 40.0% (p<0.05), and inhibition of cognitive activity. The frequency of grooming slightly increased against the background of its absence in intact animals at this stage of observation. When summarizing the number of all behavioral actions, they decreased almost 2 times (p<0.05).

On day 46, animals exposed to regular ultrasound in combination with audible sound showed a significant decrease in motor and exploratory activity. Researchers associate low motor activity with increased emotional reactivity. This condition can be characterized as inhibition of the nervous system, increased stress and emotionality. According to Selye, this is the stage of exhaustion.

As a result, during 46 days of exposure to combined sound stress in laboratory rats, the LS-912 pest repeller was able to model all stages of the adaptation syndrome according to Selye, who proposed to distinguish three stages of stress: anxiety reaction, resistance (adaptation) stage, and exhaustion. The anxiety stage was recorded on the 17th day of exposure to sound stress, the resistance stage on the 26th day, and the exhaustion stage on the 46th day of stress modeling.

Table 2

Behavioral parameters of rats in the “Open field” test on the 23rd day of exposure to sound stress

Group	Number of actions				The sum of behavioral actions
	Intersection of lines	Inspection of holes	Upright postures	Grooming	
Intact	22.9 ± 2.29	5.5 ± 0.76	4.0 ± 0.78	0.4 ± 0.09	32.8 ± 5.50
Stress	28.8 ± 4.45	12.7 ± 0.76 p<0.001	5.5 ± 0.86	1.0 ± 0.41 p<0.05	48.0 ± 4.22 p<0.05

Note: p – probability of difference from the control group.

Table 3

Behavioral parameters of rats in the “Open field” test on the 46th day of exposure to sound stress

Group	Number of actions				The sum of behavioral actions
	Intersection of lines	Inspection of holes	Upright postures	Grooming	
Intact	16.4 ± 2.46	6.5 ± 0.91	1.4 ± 0.35	0	24.3 ± 4.33
Stress	6.9 ± 1.19 p<0.05	3.9 ± 0.53 p<0.05	1.6 ± 0.43	0.3 ± 0.05	12.7 ± 2.55 p<0.05

Note: p – probability of difference from the control group.

Thus, the present study proves that the use of the LS-912 pest repeller with a change in the ultrasound range every 2–3 days can be used to model chronic stress in laboratory rats. The device is very convenient and its operation does not require manipulation of each animal like in the case when modeling immobilization, hyperdynamics or administration of pharmacological agents. Therefore, we can recommend the use of the LS-912 pest repeller to study the effectiveness of new anti-stress drugs and regimens.

Conclusions. On the 17th day of exposure to the combination of sounds, a significant increase in the number of grooming was observed in rats 2.4 times, which indicates an increase in animal anxiety and corresponds to the anxiety stage of the Selye adaptation syndrome.

On the 23rd day of exposure to sound, an increase in the “hole-board test” was found, i.e., the number of holes examined by 130.9%, the level of grooming frequency by 150.0%, and the general hyperactivity of the animals by 46.3%, indicating their excessive excitement and fear. According to Selye, this is the stage of resistance.

On the 46th day of observation, rats exposed to sound stress showed a significant decrease in horizontal motor activity by 57.9%, the number of holes examined by 40.0%, and the number of all behavioral actions almost 2 times. This condition can be characterized as inhibition of the nervous system, according to Selye – the stage of exhaustion.

BIBLIOGRAPHY

- Hill RJ, McKernan LC, Wang L, Coronado RA. Changes in psychosocial well-being after mindfulness-based stress reduction: a prospective cohort study. *J Man Manip Ther.* 2017; 25(3): 128–136. doi: 10.1080/10669817.2017.1323608.
- Wang C, Wang XR, Song DD, et al. The establishment of a rat model in myocardial ischemia with psychological stress. *Ann Transl Med.* 2020; 8(6): 322. doi: 10.21037/atm.2020.02.128.
- Plotnikova LM, Berezovskyi VY, Levashov MI, Chaka OG, Yanko RV. Vplyv hipoksiyi ta melatoninu na povedinkovu reaktsiyu shchuriv z riznym rivnem energetychnoho metabolizmu [The influence of hypoxia and melatonin on the behavioral response of rats with different levels of energy metabolism]. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2017; 63(6): 66–71. (In Ukrainian). Available from: https://fz.kiev.ua/journals/2017_V.63/2017_6/6-66-71.pdf.
- Pimple P, Lima BB, Hammad M, et al. Psychological Distress and Subsequent Cardiovascular Events in Individuals With Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8(9): e011866. doi: 10.1161/JAHA.118.
- Pshychenko VV, Chernov VS. Vplyv khronichnoho stresu na morfometrychni pokaznyky pinealnykh klityn shchuriv [Effect of chronic stress on morphometric parameters of rat pineal cells]. *Visnyk problem biolohii ta medytsyny.* 2018; 2(147): 298–300. (In Ukrainian). doi: 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-298-300.
- Savotchenko AV, Semenikhina MO, Krasnianchuk IV, Bogovyk RI, Honcharova AE, Isaeva EV. Behavioral reaktsiyi shchuriv pry enterobiozi [Behavioral reactions of rats with enterobiosis]. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2019; 65(1): 20–25. (In Ukrainian). Available from: https://fz.kiev.ua/journals/2019_V.65/2019-1/2019-1-20-25.pdf.
- Bilets MV, Omelchenko OY, Vesnina LE, Mamontova TV, inventors; Ukrainian Medical Dental Academy, assignee. Sposib modelyuvannya pidvyshchenoyi chutlyvosti shchuriv do khronichnoho stresu [A method for modeling the increased sensitivity of rats to chronic stress]. Ukrainian patent 127604. 2018 March 19.
- Miskiv VA, Zhurakivska OY, Paliichuk IV, et al., inventors; Ivano-Frankivsk National Medical University, assignee. Sposib modelyuvannya khronichnoho stresu u eksperymental'nykh tvaryn riznykh vikovykh hrup [Method for modeling chronic stress in experimental animals of different age groups]. Ukrainian patent 125623. 2022 May 4.
- Hrabovska SV. Neyrofiziologichni reaktsiyi na diyu nyz'kykh doz khlorpiryfosu u shchuriv i yikh potomstva [Neurophysiological reactions to low doses of chlorpyrifos in rats and their offspring]. Dissertation of Candidate of Biological Sciences (Doctor of Philosophy). Lviv: Ivan Franko National University of Lviv; 2018. 132 p. <https://uacademic.info/ua/document/0418U005423#>!
- Sturman O, Germain PL, Bohacek J. Exploratory rearing: a context- and stress-sensitive behavior recorded in the open-field test. *Stress.* 2018; 21(5): 443–452. doi: 10.1080/10253890.2018.1438405.
- Hrabovska SV, Salyha YT. Vplyv khronichnoyi intoksykatsiyi nyz'kymy dozamy khlorpiryfosu na povedinku samtsiv shchuriv [The effect of chronic intoxication with low doses of chlorpyrifos on the behavioral parameters of female rats]. *Fiziologichnyi Zhurnal.* 2015; 61(2): 94–101. (In Ukrainian). doi: 10.15407/fz61.02.094.
- Kozlova YV. Behavior of Rats in the Open Field within the Early Period after Light-Degree Blast-Induced Neurotrauma. *Neurophysiology.* 2021; 53(2): 101–108. <https://doi.org/10.1007/s11062-022-09921-z>.
- Zinovieva ML, Karpezo NO, Lynchak OV. Osoblyvosti povedinkovykh reaktsiy samok i samtsiv shchuriv za subkhronichnoyi diyi 7- hidroksykumarynu [Peculiarity of the Behavioral Reactions of Rats Males and Females Exposed Subchronically to 7-Hydroxicoumarin]. *Ukrainian journal suchasnykh problem toksykologii.* 2014; 5: 45–49. (In Ukrainian). Available from: <http://protox.medved.kiev.ua/index.php/ua/issues/2014/5/item/431-peculiarity-of-the-behavior-reactions-of-rats-males-and-females-exposed-subchronically-to-7-hydroxicoumarin>.
- Antipova RV, Komisova TE, Sak AY. Osoblyvosti povedinkovykh reaktsiy samtsiv shchuriv u testi “vidkryte pole” pry alimintarnomu nadkhodzheni zhyriv riznoho pokhodzhennya [Peculiarities of behavioral reactions of male rats in the open field test in case of alimentary intake of fats of different origins]. *Bioriznomanittya, ekolohiya ta eksperymental'na biolohiya.* 2020; 22(1): 9–20 (In Ukrainian). <https://doi.org/10.34142/2708-5848.2020.22.1.01>.

Надійшла до редакції 17.11.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування oksanadenga@gmail.com

УДК 616.314-002-036.1-07-053.2(477.85)

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-2>

О. І. Годованець <https://orcid.org/0000-0002-1889-3893>

А. В. Котельбан <https://orcid.org/0000-0001-8266-3454>

ХАРАКТЕРИСТИКА КАРІОЗНОГО УРАЖЕННЯ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ДІТЕЙ 15 РОКІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

УДК 616.314-002-036.1-07-053.2(477.85)

О.І. Годованець, А.В. Котельбан

ХАРАКТЕРИСТИКА КАРІОЗНОГО УРАЖЕННЯ ПОСТІЙНИХ ЗУБІВ У ДІТЕЙ 15 РОКІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

У статті дано оцінку особливостям стану твердих тканин постійних зубів у дітей 15 років залежно від регіону проживання.

Інтенсивність карієсу в цього контингенту дітей становила $(4,55 \pm 0,38)$ уражених зубів, що інтерпретується як висока. У структурі індексу домінували каріозні ураження у всіх регіонах, кількість видалених зубів у Вижицькому районі становила 3,50%, у Дністровському – 0,45% та в Чернівецькому – 2,28%. У 15-річних дітей уражалися карієсом найчастіше перші нижні моляри (24,65%), перші верхні моляри (21,65%), другі нижні моляри (17,97%). Характерним є поєднане ураження кількох груп зубів та кількох поверхонь на одному зубі, насамперед на молярах. Найвища частка діагностування карієсу на жувальних поверхнях – 67,88%, а згідно з індексом ICDAS₁₋₆, то в межах емалі з частотою 53,83%.

Ключові слова: діти, карієс, поширеність, інтенсивність, локалізація карієсу, глибина ураження.

UDC 616.314-002-036.1-07-053.2(477.85)

О. І. Godovanets, A. V. Kotelban

CHARACTERISTICS OF CARIOUS LESIONS OF PERMANENT TEETH IN CHILDREN AGED 15

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Introduction. The article provides an assessment of the features of the condition of the hard tissues of permanent teeth in 15-year-old children, depending on the region of residence.

The aim of the study is to characterize the condition of the hard tissues of teeth in children aged 15 living in different regions of Bukovina.

Materials and methods. To solve the goal and tasks of the research, we examined 235 children aged 15 in 13 schools of the Chernivtsi region. The following groups were selected: I – 69 children in Vyzhnytskii, II – 90 children in Chernivtsi, and III – 76 children in Dnistrovskii districts. The prevalence, intensity of caries of temporary teeth, level of intensity, ICDAS₁₋₆ in different regions of Chernivtsi region were analyzed.

Results. The value of the “DMF” index also increased to (4.55 ± 0.38) affected teeth and corresponded to a high level of intensity in all regions.

The structure of the index was also dominated by the “D” component in all regions, the number of extracted teeth in Vyzhnytskii district was 3.50%, in Dnistrovskii – 0.45%, and in Chernivtsi – 2.28%. In 15-year-old children, the first lower molars (24.65%), the first upper molars (21.65%), and the second lower molars (17.97%) were most often affected by caries. A combined lesion of several groups of teeth and several surfaces on one tooth, primarily molars, is characteristic. The highest proportion of caries diagnosis on chewing surfaces is 67.88%, and according to the ICDAS₁₋₆ index, within enamel with a frequency of 53.83%.

Conclusions. Therefore, 15-year-old children were diagnosed with the highest rates of prevalence and intensity of caries of permanent teeth. The obtained data indicate the need to develop curative and preventive measures to preserve the health of children, as well as the rational organization of dental care for children.

Key words: children, caries, prevalence, intensity, localization of caries, depth of damage.

Постановка проблеми. Карієс є найпоширенішим стоматологічним захворюванням у дітей та дорослих [1; 2]. В Україні рівень захворюваності є високим, однак показники змінюються залежно від регіону [3–5]. Адже на розвиток карієсу впливають різні чинники, зокрема і клімато-географічні умови. Ми провели

епідеміологічні дослідження в 13 школах різних районів Чернівецької області. Ця нозологія діагностується в 92,91% 15-річних дітей [6]. Ми відзначили, що частота каріозного ураження в дітей змінювалася не лише із віком, а й залежно від локації. Необхідність розробки та проведення регіонально адаптованих профілактичних заходів із метою підвищення резистентності емалі зумовлює потребу вивчити особливості стану твердих тканин зубів у дітей різних вікових груп, порівняти в динаміці і визначити чинники, що сприяють розвитку карієсу.

© О.І. Годованець, А.В. Котельбан, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Мета дослідження – охарактеризувати стан твердих тканин зубів у дітей 15 років, що проживають у різних регіонах Буковини.

Матеріали і методи. Для вирішення мети та завдання дослідження нами було обстежено 235 дітей 15 років у 13 школах Чернівецької області. Виділено такі групи: I – 69 дітей у Вижницькому, II – 90 дітей у Чернівецькому та III – 76 дітей у Дністровському районах. Аналізували поширеність, інтенсивність карієсу тимчасових зубів, рівень інтенсивності, індекс міжнародної системи виявлення та оцінки карієсу – The International Caries Detection and Assessment System (ICDAS₁₋₆) у різних регіонах Чернівецької області. Поширеність карієсу оцінювали за кількістю дітей, уражених карієсом, у відсотках до загальної кількості обстежених. Інтерпретацію результатів проводили згідно з номенклатурою ВООЗ, де значення від 0 до 30% розцінюється як низька поширеність, від 31 до 80% – середня, від 81 до 100% – висока поширеність карієсу зубів. У кожній дитини інтенсивність карієсу постійних зубів визначали за індексом «КПВ», де «К» – зуб, уражений карієсом, «П» – запломбований зуб, «В» – видалений зуб з приводу ускладнень карієсу. Для цієї вікової групи ВООЗ (WHO EURO, 1999) рекомендує оцінювати рівень «КПВ» за такими критеріями: (0–0,50) – дуже низький; (0,51–1,50) – низький; (1,51–3,00) – середній; (3,01–6,50) – високий і (6,51–10,00) – дуже високий. Оцінювали карієс зубів згідно з Міжнародною системою визначення та оцінки карієсу – ICDAS. Для порівняння показників ураженості карієсом використані критерії ICDAS II (1–6) [4].

Статистично оцінили ступінь вірогідності одержаних результатів.

Дослідження проводилось із дотриманням принципів Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів» (висновок комісії з біоетики Буковинського державного медичного університету, протокол № 1 від 21.09.2023 р.).

Виклад основного матеріалу дослідження.

У результаті проведених нами досліджень встановлено високу поширеність карієсу зубів у дітей 15 років (рис. 1). У межах цього вікового періоду найвищі значення показника у Вижницькому районі (98,55%), найнижчі – в Чернівецькому (84,44%). Таку тенденцію ми пов'язуємо із доступністю надання стоматологічної допомоги в Чернівецькому районі порівняно з іншими регіонами.

Значення індексу «КПВ» також зростало на 32,96% (з $3,05 \pm 0,22$ у 12-річних до $4,55 \pm 0,38$) і відповідало високому рівню інтенсивності в усіх регіонах (табл. 1). Частка каріозних зубів становила 60,65%, пломбованих – 35,82%, видалених – 1,97%. Варто відзначити зміну цього співвідношення в різних регіонах: у Вижницькому районі майже однакова кількість каріозних (48,04%) і пломбованих зубів (48,14%), видалених – 3,50%. У Дністровському та Чернівецькому переважав компонент «К», відповідно 64,63% та 70,48%, частка пломбованих зубів була 33,33% та 27,00%, видалених – 0,45% та 2,28%.

Щодо компонента «К», то найбільша кількість каріозних зубів на одного обстеженого ($4,88 \pm 0,65$), $p < 0,05$, була в мешканців Дністровського району, зокрема в хлопців; найменша ($1,73 \pm 0,44$), $p < 0,05$ – у дівчат цього ж регіону. Пломбованих зубів на одного обстеженого найбільше у Вижницькому районі ($2,38 \pm 0,26$) серед дівчат та дещо менше ($0,64 \pm 0,25$), $p < 0,05$ – у хлопців Дністровського району. Видалених зубів у дівчат Дністровського району не було виявлено. Однак найбільше видалених діагностовано в хлопців Вижницького району ($0,22 \pm 0,13$), $p < 0,05$.

У 49,27% дітей Вижницького району був високий рівень інтенсивності карієсу, на 8,70% менше – дітей із середнім рівнем (табл. 2). Частка дітей з низьким рівнем становила всього 8,69%. У структурі ураженості карієсом дітей Дністровського та Чернівецького районів домінує середній рівень: 43,42 та 35,55%, далі – високий рівень у третини обстежених (відповідно 36,84

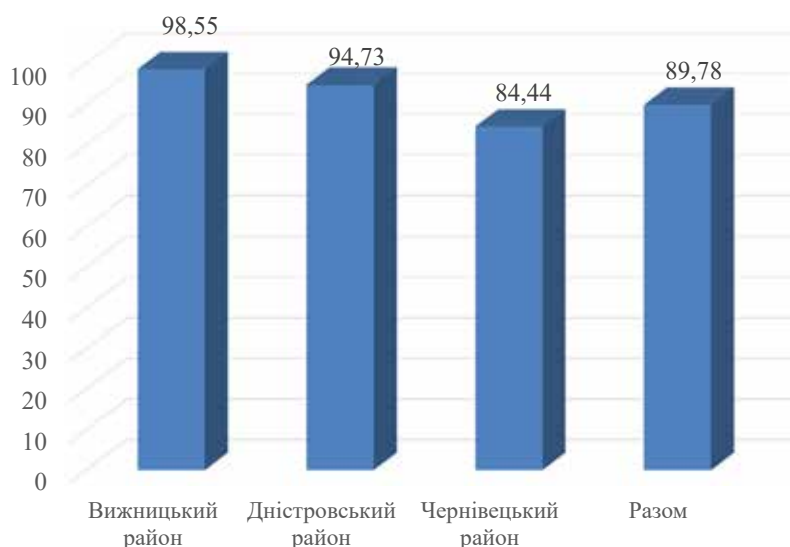


Рис. 1. Поширеність карієсу постійних зубів у дітей 15 років залежно від району проживання

Таблиця 1

Структура інтенсивності карієсу постійних зубів у дітей 15 років

Район / показник		КПВ	К	П	В
Вижницький	хлопці (n=22)	5,45±0,72	2,91±0,71	2,27±0,52	0,22±0,13
	дівчата (n=47)	4,57±0,39	2,06±0,35	2,38±0,26	0,14±0,06
	разом (n=69)	4,85±0,35	2,33±0,33	2,34±0,24	0,17±0,06
Дністровський	хлопці (n=46)	5,58±0,74	4,88±0,65*	0,64±0,25*	0,05±0,05
	дівчата (n=30)	3,80±0,58	1,73±0,44	1,96±0,40	-
	разом (n=76)	4,44±0,47	2,87±0,42	1,48±0,28***	0,02±0,02
Чернівецький	хлопці (n=40)	3,47±0,46*	2,45±0,43	1,00±0,26*	0,02±0,02*
	дівчата (n=50)	5,10±0,45	3,60±0,42**	1,34±0,22**	0,16±0,05
	разом (n=90)	4,37±0,33	3,08±0,31***	1,18±0,17***	0,10±0,03

Примітки. 1. * – різниця між показниками хлопців, вірогідна ($p<0,05$); 2. ** – різниця між показниками дівчат, вірогідна ($p<0,05$); 3. *** – різниця між сумарними показниками дівчат і хлопців, вірогідна ($p<0,05$).

Таблиця 2

Рівень ураженості карієсом постійних зубів у дітей 15 років

Район	Рівень інтенсивності карієсу					
	низький		середній		високий	
	%	абс.	%	абс.	%	абс.
Вижницький (n=69)	8,69	6	40,57	28	49,27	34
Дністровський (n=76)	14,47	11	43,42	33	36,84	28
Чернівецький (n=90)	15,55	14	35,55	32	33,33	30

та 33,33%). Кількість дітей з низькою інтенсивністю карієсу є найнижчою і становить 14,47 та 15,55%.

Хоча з віком поширеність карієсу зростає та тенденції щодо розташування каріозних порожнин залишилися такі ж, як у попередньому віковому періоді (рис. 2). Майже половина (46,30%) усіх порожнин розташовуються на перших молярах, далі на других молярах (23,26% випадків), других премолярах (8,63%), центральних різцях (6,09%), перших премолярах (4,44%) та бокових різцях (2,21%). Найрідше каріозні ушкодження діагностували на іклах (0,66%).

Назагал каріозні порожнини в 15-річних діагностувалися майже з однаковою частотою як на нижній, так і верхній щелепах (табл. 3).

Та якщо проаналізувати структуру уражень, то можна відзначити, що їхню четверту частину (24,65%) становили перші нижні моляри, п'яту (21,65%) – верхні перші моляри, далі з часткою 17,97% – нижні другі моляри. У решти зубів каріозних порожнин більше на верхній щелепі. Верхні центральні різці уражались з частотою 5,52%, нижні – 0,57%; верхні бокові різці – 2,99%, нижні – 0,11%; перший верхній

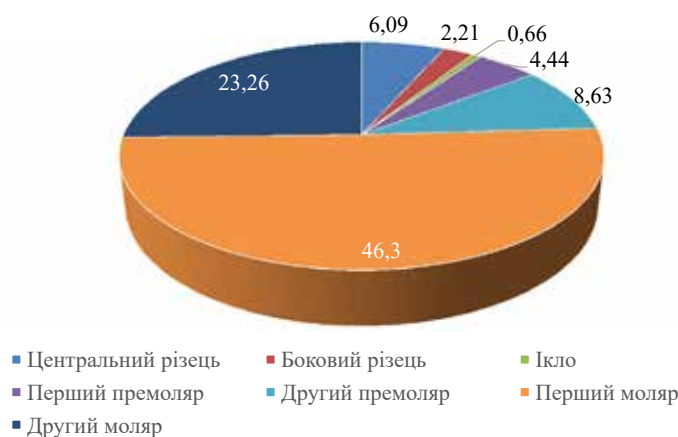


Рис. 2. Структура каріозного ураження зубів у дітей 15 років

Таблиця 3

Структура ураження постійних зубів у дітей 15 років залежно від регіону проживання

Зуби	Вижницький район (n=69)		Дністровський район (n=76)		Чернівецький район (n=90)		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
верхня щелепа								
центральний різець	22	7,77	5	2,61	21	5,32	48	5,52
боковий різець	11	3,88	9	4,71	6	1,52	26	2,99
ікло	0	0	2	1,04	2	0,50	4	0,46
перший премоляр	9	3,18	9	4,71	15	3,80	32	3,68
другий премоляр	14	4,94	8	4,18	27	6,85	49	5,64
перший моляр	68	24,02	30	15,70	99	25,12	188	21,65
другий моляр	12	4,24	13	6,80	21	5,32	46	5,29
разом	136	48,05	76	39,79	191	48,47	403	46,42
нижня щелепа								
центральний різець	3	1,06	1	0,52	1	0,25	5	0,57
боковий різець	1	0,35	0	0	0	0	1	0,11
ікло	0	0	0	0	2	0,50	2	0,20
перший премоляр	1	0,35	3	1,57	3	0,76	7	0,80
другий премоляр	9	3,18	9	4,71	8	2,03	26	2,99
перший моляр	91	32,15	59	30,89	64	16,24	214	24,65
другий моляр	42	14,84	43	22,51	71	18,02	156	17,97
разом	147	51,94	115	60,20	203	51,52	465	53,57

премоляр – 3,68%, нижній – 0,80%; другий верхній премоляр – 5,64%, нижній – 2,99%. Хоч частка ікол мінімальна, менше 1%, та все ж на верхній щелепі порожнин більше ніж на нижній: 0,46% та 0,20%.

У дітей залучаються в патологічний процес одночасно декілька груп зубів та залежно від регіону проживання зберігаються загальні тенденції структури ушкоджених зубів.

Оскільки частка ураження бокової групи зубів є найвищою, то і більше половини від усіх каріозних порожнин діагностували на жувальній поверхні молярів та премолярів (67,88%), сумарно п'яту частину виявляли на контактних поверхнях усіх груп зубів: 14,23% – на медіальній та 6,38% – на дистальній (табл. 4). Найменше

ушкоджень емалі було на вестибулярній поверхні різців – 8,75% та 2,73% – на оральній поверхні. У дітей цього віку ми спостерігали ураження двох-трьох поверхонь у межах одного зуба, найчастіше молярів. Таких випадків, як і в попередньому віковому періоді, було менше 10% і спостерігалися вони також у мешканців гірського району. Назагал у різних регіонах області зберігалися загальні тенденції розташування порожнин.

Аналіз каріозних порожнин за глибиною ураження в дітей 15 років показав, що половина патологічного процесу в постійних зубах розташовується на поверхні емалі (53,83%), третина (29,93%) – в її товщі. Щодо ураження дентину, то 6,38% порожнин в межах плащового та 10,94% в межах припульпарного (табл. 5).

Таблиця 4

Структура розташування каріозних порожнин на різних поверхнях постійних зубів у дітей 15 років

Поверхні	Вижницький район (n=69)		Дністровський район (n=76)		Чернівецький район (n=90)		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
медіальна	29	13,12	19	17,27	30	13,82	78	14,23
дистальна	9	4,07	12	10,90	14	6,45	35	6,38
вестибулярна	13	5,88	8	7,27	27	12,44	48	8,75
оральна	4	1,80	3	2,72	8	3,68	15	2,73
жувальна	166	75,11	68	61,81	138	63,59	372	67,88

Таблиця 5

Аналіз каріозного ураження постійних зубів у дітей 15 років згідно з індексом ICDAS II₁₋₆

Глибина	Вижницький район (n=69)		Дністровський район (n=76)		Чернівецький район (n=90)		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–2	138	62,44	61	55,45	96	44,23	295	53,83
3	55	24,88	31	28,18	78	35,94	164	29,92
4–5	10	4,52	9	8,18	16	7,37	35	6,38
6	18	8,14	15	13,63	27	12,44	60	10,94

У структурі порожнин за досліджуваним критерієм залежно від регіону проживання вірогідних відмінностей між результатами не спостерігалось».

Висновки. Отже, у 15-річних дітей зберігалася тенденція до зростання кількості каріозних уражень. Значення індексу «КПВ» зростало до $(4,55 \pm 0,38)$ уражених зубів і відповідало високому рівню інтенсивності в усіх регіонах. У структурі індексу переважала частка каріозно уражених зубів у всіх регіонах, кількість видалених зубів у Вижницькому районі становила 3,50%, у Дністровському – 0,45% та в Чернівецькому –

2,28%. У 15-річних дітей уражалися карієсом найчастіше перші нижні моляри, перші верхні моляри та другі нижні моляри. Характерним є поєднане ураження кількох груп зубів та кількох поверхонь на одному зубі, насамперед на молярах. Найвища частка діагностування карієсу на жувальних поверхнях та в межах емалі.

Перспективи подальших досліджень. У перспективі передбачається розробка регіонально адаптованої програми профілактики стоматологічних захворювань у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Oral health surveys basic methods, 5th ed. Geneva: WHO; 2013. 132 p. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/97035/9789241548649_eng.pdf.
2. Pitts N, Twetman S, Fisher J. et al. Understanding dental caries as a non-communicable disease. *Br Dent J.* 2021; 231: 749–753. <https://doi.org/10.1038/s41415-021-3775-4>.
3. Smoliar NI, Chukhrai NL. Comparative assessment of decayed permanent teeth in children using indices NIK, ICDAS and quality of their dental health by EGOHID criteria. *Ukrainian Dental Almanac.* 2016; 1: 84–89. (In Ukrainian). Available at: <https://dental-almanac.org/index.php/journal/article/view/146/145>.
4. Chukhrai NL, Bezvushko EV, Savchyn SV, Sementsiv KhH, Shpotiuk OO. Features of the course of temporary dental caries in children with Epstein-Barr viral infection. *Bukovinian Medical Herald.* 2020; 3(95): 157–64. (In Ukrainian). Available at: <http://e-bmv.bsmu.edu.ua/article/view/2413-0737.XXIV.3.95.2020.87/216790>.
5. Klytinska OV, Shetelya VV, Layoch NV, Zorivcthak TI, Stishkovskyy AV, Kornienko LV. Comparative assessment of the effectiveness of caries prevention in children living in the Transcarpathian region. *Ukrainian Dental Almanac.* 2023; 4: 73–79. doi: 10.31718/2409-0255.4.2023.12.
6. Kotelban AV. Peculiarities of the state of hard tissues of temporary teeth in children 6 years old. *Medicine today and tomorrow.* 2023; 92(3): 49–55. <https://doi.org/10.35339/msz.2023.92.3.kot>.

Надійшла до редакції 20.06.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування kotelban_anastasiia@bsmu.edu.ua

Я. П. Фелештинський <https://orcid.org/0000-0003-4376-4265>О. М. Коваль <https://orcid.org/0000-0001-6279-5273>

МІНІІНВАЗИВНА АЛОПЛАСТИКА ПУПКОВОЇ ГРИЖІ, ПОЄДНАНОЇ З ДІАСТАЗОМ ПРЯМИХ М'ЯЗІВ ЖИВОТА

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

УДК 616.381-002-089.48-035

Я. П. Фелештинський, О. М. Коваль

МІНІІНВАЗИВНА АЛОПЛАСТИКА ПУПКОВОЇ ГРИЖІ, ПОЄДНАНОЇ З ДІАСТАЗОМ ПРЯМИХ М'ЯЗІВ ЖИВОТА

Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Метою дослідження було підвищення ефективності хірургічного лікування пупкових гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота, шляхом використання удосконаленої ретромускулярної алопластики.

Проліковано 126 пацієнтів віком від 20 до 75 років. У I групі (n=64) хірургічне лікування виконувалось за удосконаленою мініінвазивною ретромускулярною методикою; у II групі (n=62) – за методикою SCOLA. Серед ускладнень з боку післяопераційної рани у пацієнтів I групи гематома була у 2 (3,1%), серома – у 4 (6,2%), інфікування рани не спостерігалось, хронічний післяопераційний біль – у 2 (3,1%); у II групі гематома спостерігалась у 6 (9,7%), серома – у 10 (16,1%), інфікування рани – у 3 (4,8%), хронічний післяопераційний біль – у 6 (9,7%). Рецидиви діастазу прямих м'язів у II групі виникли у 7 (11,3%), а серед пацієнтів I групи – у 1 (1,5%), що відповідає зниженню відносного ризику рецидиву OR=0,12 (0,01–0,99).

Ключові слова: пупкова грижа, діастаз прямих м'язів живота, алогерніопластика.

UCD 616.381-002-089.48-035

Ya. P. Feleshtynsky, O. M. Koval

MINI-INVASIVE ALLOPLASTY OF UMBILICAL HERNIA COMBINED WITH DIASTASIS RECTI ABDOMINIS

Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Objective. The study aims to increase the effectiveness of surgical treatment of umbilical hernias combined with diastasis of rectus abdominis muscles by using advanced retromuscular alloplasty.

Materials and methods. 126 patients were involved: 95 women and 31 men. The age of patients is from 20 to 75 years. The average age is (42±1.3) years. In the I group (n=64) surgical treatment was performed according to the improved mini-invasive retromuscular technique. In the II group (n=62) surgical treatment was performed according to the SCOLA method.

Results and their discussion. In the postoperative period, immediate and long-term results were evaluated in patients of groups I and II.

Among the complications from the surgical wound in patients of the I group, hematoma in 2 (3.1%), seroma in 4 (6.2%), wound infection was not observed, chronic postoperative pain in 2 (3.1%); in the II group hematoma was observed in 6 (9.7%), seroma in 10 (16.1%), wound infection in 3 (4.8%), chronic postoperative pain in 6 (9.7%). Recurrences of diastasis recti in group II occurred in 7 (11.3%), and among 34 patients in group I after 1 (1.5%), which corresponds to a reduction in the relative risk of recurrence OR=0.12 (0.01–0.99).

Key words: umbilical hernia, diastasis of rectus abdominis muscles, allohernioplasty.

Актуальність. У структурі гриж передньої черевної стінки 8–12% займають пупкові грижі, які у 60% пацієнтів поєднуються з діастазом прямих м'язів живота [1]. У зв'язку з цим актуальним стає виконання герніопластики пупкової грижі та одночасна ліквідація діастазу прямих м'язів живота. Аутопластика пупкової грижі та ліквідація діастазу прямих м'язів супроводжуються частими рецидивами – 45–60% як грижі, так і діастазу [2]. Використання останніми роками мініінвазивної лапароскопічної алопластики SCOLA з надапоневеротичним розміщенням сітчастого імплантату для ліквідації діастазу прямих м'язів та герніопластики покращує післяопераційні результати, але частота рецидивів як грижі, так і діастазу прямих м'язів залишається досить високою – 15–20% [3]. Однією з причин виникнення рецидиву пупкової грижі та діастазу

прямих м'язів після надапоневеротичної алопластики є формування часткої сероми (25–40%) – результат контакту сітки з підшкірною основою, її інфікування, що призводить до міграції сітчастого імплантату та рецидиву [4]. Крім цього, рецидиву пупкової грижі та діастазу прямих м'язів можуть сприяти анатомічні передумови з наявністю стоншених задніх апоневеротичних стінок прямих м'язів живота, які залишаються неукріпленими у разі контактного зшивання прямих м'язів живота та виконання надапоневеротичної алопластики SCOLA [5; 6]. На наш погляд, укріплення саме задніх апоневеротичних стінок шляхом виконання удосконаленої мініінвазивної ретромускулярної алопластики підвищить ефективність хірургічного лікування діастазу прямих м'язів, поєданого із пупковою грижею.

Мета – підвищення ефективності хірургічного лікування пупкових гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота, шляхом використання удосконаленої ретромускулярної алопластики.

Матеріали та методи. Проведено аналіз хірургічного лікування пацієнтів із пупковою грижею, поєд-

© Я. П. Фелештинський, О. М. Коваль, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



наної із діастазом прямих м'язів живота, у 126 пацієнтів. Вік пацієнтів – від 20 до 75 років. Середній вік – $42 \pm 1,3$ року. Жінок – 95, чоловіків – 31. Відповідно до класифікації Європейської асоціації хірургів герніологів за розміром пупкової грижі поділялись так: середнього розміру W2 – 66 пацієнтів, великого розміру W3 – 60 пацієнтів [7]. Довжина діастазу прямих м'язів живота визначалась від мечоподібного відростка та на 3–4 см нижче пупка. Ширина діастазу прямих м'язів живота – від 3 до 10 см.

Залежно від методики хірургічного лікування пацієнти розподілялись на 2 групи. У I (основній) групі (n=64) хірургічне лікування виконувалось за удосконаленою нами мініінвазивною ретромускулярною методикою з укріпленням поліпропіленовим сітчастим імплантатом задніх апоневротичних стінок піхви прямих м'язів. У II групі (порівняння) (n=62) хірургічне лікування виконувалось за мініінвазивною методикою SCOLA з ліквідацією гризового дефекту та діастазу прямих м'язів надапоневротичним розміщенням сітчастого поліпропіленового імплантату. Результати оцінювались ретроспективно.

Групи пацієнтів були порівняними за пупковими грижами, шириною діастазу прямих м'язів, віком і статтю.

Удосконалена мініінвазивна ретромускулярна методика у пацієнтів I групи виконувалась напіввідкритим шляхом з використанням відеосендоскопічної техніки [8]. Повздовжній мініінвазивний розріз від 6 до 8 см виконується у середній третині білої лінії живота. Після відшарування підшкірної основи від апоневротичних стінок піхв прямих м'язів живота розрізають по їх внутрішньому краю на довжину діастазу. Задні апоневротичні стінки відшаровують від прямих м'язів на їх ширину та зшивають контактено. Сітчастий імплантат відповідних розмірів розміщують під прямими м'язами та фіксують поліуретановим клеєм до задніх апоневротичних стінок. Оригінальна мініінвазивна ретромускулярна методика не передбачає фіксації сітчастого імплантату [9]. Удосконалена нами методика полягає саме у фіксації сітчастого імплантату поліуретановим клеєм, що попереджає міграцію та зморщування сітки. Прямі м'язи разом з передніми апоневротичними стінками зшиваються контактено над сітчастим імплантатом, що забезпечує ліквідацію діастазу [10].

Мініінвазивна методика SCOLA у пацієнтів II групи виконувалась через 2-сантиметровий поперечний розріз дещо вище лобка [11]. Підшкірну клітковину розрізають до передньої апоневротичної стінки прямого м'яза живота. Підшкірну клітковину мобілізують від лобка до мечоподібного відростка. Плікація прямих м'язів з апоневрозом виконується одинарним безперервним швом від мечоподібного відростка, зближуючи передні краї прямого м'яза з ліквідацією діастазу прямих м'язів живота і гризового дефекту. Над зшитими м'язами з апоневротичним краєм надапоневротично фіксується сітчастий поліпропіленовий імплантат відповідних розмірів [12; 13].

У післяопераційному періоді у пацієнтів I та II груп оцінювали безпосередні (частота, гематоми, сероми, інфікування) та віддалені результати (хронічний після-

операційний біль, частоту рецидивів). Віддалені результати вивчали від 2 до 36 місяців шляхом повторних оглядів та контролю УЗД передньої черевної стінки. Дослідження відповідало встановленим стандартам Гельсінської декларації, прийнятої в 1964 році та переглянутої 59-ю Генеральною асамблеєю WMA, та відповідало сучасним етичним нормам та принципам проведення наукових досліджень (Протокол засідання комісії з питань етики № 2 від 18.01.2021 р. НУОЗУ ім. П.Л. Шупика).

Для статистичної обробки результатів дослідження були використані

методи варіаційної статистики: середні для кожної ознаки, що вивчалася, похибки середньої арифметичної. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою Р (F) – точним критерієм Фішера. Зміни вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Результати використання удосконаленої мініінвазивної ретромускулярної методики з ліквідацією діастазу та укріпленням задніх апоневротичних стінок поліпропіленовим сітчастим імплантатом у пацієнтів I групи показали суттєві переваги порівняно з мініінвазивною методикою SCOLA, яка виконувалась у пацієнтів II групи (таблиця 1).

Як видно з таблиці 1, серед ускладнень з боку післяопераційної рани у пацієнтів I (основної) групи гематома спостерігалась у 2 (3,1%), серома – у 4 (6,2%), інфікування рани не спостерігалось, хронічний післяопераційний біль було діагностовано у 2 (3,1%), тоді як у пацієнтів II (порівняння) групи гематома спостерігалась у 6 (9,7%), серома – у 10 (16,1%), інфікування рани – у 3 (4,8%), хронічний післяопераційний біль – у 6 (9,7%). Віддалені результати у строки від 2 до 36 місяців шляхом повторних оглядів та УЗД черевної стінки показали, що серед 35 пацієнтів II групи, у яких виконувалась мініінвазивна методика SCOLA, рецидиви діастазу прямих м'язів виникли у 7 (11,3%), а серед 34 пацієнтів I групи після удосконаленої мініінвазивної ретромускулярної методики лише у 1 (1,5%).

Серед пацієнтів I групи, у яких виконували удосконалену мініінвазивну ретромускулярну методику, досягнуто достовірного зменшення частоти післяопераційних ускладнень порівняно з II групою пацієнтів (7,8% та 25,8% відповідно), у яких виконували методику SCOLA, що відповідає зниженню відносного ризику ускладнень на 76% – $OR = 0,24$ (0,06–0,77). Висока частота виникнення гематом 6 (9,7%) та сером 10 (16,1%) у пацієнтів II групи з найбільшою вірогідністю була зумовлена більш широкою мобілізацією підшкірної клітковини від апоневротичних тканин та перерізанням великої кількості кровоносних та лімфатичних судин і великою площею контакту сітчастого імплантату з підшкірною клітковиною. На відміну від пацієнтів I групи, у яких виконувалась мініінвазивна доступ без широкої мобілізації підшкірної основи від передніх апоневротичних стінок з розміщенням ретромускулярно сітчастого імплантату, що не контактує з підшкірною клітковиною, що сприяє зменшенню частоти сером у 2,5 раза [14; 15]. Літературні джерела також підтверджують, що широке контактування сітчастого імплантату з під-

Результати хірургічного лікування пупкових гриж, поєднаних із діастазом прямих м'язів живота

Післяопераційні ускладнення	Групи пацієнтів (n 126)		OR(95%CI)	P (F)
	Група I (n=64)	Група II (n=62)		
Всього пацієнтів з ускладненнями	5 (7,8%)	16 (25,8%)	0,24 (0,06–0,77)	0,007*
В тому числі:				
Гематома	2 (3,1%)	6 (9,7%)	0,30 (0,03–1,8)	0,132
Серома	4 (6,2%)	10 (16,1%)	0,35 (0,07–1,3)	0,077
Інфікування	0 (0%)	3 (4,8%)	0,23 (0,01–2,4)	0,160
Хронічний післяопераційний біль	2 (3,1%)	6 (9,7%)	0,30 (0,03–1,8)	0,132
Рецидив	1 (1,5%)	7 (11,3%)	0,12 (0,01–0,99)	0,025 *

Примітка. P (F) – порівняння між групами за точним критерієм Фішера.

шкірною клітковиною і є однією з основних причин виникнення сероми (25–45%), частота яких є подібною, що спостерігалось у пацієнтів II групи. Висока частота сером досить часто супроводжується їх інфікуванням, що спостерігалось у 3 (4,8%) пацієнтів II групи [16; 17]. Відсутність інфікування післяопераційної рани у пацієнтів I групи зумовлена зменшенням ризику його виникнення, а саме меншою травматизацією підшкірної клітковиної, відсутністю контакту сітчастого імплантату з підшкірною клітковиною. Зменшення частоти хронічного післяопераційного болю до 2 (3,1%) у пацієнтів I групи проти 6 (9,7%) у пацієнтів II групи пов'язано зі зменшенням травматизації нервів черевної стінки у разі фіксації сітчастого імплантату.

У пацієнтів I групи, у яких виконували удосконалену мініінвазивну ретромулярну методику, досягнуто достовірного зменшення частоти рецидиву діастазу прямих м'язів порівняно з II групою пацієнтів (1,5% та 11,3% відповідно), у яких виконували методику SCOLA, що відповідає зниженню відносного ризику рецидиву OR=0,12 (0,01–0,99).

Рецидив діастазу прямих м'язів, який спостерігався у 1 (1,5%) I групи, після удосконаленої мініінвазивної ретромулярної методики виник як результат раннього фізичного навантаження в перші два тижні після операції. Ускладнень з боку післяопераційної рани у цього пацієнта не спостерігалось. У 7(11,3%)

пацієнтів II групи після виконання методики SCOLA причинами рецидивів була тривала серома (4 пацієнти), інфікування рани (3 пацієнти), що призвело до порушення проростання сітки та її міграції, що підтверджувалось на УЗД черевної стінки. Крім цього, удосконалена мініінвазивна алопластика у разі діастазу прямих м'язів порівняно з методикою SCOLA за рахунок укріплення задніх апоневротичних стінок сітчастим імплантатом порівняно з надапоневротичним укріпленням ліквідує підґрунтя для виникнення рецидиву, що підтверджується також у роботах W. Reinbold et al. (2022 р.), які надають перевагу мініінвазивному доступу та ретромулярному розміщенню сітчастого імплантату [18].

Висновки. Оптимізація хірургічного лікування пупкових гриж, поєднаних з діастазом прямих м'язів, досягається за рахунок використання удосконаленої мініінвазивної ретромулярної алопластики з укріпленням задніх апоневротичних стінок, що зменшує частоту післяопераційних ускладнень та рецидивів, а саме частоти гематом з 9,7% до 3,1%, сероми – з 16,1% до 6,2%, інфікування рани – з 4,8% до його відсутності, хронічного післяопераційного болю – з 9,7% до 3,1% та рецидиву діастазу прямих м'язів – з 11,3% до 1,5%.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bittner R, Bain K, Bansal VK, Berrevoet F, Bingener-Casey J, Chen D. Update of guidelines for laparoscopic treatment of ventral and incisional abdominal wall hernias (international endohernia society (IEHS). *Surg Endosc.* 2019; 33: 69–139. doi: 10.1007/s00464-019-06907-7.
2. El Hawary H, Abdelhamid K, Meng F, Janis JE. A Comprehensive, Evidence-Based Literature Review of the Surgical Treatment of Rectus Diastasis. *Plast Amp Reconstr Surg.* 2022; 146(5): 1151–64. doi.org/10.1097/prs.0000000000007252.
3. Dong CT, Sreeramaju P, Pechman DM et al. SubCutaneous OnLay endoscopic Approach (SCOLA) mesh repair for small midline ventral hernias with diastasis recti: An initial US experience. *Surg Endosc.* 2021; 35: 6449–6454. https://doi.org/10.1007/s00464-020-08134-x.
4. Aiolfi A, Cavalli M, Micheletto G et al. Open mesh vs. suture umbilical hernia repair: systematic review and updated trial sequential meta-analysis of randomized controlled trials. *Hernia.* 2020; 24: 707–715. https://doi.org/10.1007/s10029-020-02146-1.

5. Wingerden J-P van, Ronchetti I, Sneyders D, Lange JF, Kleinrensink G-J. Anterior and posterior rectus abdominis sheath stiffness in relation to diastasis recti: abdominal wall training or not? *Journal of Bodywork and Movement Therapies*. 2019; 24(1): 147–53. doi: 10.1016/j.jbmt.2019.10.015.
6. Morales-Conde S, Hernández-Granados P, Tallón-Aguilar L et al. Ventral hernia repair in high-risk patients and contaminated fields using a single mesh: proportional meta-analysis. *Hernia*. 2022; 26: 1459–1471. doi: 10.1007/s10029-022-02668-w.
7. Henriksen NA, Montgomery A, Kaufmann R, et al. Guidelines for treatment of umbilical and epigastric hernias from the European Hernia Society and Americas Hernia Society. *British Journal of Surgery*. 2020; 107(3):171–90. <https://doi.org/10.1002/bjs.11489>.
8. Reinhold W, Schröder M, Berger C, Stoltenberg W, Köckerling F. MILOS and EMILOS repair of primary umbilical and epigastric hernias. *Hernia*. 2019; 23(5): 935–44. Doi:10.1007/s10029-019-02056-x.
9. Reinhold W, Schröder M, Schröder A, Berger C, Nehls J, Stoltenberg W, Köckerling F. Minimally invasive sublay mesh repair of incisional and primary abdominal wall hernias using the MILOS technique. *European Surgery*. 2017; 49(2): 59–64. doi: 10.1007/s10353-017-0475-z.
10. Reinhold W. Minimally Invasive Sublay Mesh Repair of Abdominal Wall Hernias with the MILOS Technique (Mini or Less Open Sublay Repair). *Management of Abdominal Hernias*. 2017; 387–392. doi: 10.1007/978-3-319-63251-3_27.
11. Halil Afsin Tasdelen. Subcutaneous Onlay Laparoscopic Approach (SCOLA) for Umbilical Hernia with Diastasis of Rectus Abdominis Muscle: A Case Report, 07 May 2021, PREPRINT (Version 1) available at Research Square. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-497788/v1>.
12. Claus C, Cavazzola L, Malcher F. SubCutaneous OnLay endoscopic Approach (SCOLA) for midline ventral hernias associated with diastasis recti. *Hernia*. 2021; 25: 957–962. <https://doi.org/10.1007/s10029-021-02465-x>.
13. Malcher F, Claus C, Cavazzola LT, Lima DL. Subcutaneous Onlay Endoscopic Approach (SCOLA). In: Baig SJ, Bhandarkar D, Priya P. (eds) *Newer Concepts and Procedures in Hernia Surgery – An Atlas*. Springer, Singapore. 2022. https://doi.org/10.1007/978-981-19-5248-7_9.
14. Feleshtynskyi YaP, Koval OM. Retromuskuliarna aloplastyka “MILOS” pry pupkovykh hryzhakh, poiednanykh iz diastazom priamykh m’iaziv zhyvota. Shpytalna khirurhiia. *Zhurnal imeni L.Ya. Kovalchuka*, 2023; 1: 50–54. doi: 10.11603/2414-4533.2023.1.13812 (in Ukrainian).
15. Gómez-Menchero J, Guadalajara Jurado JF, Suárez Grau JM et al. Laparoscopic intracorporeal rectus aponeuroplasty (LIRA technique): a step forward in minimally invasive abdominal wall reconstruction for ventral hernia repair (LVHR). *Surg Endosc*. 2018; 32: 3502–3508. doi: 10.1007/s00464-018-6070-y
16. Gogia BS, Chertova AD, Aljautdinov RR et al. Abdominal wall pseudocyst after subcutaneous onlay endoscopic approach (SCOLA) mesh repair: a case report and literature review. *Hernia*. 2024; 28: 269–274. <https://doi.org/10.1007/s10029-023-02775-2>.
17. Radhakrishnan M, Ramamurthy K. Efficacy and Challenges in the Treatment of Diastasis Recti Abdominis – A Scoping Review on the Current Trends and Future Perspectives. *Diagnostics*. 2022; 12(9): 2044. <https://doi.org/10.3390/diagnostics12092044>.
18. Wolfgang Reinhold, Cigdem Berger, Reinhard Bittner. Endoscopic and endoscopically assisted mini or less open sublay mesh repair (EMILOS and MILOS) of abdominal wall hernias: Update and 10-year experience of a single insitution. *International Journal of Abdominal Wall and Hernia Surgery*. 2022 5(4): 165. doi: 10.4103/ijawhs.ijawhs_61_22.

Надійшла до редакції 09.07.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування oleksandrkoval93@gmail.com

Є. Ю. Марушко <https://orcid.org/0000-0002-0696-9926>
Г. Б. Маньковський <https://orcid.org/0000-0003-4980-4571>
І. В. Зубович <https://orcid.org/0009-0006-5762-588X>

МІКРОВАСКУЛЯРНА СТЕНОКАРДІЯ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ

Державна установа «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна

УДК 612.12-009.72:616-071

Є. Ю. Марушко, Г. Б. Маньковський, І. В. Зубович

МІКРОВАСКУЛЯРНА СТЕНОКАРДІЯ У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ

Державна установа «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна

Ішемічна хвороба серця (ІХС) та її ускладнення залишаються важливими причинами смертності. Хоча черезшкірне коронарне втручання значно покращує лікування, резидуальні ішемічні скарги можуть зберігатися через коронарну мікроваскулярну дисфункцію. Дослідження 65 пацієнтів після черезшкірного коронарного втручання показало, що у 35,4% випадків персистує мікроваскулярна дисфункція, асоційована з генералізованим тривожним розладом, що вказує на важливість комплексного підходу до лікування, включаючи контроль тривожності для зниження ішемічних симптомів.

Ключові слова: мікроваскулярна стенокардія, черезшкірне коронарне втручання, тривожний розлад.

UDC 612.12-009.72:616-071

Ye. Yu. Marushko, G. B. Mankovskiy, I. V. Zubovych

MICROVASCULAR ANGINA IN PATIENTS AFTER PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION

The Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Coronary heart disease (CHD) remains a leading cause of mortality and disability among adults worldwide. Percutaneous coronary intervention (PCI) significantly improves the treatment of CHD, reducing disability and mortality. However, some patients continue to experience ischemic symptoms after successful PCI, which may be due to coronary microvascular dysfunction (MVD) – a key mechanism of microvascular angina.

The aim of the study – to assess coronary blood flow reserve and overall anxiety levels in patients with persistent myocardial ischemia after PCI.

Materials and methods. The study included 65 patients diagnosed with stenosing atherosclerosis of the coronary arteries, who were treated at the National Institute of Cardiovascular Surgery in Ukraine in 2023. Despite successful PCI, some patients continued to exhibit ischemic symptoms post-procedure. Additional examinations, including exercise testing, stress echocardiography, and dipyridamole-enhanced echocardiography, were performed to evaluate coronary blood flow reserve (CFR). Anxiety levels were assessed using the “anxiety” subscale of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).

Results. All patients in the clinical group had a CFR below 2, confirming the presence of coronary MVD. The average HADS score in the clinical group was 10.5 ± 1.1 , indicating higher anxiety levels compared to the control group, where the average score was 6.9 ± 0.6 ($p < 0.05$). Clinically significant anxiety (≥ 11 points) was significantly more common in patients with microvascular angina than in the control group ($\chi^2 = 13.1$, $p < 0.05$).

Conclusions. Residual myocardial ischemia in patients with CHD and stenosing coronary atherosclerosis after PCI is often due to microvascular angina. Clinically significant anxiety was observed in 35.4% of patients with microvascular angina, significantly higher than in the control group, highlighting the importance of addressing anxiety in the comprehensive management of these patients.

Key words: microvascular angina, percutaneous coronary intervention, anxiety.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) та ускладнення її нестабільного перебігу залишаються важливими епідеміологічними причинами смертності та непрацездатності дорослого населення у світі. Широке впровадження черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ), як планового у разі стабільної стенокардії, так і ургентного у разі гострого коронарного синдрому, хоча і не вплинуло на захворю-

ваність ІХС, проте дозволило значно оптимізувати її лікування, зменшити інвалідизуючий вплив та смертність. Проте в клінічній практиці кожного лікаря-кардіолога є низка випадків успішної інтервенційної реваскуляризації міокарду при стенозуючому атеросклерозі коронарних артерій, але це не попереджує подальшу персистенцію ішемічних скарг пацієнта та об'єктивних даних за індуковану ішемію міокарда під час функціонального дослідження (тест з фізичним навантаженням або стрес-ехокардіографія). Такий сценарій може мати місце навіть у разі ідеального ангіографічного результату ЧКВ, а причиною може бути коронарна мікро-

© Є. Ю. Марушко, Г. Б. Маньковський, І. В. Зубович, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



васкулярна дисфункція – патогенетичний механізм мікроваскулярної стенокардії [1; 2].

Хоча провідним патогенетичним механізмом ішемії міокарда є обмеження кровотоку у серцевому м'язі внаслідок стенозу просвіту вінцевих судин атеросклеротичними бляшками (що може бути усунено шляхом хірургічної або інтервенційної ревааскуляризації), хронічні коронарні синдроми при інтактних судинах серця або нестенозуючому коронарному атеросклерозі досі є викликом для діагностичних та лікувальних можливостей сучасної медицини [3]. З 2020 року провідними кардіологічними товариствами Північної Америки та Європи виділена окрема група ішемічних станів – INOCA (Ischemia and No Obstructive Coronary Arteries) [1]. Основним її підкласом є мікроваскулярна стенокардія внаслідок коронарної мікроваскулярної дисфункції – парадоксальним спазмом або недостатньою вазодилатацією коронарних артерій у періоди підвищеної потреби міокарду в кровопостачанні та як наслідок – ішемією міокарда. Хоча в класичному варіанті мікроваскулярна стенокардія має місце у хворих без гемодинамічно значимих уражень коронарних артерій, з'являється все більше даних, що стенозуючий вінцевий атеросклероз та коронарна мікроваскулярна дисфункція можуть співіснувати [4]. У таких випадках ІХС має поєднаний патогенетичний механізм ішемії, а усування лише стенозів епікардіальних коронарних артерій полегшує симптоми, проте нелікована коронарна мікроваскулярна дисфункція продовжує викликати резидуальні ішемічні скарги. Максимального ефекту в плані лікування ІХС такої поєднаної природи можна досягти тільки таким комплексним підходом, як: інтервенційна або хірургічна ревааскуляризація міокарда та призначення в комплексній терапії препаратів, що усувають коронарну мікроваскулярну дисфункцію [5; 6; 7]. При цьому пошук факторів, які можуть погіршувати перебіг мікроваскулярної стенокардії, є важливим компонентом комплексного підходу до таких пацієнтів. Підвищений рівень загальної тривожності внаслідок провокування вищого рівня катехоламінів крові може посилювати неадекватну реакцію коронарних артерій на вазодилатуючі стимули та теоретично – погіршувати перебіг мікроваскулярної стенокардії [8; 9].

Зважаючи на перераховані вище дані, **метою** нашої роботи було вивчення резерву коронарного кровотоку та рівня загальної тривожності у хворих з персистуючою ішемією міокарда після ЧКВ.

Матеріали та методи. Ці дослідження проводились із дотриманням положень і принципів Гельсінської декларації щодо досліджень, до яких залучають людей (протокол засідання Комісії з питань біоетики № 12 від 15.05.2021 року). У дослідження були включені 65 пацієнтів, які проходили обстеження в Державній установі «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії Міністерства охорони здоров'я України» з 01.01.2023 по 31.12.2023 з приводу ІХС, яким було діагностовано стенозуючий атеросклероз

коронарних артерій, проведено успішне ЧКВ та у яких в післяпроцедуральний період продовжували персистувати ознаки ішемії міокарда. Серед учасників дослідження чоловіків було 23 (35,4%), жінок – 42 (64,6%). Середній вік хворих становив $58,9 \pm 4,1$ року. Клінічна характеристика учасників під час поступлення представлена в таблиці 1.

Таблиця 1
Характеристика хворих на ішемічну хворобу серця

Характеристика пацієнтів	Хворі на ІХС (n=65)
Артеріальна гіпертензія	57 (87,7%)
Функціональний клас стенокардії I	15 (23,1%)
Функціональний клас стенокардії II	34 (52,3%)
Функціональний клас стенокардії III	16 (24,6%)
Середні значення NT pro-BNP, пг/мл	$154,6 \pm 11,2$
Цукровий діабет 2 типу	18 (27,7%)
Середня тривалість цукрового діабету, роки	$3,8 \pm 0,3$
Середні значення ШКФ, мл/хв/1,73 м ²	$58,9 \pm 4,1$
Хронічне захворювання нирок	21 (32,3%)
Середнє значення ФВ ЛШ, %	$61,2 \pm 4,1$

Примітка. NT pro-BNP – N-кінцевий пропептид натрійуретичного гормону, ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації, ФВ ЛШ – фракція викиду лівого шлуночка.

Як видно із даних таблиці 1, більшість хворих мали артеріальну гіпертензію. Трохи більше половини пацієнтів мали II функціональний клас стенокардії, тоді як I та III – по чверті учасників. Більш ніж $\frac{1}{4}$ пацієнтів хворіли на цукровий діабет 2 типу та хронічну хворобу нирок (ХХН).

Наведені пацієнти були відібрані за такими критеріями, як: клінічний діагноз ІХС під час поступлення, стенозуючий атеросклероз коронарних артерій за даними інвазивної коронарографії, повна ревааскуляризація міокарда шляхом ЧКВ із гарним ангіографічним результатом, подальша персистенція скарг, які відповідають стенокардії напруги, із доведеною індукованою ішемією міокарда.

Інвазивна коронарографія була проведена всім хворим та дозволила виявити одне судинне гемодинамічно значиме ураження коронарних артерій у 39 (60,0%) пацієнтів, двохсудинне – у 23 (35,4%) пацієнтів та трьохсудинне – у 3 пацієнтів. Було проведено повну інтервенційну ревааскуляризацію міокарда шляхом імплантації коронарних стентів з медикаментозним покриттям. При цьому 37 (56,9%) пацієнтам із 65 перед імплантацією коронарних стентів було проведено балонну коронарну ангіопластику для модифікації атеросклеротичних бляшок внаслідок їх вираженого кальцинозу. Ангіографічний результат у всіх випадках був гарним. Згідно з дизайном дослідження відібрані пацієнти мали в післяпроцедуральному періоді резидуальні скарги, що відповідали стенокардії напруги, проте в усіх випадках – суб'єктивно менш виражені, ніж перед ЧКВ. Оскільки включені у дослідження пацієнти повинні були мати доведену об'єктивними методами ішемією міокарда, їм проводився тест із

фізичним навантаженням (у 49 (75,4%) із 65 пацієнтів) або стрес-ехокардіографія (у 16 (24,6%) пацієнтів). Критерієм позитивного на ішемію міокарда результату у випадку стрес-тесту вважалося поєднання типових ішемічних скарг (біль/дискомфорт у ділянці серця або неадекватна навантаженню задишка) та зміни на електрокардіограмі у вигляді косонизхідної або горизонтальної депресії сегменту ST понад 1 мм або поява інверсії зубця Т у мінімум 2 сусідніх відведеннях. Щодо стрес-ехокардіографії, то пробу проводили під час внутрішньовенного введення добутаміну в зростаючих дозах (10–20–30–40 мг/кг/хв), а критеріями індукції ішемії вважали появу зон розладів сегментарної скоротливості лівого шлуночка або зниження його скоротливості на фоні інфузії препарату. Тести на індуковану ішемію міокарда були позитивними у всіх випадках, що знову-таки було зумовлене дизайном дослідження.

Зважаючи на підтверджену ішемію міокарда у хворих із гарним результатом стентування коронарних артерій, ми запідозрили поєднання у таких пацієнтів стенозуючого коронарного атеросклерозу та коронарної мікроvasкулярної дисфункції. Для підтвердження учасникам проводилася ехокардіографія із в/в введенням дипіридамола.

Ехокардіографія із внутрішньовенним введенням дипіридамола. Тест проводився в умовах моніторингу артеріального тиску, кисневої сатурації, ЕКГ. У лежачому положенні на лівому боці проводилися вихідні заміри показників strain, оцінювалась сегментарна скоротливість лівого шлуночка та проводилися виміри резерву коронарного кровотоку (описано нижче). Дипіридапол вводився внутрішньовенно в дозі 0,56 мг/кг за 4 хвилини, надалі інфузію зупиняли на 4 хвилини і повторно вводили 0,28 мг/кг за 2 хвилини, після чого проводили повторні заміри вказаних вище величин. У разі розвитку побічних ефектів від дипіридамола в/в вводився амінофілін у дозі 120–240 мг.

Резерв коронарного кровотоку визначався доплерографічно під час ехокардіографії із в/в введенням дипіридамола. Проводилася візуалізація передньої міжшлуночкової артерії з апікальної двохкамерної позиції та вимірювалися максимальні показники лінійної швидкості кровотоку в діастолу до та після введення дипіридамола.

Коронарний резерв кровотоку визначали як:

$$iPKK = V_{max1} / V_{max0},$$

де V_{max1} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу на фоні введення дипіридамола, вихідна V_{max0} – максимальна лінійна швидкість кровотоку в діастолу, $iPKK$ – індекс резерву коронарного кровотоку.

Показник $iPKK$ вважався нормальним у разі значення ≥ 2 (відсутність коронарної мікроvasкулярної дисфункції) та зниженим у разі < 2 (коронарна мікроvasкулярна дисфункція). Останній варіант у хворих із встановленою раніше ішемією міокарда та відсутністю значимих уражень коронарних артерій підтверджував діагноз мікроvasкулярна стенокардія (INOCA).

Наявність тривожного розладу визначали під час консультації клінічного психолога. В тому числі використовували субшкалу «Тривога» опитувальника госпітальної шкали тривоги та депресії HADS [10]. Інтерпретували за сумарним бальним показником (0–7 балів – відсутність достовірно виражених симптомів тривоги; 8–10 балів – субклінічно виражена тривога; 11 балів і вище – клінічно виражена тривога). Також використовували шкалу тривоги Бека [11]. Інтерпретували за сумою балів з відповідей на 21 питання таким чином: 0–5 балів – норма; 6–8 – легкий рівень тривоги; 9–18 – середній рівень тривоги; більше 19 балів – високий рівень тривоги.

Як група порівняння були відібрані 60 пацієнтів клініки, які проходили обстеження та були визнані умовно здоровими (без ІХС, кардіальної патології та артеріальної гіпертензії). Чоловіків серед них було 24 (40,0%), жінок – 36 (60,0%). Середній вік становив $55,3 \pm 0,4$ року.

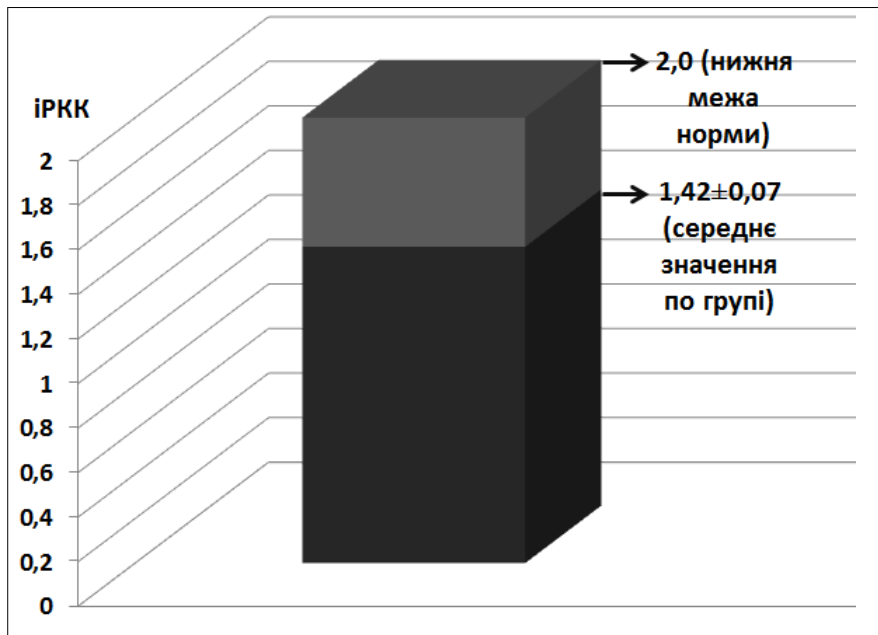
Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel 2010 та Stata 12. Для описової статистики кількісних параметрів визначали середню арифметичну (М) та стандартне (середнє квадратичне) відхилення (SD). Порівняння показників проведено за t-критерієм Стюдента.

Результати та їх обговорення. У всіх пацієнтів клінічної групи іРКК був менше 2, середні значення цього показника представлені на діаграмі 1. Зважаючи на клінічно виразну та об'єктивно доведену ішемію міокарда після ЧКВ, гарний результат стентування коронарних артерій та знижений резерв коронарного кровотоку, пацієнтам клінічної групи було констатовано наявність мікроvasкулярної стенокардії, незважаючи на попередньо діагностований та в подальшому усунений стенозуючий вінцевий атеросклероз.

Окремо було проведено порівняння середніх показників індексу резерву коронарного кровотоку серед пацієнтів клінічної групи, яким було проведено балонну ангіопластику перед імплантацією коронарного стенту (37 (56,9%) із 65) та тим, яким було проведено пряме стентування (28 (43,1%) із 65). Середні показники індексу резерву коронарного кровотоку становили $1,39 \pm 0,08$ та $1,45 \pm 0,09$ відповідно. Таким чином, не було виявлено достовірної різниці між іРКК при ЧКВ з предилатацією та без неї ($p > 0,05$).

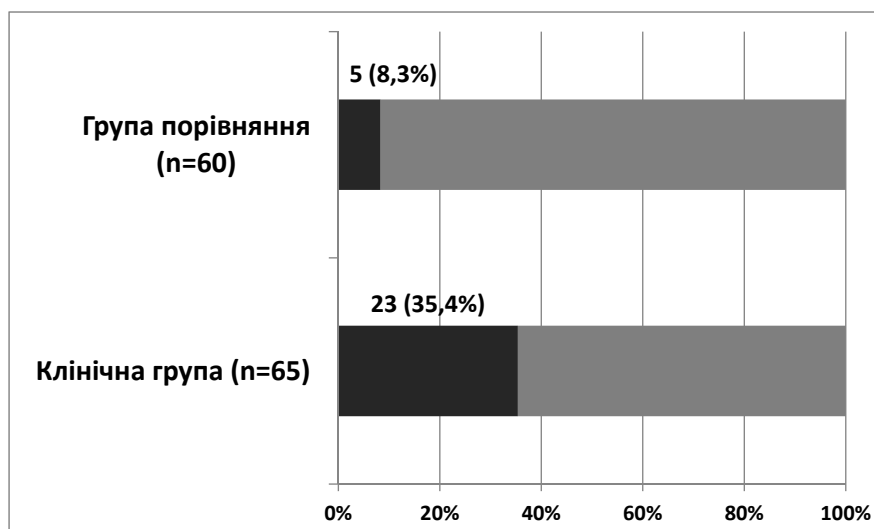
Проведене опитування з використанням субшкали «Тривога» опитувальника HADS показало середній бал $10,5 \pm 1,1$ у клінічній групі та $6,9 \pm 0,6$ у групі порівняння, що вказувало на статистично достовірну різницю між групами ($p < 0,05$, t-test). Схожі результати отримали щодо показників шкали тривоги Бека: середній бал – $15,3 \pm 1,3$ у клінічній групі та $6,8 \pm 0,7$ – в групі порівняння, що також вказувало на статистично достовірну різницю між групами ($p < 0,05$, t-test).

Комплексна оцінка за допомогою представлених шкал та консультації клінічного психолога дозволила виявити частоту генералізованого тривожного розладу в групах учасників (більшою мірою спиралися на діагноз клінічного психолога, який у тому числі враховував показники HADS та шкали тривоги Бека). Частота



Діаграма 1. Середнє значення індексу резерву коронарного кровотоку в клінічній групі порівняно з нижньою межею норми

Примітка: iPKK – індекс резерву коронарного кровотоку.



Діаграма 2. Частота генералізованого тривожного розладу у пацієнтів з мікрovasкулярною стенокардією (клінічна група) та умовно здорових (група порівняння)

випадків генералізованого тривожного розладу в клінічній групі та групі порівняння показана на діаграмі 2.

Як видно із даних діаграми 2, в групі пацієнтів з мікрovasкулярною стенокардією достовірно частіше трапляється генералізований тривожний розлад порівняно з умовно здоровими учасниками (χ^2 -square – 13,1, $p < 0,05$). Це може вказувати на зв'язок між підвищеним рівнем тривожності та розвитком мікрovasкулярної стенокардії. З теоретичної точки зору підвищена тривожність може призводити до більш високого базового рівня катехоламінів у крові та, як наслідок, до схиль-

ності коронарних артеріол до спазму або недостатньої дилатації в період підвищення потреби міокарда в кисні.

Висновки. Причиною резидуальної ішемії міокарда у хворих на ішемічну хворобу серця та стенозуючий атеросклероз вінцевих судин після черезшкірного коронарного втручання є мікрovasкулярна стенокардія. У 35,4% хворих на мікрovasкулярну стенокардію спостерігається генералізований тривожний розлад, що достовірно вище за таку саму частоту серед умовно здорових людей.

ЛІТЕРАТУРА

1. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020; 41(37): 3504–3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>.
2. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol*. 2018; 250: 16–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>.
3. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J*. 2012; 33(6): 734–744. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehr331>.
4. Pacheco Claudio C, Quesada O, Pepine CJ, Noel Bairey Merz C. Why names matter for women: MINOCA/INOCA (myocardial infarction/ischemia and no obstructive coronary artery disease). *Clin Cardiol*. 2018; 41(2): 185–193. <https://doi.org/10.1002/clc.22894>.
5. Tjoe B, Barsky L, Wei J, et al. Coronary microvascular dysfunction: Considerations for diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med*. 2021; 88(10): 561–571. <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.20140>.
6. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020; 41(3): 407–477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>.
7. Bairey Merz CN, Pepine CJ, Shimokawa H, Berry C. Treatment of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020; 116(4): 856–870. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa006>.
8. Sucato V, Madaudo C, Galassi AR. Classification, Diagnosis, and Treatment of Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*. 2022 Aug 8; 11(15): 4610. <https://doi.org/10.3390/jcm11154610>.
9. Taqueti VR, Solomon SD, Shah AM, et al. Coronary microvascular dysfunction and future risk of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2018; 39(10): 840–849. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx721>.
10. Michopoulos I, Douzenis A, Kalkavoura C, Christodoulou C, Michalopoulou et al. Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS): validation in a Greek general hospital sample. *Ann Gen Psychiatry*. 2008; 7: 4. doi: 10.1186/1744-859X-7-4.
11. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: Psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 1988; 56, 893–897. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893>.

Надійшла до редакції 28.08.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування ievgen.marushko@gmail.com

UDC 547.96+616.12+616.379-008.64+616.61

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-5>

N. V. Gubina <https://orcid.org/0000-0001-6049-8865>
 I. H. Kupnovytska <https://orcid.org/0000-0002-6997-460X>
 N. M. Romanyshyn <https://orcid.org/0000-0002-0243-2638>

CYSTATIN C AND LIPOCALIN-2 AS BIOMARKERS OF INITIAL RENAL DYSFUNCTION WITHIN THE RENAL-METABOLIC CONTINUUM

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

UDC 547.96+616.12+616.379-008.64+616.61

N. V. Gubina, I. H. Kupnovytska, N. M. Romanyshyn
 CYSTATIN C AND LIPOCALIN-2 AS BIOMARKERS OF INITIAL RENAL DYSFUNCTION WITHIN THE RENAL-METABOLIC CONTINUUM

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

The relevance of the problem of kidney damage in patients with obesity is due to the increase in the frequency of nephropathies associated with metabolic disorders.

The aim of the study is to evaluate changes in lipocalin-2 in urine as an early biomarker of renal dysfunction against the background of obesity and its relationship with cystatin C and the HOMA-IR index in such patients.

Materials and methods. 300 patients with chronic kidney disease were examined. The patients were divided into 4 groups: group 1 (70) – patients with stage 1 CKD and normal body weight, group 2 (72) – patients with stage 2 CKD and normal body weight; group 3 (70) – patients with 1 stage CKD and obesity, group 4 (88) – patients with stage 4 CKD and obesity. The control group consisted of 30 apparently healthy individuals. BMI was determined for all patients, glomerular filtration rate (GFR) was calculated according to CRD-EPI formulas based on the level of creatinine, cystatin C and their combination (CRD-EPI_{CysC}/cr) (ml/min/1.73 m²). The level of cystatin C in blood serum and lipocalin in urine was determined by enzyme immunoassay methods. The HOMA-IR index was determined by the immunochemiluminescence method and calculated according to the formula. Establishment of the level of glycosylated haemoglobin (HbA1c) was carried out by the spectrophotometric method.

Results. In groups of patients with CKD and obesity, the level of lipocalin in urine and cystatin C in blood serum was correlated with indicators of microalbuminuria, BMI, GFR and HOMA-IR. In groups 3 and 4, a negative average correlation between HOMA-IR and CKD (CKD-EPI_{CysC}/cr) was established.

Conclusion. The conducted researches indicate an increase in the secretion of lipocalin-2 with urine, especially in people with CKD and a higher body mass index. It can be a significant predictor of albuminuria and is positively correlated with the level of cystatin C and HOMA-IR index. Rates of insulin resistance increased with progression of renal damage.

Key words: chronic kidney disease, obesity, lipocalin-2, cystatin C, insulin resistance.

УДК 547.96+616.12+616.379-008.64+616.61

Н. В. Губіна, І. Г. Купновицька, Н. М. Романишин
 ЦИСТАТИН С ТА ЛІПОКАЛІН-2 ЯК БІОМАРКЕРИ ПОЧАТКОВИХ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІЇ НИРОК
 У РАМКАХ НИРКОВО-МЕТАБОЛІЧНОГО КОНТИНУУМУ

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

Актуальність проблеми ураження нирок у пацієнтів з ожирінням зумовлена ростом частоти нефропатій, пов'язаних з метаболічними порушеннями.

Мета дослідження – оцінити зміни ліпокаліну-2 у сечі як раннього біомаркера порушення функції нирок на тлі ожиріння, його взаємозв'язок з цистатином С та показником інсулінорезистентності HOMA-IR у таких пацієнтів.

Ліпокалін-2 розглядається як ранній маркер тубулоінтестинального пошкодження нирок. Проведені дослідження свідчать про зростання секреції ліпокаліну-2 із сечею, особливо у осіб з хронічною хворобою нирок та вищим індексом маси тіла. Він може виступати значущим предиктором альбумінурії та позитивно корелює з рівнем цистатину С, індексом HOMA-IR. Показники інсулінорезистентності зростали у міру прогресування ураження нирок.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, ожиріння, ліпокалін-2, цистатин С, інсулінорезистентність.

Normal indicators of metabolism, renal function, and cardiovascular status reflect the interaction between metabolic risk factors, chronic kidney disease, and cardiovascular status, which have a significant impact on morbidity and mortality [1]. Obesity, type 2 diabetes mellitus (DM), cardiovascular disease (CVD) and chronic kidney disease

(CKD) are recognized as some of the most significant public health problems today [2]. A large number of results of epidemiological and clinical studies confirm the existence of a close relationship between these conditions, as a result of which the term that unites them was defined – the cardio-renal-metabolic continuum [3]. This coexistence has various epidemiological, pathophysiological, and prognostic implications. Mechanisms of damage to the cardio-renal system caused by hyperglycaemia are better studied, but the development and progression of CKD and metabolic dysregulation remain problematic.

© N. V. Gubina, I. H. Kupnovytska, N. M. Romanyshyn, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



The background of the problem of kidney damage in patients with obesity is due to the increase in the frequency of nephropathies associated with metabolic disorders, their tendency to progress and the need to optimize early diagnosis [4]. Serum creatinine is an imperfect marker for determining kidney function, as its concentration does not change significantly until creatinine clearance falls below 70 mL/min/1.73 m². In addition, such factors as body weight, age, race, gender, inflammation, as well as taking certain drugs (in particular, H₂-histamine blockers) affect the creatinine level. Studies have shown that serum cystatin C is a more accurate predictor of kidney function compared to creatinine [5]. Cystatin C is an endogenous marker that is freely filtered in the glomeruli. Like other proteins with a low molecular weight, cystatin C is almost completely reabsorbed by the epithelial cells of the tubules and is subsequently catabolized, so it does not return to the bloodstream. In addition, it is not affected by inflammation, muscle mass compared to creatinine [6]. Another potential biomarker, neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL, lipocalin-2), is a part of the lipocalin family. It is also known as lipocalin-2 and is a small protein purified from neutrophil granules and is encoded by the lipocalin-2 gene on chromosome 9 [7]. According to some new hypotheses, the release of NGAL from the renal tubules occurs shortly after injury, preceding the rise in creatinine. In addition to separate researches that described NGAL together with other already known factors as an independent risk marker for CKD progression [8], F. Gharishvandi, F. Kazerouni et al. (2015) suggest that NGAL can be used as a biomarker of kidney disease and its severity [9]. However, at present, changes in cystatin C and lipocalin in patients with the initial stages of CKD and the presence of metabolic disorders, in particular, obesity, have been poorly studied. In turn, obesity is closely related to the development of systemic insulin resistance due to impaired utilization of glucose in skeletal muscles, which leads to compensatory hyperinsulinemia. Therefore, it is currently important to study the main mechanisms of the development and progression of obesity-related chronic kidney disease in order to develop new early strategies to prevent and slow down the progression of kidney damage in the future.

The purpose of the work is to evaluate changes in lipocalin-2 in urine as an early biomarker of renal dysfunction against the background of obesity, its relationship with cystatin C and HOMA-IR index in such patients.

Materials and methods. 300 patients with chronic kidney disease were examined, including 134 women and 166 men, who were hospitalized in the arterial hypertension department of the Communal non-commercial enterprise "Ivano-Frankivsk Regional Clinical Cardiology Centre of Ivano-Frankivsk Regional Council" and the urology and cardiology departments of the Communal non-commercial enterprise "Central City Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk City Council" in Ivano-Frankivsk City (Ukraine). The average age of the examinees was (55.36±2.02) years for women and (47.45±2.66) years for men.

The body mass index was calculated according to the Quetelet formula (kg/m²): BMI=body weight, kg/(height), m².

The stage 1 of CKD was diagnosed in 140 patients (61 women and 79 men, whose average age was 46.43±3.77 years), and the stage 2 was diagnosed in 160 patients (76 women and 84 men, whose average age was 53.07±2.61 years). The patients were divided into 4 groups: group 1 (70) – patients with stage 1 CKD and normal body weight, group 2 (72) – patients with stage 2 CKD and normal body weight; group 3 (70) – patients with stage 1 CKD and obesity, group 4 (88) – patients with stage 2 CKD and obesity. The control group consisted of 30 practically healthy individuals (13 women and 17 men), whose average age was 36.7±8.6 years.

Causes of CKD development are as follows infections of the upper parts of the urinary system in 11.8%, urolithiasis in 19.89%, previous glomerulonephritis with symptomatic renoparenchymatous arterial hypertension in 15.76%, abnormalities in the development of urinary reproductive system in 6.9%, essential arterial hypertension in 29.1% and coronary heart disease with heart failure in 18.89%. The average duration of CKD was 7.1 years. Exclusion criteria were diabetes mellitus, hypothalamic and endocrine obesity, acute myocardial infarction, congestive heart failure stage 3–4 according to NYHA, liver failure, stages 3–4–5 CKD.

All patients underwent general clinical examinations. Determination of albumin in daily urine was carried out by the turbometric method using the Microalbumin diagnostic kit (Germany) and was estimated in mg/day. Glomerular filtration rate was calculated according to the CKD-EPI formula based on the level of creatinine, cystatin C and their combination (CKD-EPI_{cysC/cr}) (mL/min/1.73 m²) using the calculator of the National Kidney Foundation of the USA http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/gfr_calculator.cfm). The level of cystatin C in blood serum (in healthy individuals – 0.79–2.15 mg/L) was studied by the enzyme immunoassay method using Human Cystatin C ELISA kit (Czech Republic) on the STAT FAX analyzer (No. 7898). The level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (urine-NGAL) (ng/mL) was determined by the 'sandwich' enzyme immunoassay method in urine (in healthy individuals – 0.16–10 ng/mL) using the HUMAN NGAL ELISA Kit (USA). To assess insulin resistance, the HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) index was used, which was determined by the immunochemiluminescence method and calculated according to the formula:

$$\text{HOMA-IR} = \text{fasting insulin } (\mu\text{U/mL}) \times \text{fasting glucose } (\text{mmol/L}) / 22.5 \text{ (reference values 0–2.7).}$$

Determination of the level of glycosylated haemoglobin (HbA_{1c}) was carried out by the spectrophotometric method (reagent Glycosylated haemoglobin, plastic silicates, Ukraine).

The research protocol was approved by the ethics commission of the State Higher Educational Institution "Ivano-Frankivsk National Medical University", Protocol No. 97/17 of 19 October 2017. All patients gave informed consent to participate in it. The research was conducted in accordance with the principles of the Helsinki Declaration of the World Medical Association "Ethical principles of medical research with the participation of a person as an object of research" of 1 October 2008, No. 900_005.

Statistical processing of the obtained results was carried out using the statistical analysis program Statistica 10.0. Arithmetic mean values (M) and standard deviation (SD) were calculated for quantitative traits when the data were normally distributed or median with lower and upper quartiles (Me [LQ; UQ] when the distribution was different from normal. For qualitative traits, the absolute frequency of manifestations was calculated characteristics (number of subjects), frequency of occurrence in % or 95% confidence interval (CI). The analysis of the data distribution was carried out using the Shapiro-Wilk and Kolmogorov-Smirnov test. Statistical analysis was carried out using non-parametric methods (Kruskal-Wallis test), since most of the features had data distribution other than normal. Spearman's rank correlation coefficient was used to assess correlations. Differences in results were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. According to the results of our research, the urinary excretion of lipocalin-2 in patients of all groups exceeded the indicators in healthy individuals, in particular, in patients of groups 1, 2, 3 and 4 by 1.5, 3.7, 3.1 and 5.6 times, respectively ($p_1 < 0.05$, $p_{2,3,4} < 0.001$) (Table 1).

The growth of urinary excretion of NGAL was higher in patients of group 4 with a higher body mass index. Comparing u-NGAL indicators in patients with obesity, it was established that in patients with stage 2 CKD against the background of obesity, it was 1.8 times higher ($p < 0.05$) than in patients with stage 2 CKD against the background of obesity. The level of daily microalbuminuria in patients of groups 1, 2, 3 and 4 exceeded the indicators in healthy individuals by 3.5, 4.2, 6.1, and 8.7 times, respectively

($p_{1,2,3,4} < 0.001$). An increasing level of NGAL in urine was found to be a significant predictor of albuminuria, especially among patients of group 4.

The cystatin C level also exceeded the levels of healthy subjects in all groups, respectively, by 1.8, 2.7, 2.8 and 3.8 times ($p_{1,2,3,4} < 0.001$). In patients of group 4, the cystatin C level was 1.4 times higher than in patients of group 2, and 1.3 times higher than in patients of group 3 ($p > 0.05$). The increase in serum cystatin C levels reflects the condition of glomerular filtration and the degree of renal function decline [10]. The GFR formula CKD-EPIcysC/cr indicates a 1.2-fold decrease in this indicator in patients of group 2 compared with group 1, and in patients of group 4 compared with group 3 by 1.3 times ($p < 0.001$), which confirms renal dysfunction despite normal creatinine values.

A positive mean correlation was found between NGAL and BMI in patients of groups 3 and 4 – $r_3 = 0.45$, $r_4 = 0.58$ ($p_{3,4} < 0.05$), between NGAL and microalbuminuria – $r_3 = 0.45$, $r_4 = 0.48$ ($p_{3,4} < 0.05$), between NGAL and cystatin C – $r_3 = 0.46$, $r_4 = 0.68$ ($p_{3,4} < 0.05$). In patients of group 4, a direct average correlation was found between daily albuminuria and BMI – $r = 0.56$, $p < 0.05$, indicating a deterioration in the functional state of the kidneys against the background of obesity. In groups 3 and 4, a negative mean correlation was found between NGAL and GFR (CKD-EPIcysC/cr) – $r_3 = -0.56$, $r_4 = -0.58$ ($p_{3,4} < 0.05$), indicating impaired renal function even in the initial stages of CKD.

According to Belinda Spoto, Anna Pisano, Carmine Zoccali (2016), insulin resistance is present in the early stages of CKD and increases with the progression of

Table 1

Characteristics of laboratory indicators in examined patients

Indicators	Healthy, n=30	Group 1, n=70	Group 2, n=72	Group 3, n=70	Group 4, n=88
BMI, kg/m ²	21.67 [21.00; 22.60]	24.94 [21.70; 25.00]	22.13 [21.40; 23.20]	34.03 [32.60; 35.50]	37.52 [36.10; 38.60]
GFR, ml/min/1.73 m ² CKD-EPIcysC/cr	109.62 [101.00; 118.00]	94.27 * [90.00; 99.00]	78.03 * ^o [76.00; 81.00]	94.04 * [90.40; 99.00]	70.54 * ^Δ [62.00; 78.00]
Cystatin C, mg/l	0.78 [0.70; 0.81]	1.44 * [1.20; 1.80]	2.11 * ^o [1.99; 2.30]	2.22 * ^o [2.00; 2.60]	2.97 * [×] [2.87; 3.10]
Creatinine, mcmmol/l	78.27 [76.00; 87.20]	83.82 [79.80; 88.00]	94.60 * [88.00; 100.00]	103.97 * ^o [90.50; 116.00]	106.19 * [96.00; 116.10]
Albuminuria, mg/day	19.50 [18.00; 22.00]	68.21 * [49.00; 84.00]	81.60 * ^o [76.50; 88.00]	118.55 * [100.00; 134.00]	169.72 * ^{Δ×} [156.00; 189.00]
General cholesterol, mmol/l	4.41 [4.10; 4.80]	6.33 * [5.50; 7.30]	6.31 * [5.50; 7.10]	6.49 * [5.40; 7.80]	6.80 * [5.70; 7.88]
NGAL, ng/ml	4.26 [3.40; 4.99]	6.43 * [4.88; 7.88]	15.93 * ^o [13.88; 17.89]	13.59 * ^o [12.00; 16.20]	23.95 * ^{Δ×} [22.00; 27.00]
Glucose, mmol/l	4.4 [4.20; 4.50]	4.6 [4.40; 4.80]	5.0 [4.80; 5.10]	5.0 [4.80; 5.30]	5.8 [5.50; 6.00]
HOMA-IR	1.44 [1.43; 1.50]	1.44 [1.42; 1.53]	1.56 [1.54; 1.67]	4.3 * ^o [3.60; 4.87]	5.68 * ^{Δ×} [5.10; 6.10]
HbA1c, %	4.0 [4.00; 4.10]	4.2 [4.00; 4.50]	4.6 [4.50; 4.88]	4.8 [4.50; 4.90]	5.6 * ^{Δ×} [5.40; 5.80]

* – statistically significant difference in indicators compared to the healthy group

^o – statistically significant difference in indicators comparing groups 1 and 2

^Δ – statistically significant difference in indicators comparing groups 3 and 4

^o – statistically significant difference in indicators comparing groups 1 and 3

[×] – statistically significant difference in indicators comparing groups 2 and 4

CKD [11]. In patients of group 1, the HOMA-IR index was practically no different from that of healthy subjects, in patients of group 2 it increased slightly by 1.1 times, and in patients of group 3 it was 2.9 times higher than in healthy subjects and patients of group 1 ($p<0.001$). In patients of group 4, the HOMA-IR index was 3.9 times higher than in healthy subjects ($p<0.001$), 3.6 times higher than in patients of group 2 ($p<0.001$), and 1.32 times higher than in patients of group 3 ($p<0.05$). Blood glucose levels in patients of all groups did not differ significantly and did not exceed the normal range. The level of glycated haemoglobin in groups 1, 2 and 3 did not differ from the level in healthy subjects, and in patients of group 4 it was 1.4 times higher than in healthy subjects ($p<0.05$), 1.2 times higher than in patients of groups 2 and 3 ($p<0.05$). Our data are in line with the studies of H. de Boer, and Rajnish Mehrotra (2014), who proved that induction of insulin resistance in podocytes leads to glomerulosclerosis in animal models, and insulin resistance is associated with albuminuria and the development of CKD in human studies [12].

Analysis of the correlations between the indicators revealed a positive mean correlation between HOMA-IR and cystatin C in patients of group 4 ($r=0.4$ ($p<0.05$)) (Fig. 1), between HOMA-IR and NGAL in patients of group 4 ($r=0.35$ ($p<0.05$)), between HOMA-IR and MAU in patients of groups 3 and 4 – $r_3=0.35$, $r_4=0.33$

($p_3, 4<0.05$), between HOMA-IR and BMI in patients of group 4 – $r=0.45$ ($p<0.05$), between HOMA-IR and HbA1c in patients of group 4 – $r=0.62$ ($p<0.001$) (Fig. 2), between HOMA-IR and glucose level in patients of groups 3 and 4 – $r_3=0.54$, $r_4=0.73$ ($p_{3,4}<0.001$). Our results are also in line with J. Bae, S. Seo, K. Hur, J. Kim, M. Lee, M. Lee et al. (2013), who proved that a positive relationship between HbA1c and HOMA-IR indicates the presence of chronic mild hyperglycaemia and decreased insulin sensitivity even in the absence of overt diabetes in people with mild to moderate CKD [13].

In groups 3 and 4, a negative mean correlation between HOMA-IR and GFR (CKD-EPIcysC/cr) was found – $r_3=-0.36$, $r_4=-0.46$ ($p_{3,4}<0.05$). De S. Cosmo, C. Menzaghi, S. Prudente (2013) found that hyperinsulinemia affects renal function by inducing glomerular hyperfiltration, endothelial dysfunction and subsequently leads to a faster decline in renal function compared to patients who are insulin sensitive [14].

Discussion. Obesity is an important cause of microvascular dysfunction, which may precede nephropathy [15]. S. Zoungas, H. Arima, H.C. Gerstein, R.A. Hayward et al. (2017) also analyzed the impact of insulin resistance (IR) and obesity on chronic kidney disease [16]. The relationship between hyperglycaemia and renal dysfunction is bidirectional and can be seen as a vicious circle. Experimental

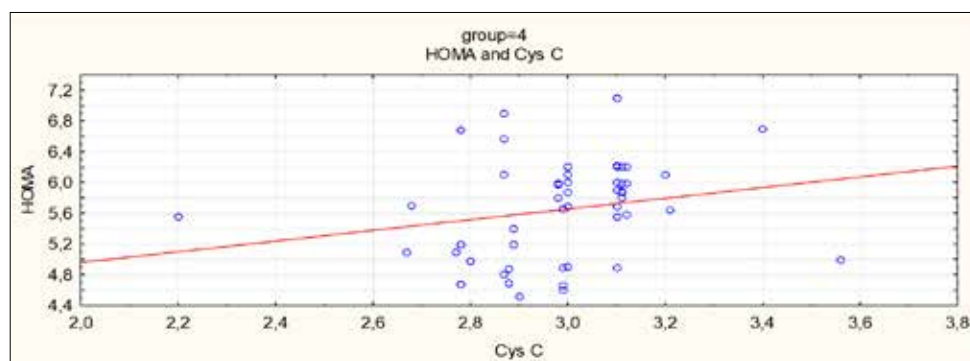


Fig. 1. Correlation between HOMA-IR and cystatin C in patients of group 4

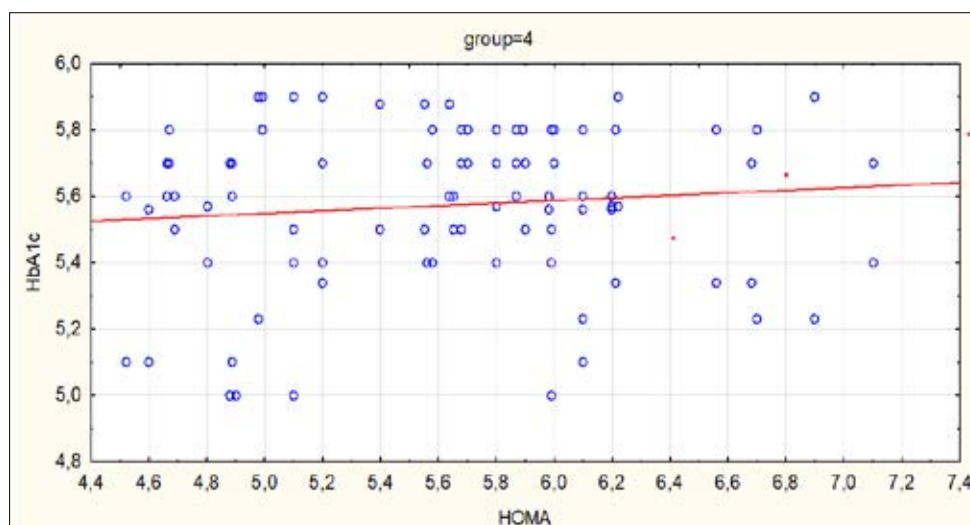


Fig. 2. Correlation between HOMA-IR and glycosylated haemoglobin in patients of group 4

evidence suggests that hyperglycemia can cause microvascular damage to the tubulointerstitial apparatus of the kidneys [17].

It is known that a significant part of cystatin C is synthesized by adipocytes of subcutaneous and visceral adipose tissue. Obesity is associated with a significant increase in cystatin production by adipocytes [18]. The possibility of detecting NGAL (u-NGAL) in urine in people with kidney disease has led to the evaluation of lipocalin-2 as an early non-invasive biomarker for acute and chronic kidney injury in humans in numerous studies, and has proven its role as one of the most promising early biomarkers for the diagnosis of CKD and associated metabolic disorders [19].

Adipocytokine, lipocalin-2, plays a key role in the regulation of body fat mass and insulin resistance, as well as regulates energy, glucose and lipid metabolism [20]. The role of NGAL in the pathogenesis of obesity and renal dysfunction is not well understood. Both preclinical and clinical studies have shown that lipocalin may play a role in the pathogenesis of obesity and the ability of liver and muscle cells to use insulin [21]. A study by S.B. Ascher et al. (2022) found that NGAL plays a dominant diagnostic role compared to cystatin C and creatinine in detecting renal deterioration in the early stages of CKD and in predicting its progression [22]. Our results indicate the presence of renal tubular damage, as evidenced by elevated levels of u-NGAL and cystatin C among patients with CKD, obesity, and insulin resistance. According to Sarah J. Schrauben, Christopher Jepson, Jesse Y. Hsu et al. (2019), insulin medi-

ates renal function mainly at the tubular level, where specific insulin binding is highest [23]. There is evidence in the available literature that insulin acts in the proximal tubule, and hyperinsulinemia leads to a decrease in nitric oxide, an increase in transforming growth factor- β 1 and insulin-like growth factor-1, and endothelin-1 production, which leads to increased oxidative stress [24]. These mechanisms are likely to explain the increase in urinary NGAL and serum cystatin C found in the CKD and obese groups, which also had elevated levels of glucose, HOMA and glycated hemoglobin compared to the control group.

Conclusion. Thus, lipocalin-2, as one of the adipocytokines, plays a key role in the regulation of insulin resistance, glucose metabolism, and is also considered an early marker of tubulointerstitial renal injury. Studies have shown an increase in urinary lipocalin-2 secretion, especially in patients with a higher body mass index (BMI). It can be a significant predictor of albuminuria and positively correlates with cystatin C levels and the HOMA-IR index. Insulin resistance was higher in patients with CKD and obesity and increased with the progression of renal damage.

Prospects for further development. Study of the relationship between the components of the metabolic syndrome, in particular, obesity, insulin resistance with the progression of CKD, cardiovascular events and death among a cohort of patients with CKD without diabetes and study of the effectiveness of preventive therapy in preventing the progression of CKD against the background of obesity.

BIBLIOGRAPHY

1. Ndumele CE, Rangaswami J, Sheryl LC, et al. Cardiovascular-Kidney-Metabolic Health: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*. 2023; 148(20): 1606–1635. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001184>.
2. García-Donaire JA, Ruilope LM. Cardiovascular and Renal Links along the Cardiorenal Continuum. *Int J Nephrol*. 2011; 2011: 975782. doi: 10.4061/2011/975782.
3. Amair MP, Arocha Rodulfo I. Cardiorenal continuum: A proposal for the prevention of cardiovascular and renal disease. *Revista Colombiana de Nefrología*. 2020; 7(1): 60–69. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.356>.
4. Koenen M, Hill MA, Cohen P, Sowers JR. Obesity, adipose tissue and vascular dysfunction. *Circ Res*. 2021; 128(7): 951–968. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318093.
5. Alaini A, Malhotra D, Rondon-Berrios H, et al. Establishing the presence or absence of chronic kidney disease: Uses and limitations of formulas estimating the glomerular filtration rate. *World J Methodol*. 2017; 7: 73–92. doi: 10.5662/wjm.v7.i3.73.
6. Said A, Desai C, Lerma EV. Chronic kidney disease. *Dis Mon*. 2015; 61(9): 374–377. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2015.08.001>.
7. Dahiya K, Prashant P, Dhankhar R, Dhankhar K, Kumar S, Vashist S. Lipocalin-2 as a biomarker for diabetic nephropathy. *World J Meta-Anal*. 2023; 11(4): 92–101. doi: 10.13105/wjma.v11.i4.92.
8. Wu G, Li H, Zhou M, et al. Mechanism and Clinical Evidence of Lipocalin-2 and Adipocyte Fatty Acid-Binding Protein Linking Obesity and Atherosclerosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2014; 30: 447–56. doi: 10.1002/dmrr.2493.
9. Canki E, Kho E., Joost G.J. Hoenderop Urinary biomarkers in kidney disease. *Clinica Chimica Acta*. 2024; 555: 1177–98. doi: 10.1016/j.cca.2024.117798.
10. Wasung ME, Chawla LS, Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin Chim Acta*. 2015; 438: 350–7. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.039.
11. Spoto B, Pisano A, Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016; 311(6): F1087–F1108. doi: 10.1152/ajprenal.00340.2016.
12. de Boer IH, Mehrotra R. Insulin resistance in CKD: a step closer to effective evaluation and treatment. *Kidney Int*. 2014; 86(2): 243–245. doi: 10.1038/ki.2014.123.
13. Bae JC, Seo SH, Hur KY, et al. Association between Serum Albumin, Insulin Resistance, and Incident Diabetes in Nondiabetic Subjects. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2013; 28(1): 26–32. doi: 10.3803/EnM.2013.28.1.26.
14. De Cosmo S, Menzaghi C, Prudente S, Trischitta V. Role of insulin resistance in kidney dysfunction: insights into the mechanism and epidemiologic evidence. *Nephrol Dial Transplant*. 2013; 28(1): 29–36. doi: 10.1093/ndt/gfs290.
15. Stehouwer CDA. Microvascular Dysfunction and Hyperglycemia: A Vicious Cycle with Widespread Consequences. *Diabetes*. 2018; 67(9): 1729–1741. doi: 10.2337/dbi17-0044.

16. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al. (collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group). Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet. Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(6): 431–437. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30104-3.
17. Herrington WG, Preiss D. Tightening our understanding of intensive glycaemic control. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017; 5(6): 405–407. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30095-5.
18. Guenther M, James R, Marks J, Zhao S, Szabo A, Kidambi S. Adiposity distribution influences circulating adiponectin levels. *Transl Res.* 2014; 164(4): 270–7. doi: 10.1016/j.trsl.2014.04.008.
19. Dahiya K, Prashant P, Dhankhar R, Dhankhar K, Kumar S, Vashist S. Lipocalin-2 as a biomarker for diabetic nephropathy. *World J Meta-Anal.* 2023; 11(4): 92–101. doi: 10.13105/wjma.v11.i4.92.
20. Canki E, Kho E, Hoenderop JGJ. Urinary biomarkers in kidney disease. *Clinica Chimica Acta.* 2024; 555: 117798. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2024.117798>.
21. Huan Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systemic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016; 355: i5953. doi: 10.1136/bmj.i5953.
22. Ascher SB, Scherzer R, Estrella MM et al. Kidney tubule health, mineral metabolism and adverse events in persons with CKD in SPRINT. *Nephrol Dial Transplant.* 2022; 37(9): 1637–1646. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfab255>.
23. Schrauben SJ, Jepson C, Hsu JY et al. Insulin resistance and chronic kidney disease progression, cardiovascular events, and death: findings from the chronic renal insufficiency cohort study. *BMC Nephrology.* 2019; 20: 60. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1220-6>.
24. Artunc F, Schleicher E, Weigter C, Fritsche A, Stefan N, Haring H-U. The impact of insulin resistance on the kidney and vasculature. *Nat Rev Nephrol.* 2016; 12: 721–737. doi: 10.1038/nrneph.2016.145.

Надійшла до редакції 10.09.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування natali.gubina1974@gmail.com

UDC 616.133.33-007.64:616.832.94-005.1:616.831.9-008.6
DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-6>

Yu. O. Solodovnikova <https://orcid.org/0000-0002-2544-9766>
A. P. Revurko <https://orcid.org/0009-0000-5359-9406>
A. S. Son <https://orcid.org/0000-0002-3239-7992>

ANATOMICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE MENINGEAL SYNDROME DEVELOPMENT IN CEREBRAL ANEURYSM RUPTURE

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.133.33-007.64:616.832.94-005.1:616.831.9-008.6

Yu. O. Solodovnikova, A. P. Revurko, A. S. Son

ANATOMICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF THE MENINGEAL SYNDROME DEVELOPMENT IN CEREBRAL ANEURYSM RUPTURE

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. The prevalence of cerebral aneurysms (CAs) worldwide is approximately 3% of the population. CA rupture accounts for 85% of all subarachnoid haemorrhage cases. One of the clinical manifestations of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) is neck stiffness caused by an inflammatory response to blood in the subarachnoid space. In fully conscious patients with aSAH and with no focal neurological deficit, meningeal signs may be the only diagnostic indicator.

Objective is to assess the anatomical and morphological features of meningeal syndrome development in CA rupture.

Materials and methods. The study included 480 medical records of the acute aSAH. There were two groups of patients: Group 1 – patients without meningeal signs, and Group 2 – patients with meningeal signs. Statistical analysis was performed using the χ^2 -test and binomial logistic regression.

Results. Patients with ruptured CA located in the middle cerebral artery (MCA) territory have a threefold higher likelihood of exhibiting meningeal signs compared to those with CA located in the internal carotid artery (ICA) territory (OR=3.29; CI=1.313-8.26; p=0.011). In both groups, the most common locations of ruptured CAs were in the anterior communicating artery territory (34.0% and 40.0%, respectively) and the posterior communicating artery territory (26.3% and 15.9%, respectively). In both groups, the size of ruptured CA between 5 and 9 mm was most frequently observed. An increase in the size of the ruptured CA was associated with a 9.6% decrease in the likelihood of developing meningeal signs (OR=0.904; CI=0.853-0.959; p<0.001).

Conclusions. The presence of CA in the MCA territory significantly increases the likelihood of meningeal signs in the acute period of CA rupture compared to CA located in the ICA territory. An increase in the size of the ruptured CA significantly reduces the likelihood of meningeal signs in the acute period of CA rupture.

Key words: aneurysmal subarachnoid haemorrhage, meningeal signs, cerebral aneurysm.

УДК 616.133.33-007.64:616.832.94-005.1:616.831.9-008.6

Ю. О. Солодовнікова, А. П. Ревурко, А. С. Сон

АНАТОМО-МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ МЕНІНГЕАЛЬНОГО СИНДРОМУ ПРИ РОЗРИВІ МОЗКОВИХ АНЕВРИЗМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Поширеність мозкових аневризм (МА) у світі становить близько 3% населення. Розрив МА становить 85% усіх випадків субарахноїдального крововиливу. У пацієнтів з аневризматичним субарахноїдальним крововиливом у ясній свідомості та без вогнищового неврологічного дефіциту менінгеальні знаки можуть бути єдиною діагностичною ознакою. Мета цього дослідження – оцінити анатомо-морфологічні особливості розвитку менінгеального синдрому у разі розриву МА. Зі збільшенням розмірів МА, що розірвалися, зменшується ймовірність розвитку менінгеальних знаків. У разі локалізації МА, що розірвалися, у басейні середньої мозкової артерії вища ймовірність наявності менінгеальних знаків у пацієнтів під час надходження порівняно з пацієнтами, в яких розірвалися МА у басейні внутрішньої сонної артерії. Виявлено взаємозв'язок між менінгеальним синдромом та анатомо-морфологічними характеристиками МА, що розірвалися.

Ключові слова: аневризматичний субарахноїдальний крововилив, менінгеальні знаки, мозкова аневризма.

Introduction. The global prevalence of cerebral aneurysms (CAs) is approximately 3.2% of the population. The annual risk of CA rupture ranges from 2% to 10% [1]. CA rupture accounts for 85% of all cases of subarachnoid haemorrhage (SAH) [2]. It is worth noting that most CAs never rupture [1].

At the same time, several studies have identified risk factors for CA rupture. The most significant among these include arterial hypertension, age, Japanese and Finnish ethnicity, size, location, and morphological characteristics of the ruptured CA [3].

The symptoms of aneurysmal subarachnoid haemorrhage (aSAH) are most commonly described by patients as a “thunderclap” headache. Other clinical manifestations of aSAH include nausea, vomiting, meningeal signs, photophobia, seizures, focal neurological deficit, and impaired consciousness [4]. The pathophysiological mechanisms underlying the appearance of meningeal

© Yu. O. Solodovnikova, A. P. Revurko, A. S. Son, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



signs in patients with aSAH involve the development of local inflammation of the meninges in response to blood in the subarachnoid space [5]. It should be noted that the majority of patients with aSAH present with normal state of consciousness, or their level of consciousness may alter. In such cases, meningeal signs may serve as an isolated objective diagnostic feature during neurological examination [6].

The size and location of the ruptured CA are among the factors influencing the course of aSAH [7]. A review of the literature revealed that the UCAS study stratified CAs by size based on rupture rates: small CAs up to 5 mm, medium-sized CAs between 5 mm and 10 mm, large CAs between 10 mm and 25 mm, and giant CAs larger than 25 mm [8]. It is known that approximately 90% of ruptured CAs were smaller than 10 mm [9]. Furthermore, a significant proportion of ruptured CAs smaller than 10 mm were located in the anterior communicating artery (AComA) territory, while those smaller than 5 mm were predominantly located in the AComA and posterior communicating artery (PCoA) territories [10; 11].

We found that the connection between meningeal syndrome and ruptured CAs remains insufficiently studied.

Objective is to assess the anatomical and morphological features of meningeal syndrome development in CA rupture.

Materials and methods. A single-centre retrospective cross-sectional study was conducted. This study included 480 patients' medical records in the acute phase of aSAH. The inclusion criteria were as follows: 1) SAH caused by CA rupture; 2) confirmation of CA presence via CT angiography; 3) age of 18 years or older. Exclusion criteria included: 1) incomplete medical records (missing data on meningeal syndrome); 2) absence of confirmed CA on CT angiography, traumatic SAH, or other causes of intracranial haemorrhage (arteriovenous malformations, coagulopathies, etc.). Patients were divided into two groups based on the presence of meningeal signs upon admission. Group 1 included patients without meningeal signs – 53 (11.0%) patients, among them 28 (52.8%) women and 25 (47.2%) men. Group 2 included patients with meningeal signs – 427 (89.0%) patients, among them 233 (54.6%) women and 194 (45.4%) men (Figures 1 and 2). The number of women prevailed in both groups. However, no statistically significant relationship between sex and meningeal signs was identified ($\chi^2=0.0573$; $df=1$; $p=0.811$).

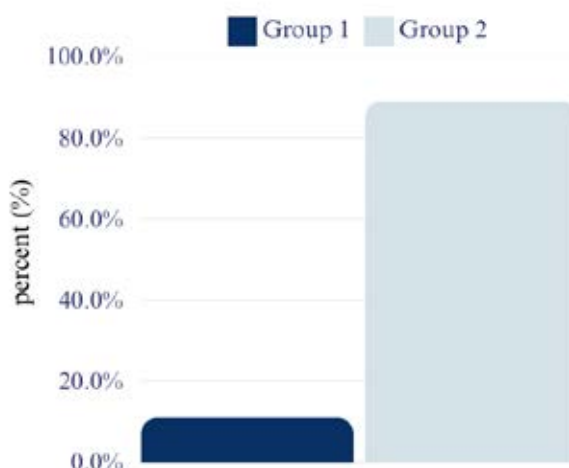


Fig. 1. Distribution by the presence or absence of meningeal signs

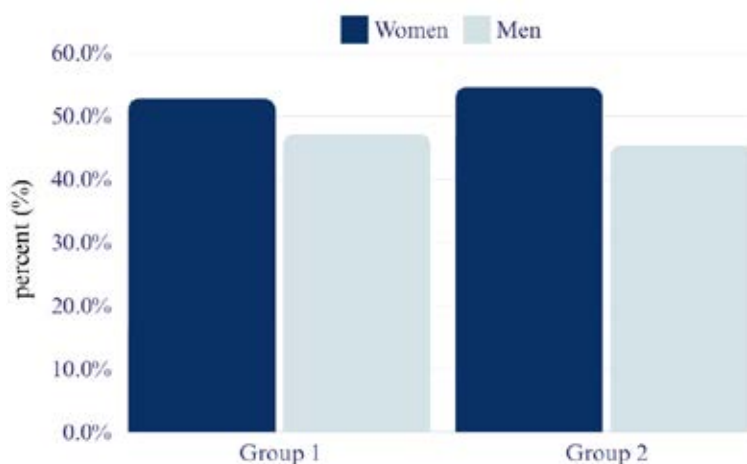


Fig. 2. Distribution by sex

In this study, the characteristics of the meningeal syndrome were assessed depending on the maximum dome size and location of the CA (in cases of multiple CAs, the location and size of the ruptured CA were considered). The extent of the haemorrhage was evaluated based on CT data.

The representativeness of findings for certain categories and the generalisability of results may be limited by the sample size and the single-centre study design. Consequently, when analysing the size of the ruptured CA, data were unavailable for 11 patients in Group 1 and 78 patients in Group 2.

Statistical analysis was performed using the χ^2 test and binomial logistic regression. Calculations were conducted using Jamovi software, version 2.3.28.0. Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant.

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

Results and discussion. The analysis of haemorrhage distribution revealed that isolated SAH was the most common in both groups: in Group 1 – 29 (54.7%) patients and in Group 2 – 174 (40.7%) patients. The second most frequent type of haemorrhage in Group 1 was SAH with a parenchymal haemorrhage – 9 (17.0%) patients. In contrast, in Group 2, the next most common types of haemorrhage were SAH with a ventricular haemorrhage – 126 (29.5%) patients, and SAH with both ventricular and parenchymal haemorrhages – 60 (14.1%) patients (Figure 3).

Statistical analysis did not identify a significant association between the type of haemorrhage and meningeal signs ($\chi^2=4.85$; $df=3$; $p=0.183$).

By the location of the ruptured CA, patients in Group 1 were distributed as follows: CAs located in the anterior cerebral artery (ACA) territory – 25 (47.2%) patients, CAs located in the internal carotid artery (ICA) territory – 18 (34.0%) patients, CAs located in the middle cerebral artery (MCA) territory – 7 (13.2%) patients, CAs located in the basilar artery (BA) territory – 2 (3.7%) patients, and CAs located in the vertebral artery (VA) territory – 1 (1.9%) patient. In Group 2, the distribution was as follows:

CAs located in the ACA territory – 200 (46.8%) patients, CAs located in the MCA territory – 105 (24.6%) patients, CAs located in the ICA territory – 82 (19.2%) patients, CAs located in the BA territory – 24 (5.7%) patients, and CAs located in the VA territory – 16 (3.7%) patients. Thus, in Group 1, ruptured CAs were most frequently located in the ACA and ICA territories, whereas in Group 2, they were most commonly located in the ACA and MCA territories (Figure 4). There was no statistically significant association between meningeal signs and the location of the ruptured CA ($\chi^2=8.31$; $df=4$; $p=0.081$). Despite this, using binomial logistic regression to compare different locations of ruptured CAs, it was found that patients with a ruptured CA in the MCA territory had three times higher odds of presenting with meningeal signs compared to those with a ruptured CA in the ICA territory ($OR=3.29$; $CI=1.313-8.26$; $p=0.011$) (Figure 5).

A more detailed analysis of the characteristics of ruptured CA locations revealed that in both Group 1 and Group 2, ruptured CAs were predominantly located in the AComA (34.0% and 40.0%, respectively) and PCoA (26.3% and 15.9%, respectively) territories, which aligns with previous studies (Figures 6 and 7).

The analysis of the size of ruptured CAs in Group 1 revealed the following: a size of up to 5 mm was identified in 6 (14.3%) patients, 5–9 mm in 20 (47.6%) patients, 10–25 mm in 15 (35.7%) patients, and larger than 25 mm in 1 (2.4%) patient. In Group 2, the distribution of ruptured CA sizes was as follows: a size of up to 5 mm in 84 (24.1%) patients, 5–9 mm in 200 (57.3%) patients, 10–25 mm in 64 (18.3%) patients, and larger than 25 mm in 1 (0.3%) patient. In both groups, the most frequent size of ruptured CAs was between 5 and 9 mm, which aligns with previous studies (Figure 8). An increase in the size of the ruptured CA was associated with a 9.6% lower chance of developing meningeal signs, which is a statistically significant result ($OR=0.904$; $CI=0.853-0.959$; $p<0.001$).

Conclusions. The presence of a CA in the MCA territory significantly increases the likelihood of meningeal signs during the acute phase of CA rupture compared to the ICA territory ($OR=3.29$; $CI=1.313-8.26$; $p=0.011$). An increase in the size of the ruptured CA significantly reduces the likelihood of meningeal signs during the

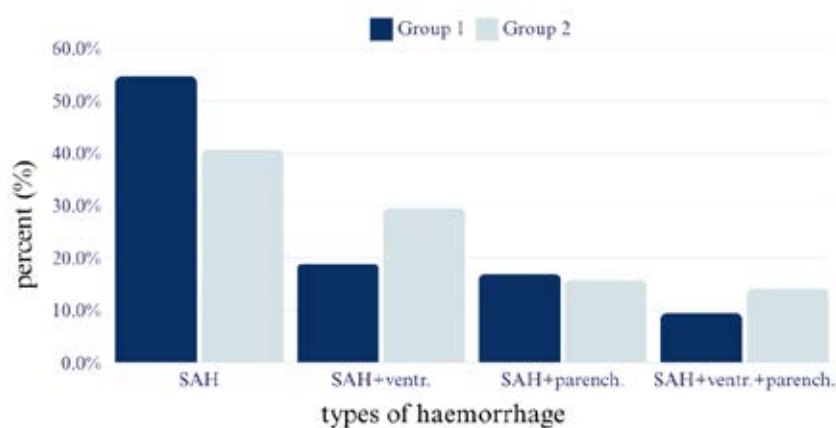


Fig. 3. Distribution of haemorrhage extent between groups

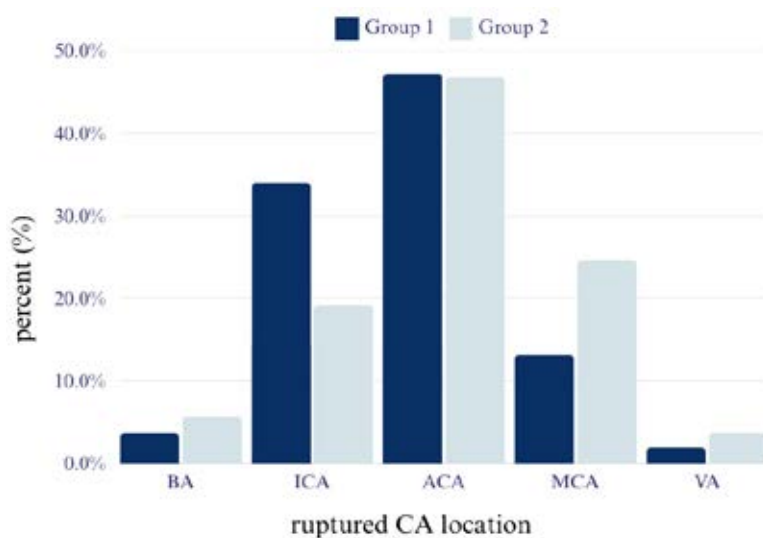


Fig. 4. Distribution of ruptured CAs locations between groups

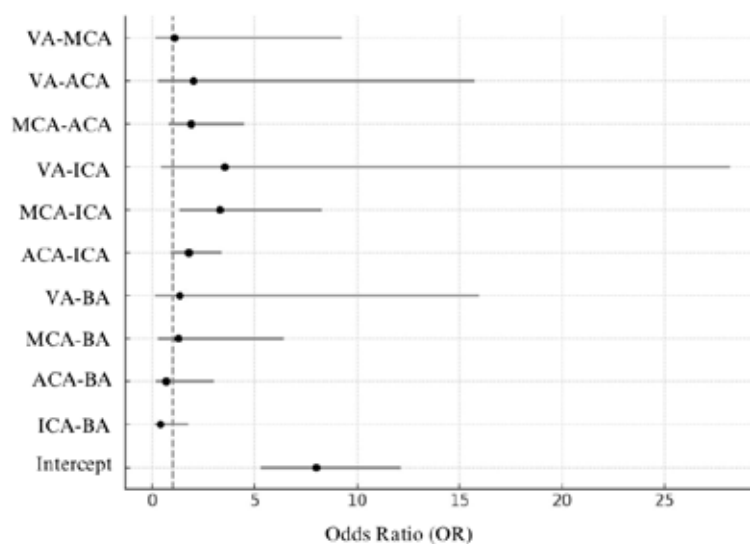


Figure 5. Results of binomial logistic regression

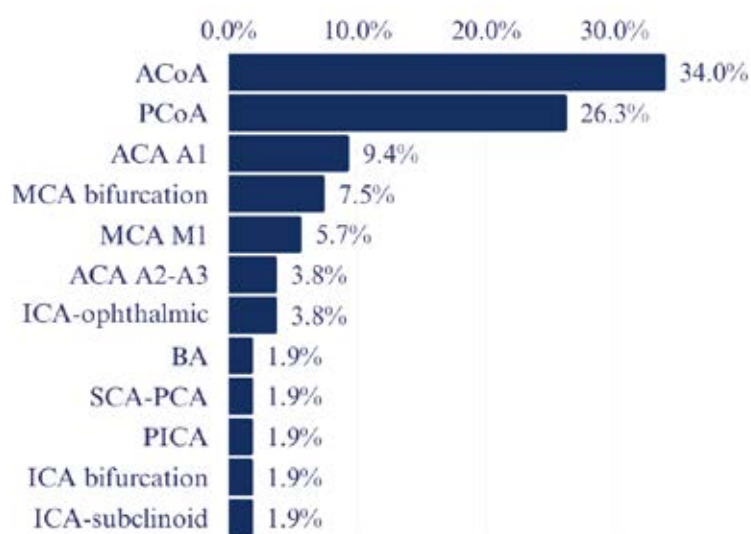


Figure 6. Distribution of ruptured CAs locations in Group 1

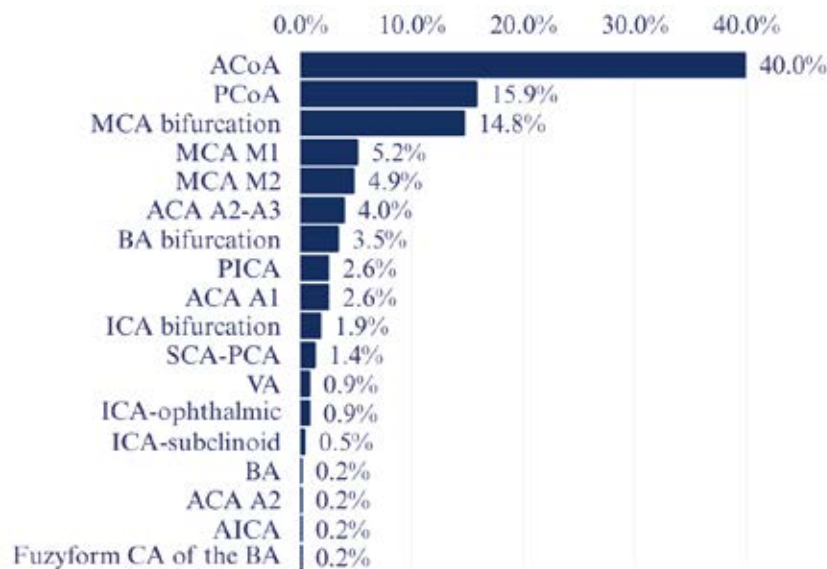


Fig. 7. Distribution of ruptured CAs locations in Group 2

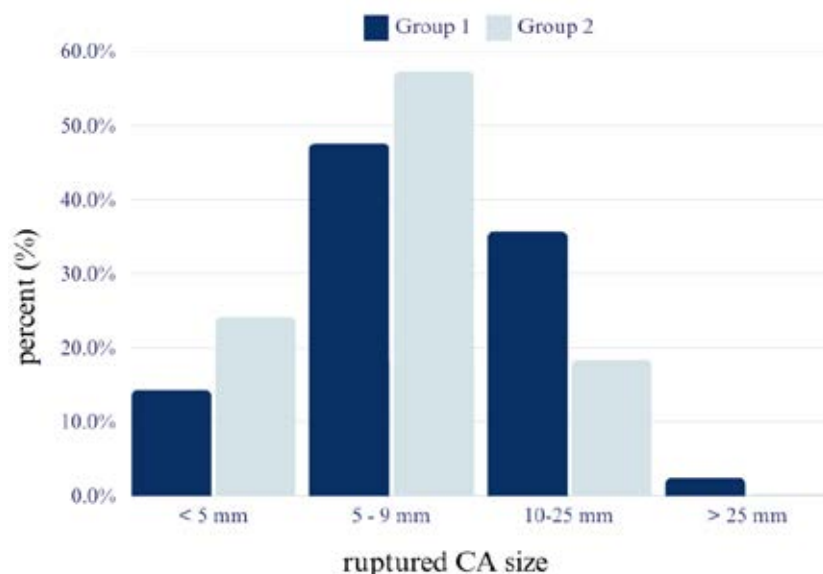


Fig. 8. Distribution of ruptured CAs sizes between groups

acute phase of CA rupture (OR=0.904; CI=0.853–0.959; $p<0.001$). Thus, understanding the relationship between CA location, size and clinical manifestations such as meningeal signs can assist clinicians in optimization of the

diagnosis and management of patients in the acute phase of aSAH. Further multifactorial studies involving additional healthcare institutions will help deepen the understanding of this issue.

BIBLIOGRAPHY

- Śliwczynski A, Jewczak M, Dorobek M, et al. An Analysis of the Incidence and Cost of Intracranial Aneurysm and Subarachnoid Haemorrhage Treatment between 2013 and 2021. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(5): 3828. doi: 10.3390/ijerph20053828.
- Thilak S, Brown P, Whitehouse T, et al. Diagnosis and management of subarachnoid haemorrhage. *Nature Communications*. 2024; 15: 1850. doi: 10.1038/s41467-024-46015-2.
- Macdonald RL, Schweizer TA. Spontaneous subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 2017; 389(10069): 655–666. doi: 10.1016/s0140-6736(16)30668-7.
- Ziu E, Khan Suheb MZ, Mesfin FB. Subarachnoid Hemorrhage. StatPearls. Treasure Island (FL). 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441958/>.
- Van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ. Subarachnoid haemorrhage. *The Lancet*. 2007; 369(9558): 306–318. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60153-6.

6. Backes D, Rinkel GJE, Sturkenboom AJM, Vergouwen MDI. Time-dependent test characteristics of neck stiffness in patients suspected of nontraumatic subarachnoid haemorrhage. *Journal of the Neurological Sciences*. 2015; 355(1–2): 186–188. doi: 10.1016/j.jns.2015.06.016.
7. Jaja BNR, Saposnik G, Lingsma HF, et al. Development and validation of outcome prediction models for aneurysmal subarachnoid haemorrhage: the SAHIT multinational cohort study. *BMJ*. 2018; 360: j5745. doi: 10.1136/bmj.j5745.
8. Merritt WC, Berns HF, Ducruet AF, et al. Definitions of intracranial aneurysm size and morphology: A call for standardization. *Surg Neurol Int*. 2021; 12: 506. doi: 10.25259/SNI_576_2021.
9. Chen J, Liu J, Zhang Y, et al. China Intracranial Aneurysm Project (CIAP): protocol for a registry study on a multidimensional prediction model for rupture risk of unruptured intracranial aneurysms. *Journal of Translational Medicine*. 2018; 16(1): 263 doi: 10.1186/s12967-018-1641-1.
10. Orz Y, AlYamany M. The impact of size and location on rupture of intracranial aneurysms. *Asian J Neurosurg*. 2015; 10(1): 26–31. doi: 10.4103/1793-5482.144159.
11. Dolati P, Pittman D, Morrish WF, et al. The Frequency of Subarachnoid Hemorrhage from Very Small Cerebral Aneurysms (< 5 mm): A Population-Based Study. *Cureus*. 2015; 7(6): e 279 doi: 10.7759/cureus.279.

Надійшла до редакції 31.10.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

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

UDC 616.352-063:611.08-047.38

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-7>V. F. Rybalchenko^{1,3} <https://orcid.org/0000-0002-1872-6948>M. G. Melnychenko² <https://orcid.org/0000-0001-9066-4801>V. G. Kozachuk^{1,3} <https://orcid.org/0000-0003-1981-7347>

ANAL FISSURE IN CHILDREN – A PEDIATRIC OR SURGICAL PROBLEM?

¹Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine³Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1, Kyiv, Ukraine

UDC 616.352-063:611.08-047.38

V. F. Rybalchenko^{1,3}, M. G. Melnychenko², V. G. Kozachuk^{1,3}

ANAL FISSURE IN CHILDREN – A PEDIATRIC OR SURGICAL PROBLEM?

¹Shupyk National University of Health Care of Ukraine, Kyiv, Ukraine²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine³Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1, Kyiv, Ukraine

An anal fissure is the commonest disease of the anal canal in children, and their suffering and poor quality of life determine the feasibility of the present study.

Objective is to determine the main causes of anal fissure development in children as a joint paediatric and surgical problem, for their adequate treatment in order to improve the quality of life.

Material and methods. The study included 64 children with anal fissures who were observed at the Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1; 39 (60.9%) boys and 25 (39.1%) girls. All children underwent a complete clinical, laboratory and instrumental examination.

Results of the study. There were 7 (10.9%) children under 3 years old, 27 (42.2%) – from 3 to 6 years, 16 (25.0%) – from 7 to 10 years, 9 (14.1%) – from 11 to 14 years, and 5 (7.8%) – from 15 to 18 years old. The course of the disease in 26 (40.6%) patients within 2 to 3 months led to constipation. Localization of the anal fissure (fissure in the posterior anodermis at 6⁰⁰ position in 55 (85.9±4.4)% patients, and combined fissures at 6⁰⁰ and 12⁰⁰ position in 9 (14.1±4.4)% children. In all patients, the fissure occurred at the background of constipation. The treatment was complex: elimination of sphincter spasm and hypertonia of the internal anal sphincter, and administration of lactulose-containing medications. Individualised treatment methods had a good result in 100% of cases, and there were no indications for surgical anal fissure excision.

Conclusions. The main thing in the treatment of the anal fissure is its prevention. Delayed bowel movements lead to constipation and anal fissure. The examination should be comprehensive, and the treatment should include relief of spasm and pain during bowel movements, normalisation of bowel movements using lactulose-containing drugs and diet correction, which is aimed at preventing both constipation and anal fissure.

Key words: anal fissure, children, diagnosis, conservative treatment.

УДК 616.352-063:611.08-047.38

В. Ф. Рибальченко^{1,3}, М. Г. Мельниченко², В. Г. Козачук^{1,3}

АНАЛЬНА ТРІЩИНА У ДІТЕЙ – ПРОБЛЕМА ПЕДІАТРИЧНА ЧИ ХІРУРГІЧНА?

¹Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна³КНП «Київська міська дитяча клінічна лікарня № 1», Київ, Україна

Анальна тріщина є найпоширенішим захворюванням анального каналу в дітей, а їхні страждання та незадовільна якість життя визначають доцільність дослідження. Метою роботи було визначення причини розвитку анальної тріщини у дітей для адекватного її лікування з метою покращення якості життя. В дослідження включено 64 хворих дитини з анальною тріщиною. Хлопчиків було 39 (60,9%), дівчаток – 25 (39,1%). Найчастіше хворіли діти до 6 років (34; 53,1%), після 7 років анальна тріщина була у 30 (46,9%) пацієнтів. Локалізація розриву у задній анодермі встановлена на 6⁰⁰ у 55 (85,9±4,4)% хворих, а поєднання тріщин на 6⁰⁰ та 12⁰⁰ тільки у 9 (14,1 ± 4,4)% дітей. Комплексне лікування у 100% забезпечило гарний результат, показань до хірургічного висічення анальної тріщини не було. Лікування було комплексним, включало зняття спазму та болів під час дефекації, нормалізацію спорожнень з використанням препаратів і корекцією харчування.

Ключові слова: анальна тріщина, діти, діагностика, лікування консервативне.

Relevance. An anal fissure (AF) is a linear or elliptical tear in the posterior part of the anodermis, extending cranially up to the dentate line, and due to proctogenic pain during bowel movements. It is the most common disease of the anal canal in children, which determines the relevance of the problem [1–3].

There is no exact frequency of the disease in the pediatric population. According to studies, the incidence of an anal fissure in children associated with constipation was 27.1% according to G. Doğan et al. (2022), and with constipation at the background of food allergy in 77.8% according to N.D.N. Sissoko et al. (2023), with bleeding from the lower intestine in 14.2% according to Y.B. Kim et al. (2022), and in 15.1% according to I. Malik et al. (2023), and 37.5% according to G. Eslamian et al. (2024), and 5.0% in newborns according to M Lin et al. (2022), as well as in more than 80% of patients with dysfunction of the

© V. F. Rybalchenko, M. G. Melnychenko, V. G. Kozachuk, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



puborectal muscle and the external anal sphincter according to M.T. Sanchez-Avila et al. (2018) [4–10]. It should be underlined that according to Medline data all the works have only a descriptive character in the treatment experience of the disease with no protocol data.

Typical clinical manifestations of AP are painful bowel movements and fear of the next defecation in children, especially at an early age, as well as rectal bleeding of various degrees, which still frightens children.

Rectophobia, a persistent fear before, during and after bowel movements leads to children's fear of defecation and, as a result, the development of psychogenic constipation, which further worsens the child's general condition and quality of life [1; 2; 11].

According to A.E. Joda et al. (2017), over the past decades, understanding of AP pathophysiology has led to reduction in invasive (surgical) procedures in favour of conservative treatment [12]. Meanwhile, some scientists believe that a chronic anal fissure still requires surgical treatment, but there is a risk of developing fecal incontinence after surgery [13].

Over the past 5 years, according to Medline, two works of B. Klin et al. (2016) and A.E. Joda et al. (2017) have presented the results of various methods of the conservative treatment of anal fissures in children without focusing on the cause of the latter [12; 14].

In the national literature, only one work of V.S. Kono-plitskyi (2015) is devoted to an acute anal fissure in children [1]. So, unsatisfactory quality of life of children suffering from the anal fissure determines the feasibility of this study.

The aim of the study is to determine the main causes of anal fissure development in children as a joint pediatric and surgical problem, for their adequate treatment in order to improve the quality of life.

Material and methods. The study included 64 children with anal fissure who were observed at the Kyiv City Children's Clinical Hospital No. 1. There were 39 boys (60.9%) and 25 girls (39.1%). All children underwent clinical, laboratory and instrumental examination, such as general blood and urine tests, perianal examination, coprological examination with culture for pathogenic flora, fungi and worm infestation. All patients had endoscopic examination: anoscopy in 42 (65.6±5.9)% and rectoromanoscopy in 24 (37.5±6.1)%. The finger rectal examination was performed in 30 (46.9±6.2)% patients. Abdominal ultrasound was performed in 64 (100%) patients and the anorectal area in 37 (57.8±6.2)% patients, electrocardiography (ECG) – in 49 (76.6±5.3)% patients, echocardiography (EchoCG) – in 43 (67.2±5.9)% patients. Plain radiograph of the abdomen was performed in 35 (54.7±6.2)% patients. Irigography was performed in 17 (26.6±5.5)% patients. The localization of the fissures according to Gabriel was determined on the dial (lying on the back).

The data for statistical analysis were normally distributed according to the quantile-quantile normality plot. Mean values (M) and standard error (SE) were used to describe quantitative data, which are presented as M±SE. Frequency data are presented as percentages with the corresponding confidence intervals (95% CI). The χ^2 test for qualitative data was used to assess the significance of differences between groups. In cases where the sample size

was small ($n < 20$), Fisher's exact test was used. The degree of correlation of variables was determined by Pearson. Data were processed using IBM SPSS® software (version 26.0). The level of statistical significance was taken as $p < 0.05$.

The studies were performed in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The study (protocol No. 9 of 03.09.2020) was approved by the Local Ethics Committee (LEC) of all the institutions mentioned in the work. Informed consent was obtained from the children's parents (or their guardians).

Results of the study. This study revealed no connection between the development of the disease and the patient's sex, according to the analysis of the χ^2 criterion and Fisher's exact criterion. First of all, we paid attention to the mental and emotional state of children suffering from the anal fissure. So, 29 (45.3±6.2)% patients of early age, from 3 to 8 years, had extremely difficulty in making contact, and when focusing on proctogenic pain, they refused to talk about the purpose of the visit. It is important to note that 26 (40.6±6.1)% patients were treated for a long time (3 to 5 weeks), without adequate results. Meanwhile, the studies revealed that children under 3 years of age were 7 (10.9±3.9)%, from 3 to 6 years – 27 (42.2±6.2)% patients, from 7 to 10 years – 16 (25.0±5.4)% patients, from 11 to 14 years – 9 (14.1±4.4)% patients, and from 15 to 18 years – 5 (7.8±3.4)% patients. Examination of the bowel movements revealed blood impurities in 27 (42.2±6.2)% patients, mucus – in 13 (20.3±5.0)% and combined mucous-blood voiding – in 9 (14.1±4.4)% patients, and without visible pathological impurities – in 15 (23.4±5.3)% patients. It was also found that a bloody streak was visible – in 21 (32.8±5.9)% patients, and the stools mixed with blood and mucus – in 19 (29.7±5.7)% patients.

The following anal fissure localization (a tear in the posterior anoderm extending cranially to the dentate line) was established: at 6⁰⁰ position – in 55 (85.9±4.4)% patients, and combined localizations at 6⁰⁰ and 12⁰⁰ – in 9 (14.1±4.4)% patients (Fig. 1). The depth of the anal fissure depended to some extent on the presence of one or two fissures. So, in the presence of one fissure, the depth was greater than 2 mm, and in the presence of two fissures, the depth ranged from 1 mm to 2 mm. The length of the anal fissure correlated with the number ($r=0.78$).

The results of the abdominal wall examination showed a moderate abdominal bloating in 14 (21.9±5.2)% patients, and more pronounced above the womb in 23 (35.9±6.0)% patients. In contrast, 27 (42.2±6.2)% patients did not have bloating. Palpation revealed filling of the distal parts of the colon (rectum and sigmoid) with hard feces in 49 (76.6±6.2)% patients and soft-elastic contents – in 15 (23.4±5.3)% patients. At the same time, 16 (25.0±5.4)% patients had a physiological bowel movement after a thorough palpation of the lower abdomen.

The disease course in 26 (40.6±6.1)% patients within 2–3 months led to constipation. In the beginning, this group of patients had bowel movements every other day, then every 2–3 days, and after 2 months, one bowel movement every 4–5 days. Against the background of fear of bowel movements, 19 (29.7±5.7)% patients had fecal staining, of whom 15 (23.4±5.3)% patients defecated into a diaper, hiding in the corners of the room. Plain radiograph of the

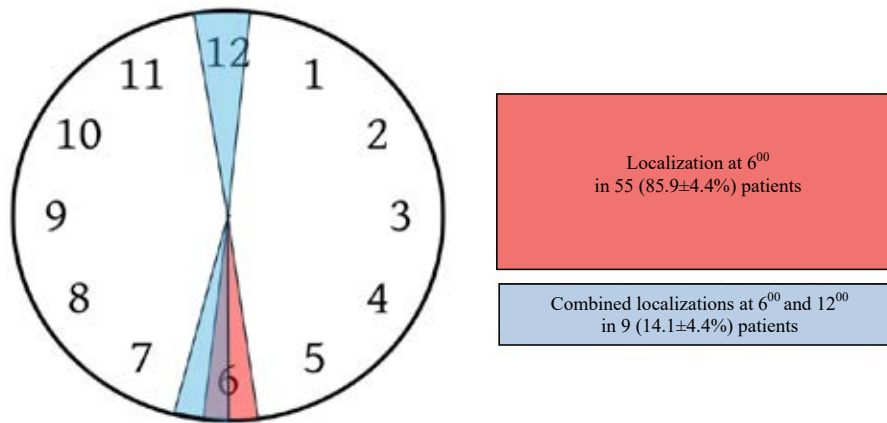


Fig 1. Localization of anal fissures in the examined children on the Gabriel dial

abdomen was performed in 35 (54.7±6.2)% patients and irrigography was performed in 17 (26.6±5.5)% patients. The plain radiograph of the abdomen in 35 (54.7±6.2)% patients showed distended loops of the small and large intestine and fecal calculi in the sigmoid and rectum. Irrigography data in 17 (26.6±5.5)% patients confirmed the presence of rectal dilation (a secondary megarectum) and a reduced shape of the sigmoid mucosa, as well as incomplete bowel movements immediately after the examination. In contrast, in 26 (40.6±6.1)% patients who suffered from the disease for up to 3 months, the edges of the anal fissure were covered with fibrin with chronic inflammation. It should be noted that this group of patients was racked by proctogenic pain both at the stages of examination and irrigography and at the beginning of treatment.

When analysing the anamnesis, the most probable causes of AP were inflammation of the anal canal mucosa in 9 (14.2±4.4)% children, proctitis in 6 (9.4±3.6)% patients, papillitis in 3 (4.7±2.6)% patients, non-specific enterocolitis in 8 (12.5±4.1)% patients, worm infestation (pinworms and roundworms) in 7 (10.9±3.9)% patients, colonic fixation disorder (Payr's syndrome) in 4 (6.3±3.0)%. So, in 37 (57.8±6.2)% patients the fissure occurred in the course of treatment due to the fact that the stools became hard and traumatised the mucosa up to the anal opening.

Finger rectal examination in 30 (46.9±6.2)% children (performed after going to the toilet) revealed a moderate induration of tissue around the fissure in 14 (21.9±5.2)% patients, while in the rest 16 (25.0±5.4)% patients the tissues were normal, without induration. On the other hand, all 30 (46.9±6.2)% patients had a full rectum with fecal (hard) stones, without the urge to defecate and the examination was performed after going to the toilet.

According to the results of the endoscopic examination, which was performed in 100% of patients, including anoscopy in 42 (65.6±5.9)% and rectoromanoscopy in 24 (37.5±6.1)% patients, moderate inflammatory changes were found, namely edema of the anal mucosa in 13 (20.3±5.0)% and rectum in 9 (14.1±4.4)% children, which required correction during treatment. It is worth noting that in 24 (37.5±6.1)% patients, rectoromanoscopy was performed twice, first after toilet visits, but due to the rectum being filled with feces, and again after preparation and cleansing of the rectum.

Abdominal ultrasound was performed in 64 (100%) patients and included the diameter and state of fecal mass filling of the rectum, as well as the thickness of the anterior wall of the rectum and concomitant malformations, which were identified in 4 (6.3±3.0)% patients, such as additional spleens. Ultrasound revealed (on an empty bladder – after a toilet) that the diameter of the rectum (from the bladder neck) was increased (compared to the norm) in all patients, including 1.5 times – in 13 (20.3±5.0)% patients, two times – in 37 (58.1±6.2)% and more than two times – in 14 (21.9±5.2)%. It was found that the thickness of the anterior wall of the rectum was also increased (thickened) due to edema as a result of prolonged coprostasis. Ultrasonography of the anorectal area was performed in 37 (57.8±6.2)% patients, of whom 14 (21.9±5.2)% had induration of the soft tissue, indicating a prolonged course of the disease.

The following comorbidities were identified during the comprehensive examination: additional chorda in the left ventricular cavity in 3 (4.7±2.6)% patients, mitral valve prolapse in 2 (3.1±2.2)% patients, additional spleens up to 0.5 cm in 4 (6.3±3.0)% patients, undifferentiated connective tissue dysplasia in 6 (9.4±3.6)% patients, inguinal hernias in 2 (3.1±2.2)% patients, flat feet in 3 (4.7±2.6)% patients, and Payr's syndrome in 4 (6.3±3.0)%. It was found that 15 (23.4±5.5)% patients suffered from bowel movement disorders from birth and were treated with a diet aimed at improving bowel movements.

The treatment was comprehensive for all patients and consisted of the following components: first of all, it was the elimination of sphincter spasm and hypertonia of the internal anal sphincter – to relieve pain and spasm, which affects the results of treatment, and is achieved by local anesthesia (rectal suppositories). The next step was to eliminate worm infestation (pinworms and roundworms) and treat the inflammatory process (inflammation of the anal canal mucosa, proctitis, nonspecific colitis) against the background of drugs that soften the stool (lactulose-containing drugs) to a mushy appearance. During the treatment, it is necessary to achieve daily painless bowel movements.

In 14 (21.9)% patients, of whom 9 (14.1±4.4)% children were of school age (11–14 years old) and 5 (7.8±3.4)% were of high school age (15–18 years old), the causes of defecation disorders (hard stools) and the anal fissure were of nutritional origin.

Thus, the essence of pathogenetic treatment was to relieve sphincter spasm, and as a result, minimise and eliminate proctogenic pain and fear of next bowel movements, and develop the skill of not being afraid of the potty (which is developing in this group of young children), not only during treatment, but also prognostic in preventing the recurrence of anal fissure in the future. Sphincter spasm relief was achieved by applying anaesthetic suppositories 30–50 minutes before the child's expected defecation time. The administration of lactulose-containing medications began with the dose indicated in the instruction, and later, in the absence of effect, was increased by 0.2–0.5 ml, depending on age, to the effective dose, which was prescribed for a month. The next step was to prescribe antifoaming agents, as it was clear that after taking lactulose-containing medications, bloating occurred, which further worsened the general condition of patients. For young patients, a bowel movements diary was introduced for bowel movements monitoring, and later transition to bowel movements before attending kindergarten or school, to minimise fecal staining, which still occurs in this group of patients.

An individualised approach to treatment allowed us to achieve good results – all patients recovered. No recurrences of the anal fissure were detected during 3 years. The quality of life of children was assessed as good.

Discussion. Starting the discussion, it is advisable to focus on the statement of the English doctor, proctologist Roy Bennett, who said that “Anal fissure is not a serious disease, but it causes considerable suffering. Treating it brings people real joy”. And he was absolutely right, because anal fissures are often accompanied by a number of unpleasant complaints: pain during bowel movements, sphincter spasm, and bloody discharge from the anus. In addition, anus fissures often lead to constipation, as severe pain makes children hold defecations [1; 15].

A thorough analysis of the literature revealed differences in the definition of the anal fissure itself. For example, B. Jahnn and J.V. Ashurst (2022) indicate that it is a superficial skin tear [16]. But J.A. Villanueva Herrero (2024) indicated that the tear extends to the fibres of the internal sphincter, which further increases the pain during bowel movements [17]. Our clinical results of diagnosis and treatment of the anal fissure in 64 patients did not confirm the spread of the fissure in depth up to the anal sphincter muscles.

Many theories have been put forward in medical and scientific publications to explain the origin of anal fissures, but according to D.L. Tran et al. (2023) and V.F. Rybalchenko et al. (2023), trauma by (hard) feces and internal sphincter hypertonia are obviously the most important factors. The primary lesion of the anal fissure is a tear of the anodermis, mainly in its posterior midline, caused by overstretching of the anal canal by hard (lumpy) feces. In the absence of adequate treatment and as the fissure becomes deeper and chronic (more than 6 weeks), sclerotic fibres of the internal anal sphincter are visible, as well as the sentinel node and the hypertrophied anal papilla. The disease is a part of the vicious cycle of anal pain, constipation, fecal trauma, and sphincter spasm [2; 15].

Visualisation of the anal fissure is essential not only for diagnosis, but also for monitoring its adequate treatment.

However, the (negative) reaction of young patients to the examination is not a secret, and it is hardly ever reported in medical publications. In our study, during the examination of the perianal area and anus in 26 (40.6±6.1)% patients, the following reactions of the child were identified: negativism, stubbornness, waywardness, willfulness, protest-rebellion, devaluation, and desire for despotism. They were first identified and described by Elsa Köhler (1926) in her work “On the Personality of a Three-Year-Old Child” [18]. Therefore, the problem of contact between a sick child and a doctor always arises, and this especially concerns examination and palpation of the perineum. R. Jamshidi (2018) draws attention to the careful examination of infants and children with an anal fissure, which usually requires deep sedation or general anesthesia [19]. In our study, all patients were examined without the use of sedation or anesthesia.

The classification of the anal fissure is presented in the following works. For example, B. Jahnn, J.V. Ashurst (2022) distinguished acute (less than 6 weeks) and chronic (more than 6 weeks) anal fissures. In the same publication, primary and secondary anal fissures were identified, and it was also indicated that the fissure along the posterior midline is usually primary and associated with constipation [16]. In our study, taking into account the duration of the disease, all patients had an acute anal fissure, and the origin was primary, as the main cause was constipation and traumatic damage to the skin and mucosa by hard (lumpy) feces. Meanwhile, according to J.A. Villanueva Herrero et al. (2022), the incidence of a chronic anal fissure is up to 40%, but this is not reported whether it occurs in children or adults [17].

Regarding the localization of the anal fissure, researchers J.A. Villanueva Herrero et al. (2022) and R. Jamshidi (2018) found that most of anal fissures (up to 90%) are located along the posterior midline [17; 19]. In our study, anal fissures were located in the posterior midline in (85.9±4.4)% patients, and (14.1±4.4)% patients had a combination of 6⁰⁰ and 12⁰⁰ positions.

Regarding the diagnosis and visualisation of both anal fissures and complications and concomitant pathology, D.L. Tran et al. (2022) proved that it was possible to palpate fecal stones and fecal conglomerates during the abdominal examination, which were observed in 37–91% of patients. Plain radiography of the abdomen can detect constipation (fecal conglomerates – stones) with a sensitivity and specificity of 60%–80% [15]. According to the results of our study, 35 (54.7±6.2)% patients had fecal stones in the sigmoid and rectum. Palpation of the lower abdomen in 49 (76.6±5.3)% patients revealed filling of the distal parts of the colon (the rectum and sigmoid) with hard stools.

Abdominal ultrasound is of great importance. Thus, D.L. Tran et al. (2022) and G. Doğan et al. (2022) performed rectal measurements after urination in 3 different areas: pubic symphysis, under the ischial ridge and in the bladder neck and found that the size of the pubic symphysis, ischial ridge and bladder neck in children with fecal retention was significantly higher (more than twice as much) than in children without fecal retention, and also found that the thickness of the anterior rectal wall in patients with constipation was significantly greater than in patients in the control group without constipation [9; 15].

Our examination of the rectum size showed that the diameter was increased in all patients, including 1.5 times – in 13 (20.3±5.0)% patients, twice – in 37 (58.1±6.2)% and more than twice in 14 (21.9±5.2)% patients.

Concomitant diseases and developmental abnormalities in children with the anal fissure have not been described in the literature. Our study revealed the following: undifferentiated connective tissue dysplasia took place in 6 (9.4±3.6)% patients, inguinal hernias – in 2 (3.1±2.2)% patients, flat feet – in 3 (4.7±2.6)% patients, and Payr's syndrome – in 4 (6.3±3.0)% patients. It was found that 15 (23.4±5.3)% patients suffered from bowel movements disorders from birth (Payr's syndrome – in 4 (6.3±3.0)% patients, dolichocolon – in 11 (17.2±4.7)% patients and were treated with a diet aimed at improving bowel movements. Probably, most specialists focus on the treatment of the anal fissure without going into further examination [11].

The causes of anal fissures in children are multifaceted. However, constipation is the main factor that ultimately leads to anal fissures. Despite the fact that constipation is the most common and accounts for 5 to 30% of the child population, examination and treatment is mostly carried out in the presence of complications: anal fissures, hemorrhoids or papillitis [2; 4; 20]. Our research showed that all the 64 patients had constipation. But at the initial stage, the parents did not pay attention to this (bowel movements once every 3–4 days was considered normal), and when the anal fissure appeared, they visited the doctor. The trouble is that this group of patients (those with constipation) should be examined and treated by a pediatrician, and timely correction would not have led to the anal fissure.

The treatment of an acute anal fissure in children usually begins with conservative measures, which in most cases has a positive result [1; 2; 17]. In children, according to J.A. Villanueva Herrero et al. (2022), anal fissures usually resolve on their own without surgical intervention with adequate treatment, while in adults, surgical treatment may be required. The scientific publications of J.A. Villanueva Herrero et al. (2024) and A.E. Joda et al. (2017) present a conservative method of the anal fissure treatment using nitroglycerine ointment [12, 17]. But the frequency of nitroglycerine ointment usage in a pediatric cohort was not indicated, as well as contraindications and age. But B. Klin et al. (2024) presented the experience of conservative treatment of 106 children with an acute anal fissure by using externally the nifedipine gel with lidocaine with good results [14].

According to M.J. Utzig (2003), the treatment of chronic anal fissures, which are associated with persistent hypertension and spasm of the internal anal sphincter, is surgical sphincterotomy in order to reduce the anal tone and eliminate sphincter spasm. The author has presented his thoughts on the incidence of fecal incontinence after surgery, which deters some surgeons from surgical treatment of this disease [13].

Summing up, it is advisable to note that the anal fissure caused by constipation should be considered primarily as a pediatric problem, or more as a problem of trust of the child's parents to the pediatrician or family doctor. It is clear that the anal fissure is a consequence of an unbalanced diet, which led to a delayed bowel movements and eventually constipation. Our research has shown that over time, prolonged constipations lead to the development of a secondary megarectum, and as a result (prolonged presence of feces in the rectum) it leads to a decrease in the urge reflex and the feeling of a complete bowel movement. Constipation always needs to be relieved, and therefore it is natural that the passage of hard lumps through the anal canal leads to a fissure in some children. The formation of a fissure depends on several components: the size of stools (how hard it is and whether it can be squeezed), the lumen (age-related) of the anal canal and the tone of the sphincter apparatus. Of course, this discrepancy leads to an acute anal fissure. The contact of feces with the fissure itself causes pain and heartburn, which further leads to the sphincter spasm, and as a result, delayed emptying and accumulation of feces – constipation. Of course, only a pediatrician should pay attention to the factors that can lead to constipation when examining a child and giving diet recommendations. If constipations are present, they need to be treated and their causes established. The anal fissure is the result of a delayed diagnosis of the bowel movement disorder causes, which led to constipation and sometimes to fecal staining, which is reported by parents.

Pathogenetic individualised methods of verification of the disease – the anal fissure and individualised methods of conservative treatment had usually good results, and in our observation, it was 100%. There were no indications for anal fissure excision and suturing.

Conclusions. The main thing in the treatment of the anal fissure is to prevent its occurrence, which depends to a greater extent on the vigilance and knowledge of the problem by a pediatrician, family doctor and parents of patients. Delayed bowel movements without finding out the cause ultimately lead to constipation, and eventually to lumpy stools, which will inevitably lead to the anal fissure, megarectum and a possible encopresis. The diagnosis of the anal fissure is based on visualisation of the anal and perianal areas, endoscopic and finger rectal examination. The treatment should be comprehensive and include the use of medications that eliminate sphincter spasm, proctogenic pain and a sense of fear of next defecation. Correction of defecations and treatment of constipation should be adequate not only with lactulose-containing drugs, but also with long-term diet correction, which is aimed at preventing recurrence of the consequences of functional defecation disorders. An important point is the treatment of concomitant pathologies: proctosigmoiditis, colitis, worm infestation.

BIBLIOGRAPHY

1. Konopliyskyi VS. Acute anal fissure in children (literature review and personal observations). *Khirurgiia dytiachoho viku*. 2015; 3/4(48/49): 112–119. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/42934>.
2. Rybalchenko VF, Kozachuk VG, Rybalchenko IG, Nevirkovets AA. Constipation of functional genesis against the background of proctogenic factors and its consequences in children. *Ricerche scientifiche e metodi della loro realizzazione: esperienza mondiale e realtà domestiche*: Raccolta di articoli scientifici "ΑΟΓΟΣ" con gli atti della IV Conferenza scientifica e pratica

- internazionale, Bologna, 29 settembre, 2023. Bologna–Vinnytsia: Associazione Italiana di Storia Urbana & Piattaforma scientifica Europea, 2023. “Piattaforma scientifica Europea”, 234–238. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.36074/logos-29.09.2023.70>.
3. Patkova B, Wester T. Anal Fissure in Children. *Eur J Pediatr Surg*. 2020; 30(5): 391–394. doi: 10.1055/s-0040-1716723. PMID: 32920798.
4. Sissoko NDN, Chen W, Wang C, et al. Associations between functional constipation and non-IgE-mediated food allergy in infants and children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2023; 51(3): 163–173. doi: 10.15586/aei.v51i3.738.
5. Malik I, Sami A, Yousuf W, et al. Etiological Profile of Lower Gastrointestinal Bleeding in Children and Adolescents from Kashmir; A Tale of 5 Years. *Middle East J Dig Dis*. 2023; 15(3): 180–184. doi: 10.34172/mejdd.2023.341.
6. Sanchez-Avila MT, Garcia-Valencia OA, Rivas-Calderon M, et al. Frequency and findings of the acquired anorectal disease in the pediatric population with chronic constipation. *Turk J Pediatr*. 2018; 60(5): 547–553. doi: 10.24953/turkjped.2018.05.012.
7. Lega S, Pin A, Arrigo S, et al. Diagnostic Approach to Monogenic Inflammatory Bowel Disease in Clinical Practice: A Ten-Year Multicentric Experience. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26(5): 720–727. doi: 10.1093/ibd/izz178. PMID: 31375816.
8. Lin M, Zhu H, Zhang R, Wang H. Causes of bloody stools in neonates: a case series report. *Transl Pediatr*. 2022; 11(9): 1438–1444. doi: 10.21037/tp-22-166.
9. Doğan G, Keçeli M, Yavuz S, et al. Measurement of Rectal Diameter and Anterior Wall Thickness by Ultrasonography in Children with Chronic Constipation. *Turk J Gastroenterol*. 2022; 33(12): 1062–1068. doi: 10.5152/tjg.2022.22165.
10. Kim YB, Kim JY, Choi S, et al. Potential Utility of Fecal Calprotectin in Discriminating Colorectal Polyps from Other Major Etiologies in Children Presenting with Isolated Hematochezia. *J Korean Med Sci*. 2022; 37(9): e72. doi: 10.3346/jkms.2022.37.e72.
11. Melnychenko MH, Kvashnina AA, Sytnikova VA, et al. Prognostic model of postoperative adhesive intestinal obstruction risk in children. *Georgian medical news*. 2022; 9(330): 106–109. Available from: <https://repo.odmu.edu.ua:443/xmlui/handle/123456789/11867>.
12. Joda AE, Al-Mayoof AF. Efficacy of nitroglycerine ointment in the treatment of pediatric anal fissure. *J Pediatr Surg*. 2017; 52(11): 1782–1786. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.04.003.
13. Utzig MJ, Kroesen AJ, Buhr HJ. Concepts in pathogenesis and treatment of chronic anal fissure – a review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98(5): 968–74. doi: 10.1111/j.1572-0241.2003.07423.x.
14. Klin B, Efrati Y, Berkovitch M, Abu-Kishk I. Anal fissure in children: a 10-year clinical experience with nifedipine gel with lidocaine. *Minerva Pediatr*. 2016; 68(3): 196–200. PMID: 25411941. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5411941/>.
15. Tran DL, Sintusek P. Functional constipation in children: What physicians should know. *World J Gastroenterol*. 2023; 29(8): 1261–1288. doi: 10.3748/wjg.v29.i8.1261.
16. Jahnn B, Ashurst JV. Anal Fissures. 2022 Nov 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526063/>.
17. Villanueva Herrero JA, Henning W, Sharma N, Deppen JG. Internal Anal Sphincterotomy. 2022 Oct 3. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 29630265. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630265/>.
18. Biletska OD. Psychological aspects of age-related personality crises from birth to adolescence. Psychology: reality and prospects. *Collection of scientific works of Rivne State University of the Humanities*. 2018; 11: 36–42. https://doi.org/10.35619/prap_rv.vi11.6 (in Ukrainian).
19. Jamshidi R. Anorectal Complaints: Hemorrhoids, Fissures, Abscesses, Fistulae. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018; 31(2): 117–120. doi: 10.1055/s-0037-1609026.
20. Constipation in children and young people: diagnosis and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2017 Jul. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554924/>.

Надійшла до редакції 28.10.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування redsurgery_ua@ukr.net

УДК 616.36-002+632.938+611.013+615.832.98
DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-8>

Ф. В. Гладких^{1, 2} <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

ОЦІНКА ВПЛИВУ КОНДИЦІОНОВАНОГО СЕРЕДОВИЩА МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ТА КРІОЕКСТРАКТІВ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН НА ПРОЯВИ ЦИТОЛІТИЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АУТОІМУННОМУ ГЕПАТИТІ

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

УДК 616.36-002+632.938+611.013+615.832.98

Ф. В. Гладких^{1, 2}

ОЦІНКА ВПЛИВУ КОНДИЦІОНОВАНОГО СЕРЕДОВИЩА МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН ТА КРІОЕКСТРАКТІВ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН НА ПРОЯВИ ЦИТОЛІТИЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АУТОІМУННОМУ ГЕПАТИТІ

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

На тлі розвитку аутоімунного гепатиту (АІГ) у щурів відзначено формування цитолітичного синдрому, на що вказувало зростання активності АлАт на 66,7% ($p=0,015$) та зростання активності АсАт на 85,0% ($p<0,001$) стосовно показників інтактних тварин, що супроводжувався зростанням на 52,3% ($p=0,002$) активності γ -ГТП та зростанням ($p=0,01$) на 36,5% активності ЛФ. Застосування досліджуваних біологічних засобів призвело до виразного ослаблення ознак цитолітичного синдрому у щурів з АІГ. Найвиразніше рівень АлАт знизився на тлі застосування кріоекстракту плаценти (КЕП) та кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК), а активність АсАт найвиразніше знизилась на тлі застосування КС-МСК. Найвиразніше зниження активності γ -ГТП відзначено на тлі введення КЕП та КС-МСК. Найвиразніше зниження активності ЛФ у щурів з АІГ відзначено на тлі введення КС-МСК.

Ключові слова: безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби, гепатит, цитоліз, імунітет, кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин.

UDC 616.36-002+632.938+611.013+615.832.98

F. V. Hladkykh^{1, 2}

ASSESSMENT OF THE IMPACT OF CONDITIONED MEDIUM FROM MESENCHYMAL STEM CELLS AND CRYOEXTRACTS OF BIOLOGICAL TISSUES ON THE MANIFESTATIONS OF CYTOLYTIC SYNDROME IN EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE HEPATITIS

¹V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

²State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Background. Autoimmune hepatitis (AIH) is a chronic immune-mediated liver disease characterized by relapsing and remitting courses, which progresses to cirrhosis if left untreated. Our attention as an innovative approach to treating AIH patients was drawn to the use of domestic acellular cryopreserved biological agents (CBA) – cryoextracts of placenta (CEP), cryoextracts of spleen (CES), and conditioned medium of mesenchymal stem cells (MSC-CM).

Objective – to assess the impact of conditioned medium from mesenchymal stem cells and cryoextracts of biological tissues on the manifestations of cytolytic syndrome in experimental AIH in rats.

Methods. Experimental studies were conducted on 42 male rats weighing 200–220 g in compliance with the main bioethical principles of European Union Directive 2010/10/63 EU. AIH in rats was modeled by administering a hepatotropic antigenic mixture consisting of Freund's complete adjuvant and an antigen solution. On the 52nd day of the experiment, the animals were euthanized. The activity of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), alkaline phosphatase (ALP), and gamma-glutamyltransferase (γ -GGT) was determined spectrophotometrically.

Results. The study showed that the development of AIH in rats was accompanied by the formation of a cytolytic syndrome, as evidenced by a statistically significant increase in ALT activity by 66.7% ($p=0.015$) and AST activity by 85.0% ($p<0.001$) in the peripheral blood serum compared to similar indicators in intact animals. It was also found that the development of AIH in rats was accompanied by a statistically significant ($p=0.002$) increase in γ -GGT activity by 52.3% and an increase ($p=0.01$) in ALP activity by 36.5%.

Conclusions. The use of the studied CBAs led to a significant reduction in the signs of cytolytic syndrome in rats with AIH. The most pronounced reduction in ALT levels was observed with the application of CEP and MSC-CM. AST activity was most significantly and statistically reliably ($p<0.001$) reduced with the application of MSC-CM. The most pronounced decrease in γ -GGT activity was noted with the administration of CEP and MSC-CM.

Key words: cell-free cryopreserved biologicals, hepatitis, cytolysis, immunity, mesenchymal stem cell conditioned medium.

© Ф. В. Гладких, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Вступ. Аутоімунний гепатит (АІГ) – це хронічне імуніопосередковане захворювання печінки, що рецидивує та ремітує, яке прогресує до цирозу, якщо його не лікувати. У значної кількості пацієнтів може бути гострий гепатит або гостра печінкова недостатність, які часто помилково діагностуються як токсичне ураження печінки [1].

Глобальна щорічна захворюваність на АІГ становить 1,37 на 100 тис., а поширеність – 17,44 на 100 тис. [1]. АІГ трапляється в усіх вікових та етнічних групах, а його клінічні прояви різняться залежно від раси та етнічної приналежності. АІГ більш переважає серед дорослих жінок (71–95%) та дівчат (60–76%). Вікові піки зазвичай описані в 10–30 та 40–60 років, проте останніми роками майже повсюдно повідомлялося про пізніший пік маніфестації АІГ, в основному в Західній Європі та Північній Америці, у осіб старше 60 років [2].

Діагноз АІГ можна встановити за наявності характерних гістологічних змін, клінічних і лабораторних даних (підвищення активності аланінамінотрансферази (АлАт) та аспартатамінотрансферази (АсАт) та сироваткових IgG), а також одного або кількох циркулюючих антитіл. Підвищення активності гамма-глутамілтрансферази (γ -ГТП) також можна спостерігати у разі АІГ. Високі рівні IgG дуже характерні для АІГ, тоді як підвищені рівні IgA та IgM вказують на інший діагноз. Повна біохімічна ремісія полягає в нормалізації активності трансаміназ і IgG [2; 3].

Через складність патогенезу АІГ лікування спрямоване на кілька шляхів запалення. Однак, на відміну від інших аутоімунних захворювань, для яких було схвалено таргетне лікування, у розвитку парадигми лікування АІГ досягнуто незначного прогресу. Для покращення прогнозу АІГ та мінімізації несприятливих ефектів, пов'язаних із прийомом стероїдів, необхідно зосередитися на індивідуальних підходах до лікування без стероїдів [4].

В останнє десятиліття все більша увага дослідників прикута до розробки персоналізованих стратегій лікування хворих з використанням біотехнологічних препаратів. Особливого розвитку біотехнологічні препарати здобули у лікуванні хворих на аутоімунні захворювання. Тому нашу увагу у якості інноваційного підходу до лікування хворих на АІГ привернуло застосування вітчизняних безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів (БКБЗ) – кріоекстракту плаценти (КЕП), кріоекстракту селезінки (КЕС) та кондиціонованого середовища мезенхімальних клітин (КС-МСК) [5; 6; 7].

Мета – оцінити вплив кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин та кріоекстрактів біологічних тканин на прояви цитолітичного синдрому при експериментальному АІГ у щурів.

Матеріали та методи. Експериментальні дослідження проведені на 42 щурах-самцях масою 200–220 г у відповідності до основних біоетичних принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах та інших чинних вітчизняних та міжнародних нормативних актів. Комплексну програму досліджень розглянуто та погоджено Комісією з питань етики та біоетики медичного факультету Харківського національного університету

імені В.Н. Каразіна МОН України (протокол № 4/3 від 11.12.2024 р.).

АІГ у щурів моделювали шляхом введення гепатотропної антигенної суміші, яка складалась з повного ад'юванта Фрейнда (ПАФ) (*Thermo Fisher Scientific, США*) та розчину антигену, отриманого з гомогенату алогенної печінки [6]. Гепатотропну антигенну суміш вводили щурам внутрішньом'язово (в/м) по 2,0 мл 1 раз на тиждень впродовж 6 тижнів (на 1, 7, 14, 21, 28 та 35 дні експерименту) [6].

Досліджувані препарати починали вводити через 7 днів після останньої ін'єкції гепатотропної антигенної суміші [6]. БКБЗ вводили в/м з інтервалом 2 дні (усього 5 ін'єкцій) відповідно на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту. В якості референс-препарату вибрано гепатопротектор силібор (*ТОВ «Фармацевтична компанія “Здоров'я”», Україна*) – рослинний екстракт з насіння розторопші плямистої (*Silybum marianum*) [8]. Силібор вводили внутрішньошлунково (в/шл) на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту в дозі 50 мг/кг [9].

Дослідження ефективності БКБЗ у разі АІГ проведені на 42 щурах-самцях масою 200–220 г, рандомізованих на 6 груп:

I (негативний контроль) – інтактні щури (n=7), яким на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура;

II – щури зі змодельованим АІГ (n=7) без лікування (контрольна група), яким на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг;

III – щури зі змодельованим АІГ (n=7), яким на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту внутрішньошлунково (в/шл) вводили референс-препарат силібор у дозі 50 мг/кг [9];

IV – щури зі змодельованим АІГ (n=7), яким на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг [10];

V – щури зі змодельованим АІГ (n=7), яким на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг [5; 10];

VI – щури зі змодельованим АІГ (n=7), яким на 42, 44, 46, 48 та 50 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [10].

На 52-й день експерименту тварин виводили з експерименту. Зразки змішаної крові після декапітації тварин відбирали у центрифужні пробірки.

Активність аланінамінотрансферази (АлАт) визначали спектрофотометрично за методом S. Reitman та S. Frankel, який ґрунтується на тому, що внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аланіном, яке відбувається під дією АлАт, утворюються L-глутамінова та піровиноградна кислоти. Визначення базується на вимірюванні оптичної щільності 2,4-динітрофенілгідрозонів 2-оксоглутарової та піровиноградної кислот у лужному середовищі за довжини хвилі $\lambda = 530$ (500–560) нм [11].

Активність аспартатамінотрансферази (АсАт) визначали спектрофотометрично за методом S. Reitman та S. Frankel, який ґрунтується на тому, що внаслідок амінування 2-оксоглутарової кислоти L-аспарагіновою кислотою, яке відбувається під дією АсАт, утворюються L-глутамінова та щавелевооцтова кислоти, що

декарбоксілюються до пірвіноградної кислоти. Розраховували коефіцієнт де Рітиса = АсАт / АлАт [11].

Активність γ -ГТП визначали спектрофотометричним методом, який ґрунтується на тому, що під дією γ -ГТП глутаміновий залишок з гамма-L-(+)-глутаміл-4-нітроаналіда переходить на дипептидний акцептор – гліцилгліцин. При цьому вилучається хромоген-п-нітроанілін. Оптичну щільність реакційного розчину вимірюють за довжини хвилі $\lambda = 405$ (400–430) нм після гальмування ензиматичної реакції ацетатною кислотою [12].

Активність лужної фосфатази (ЛФ) визначали спектрофотометричним методом, який ґрунтується на властивості ЛФ гідролізувати ефірний зв'язок у β -гліцерофосфаті з відщепленням фосфатної кислоти. Вміст фосфору, що утворився, визначають за реакцією з молібденовим реактивом у присутності аскорбінової кислоти. Інтенсивність забарвлення молібденового синього пропорційна кількості фосфору [13].

Статистична обробка даних. Статистичну обробку результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel». Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням критерію Шапіро-Вілка. У разі нормального розподілу незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Ст'юдента. У разі ненормального розподілу принаймні однієї з груп незалежних величин відмінності між

ними визначали попарно за непараметричним ранговим U-критерієм Манна-Уїтні (Mann-Whitney) [14].

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження показало, що розвиток АІГ у щурів супроводжувався формуванням цитолітичного синдрому, на що вказувало статистично вірогідне зростання рівня АлАт на 66,7% ($p=0,015$) та зростання рівня АсАт на 85,0% ($p<0,001$) у сироватці периферичної крові стосовно аналогічних показників інтактних тварин (табл. 1). Вказане диспропорційне зростання рівня амінотрансфераз у щурів з АІГ призвело до зниження значення коефіцієнта де Рітиса на 20,0% стосовно значень у здорових щурів (рис. 1).

Також встановлено, що розвиток АІГ у щурів супроводжувався статистично вірогідним ($p=0,002$) зростанням на 52,3% активності γ -ГТП (рис. 2) та зростанням ($p=0,01$) на 36,5% активності ЛФ (рис. 3). Як відомо, γ -ГТП є ферментом, зв'язаним із плазматичною мембраною, який бере участь у γ -глутаміловому циклі, подібно до метаболізму глутатіону (GSH). Цей фермент відіграє важливу роль у захисті клітин від окислювального стресу, тому його перевіряють як ключовий біомаркер для кількох захворювань, зокрема у разі пошкодження печінки [15]. Вказані зміни з боку амінотрансфераз, γ -ГТП та ЛФ вірогідно вказують на формування виразного цитолітичного синдрому у щурів на тлі розвитку АІГ.

Застосування референс-препарату силібору призвело до нівелювання ознак цитолітичного синдрому,

Таблиця 1

Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на активність амінотрансфераз у сироватці крові щурів з АІГ на 52-й день експерименту, мкмоль / (мл $\times$ год), $n=42$

№ групи	Умови експерименту	n	Досліджуваний показник, статистичне представлення	
			АлАт, М $\pm$ m (95 % ДІ)	АсАт, Ме [LQ; UQ]
I	Інтактні щури	7	1,2 [0,8; 1,8]	1,6 $\pm$ 0,13 (95 % ДІ: 1,4–1,9)
II	Контроль (АІГ без лікування)	7	2,0 [1,7; 2,2] $p_1=0,015$ [66,7%]	3,0 $\pm$ 0,21 (95 % ДІ: 2,6–3,4) $p_1<0,001$ [85,0%]
III	АІГ + силібор	7	1,4 [1,2; 1,5] $p_2=0,002$ [30,0%]	2,0 $\pm$ 0,18 (95 % ДІ: 1,6–2,3) $p_2=0,003$ [34,0%]
IV	АІГ + КЕП	7	1,3 [0,8; 1,8] $p_2=0,015$ [35,0%] $p_3=0,5$ [7,1%]	2,1 $\pm$ 0,09 (95 % ДІ: 1,9–2,2) $p_2=0,002$ [31,3%] $p_3=0,7$ [4,3%]
V	АІГ + КЕС	7	1,5 [1,3; 1,7] $p_2=0,015$ [25,0%] $p_3=0,3$ [7,1%]	2,0 $\pm$ 0,23 (95 % ДІ: 1,6–2,5) $p_2=0,01$ [31,6%] $p_3=0,8$ [3,6%]
VI	АІГ + КС-МСК	7	1,3 [1,2; 1,5] $p_2=0,003$ [35,0%] $p_3=0,4$ [7,1%]	1,5 $\pm$ 0,13 (95 % ДІ: 1,3–1,8) $p_2<0,001$ [49,3%] $p_3=0,6$ [23,2%]

Примітки.

1. p_1 – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;
2. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
3. Індексом $_{1,2,3}$ вказано номер групи, з показниками якої проведено зрівняння.

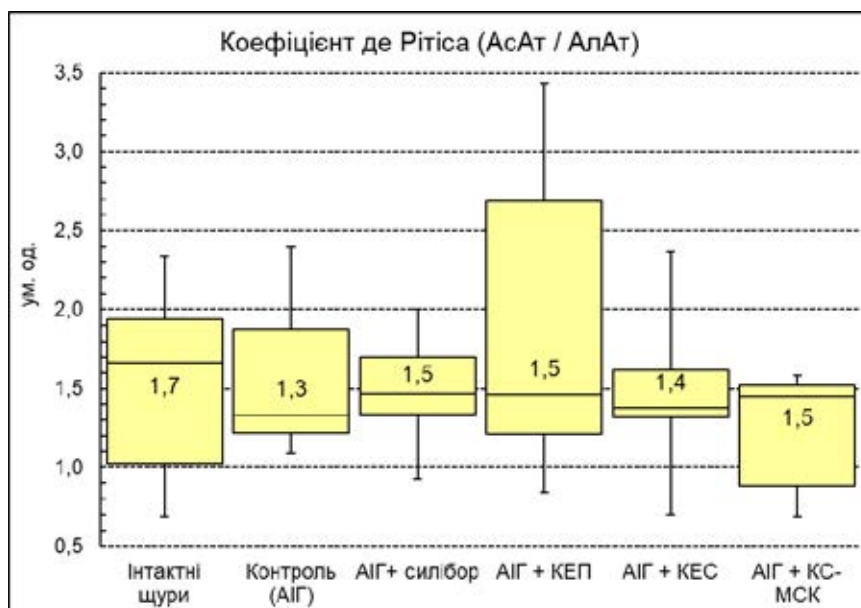


Рис. 1. Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на значення коефіцієнта де Рітиса (АсАт / АлАт) у сироватці крові щурів з АІГ

Примітки.

1. Розподіл величин ненормальний.
2. Бокси включають результати від 25-го до 75-го перцентилю, вертикальні лінії за межами боксів – мінімальне та максимальне значення.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – медіана.

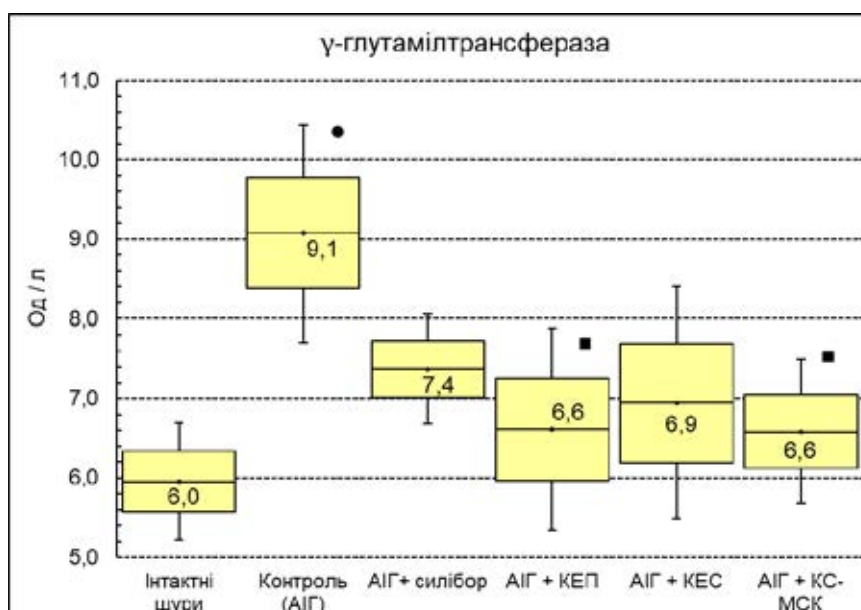


Рис. 2. Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на активність γ-ГТП у сироватці крові щурів з АІГ

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ стосовно показників інтактних щурів;
5. ■ – $p < 0,05$ стосовно показників щурів з АІГ.

на що вказувало статистично вірогідне зниження рівня амінотранфераз (табл. 1) – рівень АлАт статистично вірогідно ($p=0,002$) знизився на 30,0% стосовно показників у щурів контрольної групи та становив 1,4 [1,2; 1,5] мкмоль / (мл $\times$ год), а рівень АсАт – статистично вірогідно ($p=0,003$) знизився на 34,0% стосовно показників у нелікованих щурів з АІГ та становив відповідно $2,0 \pm 0,18$ (92% ДІ: 1,6–2,3) мкмоль / (мл $\times$ год).

Встановлене зниження активності амінотранфераз на тлі застосування силібору у щурів з АІГ призвело до зростання значення коефіцієнта де Рітиса на 10,0% (рис. 1). Також встановлене статистично вірогідне ($p=0,02$) зниження активності ЛФ на 22,1% стосовно показників щурів контрольної групи на тлі застосування силібору у щурів з АІГ (рис. 3). Як відомо, тканинно-неспецифічна ЛФ є ключовим ферментом, що бере участь у дефосфорилюванні різних фізіологічних субстратів і виконує життєво важливі фізіологічні функції, включаючи позаскелетні функції, такі як розвиток нейронів, детоксикація ліпополісахариду, протизапальна роль, регуляція рН жовчі та підтримка гематоенцефалічного бар'єру [16; 17].

Застосування досліджуваних БКБЗ призвело до виразного ослаблення ознак цитолітичного синдрому у щурів з АІГ. Встановлено, що найвиразніше рівень АлАт знизився на тлі застосування КЕП та КС-МСК – активність вказаного ензиму знизилась відповідно на 35,0% ($p<0,05$) в обох випадках (табл. 1) стосовно показників щурів з АІГ без лікування.

Тоді як активність АсАт найвиразніше статистично вірогідно ($p<0,001$) знизилась на тлі застосування КС-МСК та становила відповідно $1,5 \pm 0,13$ (95% ДІ: 1,3–1,8) мкмоль/(мл $\times$ год), що на 23,2% ($p=0,6$) перевищувало здатність референс-препарату силібору знижувати аналогічний показник у щурів з АІГ.

Оцінка значення коефіцієнта де Рітиса показала, що найвиразнішу тенденцію до зростання цього показника відзначено на тлі застосування КЕП та КС-МСК (рис. 1).

Оцінка рівня γ -ГТП та ЛФ показала, що на тлі застосування БКБЗ у щурів з АІГ найвиразніше статистично вірогідне зниження активності γ -ГТП відзначено на тлі введення КЕП та КС-МСК – активність γ -ГТП знизилась відповідно на 27,1% ($p=0,024$) та на 27,4% ($p=0,012$) стосовно показників щурів контрольної групи (рис. 3). Найвиразніше зниження активності ЛФ у щурів з АІГ відзначено на тлі введення КС-МСК – вказаний показник статистично вірогідно ($p=0,009$) знизився на 27,9% стосовно показників нелікованих щурів з АІГ та становив $2,7 \pm 0,20$ (95% ДІ: 2,3–3,1) мкмоль/л (рис. 3).

Висновки. На тлі розвитку АІГ у щурів відзначено формування цитолітичного синдрому, на що вказувало статистично вірогідне зростання рівня АлАт на 66,7% ($p=0,015$) та зростання рівня АсАт на 85,0% ($p<0,001$) стосовно аналогічних показників інтактних тварин, що супроводжувався статистично вірогідним ($p=0,002$) зростанням на 52,3% активності γ -ГТП та зростанням ($p=0,01$) на 36,5% активності ЛФ.

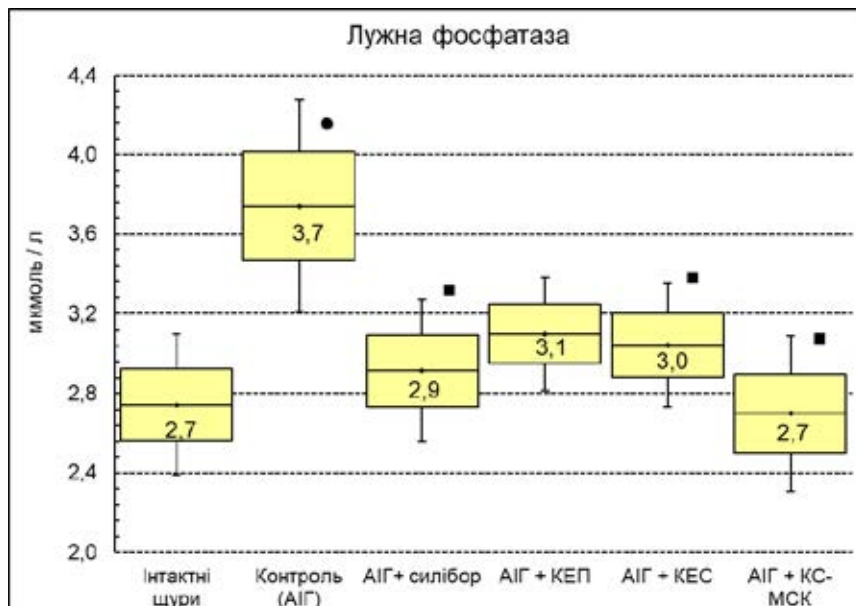


Рис. 3. Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та силібору на активність ЛФ у сироватці крові щурів з АІГ

Примітки.

1. Розподіл величин кожної групи вибіркової сукупності нормальний.
2. Бокси включають значення стандартної похибки середнього арифметичного, вертикальні лінії за межами боксів – 95% довірчий інтервал.
3. Горизонтальна лінія всередині боксу – середнє арифметичне значення.
4. ● – $p < 0,05$ стосовно показників інтактних щурів;
5. ■ – $p < 0,05$ стосовно показників щурів з АІГ (контрольна група).

Застосування досліджуваних БКБЗ призвело до виразного ослаблення ознак цитолітичного синдрому у щурів з АІГ. Найвиразніше рівень АЛат знизився на тлі застосування КЕП та КС-МСК – активність вказаного ензиму знизилась відповідно на 35,0% ($p<0,05$) в обох випадках, активність АсАт найвиразніше статистично вірогідно ($p<0,001$) знизилась на тлі застосування

КС-МСК. Найвиразніше зниження активності γ -ГТП відзначено на тлі введення КЕП та КС-МСК – активність знизилась відповідно на 27,1% ($p=0,024$) та на 27,4% ($p=0,012$) стосовно показників щурів контрольної групи. Найвиразніше зниження активності ЛФ у щурів з АІГ відзначено на тлі введення КС-МСК – на 27,9% ($p=0,009$) стосовно показників у нелікованих щурів з АІГ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Sakhuja P, Goyal S. Autoimmune Hepatitis: From Evolution to Current Status-A Pathologist's Perspective. *Diagnostics (Basel)*. 2024; 14 (2): 210. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14020210>.
2. Mercado LA, Gil-Lopez F, Chirila RM, Harnois DM. Autoimmune Hepatitis: A Diagnostic and Therapeutic Overview. *Diagnostics (Basel)*. 2024; 14 (4): 382. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14040382>.
3. Hladkykh FV. Immune disorders in autoimmune hepatitis: the role of autoantibodies, T-reg cells, and novel therapeutic approaches. *Bukovinian Medical Bulletin*. 2024; 28 (3): 76–82. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.24061/2413-0737.28.3.11.2024.13>.
4. Reau NS, Lammert CS, Weinberg EM. Autoimmune hepatitis: Current and future therapies. *Hepatol Commun*. 2024; 8 (6): e0458. <https://doi.org/10.1097/HC9.0000000000000458>.
5. Hladkykh FV, Chyzh MO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastroroenterocolonopathy. *Gastroenterology (Ukraine)*. 2020; 54 (4): 253–266. <https://doi.org/10.22141/2308-2097.54.4.2020.216714>.
6. Kohda H, Sekiya C, Kanai M, Yoshida Y, Uede T, Kikuchi K, Namiki M. Flow cytometric and functional analysis of mononuclear cells infiltrating the liver in experimental autoimmune hepatitis. *Clinical and Experimental Immunology*. 1990; 82 (3): 473–478. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2249.1990.tb05474.x>.
7. Hladkykh FV, Koshurba MO, Chyzh MO. Characteristics of the antiulcerogenic activity of cryopreserved placenta extract in acute and chronic lesions of the stomach. *Modern Medical Technology*. 2023; 56 (1): 62–68. [https://doi.org/10.34287/MMT.1\(56\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.1(56).2023.10).
8. Avelar CR, Pereira EM, Farias Costa PR, Jesus RP, Oliveira LPM. Effect of silymarin on biochemical indicators in patients with liver disease: systematic review with meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*. 2017; 23 (27): 5004–5017. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i27.5004>.
9. Shanayda MI, Oleshchuk OM, Lykhatskyi PG, Kernychna IZ. Study of the hepatoprotective activity of the liquid extract of garden thyme herb in carbon tetrachloride-induced hepatitis. *Pharmaceutical Journal*. 2017; 2: 91–97. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2017.2.7899>.
10. Hladkykh FV, Liadova TI. Analgesic potential of cryoextracts of biological tissues and conditioned medium from mesenchymal stem cells in the treatment of experimental autoimmune arthritis. *Odesa Medical Journal*. 2024; 186 (1): 35–41. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-6>.
11. Reitman S, Frankel S. A colorimetric method for the determination of serum glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases. *American Journal of Clinical Pathology*. 1957; 28 (1): 56–63.
12. Szasz G. New substrates for measuring gamma-glutamyl transpeptidase activity. *Zeitschrift für Klinische Chemie und Klinische Biochemie*. 1974; 12 (5): 228–33.
13. Bessey OA, Lowry OH, Brock MJ. A method for the rapid determination of alkaline phosphatase with five cubic millimeters of serum. *The Journal of Biological Chemistry*. 1946; 164: 321–329.
14. Zar JH. Biostatistical analysis. 5 ed. Prentice-Hall, Englewood. 2014. 960 p.
15. Zhang Y, Zhang Z, Wu M, Zhang R. Advances and Perspectives of Responsive Probes for Measuring γ -Glutamyl Transpeptidase. *ACS Meas Sci Au*. 2023; 4 (1): 54–75. <https://doi.org/10.1021/acsmeasuresciau.3c00045>.
16. Hladkykh FV, Chyzh MO, Manchenko AO, Belochkina IV, Mikhailova IP. Effect of cryopreserved placenta extract on some biochemical indices of therapeutic efficiency and toxicity of diclofenac sodium in adjuvant-induced experimental arthritis. *Pharmacy & Pharmacology*. 2021; 9 (4): 278–293. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-4-278-293>.
17. Sekaran S, Vimalraj S, Thangavelu L. The Physiological and Pathological Role of Tissue Nonspecific Alkaline Phosphatase beyond Mineralization. *Biomolecules*. 2021; 11 (11): 1564. <https://doi.org/10.1021/10.3390/biom11111564>.

Надійшла до редакції 01.12.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування fedir.hladkykh@gmail.com

UDC 616.71-007.234-055.2:618.173:616.379-008.64-08

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-9>O. O. Yakymenko <https://orcid.org/0000-0001-8141-077>O. P. Chorniy <https://orcid.org/0009-0003-4462-5483>

PECULIARITIES OF BONE REMODELLING AND BONE TISSUE STATUS IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.71-007.234-055.2:618.173:616.379-008.64-08

O. O. Yakymenko, O. P. Chorniy

FEATURES OF BONE REMODELLING AND BONE METABOLISM IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus (T2DM) have increased bone fragility and fracture risk, despite higher bone mineral density as measured by dual-energy X-ray densitometry (DEXA). Therefore, although DEXA is a standard method for detecting decreased bone mass and osteoporosis, and given that bone fracture may be the first symptom of osteoporosis, DEXA does not reflect changes in bone metabolism.

The aim of the article is to study the features of bone metabolism according to clinical and laboratory data in postmenopausal women with T2DM to identify additional markers of BMD and osteoporosis decline.

Materials and methods. The study included 160 postmenopausal patients divided into two groups, group 1 – 80 women diagnosed with T2DM, group 2 – 80 women without T2DM. All patients underwent a general clinical examination, densitometry, functional assessment, and biochemical markers: glycosylated blood hemoglobin, estradiol, ionised calcium (iCa²⁺), 25-hydroxyvitamin D (vitamin D), total alkaline phosphatase, osteocalcin (OC), Beta-CrossLaps (bCTX), parathyroid hormone (PTH), tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP5b) in the blood serum.

Results. Postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus have a higher risk of falls, decreased muscle strength while maintaining muscle mass, decreased bone metabolism, which is manifested by decreased bone formation parameters such as iCa²⁺, vitamin D and OC and decreased resorption parameters such as TRAP5b and bCTX. A negative correlation was found between glycemia levels and bone formation markers vitamin D and OC, and a negative correlation with bCTX.

Key words: diagnosis, type 2 diabetes mellitus, postmenopause, bone metabolism, vitamin D.

УДК 616.71-007.234-055.2:618.173:616.379-008.64-08

О. О. Якименко, О. П. Чорний

ОСОБЛИВОСТІ КІСТКОВОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ ТА СТАНУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗІ, ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Метою дослідження було вивчення особливостей кісткового метаболізму за клінічними та лабораторними даними у жінок у постменопаузі, хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД2), для визначення додаткових маркерів зниження кісткової маси та остеопору. В обстеження було включено 160 пацієнток у постменопаузі, котрі розділені на дві групи: групу 1–80 жінок зі встановленим діагнозом ЦД2, групу 2–80 жінок без ЦД2. Всім пацієнткам проводилось загальноклінічне дослідження, денситометрія, функціональна оцінка, визначення глікозильованого гемоглобіну крові, рівню естрадіолу, маркерів формування та резорбції кісток.

Жінки в постменопаузі з ЦД2 мають вищий ризик падіння, зниження сили м'язів за збереження м'язової маси, зниження активності кісткового метаболізму.

Ключові слова: діагностика, цукровий діабет 2 типу, постменопауза, кістковий метаболізм, вітамін D.

Introduction. Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a chronic disease that leads to a number of complications, including bone mass loss and increased risk of fracture [1]. Menopause is also a risk factor for osteoporosis and increased fracture risk [2].

A number of studies have shown that patients with T2DM may have normal or even higher bone density as measured by dual-energy X-ray densitometry (DEXA) [3; 4]. A higher body mass index (BMI) in diabetics may initially protect against bone loss, but this effect diminishes with longer duration of diabetes mellitus

[5]. Postmenopausal women with T2DM are known to have increased bone fragility and fracture risk, despite having higher bone mineral density (BMD) compared to postmenopausal women without T2DM [6]. This condition is partly related to poor bone quality and increased bone metabolism [7]. The risk of fractures in this population is also associated with an increased tendency to fall [8].

Changes in serum markers of bone metabolism differed from study to study, so it is currently unknown whether bone metabolism markers can be used as predictors of future fractures in patients with T2DM.

In our opinion, although DEXA is a standard method for detecting decreased bone mass and osteoporosis, and given that a bone fracture may be the first symptom of osteoporosis, DEXA does not reflect changes in bone metabolism and only states that osteoporosis has developed.

© O. O. Yakymenko, O. P. Chorniy, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



So, in patients with T2DM, DEXA does not always meet the clinical needs for the diagnosis of decreased body mass and osteoporosis, and it would be advisable to focus on other indicators (clinical, laboratory). Therefore, the study of the features of bone remodelling and bone tissue status in postmenopausal women with T2DM according to clinical and laboratory data is an urgent problem and requires research.

The aim of the article is to study the features of bone metabolism according to clinical and laboratory data in postmenopausal women with T2DM to determine additional markers of body mass and osteoporosis reduction. To determine the possibility of early clinical and laboratory diagnosis and possibilities of correction of bone metabolism disorders in postmenopausal women in order to prevent fractures and improve the quality of life.

Material and methods. The study was conducted at the Multidisciplinary Medical Centre of Odesa National Medical University (ONMedU) from June 2022 to September 2023 following the protocol approved by the ONMedU Bioethics Commission (Protocol No. 4 of 06.06.2022), after filling out the written consent of the participants in accordance with the principles of bioethics set out in the Helsinki Declaration of Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects and the Universal Declaration of Bioethics and Human Rights (UNESCO).

The study included 160 patients. The patients were divided into 2 groups. The observation group (group 1) included 80 patients diagnosed with T2DM according to the criteria of the American Diabetes Association (ADA), 2011 (80 women). The age of the examined patients in group 1 was from 50 to 65 years (60.4 ± 3.1) years, and patients with T2DM duration of more than 5 years and glycated hemoglobin level over 7.5% were included in the study. The duration of diabetes mellitus was (9.1 ± 1.2) years. The control group (group 2) consisted of 80 women aged 50 to 65 years, the mean age (58.43 ± 2.8) years without T2DM. All patients with T2DM took oral hypoglycaemic drugs according to ADA 2022 guidelines.

Exclusion criteria: Previously diagnosed osteoporosis/low body mass, ovariectomy, history of bone fractures in adulthood; documented oncological pathology, patients with acute conditions (infections, acute myocardial infarction, trauma, surgery) at the period less than 2 months before the start of the study, type 1 diabetes mellitus, family history of hip or spine fractures, rheumatoid arthritis, thyrotoxicosis, smoking, alcohol abuse, chronic use of glucocorticosteroids, estrogen replacement therapy, refusal to be monitored by a physician or to participate in the study program, 2–3 stage obesity.

All patients underwent a general clinical examination: personal and anamnestic data (age, date of birth, comorbidities), collection of complaints, anamnesis, physical examination of patients, as well as BMI, DEXA, and questionnaire assessment of quality of life using the SF-36 questionnaire.

Body weight, height, physical activity, grip strength, muscle performance, and osteosarcopenia were examined to determine the risk of falling. Body weight (kg) was measured using a mechanical scale (with a 0.1 kg

increment), while height (cm) was measured using a stadiometer, as we considered the average of the two subsequent measurements (with a 0.1 cm increment). BMI was calculated using the accepted formula ($BMI = \text{weight} / \text{height}^2$, kg/m^2), and overweight and obesity were assessed according to WHO guidelines. Physical activity was assessed using the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ).

Handgrip strength (HGS) was measured using digital dynamometry. We considered the best of three measurements (kg) on the dominant hand (approximately 0.1 kg).

A short set of general condition tests (SPPB) was also used to assess muscle performance. During the DEXA together with BMD determined body composition with an assessment of upper and lower limb muscle mass (ALM) and adipose tissue.

Osteosarcopenia was defined as low BMD (T-score < -1), low muscle mass ($ALM < 15$ kg) and muscle weakness ($HGS < 16$ kg) and/or low muscle performance ($SPPB < 8$).

Determination of biochemical markers: control of carbohydrate metabolism: glycosylated blood hemoglobin. Determination of female sex hormones: estradiol level. Markers of bone metabolism were determined. Markers of bone formation: ionised calcium (iCa^{2+}), 25-hydroxyvitamin D (25-(OH)D), total alkaline phosphatase (ALP), osteocalcin (OC); bone resorption: Beta-CrossLaps (bCTX), parathyroid hormone (PTH), tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP5b) in the blood serum.

The statistical analysis of the data was performed using the variational and mathematical methods of Statistica 12.6. The data are presented as the arithmetic mean (M) and 95% confidence interval for the mean (95% CI) and Student's t-test with a normal distribution of values. The values were considered statistically significant at $p < 0.05$. Spearman correlation analysis (r) was used to study the dependencies between the parameters.

Results and their discussion. We analyzed the subjective complaints of patients, among which we identified complaints that affect the risk of falling, such as periodic dizziness, unsteadiness of gait, muscle weakness, visual impairment, nocturia, and assessment of overall quality of life. The data obtained are presented in Table 1.

Table 1 shows that patients with T2DM have a higher risk of falls, as symptoms that directly affect this risk were more common in group 1. Thus, periodic dizziness is significantly ($p < 0.05$) more common in group 1 – 32.5% vs. 8.75% in group 2, unsteadiness of gait, respectively 15% and 3.75% ($p < 0.05$), muscle weakness 45% and 18.75% ($p < 0.05$), visual impairment 23.75% and 7.5%, nocturia 53.75% and 11.25% ($p < 0.05$). A subjective decrease in quality of life was noted in 36.25% of patients in group 1 and 12.5% in group 2 ($p < 0.05$).

According to the literature, when assessing quality of life using the SF-36 questionnaire, women with T2DM more often reported lower scores in the following domains: physical functioning, role functioning due to physical condition, body pain, and vital activity [9]. These domains are significantly influenced by factors such as age, obesity, duration of diabetes mellitus, and comorbidities [9; 10].

Table 1

Subjective symptoms in postmenopausal women associated with the risk of falling (n, %, p)

Subjective symptoms	Group 1 (observation) (n=80)	Group 2 (control) (n=80)	p
Periodic dizziness	26 (32.5%)	7 (8.75%)	<0.05
Unsteady gait	12 (15%)	3 (3.75%)	<0.05
Muscle weakness	36 (45%)	15 (18.75%)	<0.05
Impaired vision	19 (23.75%)	6 (7.5%)	<0.05
Nocturia	43 (53.75%)	9 (11.25%)	<0.05
Decreased quality of life	29 (36.25%)	10 (12.5%)	<0.05

Notes:

1. Quantitative data are presented in the form (M±m) – mean ± mathematical error of the mean.
2. Comparison of percentages between groups was performed by χ^2 criterion.
3. The difference was considered significant at $p<0.05$.

Table 2 shows the data on the overall assessment of quality of life and the factors that determine it according to the SF-36 questionnaire.

The data presented in Table 2 indicate that in general, the assessment of quality of life in group 1 is lower, with a significant decrease in physical functioning 50.19 ± 5.37 and 63.89 ± 5.74 ($p<0.05$), role functioning due to physical condition 30.64 ± 3.29 and 37.95 ± 4.62 ($p<0.05$), general health 31.63 ± 3.96 and 43.20 ± 3.29 ($p<0.05$), mental health 50.38 ± 5.98 and 59.04 ± 4.66 ($p<0.05$), which ultimately

leads to a significant decrease in the physical component of health 37.31 ± 3.35 and 53.34 ± 6.19 ($p<0.05$) and overall quality of life 50.74 ± 5.66 and 59.21 ± 5.30 ($p<0.05$). Although some indicators of mental health were reduced, the overall component of psychological health was not significantly reduced 62.01 ± 6.77 and 65.32 ± 7.60 ($p>0.05$).

We assessed BMD by DEXA (T-score of the lumbar spine (L1-L4) and femoral neck) and body composition. As well as BMI, physical activity, muscle mass and function. The data are presented in Table 3.

Table 2

Assessment of quality of life in postmenopausal women according to the SF-36 questionnaire

Total	Group 1 (observation) (n=80) M±S.D.	Group 2 (control) (n=80) M±S.D.	p
Physical functioning	50.19±5.37	63.89±5.74	<0.05
Role functioning due to physical condition	30.64±3.29	37.95±4.62	<0.05
Intensity of pain	72.76±10.23	75.17±5.90	0.28
General state of health	31.63±3.96	43.20±3.29	<0.05
Role functioning due to emotional state	54.20±5.55	58.22±6.56	<0.05
Life activity	65.95±6.88	65.61±5.09	0.691
Mental health	50.38±5.98	59.04±4.66	<0.05
Social functioning	64.32±5.46	69.29±6.91	0.24
Physical component of health	37.31±3.35	53.34±6.19	<0.05
Psychological component of health	62.01±6.77	65.32±7.60	0.13
Overall quality of life	50.74±5.66	59.21±5.30	<0.05

Notes:

1. Quantitative data are presented in the form (M±m) – mean ± mathematical error of the mean.
2. The difference was considered significant at $p<0.05$.

Table 3

DEXA, BMI, physical activity, muscle mass and function scores

Results	Group 1 (observation) (n=80)	Group 2 (control) (n=80)	p
T-index of the lumbar spine (L1-L4)	T=0.83±0.47	T=-0.43±0.10	<0.05
T-index of the femoral neck	T=0.53±0.37	T=-0.43±0.17	>0.05
BMI, kg/m ²	31.5±2.3	27.5±1.7	>0.05
ALM, kg	12.34±2.20	14.26±2.43	>0.05
Handgrip strength, kg	10.09±4.02	18.40±6.83	<0.05
SPPB<8	8(10%)	2(2.5%)	<0.05
Decline over the past year	0	0	–
Osteosarcopenia	0	0	–

Notes:

1. Quantitative data are presented in the form (M±m) – mean ± mathematical error of the mean.
2. The difference was considered significant at $p<0.05$.

The presented data indicate that BMI was higher in the control group than in the observation group, but not statistically significant ($p>0.05$) (31.5 ± 2.3 kg/m² and (27.3 ± 1.7) kg/m², respectively). Hip BMD in both groups was within normal limits, but there was a greater range of fluctuations in the values in group I. This may be explained by the higher weight of patients, which is a factor of higher BMD on the one hand, and the negative impact of diabetes mellitus on bone metabolism. Despite the absence of a difference in ALM ($p>0.05$), patients in group 1 showed lower handgrip strength by 58.34% ((10.09 ± 3.02) kg vs. (18.40 ± 6.83) kg, $p<0.05$) and lower SPPB <8 10% vs. 2.5%, ($p<0.05$), which demonstrates a decrease in physical strength, which is positively correlated with the physical component of health ($r=0.646$, $p<0.05$).

A study by Paul D. Loprinzi shows that handgrip strength was associated with HbA1c in women with type 2 diabetes mellitus [11].

We evaluated laboratory parameters of bone metabolism and their relationship.

Table 4 shows that all postmenopausal patients, with an average duration of (8.5 ± 0.7) years in group 1 and (6.8 ± 0.5) years in group 2, had their estradiol levels determined. The level of estradiol did not differ statistically in the groups ($p>0.05$), it was (9.2 ± 0.8) pg/ml in group 1 and (11.6 ± 0.7) pg/ml in group 2, the norm in postmenopausal women is 0-30 pg/ml.

The correlation between laboratory markers of diabetes mellitus and changes in bone metabolism was determined by correlation analysis. In group 1 and group 2, iCa²⁺ levels did not differ statistically ($p>0.05$). Group 1 – iCa²⁺ level was (1.15 ± 0.14) mmol/l, in group 2 – (1.23 ± 0.20) mmol/l.

In both groups, the level of 25-(OH) D (normal 25-(OH) D >30 ng/ml) is not statistically different ($p>0.05$), in group 1, 25-(OH) D insufficiency (25-(OH)D = 10-29 ng/ml) was found in 55%, deficiency (25-(OH)D <10 ng/ml – in 27.5%, the average level was (18.4 ± 1.4) ng/ml compared to the control group of 25-(OH)D (21.7 ± 1.5) ng/ml. A correlation

was found between iCa and 25-(OH)D levels in patients with T2DM ($r=0.246$, $p<0.05$), which in some studies is associated with insulin resistance [12]. This is also due to the fact that insulin secretion in response to elevated plasma glucose concentrations is a Ca²⁺-dependent process [13]. The level of 25-(OH)D and iCa²⁺ does not correlate with the duration of T2DM ($r=0.046$, $p>0.05$, $r=-0.016$, $p<0.05$) and the level of glycated hemoglobin ($r=0.078$, $p<0.05$).

There was no significant difference ($p=0.14$) in ALP levels between patients with T2DM (120.4 ± 2.7) U/L and control (114.0 ± 3.4) U/L, with a weak positive correlation between ALP levels and T2DM duration ($r=0.118$, $p<0.05$). The study indicates that the role of ALP in bone metabolism remains controversial, with no significant difference in BMI in T2DM [14].

The level of OC in group 1 (Fig. 1) was statistically significantly lower (2.5 ± 0.74) ng/ml compared to group 2 (5.4 ± 0.92) ng/ml ($p<0.05$). The level of OC in group 1 was negatively correlated with HbA1c ($r=-0.219$, $p<0.05$) and weakly negatively correlated with the duration of diabetes mellitus ($r=-0.143$, $p<0.05$), and weakly positively correlated with 25-(OH)D level ($r=0.178$, $p<0.05$).

According to clinical studies, lower levels of OC were associated with a higher risk of diabetes mellitus in a cohort of Japanese postmenopausal women [15]. And a decrease in OC levels in women with diabetes mellitus is associated with a decrease in BMD, indicating a dual role of OC in both bone and glucose metabolism [16].

In our study, the level of OC was within the normal range in both groups, but significantly lower in group 1. In group 1, compared to group 2, handgrip strength was positively correlated with OC ($r=0.251$, $p<0.05$) and negatively correlated with HbA1c ($r=-0.294$, $p<0.05$). A study by Pei-Yun Chen showed that in postmenopausal women with T2DM, higher OC levels (OC ≥ 11.4 ng/ml) were dose-dependently associated with an increased risk of deterioration in handgrip strength and physical performance [17]. Other studies have shown that the ratio of carboxylated OC (GluOC) to total OC (tOC) (GluOC/tOC)

Table 4

Clinical and laboratory indices of bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus and control group, M (95% CI)

Results.	Group 1 (observation) (n=80)	Group 2 (control) (n=80)	p
Age, years	60.4 $\pm$ 3.1	58.43 $\pm$ 0.8	>0.05
Duration of postmenopause, years	8.5 $\pm$ 0.7	6.8 $\pm$ 0.5	>0.05
Estradiol, pg/ml	9.2 $\pm$ 0.8	11.6 $\pm$ 0.7	>0.05
Duration of diabetes mellitus, years	9.1 $\pm$ 0.9	–	–
HbA1c, %.	8.9 $\pm$ 0.6	4.8 $\pm$ 0.3	<0.05
iCa ²⁺ , mmol/l	1.15 $\pm$ 0.14	1.23 $\pm$ 0.20	>0.05
25-(OH)D, ng/ml	18.4 $\pm$ 1.4	21.7 $\pm$ 1.5	>0.05
ALP, U/l	120.4 $\pm$ 2.7	114.0 $\pm$ 3.4	>0.05
OC, ng/ml	2.5 $\pm$ 0.54	5.4 $\pm$ 0.82	<0.05
PTH, pg/ml	55.22 $\pm$ 5.91	47.22 $\pm$ 5.17	>0.05
bCTx, ng/ml	0.291 $\pm$ 0.084	0.537 $\pm$ 0.09	<0.05
TRAP5b, ng/ml	1.4 $\pm$ 0.4	1.5 $\pm$ 0.4	>0.05

Notes.

1. Quantitative data are presented in the form (M $\pm$ m) – mean $\pm$ mathematical error of the mean.
2. The difference was considered significant at $p<0.05$.

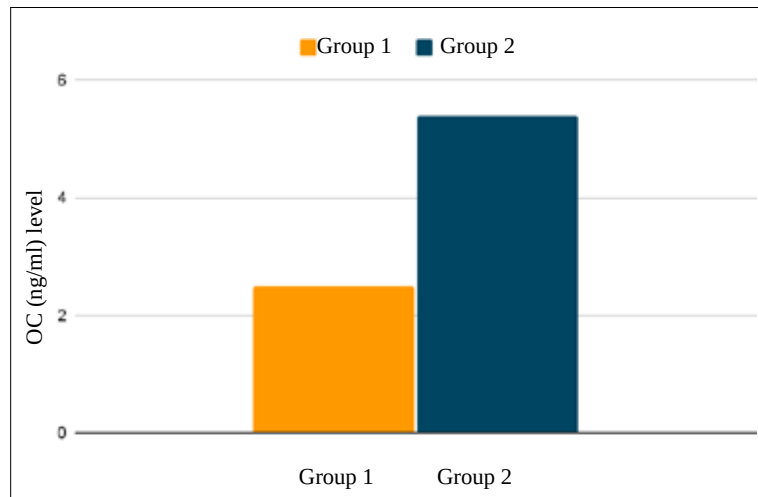


Fig. 1. OC levels (ng/ml) in groups 1 and 2

in women over 70 years of age is positively associated with hip flexor, hip extensor, and quadriceps muscle strength, as well as cognitive function [18; 19].

We analyzed markers of bone resorption. It is known that bCTX is a product of the breakdown of mature type I collagen by osteoclasts, making it a key marker of bone resorption.

The level of bCTX was significantly reduced ($p < 0.05$) in group 1 (0.291 ± 0.084) ng/ml vs (0.537 ± 0.09) ng/ml in group 2. There was a negative correlation between bCTX and HbA1c ($r = -0.257$, $p < 0.05$) and bCTX and duration of T2DM ($r = -0.213$, $p < 0.05$), a positive correlation between bCTX and 25-(OH)D ($r = 0.204$, $p < 0.05$). This indicates a decrease in bone metabolism. There are studies in which the duration of T2DM is associated with an increase in bone resorption, as evidenced by higher levels of bCTX and a corresponding decrease in BMD [3,15].

TRAP5b levels did not differ statistically between groups ($p > 0.05$). No significant correlations were found between TRAP5b, 25-(OH)D, HbA1c levels. J. Yang's meta-analysis showed that TRAP5b levels did not have a statistically significant difference in levels between the T2DM group and the control group [20].

Serum PTH levels were within the reference values, in group 1 they were higher than in group 2, but not statistically significant ($p = 0.20$) (55.22 ± 5.91) pg/ml vs (47.22 ± 5.17) pg/ml. PTH levels did not correlate with the duration of T2DM ($r = -0.043$, $p = 0.35$) and HbA1c ($r = -0.143$, $p = 0.12$). PTH levels showed a significant negative correlation with 25-(OH)D ($r = -0.391$, $p < 0.05$).

The literature on this issue is contradictory. There are studies that have shown that postmenopausal women with T2DM have lower PTH levels compared to nondiabetic controls [21], and some have shown significantly higher PTH levels compared to controls [22], especially in patients under 50 years of age [23]. It is believed that 25-(OH)D deficiency is common among postmenopausal women with T2DM and is associated with increased PTH levels as a compensatory response to maintain calcium homeostasis [21].

The mean HbA1c level was significantly higher ($p < 0.05$) in group 1 (8.2 ± 0.6)% than in group 2

(4.8 ± 0.3)%. The level of HbA1c in patients with T2DM was negatively related to the markers of bone formation 25-(OH)D ($r = -0.221$, $p < 0.05$) and OC ($r = -0.281$, $p < 0.05$), which indicates a violation of bone formation at high blood glucose levels.

HbA1c level has a negative correlation with bCTX ($r = -0.257$, $p < 0.05$), no correlation with TRAP5b ($r = 0.10$, $p < 0.05$) and PTH, which indicates a decrease in bone metabolism activity at high blood glucose levels.

The role of PTH in the assessment of bone metabolism in postmenopausal women with T2DM requires more research [24], and some studies have shown that elevated PTH levels are associated with a higher risk of developing T2DM.

Conclusions

1. Postmenopausal women with T2DM with hyperglycaemia and normal BMD, according to DEXA, have a higher risk of falling, a 58.34% decrease in handgrip strength, while maintaining muscle mass (ALM (12.34 ± 2.20) kg) and an increased body mass index (31.5 ± 2.3 kg/m²) compared to those without T2DM.

2. Postmenopausal women with T2DM with hyperglycemia and normal BMD, according to DEXA, compared to those without T2DM, have a decrease in bone metabolism, which is manifested by reduced bone formation, such as ionised calcium (1.15 ± 0.14) mmol/l, 25-hydroxyvitamin D (18.4 ± 1.4) ng/ml, osteocalcin (2.5 ± 0.54) ng/ml and reduced resorption indices such as beta-CrossLaps (0.291 ± 0.084) ng/ml and increased parathyroid hormone levels (55.22 ± 5.91) pg/ml.

3. For early diagnosis of bone metabolism disorders in postmenopausal women with T2DM with hyperglycaemia and normal BMD, DEXA data should be used to determine the level of 25-hydroxyvitamin D, ionised calcium, osteocalcin and parathyroid hormone, especially in patients with insufficient glycaemic control.

4. Normalisation of ionised calcium, 25-hydroxyvitamin D and glycaemic levels may improve bone metabolism in postmenopausal women with T2DM with hyperglycaemia and normal BMD, according to DEXA.

BIBLIOGRAPHY

1. Ritika D, Sadakat B. Exploring the complications of type 2 diabetes mellitus: pathophysiology and management strategies. *EPRA International Journal of Research & Development (IJRD)*. 2024; 9(7): 173–182. doi: 10.36713/epra17838.
2. Apoorva M, Soni K, Saumya D, Manas KD, Smriti O, Rohit KV. Bone Health and Menopause: Understanding and Remodeling. *Women's Health: A Comprehensive Guide to Common Health Issues in Women*. 2024; 1: 267–297. <https://doi.org/10.2174/9789815256291124010015>.
3. Luo W, Li X, Zhou Y, Xu D, Qiao Y. Correlation between bone mineral density and type 2 diabetes mellitus in elderly men and postmenopausal women. *Sci Rep*. 2024; 14(1): 15078. doi: 10.1038/s41598-024-65571-7.
4. Zhao P, Sheng Z, Xu L, et al. Deciphering the complex relationship between type 2 diabetes mellitus and fracture risk with both genetic and observational evidence. *Elife*. 2024; 12: RP89281. doi: 10.7554/eLife.89281.
5. Dumitru N, Carsote M, Cocolos A, et al. Metabolic and bone profile in postmenopausal women with and without type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2019. 57(1): 61–67. doi: 10.2478/RJIM-2018-0036.
6. Agarwal S, Germosen C, Rosillo I, et al. Fractures in women with type 2 diabetes mellitus are associated with marked deficits in cortical parameters and trabecular plates. *J Bone Miner Res*. 2024; 39(8): 1083–1093. doi: 10.1093/jbmr/zjae091.
7. Moreira CA, Dempster DW. Bone histomorphometry in diabetes mellitus. *Osteoporos Int*. 2015; 26(11): 2559–2560. doi: 10.1007/s00198-015-3258-z.
8. Kirkizlar TA, Aktuglu MB. The incidence of osteoporosis and vertebral fracture in women with postmenopausal type 2 diabetes mellitus and predisposing factors of vertebral fractures. *Int J Adv Med*. 2021; 8: 1478–82. doi: 10.18203/2349-3933
9. Sanatkumar B, Nyamagoud A, Hiremath Viswanatha SA, Kangrali B. Assessment of Health-Related Quality of Life and Associated Factors among Type 2 Diabetes Patients Attending a Tertiary Care Hospital. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2024; 58(1): 326–332. doi: 10.5530/ijper.58.1.35.
10. Esubalew H, Belachew A, Seid Y, Wondmagegn H, Temesgen K, Ayele T. Health-Related Quality of Life Among Type 2 Diabetes Patients Using the 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) in Central Ethiopia: A Multicenter Study. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2024; 17: 1039–1049. doi: 10.2147/DMSO.S448950.
11. Loprinzi PD, Loenneke JP. Evidence of a Link Between Grip Strength and Type 2 Diabetes Prevalence and Severity Among a National Sample of U.S. Adults. *J Phys Act Health*. 2016; 13(5): 558–61. doi: 10.1123/jpah.2015-0241.
12. Rafiq S, Jeppesen PB. Insulin Resistance Is Inversely Associated with the Status of Vitamin D in Both Diabetic and Non-Diabetic Populations. *Nutrients*. 2021; 13(6): 1742. doi: 10.3390/nu13061742.
13. Trexler AJ, Taraska JW. Regulation of insulin exocytosis by calcium-dependent protein kinase C in beta cells. *Cell Calcium*. 2017; 67: 1–10. doi: 10.1016/j.ceca.2017.07.008.
14. Safarova S. Risk factors for the development of osteoporosis in type 2 diabetes mellitus in post-menopausal period. *INTERNATIONAL JOURNAL OF INNOVATIVE MEDICINE & HEALTHCARE*. 2022; 1: 34–38. doi: 10.55858/ijimh01012022-34. Available from: <https://zenodo.org/records/6426018#.YID6oshBzDc>.
15. Urano T, Shiraki M, Kuroda T, et al. Low serum osteocalcin concentration is associated with incident type 2 diabetes mellitus in Japanese women. *J Bone Miner Metab*. 2018; 36(4): 470–477. doi: 10.1007/s00774-017-0857-0.
16. Roomi AB, Mahdi Salih AH, Noori SD, Nori W, Tariq S. Evaluation of Bone Mineral Density, Serum Osteocalcin, and Osteopontin Levels in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes, with/without Osteoporosis. *J Osteoporos*. 2022; 2022: 1437061. doi: 10.1155/2022/1437061.
17. Chen PY, Lee YH, Chiang CH, Chang HH, Lu CW, Huang KC. Sex Differences and Positive Dose-Response Relationships between Serum Osteocalcin Levels and Low Muscle Strength. *Gerontology*. 2023; 69(9): 1056–1064. doi: 10.1159/000531371.
18. Levinger I, Scott D, Nicholson GC, et al. Undercarboxylated osteocalcin, muscle strength and indices of bone health in older women. *Bone*. 2014; 64: 8–12. doi: 10.1016/j.bone.2014.03.008.
19. Bradburn S, McPhee JS, Bagley L, et al. Association between osteocalcin and cognitive performance in healthy older adults. *Age Ageing*. 2016; 45: 844–9. doi: 10.1093/ageing/afw137.
20. Yang J, Zhang Y, Liu X, Chen B, Lei L. Effect of type 2 diabetes mellitus on biochemical markers of bone metabolism: a meta-analysis. *Front Physiol*. 2024; 15: 1330171. doi: 10.3389/fphys.2024.1330171.
21. Yamamoto M, Yamaguchi T, Nawata K, Yamauchi M, Sugimoto T. Decreased PTH levels accompanied by low bone formation are associated with vertebral fractures in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(4): 1277–84. doi: 10.1210/jc.2011-2537.
22. Raška I Jr, Rašková M, Zikán V, Škrha J. High Prevalence of Hypovitaminosis D in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes. *Prague Med Rep*. 2016; 117(1): 5–17. doi: 10.14712/23362936.2016.1.
23. Enas E, Neven FA, Rasha E. Assessment of Vitamin D and Parathyroid Hormone in Type 2 Diabetes. *Suez Canal University Medical Journal* 2016; 19(1): 76–86. doi: 10.21608/SCUMJ.2016.43969.
24. Reis JP, Selvin E, Pankow JS, Michos ED, Rebholz CM, Lutsey PL. Parathyroid hormone is associated with incident diabetes mellitus in white, but not black adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Metab*. 2016; 42(3): 162–9. doi: 10.1016/j.diabet.2015.12.004.

Надійшла до редакції 15.11.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування alexonblackon@gmail.com

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

UDC 616-056.52-053.2:616.71-007.234

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-10>N. I. Hnida <https://orcid.org/0000-0001-6055-1611>

CHILDHOOD OBESITY AND OSTEOPOROSIS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616-056.52-053.2:616.71-007.234

N. I. Hnida

CHILDHOOD OBESITY AND OSTEOPOROSIS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. Sufficient accumulation of bone tissue is extremely important for the growth and development of the child's body. Among the factors that can adversely affect this process, deviations from normal body weight cause the greatest concern today due to the significant increase around the globe.

The purpose of the present review article is to analyze current research on the relationship between obesity in children and the development of osteoporosis.

Material and methods. The narrative literature review was conducted using data published in the PubMed database in 2022–2024, as well as by manually searching the reference lists for relevant studies. The search query included a combination of words such as child, obesity, osteoporosis. In total, 58 studies were identified following the results of the literature search. The final number from 30 sources was included in this review.

Results and discussion. Studies conducted on sufficiently large samples indicate that the real impact of obesity on bone mass in children can be determined primarily by its degree. An increase in body mass index (BMI) can indeed be directly related to an increase in bone mineral density (BMD), but up to a certain BMI value. Further, the dependence of BMD on BMI can become either zero, or the reverse.

In addition, the real impact of obesity on bone mass in children is also determined by the presence or absence of a concomitant metabolic syndrome. Many modern studies indicate that it is the presence of metabolic syndrome in overweight and obese children that adversely affects BMD.

The negative impact of metabolically unhealthy obesity on BMD may be mediated by a deficiency of important micronutrients in the child's body, primarily vitamin D, the metabolism of which in obesity can be significantly impaired.

Conclusion. Measures to normalize body weight are necessary already in childhood. Among other things, they will prevent osteoporosis in the future. It is necessary not only to correct the nutritional status but also to use special sets of exercises for overweight and obese children and adolescents.

Key words: child, obesity, osteoporosis, metabolic syndrome.

УДК 616-056.52-053.2:616.71-007.234

Н. І. Гніда

ОЖИРІННЯ В ДИТИНСТВІ Й ОСТЕОПОРОЗ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Наративний огляд літератури проводився з використанням даних, опублікованих у наукометричній базі PubMed у 2022–2024 роках, а також шляхом ручного пошуку за списками літератури відповідних досліджень. Аналіз показав, що ожиріння у дітей і підлітків частіше сприяє збільшенню, ніж зниженню мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ). Але існує певний рівень насиченості індексу маси тіла (ІМТ), після якого пряма залежність МЩКТ від ІМТ може стати зворотною. Крім того, у разі метаболічно нездорового типу ожиріння ця залежність також частіше зворотна. Це призводить до підвищеного ризику остеопенії та остеопорозу, як у дитинстві, так і пізніше в дорослому віці. Тому заходи щодо нормалізації маси тіла необхідні вже в дитячому віці і служать у тому числі профілактикою остеопорозу в майбутньому.

Ключові слова: дитина, ожиріння, остеопороз, метаболічний синдром.

Introduction. Bone growth is not only a critical process for body development and growth [1]. Childhood is a unique time during which individuals accrue bone rapidly, and peak bone mass is achieved early in the third decade of life [2]. Hardness and rigidity are key bone structural attributes that determine specific properties of

this organ [1]. Therefore, when these attributes change, especially in childhood, it leads to impaired physical development of the child. These attributes are evaluated on an indicator such as bone mineral density (BMD) [2].

Several factors may adversely influence bone accrual, including primary skeletal disorders as well as secondary causes of low bone density such as specific endocrinopathies, altered weight-bearing, and certain medications [2]. Among these factors, the greatest concern, due to its high prevalence in the world, is caused today by deviations from normal body weight [3]. Children with low

© N. I. Hnida, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



weight-for-age are known as underweight. A child who is underweight may be stunted. Stunting holds children back from reaching their physical and cognitive potential [4]. A low body weight is also a well-known risk factor for fragility fracture [5].

But even excess body weight, according to the latest data, can adversely affect bone health and fragility [6]. As well as affecting a child's immediate physical and mental health, educational attainment and quality of life, unhealthy body weight in early life can increase the risk of obesity and noncommunicable diseases, such as cardiovascular disease, cancer, and diabetes, later in life [7]. The World Obesity Atlas 2024 establishes that obesity rates are rising – at a very concerning rate – among children and adolescents [8]. Overweight and obesity among children remain one of the major public health challenges facing the WHO European Region [7]. It is projected that 88% of children with overweight and obesity will be living in low- and middle-income countries by 2035 [8]. Ukraine is one of them.

Thus, obesity has become an alarming disease with growing prevalence and multiple metabolic comorbidities, resulting in a significant burden on healthcare and increased mortality [6]. The imbalance between increased food ingestion and decreased energy expenditure leads to pathological adipose tissue distribution and function, with increased secretion of proinflammatory markers and harmful consequences for body tissues, including bone tissue [6]. However, previous studies on the effects of obesity on bone health have been insufficient and often contradictory, especially studies involving children.

The aim of the present article is to analyze current research on the relationship between childhood obesity and the development of osteoporosis.

Research materials and methods. The narrative literature review was performed using data published in the PubMed database between 2022 and 2024, and through a manual search of the reference lists of relevant studies. The search query included a combination of words, such as child, obesity, and osteoporosis. A total of 58 studies were identified following the literature search. A final number of 30 references were included in this review.

Research results and discussion

The Impact of Obesity in Childhood and Adolescence on the Development of Osteoporosis

Historically, the common belief was that obesity has a protective effect against osteoporosis [6]. But the results of newer studies have sometimes begun to show the opposite effect. This is evidenced by a large review by K.G. Lopes et al. conducted in 2022. The authors examined 167 studies on the relevant topic available at that time. The scientists concluded that in the specific literature, there are still disagreements about the real consequences of adiposity on bone mass in children. Some pointed to a negative impact, while others indicated positive or neutral effects [9]. Since then, several more original studies have been published on the subject. The authors have tried to explain those discrepancies.

Thus, Y. Ouyang et al. used multiple linear regression models, smoothed curve fitting, and saturation effect analysis models to examine the relationship between body mass index (BMI) and BMD in 6143 US adolescents

aged 8–19 years [10]. An individual's BMI is known to be important in the determination of potential future health issues and has been widely used as a factor in the determination of various public health policies [11]. The scientists found not only a simple linear positive correlation between BMI and BMD but also a saturation value that persisted across gender and age subgroups in the analysis [10]. This work suggests that keeping BMI at saturation values may provide benefits for adolescents to maintain optimal BMD and reduce other obesity-related diseases [10]. Accordingly, an increase in BMI above the saturation value, i.e. excessive obesity, is harmful to health.

This opinion is also shared by G.X. Wang et al., who included 4056 adolescents aged 12–19 years in a cross-sectional study of the saturation effect between BMI and BMD. The authors found that appropriate obesity status allows adolescents to have better bone mass development but not excessive obesity [12].

Therefore, studies conducted on sufficiently large samples indicate that the real impact of obesity on bone mass in children can be determined primarily by its degree. An increase in BMI can indeed have a direct relationship with an increase in BMD, but up to a certain BMI value. Further, the dependence of BMD on BMI can become either zero or reversed.

Mechanisms of Interaction between Bone and Adipose Tissues

Several mechanical and biochemical mechanisms have been suggested to understand the complex communication between the adipose tissue and bone tissue [6]. The positive effects can be explained by the following mechanisms. Higher body mass results in increased mechanical load on bone, leading to an increase in BMD to adapt to mechanical stress [6]. Adipose tissue also plays a vital biochemical role in bone metabolism, mainly due to the production of adipokines, some of which act positively in bone formation [9].

However, despite a higher BMD, accumulating data demonstrate a negative effect of obesity on bone tissue with a site-dependent fracture risk, secondary to increased mechanical loads on some bones, excess of visceral, ectopic (including hepatic adipose tissue) and bone marrow adipose tissue, with a metabolic profile specific to each tissue, and secretion of inflammatory cytokines, adipokines, hormones and bone remodeling factors [6]. Thus, obesity can increase bone reabsorption through the increased release of pro-inflammatory cytokines, such as tumor necrosis factor- α (TNF- α) and interleukin 6 (IL-6), which stimulate the formation and activity of osteoclasts through the receptor activator of the nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)/(RANK)/Osteoprotegerin (OPG) pathway [9].

Such differences may be related to the fact that there are heterogeneous obesity phenotypes among populations, depending on body fat distribution, each one with a different metabolic risk profile, leading to the concept of metabolically healthy obese (MHO) and metabolically unhealthy obese (MUHO) phenotypes [6]. The main hypothesis is that MHO, with less visceral and ectopic fat than MUHO and no evidence of metabolic syndrome, is defined by better bone structure and mass, as well as a potentially lower risk of fractures and osteoporosis [6].

Therefore, the real impact of obesity on bone mass in children may depend not only on its degree, as mentioned above, but also on the presence or absence of concomitant metabolic syndrome.

Impact of Obesity with Metabolic Syndrome on Bone Health in Children

The definition and criteria for metabolic syndrome in children and adolescents are currently unclear. But there is a strong association between obesity and the prevalence of metabolic syndrome [13]. The integration of waist measurements is believed to improve metabolic risk stratification among children, suggesting that waist measurements should be considered in routine pediatric screening [13]. Waist circumference, as an indicator for assessing visceral fat accumulation, has also been included in studies of the effect of MUHO on bone structure and mass. Just like those indicators that reflect the accumulation of ectopic fat. Muscle mass, fat mass, lean body mass, and water content were also often assessed to analyze body mass composition as a predictor of overweight and obesity in children and adolescents [14].

Thus, in a study by C. Cristi-Montero et al., a principal component analysis was performed to obtain a factor made up of four fatness indicators (a) neck circumference, (b) kilograms of fat, (c) visceral fat area, and (d) waist-to-height ratio. The skeletal muscle mass index (SMMI) was also calculated. The sample comprised 1,296 adolescents (50% girls) aged 10–14. It has been found that the inverse relationship between fatness and bone mineral content is mediated by the SMMI of adolescents [15]. This, in turn, provides opportunities for correcting impaired indicators. A 20-week exercise program that didn't target specific bones has already been shown to cause a small but significant improvement in overall body and leg weight, as well as BMD, in overweight or obese children [16].

Data from a review by R. Franceschi et al. suggest that overweight or obese children-adolescents have at the forearm increased volumetric BMD, normal/increased bone size, but altered bone geometry with a high proportion of fat relative to muscle in the forearm, negatively associated with bone strength [17]. The local fat mass/lean mass ratio may give a mismatch between bone strength and the load experienced by the distal forearm during a fall, resulting in increased risk of forearm fractures [17].

K.G. Lopes et al. also reviewed the factors related to bone health and their association with obesity and metabolic syndrome in adolescents. They concluded that obesity (specifically, accumulated visceral fat) harms bones in the infant–juvenile phase, thereby increasing osteopenia/osteoporosis in adults and the elderly [9].

A study by R. Khwanchuea examined correlations among anthropometric parameters, body composition, bone parameters and predictive factors of bone mass in adolescent girls with different body fat percentages. Body fat and waist circumference were found to be negative predictors of bone mass [18].

R. Lin et al. also analyzed the relationship between abdominal obesity and bone metabolism. A total of 1557 adolescent participants were included in the study. Research has shown a significant negative correlation between abdominal obesity index A Body Shape Index (ABSI)

and BMD at the four detection sites of the femur, and this correlation may vary slightly due to age, race, family income, and different detection sites [19]. The research results indicate that compared to overall body weight, fat distribution and content may be more closely related to bone metabolism [19].

Some researchers believe that as opposed to waist circumference or body mass index, weight-adjusted waist index (WWI) is a superior method for assessing obesity. WWI also indicates centripetal obesity independently of the weight of the individual [20]. Through multivariate linear regression, G. Ma et al. discovered that WWI was negatively linked with lumbar, trunk, and total BMD but not pelvis BMD in this study, which included 6828 adolescents [20]. In passing, it can be noted here that the place on the skeleton where BMD is measured is also important.

I. Labayen et al. examined 106 children (aged 10.6 ± 1.1 years, 53.8% girls) with overweight/obesity. Their findings suggested that hepatic steatosis, rather than overall excess adiposity, was associated with greater bone marrow adipose tissue in preadolescent children with overweight/obesity, which in turn, was related to lower BMD [21].

The relationship between adipose tissue and bone can be explained by the fact that both bone marrow adipocytes and osteoblasts originate from the same cells, the mesenchymal multipotent stem cells [9]. Depending on a balance through the regulating key transcription factors to which these cells are subjected, they will follow one or another path of differentiation [9]. Modified selection from the mesenchymal lineage to the adipogenic lineage rather than the osteogenic lineage might involve several mechanisms, such as oxidative stress, proinflammatory factors (TNF- α and IL-6) and adipokines [6]. These mechanisms are triggered more often in obese people with metabolic syndrome, which, in fact, triggers them [9].

Therefore, it is the presence of metabolic syndrome in overweight and obese children that adversely affects bone mineral density, which can further lead to the development of osteopenia and osteoporosis, to an increase in the risk of osteoporotic fractures and disability, which is a heavy burden on the public health system.

Relationship of Obesity with Other Factors that also Affect Bones

It is known that nutrient deficiencies, especially calcium and vitamin D, associated with a sedentary lifestyle, lack of sun exposure, and epigenetic aspects represent some of the main risk factors for poor bone quality [9]. Vitamin D is a mediator in the regulation of skeletal, calcium and phosphate metabolism and has already been shown to play an important role in musculoskeletal health as well as in the prevention of nutritional rickets, osteomalacia and osteoporosis [22]. One of the causes of vitamin D deficiency is obesity [23]. It has been proven that the combination of chronic vitamin D, calcium, and phosphorus deficiencies, particularly in obese people, enhances the risk of osteoporosis and fractures [6].

The potential causes of the increased risk of vitamin D deficiency among patients with overweight or obesity include (a) limited cutaneous cholecalciferol synthesis associated with lower exposure to sunlight (lower physical activity and social exclusion), (b) abnormal eating habits, (c) accumulation/sequestration in adipose tissue ("fat

trap”) and (d) disruption of hepatic hydroxylation of cholecalciferol at position 25 [22].

A multidisciplinary panel of clinical experts suggests empiric vitamin D supplementation for all children and adolescents aged 1 to 18 years to prevent nutritional deficiency. At the same time the panel suggests against routine 25(OH)D testing in the absence of established indications in the general population, nor in those with obesity [24]. Indeed, a trial by B. O’Sullivan et al. confirmed that even a 50.000 IU loading dose plus 8.000 IU daily oral vitamin D as safe and effective in increasing serum 25(OH) D levels in children/adolescents with overweight/obesity to levels ≥ 40 ng/mL. Given the critical role of vitamin D in many conditions complicating childhood obesity, these data close a critical gap in our understanding of vitamin D dosing in children [25].

A deficit of Mg, Zn or vitamin K is associated with, and can even contribute to, the occurrence or progression of the same illnesses as in the case of vitamin D deficiency, e.g., musculoskeletal diseases, obesity, etc. [26; 27]. The results of H. Qi et al. indicate that inadequate micro- and macronutrient intake at an early age interacts with adulthood general obesity and significantly increases the risk of low-energy fracture later in life in women [28]. Thus, it becomes evident that forming and maintaining healthy eating habits is necessary during infancy and adolescence to reduce the risk of fractures caused by bone-metabolic diseases in adulthood and to promote healthy ageing [4].

A review by S. Hasan et al. indicates that bone growth is mediated through several mechanisms including macro-

and micronutrients, and endocrine and paracrine hormones. These mechanisms can be affected by childhood obesity as excess adiposity may affect signaling pathways, place undue stress on the body, and affect normal physiology [29]. Thus, pediatric bones require adequate levels of minerals, vitamins, amino acids, and a base caloric supply for energy. Therefore, recommendations should focus on a nutrient-dense dietary approach rather than restrictive caloric diets to maintain optimal health [29].

Correction of nutritional status in obese children should also be accompanied using special sets of exercises [16]. A randomized clinical trial has proven the positive effect of changes in diet and physical activity on changes in mineral content and bone density in obese adolescents undergoing a weight loss program [30].

Conclusions. A narrative review of publications over the past three years suggests that obesity in children and adolescents contributes more often to an increase than to a decrease in bone mineral density. But there is a certain level of BMI saturation, after which its direct dependence with BMD can become inverse. In addition, in the case of the metabolically unhealthy type of obesity, this dependence is also more often inverse. This then leads to an increased risk of osteopenia and osteoporosis, whether in childhood or later in adulthood. Therefore, measures to normalize body weight are necessary already in childhood and serve, among other things, to prevent osteoporosis in the future. It is necessary not only to correct the nutritional status, but also to use special sets of exercises for overweight and obese children and adolescents.

BIBLIOGRAPHY

1. López JM. Bone Development and Growth. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(12): 6767. doi: 10.3390/ijms25126767.
2. Gordon RJ, Misra M, Mitchell DM. Osteoporosis and Bone Fragility in Children. 2023. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. PMID: 37490575. NBK593436.
3. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2024; 403(10431): 1027–1050. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
4. WHO. Malnutrition. 2024. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/malnutrition/>.
5. Formosa MM, Christou MA, Mäkitie O. Bone fragility and osteoporosis in children and young adults. *J Endocrinol Invest.* 2024; 47(2): 285–298. doi: 10.1007/s40618-023-02179-0.
6. Gruneisen E, Kremer R, Duque G. Fat as a Friend or Foe of the Bone. *Curr Osteoporos Rep.* 2024; 22(2): 245–256. doi: 10.1007/s11914-024-00864-4.
7. Report on the fifth round of data collection, 2018–2020: WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/WHO-EURO-2022-6594-46360-67071>.
8. World Obesity Atlas 2024. London: World Obesity Federation, 2024. <https://data.worldobesity.org/publications/?cat=22>.
9. Lopes KG, Rodrigues EL, da Silva Lopes MR et al. Adiposity Metabolic Consequences for Adolescent Bone Health. *Nutrients.* 2022; 14(16): 3260. doi: 10.3390/nu14163260.
10. Ouyang Y, Quan Y, Guo C et al. Saturation Effect of Body Mass Index on Bone Mineral Density in Adolescents of Different Ages: A Population-Based Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 922903. doi: 10.3389/fendo.2022.922903.
11. Zierle-Ghosh A, Jan A. Physiology, Body Mass Index. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30571077/>.
12. Wang GX, Fang ZB, Li HL, Liu DL, Chu SF, Zhao HX. Effect of obesity status on adolescent bone mineral density and saturation effect: A cross-sectional study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022; 13: 994406. doi: 10.3389/fendo.2022.994406.
13. Velychko VI, Khatsko VE, Lahoda DO, Bazhora YaI, Pencho GO. Modern views on metabolic syndrome in children and adolescents. *The Odesa Medical Journal.* 2024; 2(187); 57–64. (In Ukrainian). Available from: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-10>.
14. Aniśko B, Siatkowski I, Wójcik M. Body mass composition analysis as a predictor of overweight and obesity in children and adolescents. *Front Public Health.* 2024; 12: 1371420. doi: 10.3389/fpubh.2024.1371420.

15. Cristi-Montero C, Peña-Jorquera H, Landaeta-Díaz L et al. The inverse relationship between fatness and bone mineral content is mediated by the adolescent appendicular skeletal muscle mass index: The Cogni-Action Project. *Front Nutr.* 2022; 9: 1040116. doi: 10.3389/fnut.2022.1040116.
16. Gil-Cosano JJ, Ubago-Guisado E, Migueles JH et al. A 20-week exercise program improved total body and legs bone mineral density in children with overweight or obesity: The ActiveBrains randomized controlled trial. *J Sci Med Sport.* 2024; 27(1): 3–9. doi: 10.1016/j.jsams.2023.10.005.
17. Franceschi R, Radetti G, Soffiati M, Maines E. Forearm Fractures in Overweight-Obese Children and Adolescents: A Matter of Bone Density, Bone Geometry or Body Composition? *Calcif Tissue Int.* 2022; 111(2): 107–115. doi: 10.1007/s00223-022-00971-3.
18. Khwanchuea R. Predictive factors of bone strength variation in adolescent girls according to body composition. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2024; 29(2): 119–129. doi: 10.6065/apem.2346122.061.
19. Lin R, Tao Y, Li C et al. Central obesity may affect bone development in adolescents: association between abdominal obesity index ABSI and adolescent bone mineral density. *BMC Endocr Disord.* 2024; 24(1): 81. doi: 10.1186/s12902-024-01600-w.
20. Ma G, Xu B, Zhang D et al. Association between weight-adjusted waist index and bone mineral density in adolescents. *Sci Rep.* 2024; 14(1): 16509. doi: 10.1038/s41598-024-66565-1.
21. Labayen I, Cadenas-Sánchez C, Idoate F et al. Liver Fat, Bone Marrow Adipose Tissue, and Bone Mineral Density in Children With Overweight. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023; 109(1): e253–e258. doi: 10.1210/clinem/dgad429.
22. Pludowski P, Marciniowska-Suchowierska E, Togizbayev G et al. Daily and Weekly “High Doses” of Cholecalciferol for the Prevention and Treatment of Vitamin D Deficiency for Obese or Multi-Morbidity and Multi-Treatment Patients Requiring Multi-Drugs – A Narrative Review. *Nutrients.* 2024; 16(15): 2541. doi: 10.3390/nu16152541.
23. Boucher BJ. Comment on Lopes et al. Adiposity Metabolic Consequences for Adolescent Bone Health. *Nutrients* 2022, 14, 3260. *Nutrients.* 2023; 15(23): 4952. doi: 10.3390/nu15234952.
24. Demay MB, Pittas AG, Bikle DD et al. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024; 109(8): 1907–1947. doi: 10.1210/clinem/dgae290.
25. O’Sullivan B, Ounpraseuth S, James L et al. Vitamin D Oral Replacement in Children With Obesity Related Asthma: VDORA1 Randomized Clinical Trial. *Clin Pharmacol Ther.* 2024; 115(2): 231–238. doi: 10.1002/cpt.3086.
26. Bleizgys A. Zinc, Magnesium and Vitamin K Supplementation in Vitamin D Deficiency: Pathophysiological Background and Implications for Clinical Practice. *Nutrients.* 2024; 16(6): 834. doi: 10.3390/nu16060834.
27. Alzahrani BA, Badri ZA, Aljuhani JA, Alshamrani RM, Ahmed ME, Jari Alshumrani M. A Comparison of Magnesium Levels in Obese Versus Normal-Weight Children. *Cureus.* 2023; 15(8): e44053. doi: 10.7759/cureus.44053.
28. Qi H, Hu C, Zhang J et al. Early-life famine exposure, adulthood obesity patterns, and risk of low-energy fracture. *Front Med.* 2024; 18(1): 192–203. doi: 10.1007/s11684-023-1023-9.
29. Hasan S, Naseer S, Zamzam M et al. Nutrient and Hormonal Effects on Long Bone Growth in Healthy and Obese Children: A Literature Review. *Children (Basel).* 2024; 11(7): 817. doi: 10.3390/children11070817.
30. Videira-Silva A, Santos I, Freaza D, Gameiro M, Sardinha LB, Fonseca H. Dietary content and combined training, but not daily physical activity, are associated with 6-month bone mineral changes in adolescents with obesity: A Secondary analysis of the PAC-MAnO trial. *Eur J Pediatr.* 2024; 183(9): 3969–3978. doi: 10.1007/s00431-024-05659-4.

Надійшла до редакції 10.07.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування pata3567501@gmail.com

Z. D. Bugrydze <https://orcid.org/0000-0003-0899-6140>
R. S. Parfentiev <https://orcid.org/0000-0002-4058-7534>
V. V. Grubnik <https://orcid.org/0000-0003-4389-908X>
I. S. Grichushenko <https://orcid.org/0009-0004-9526-4101>

APPLICATION OF NEUROMONITORING IN THE PRACTICE OF THYROID SURGERY

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.441-006.5-089

Z. D. Bugrydze, R. S. Parfentiev., V. V. Grubnik, I. S. Grichushenko
APPLICATION OF NEUROMONITORING IN THE PRACTICE OF THYROID SURGERY
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Actuality. Systematic reviews and meta-analyses of studies comparing intervention with intraoperative neuromonitoring with the identification of recurrent laryngeal nerve in the absence of intraoperative neuromonitoring have been published. Data from these reviews are conflicting. Some authors insist that intraoperative neuromonitoring reduces both temporary and permanent damage to the recurrent laryngeal nerve. Other researchers did not find a significant reduction in the frequency of damage to the recurrent laryngeal nerve, instead, they indicate a greater comfort for the surgeon when performing the intervention.

The purpose of the review was to assess the main trends in the use of neuromonitoring in thyroid surgery.

Material and methods. The information search was carried out in PubMed, EMBASE, Ovid EBM, UpToDate, Cochrane Library databases. Search depth – 5 years. Key words were “intraoperative neuromonitoring”, “thyroid surgery”, “recurrent laryngeal nerve”. 67 sources were analyzed, from which 29 publications were selected for further analysis.

Results and discussion. The epidemiology of traumatic laryngeal nerve injuries, their etiology and clinical manifestations are considered. The most common mechanisms of recurrent laryngeal nerve injury are traction (for example, during removal of a retrosternal goiter); incision or electrocoagulation is much less common. The history of the development of the issue, modern trends in the application of intraoperative monitoring have been studied.

The advantages of using intraoperative monitoring for identification of laryngeal nerves over conventional imaging are discussed. It is shown that the efficiency of identification of the recurrent laryngeal nerve reaches 98–100%. It is emphasized that the introduction of intraoperative monitoring into surgical practice in the treatment of thyroid gland diseases prevents trauma to the thyroid gland and improves the life quality.

Key words: intraoperative monitoring, prevention of complications, thyroid surgery.

УДК 616.441-006.5-089

З. Д. Бугридзе, Р. С. Парфентьев, В. В. Грубнік, І. С. Грічушенко
ЗАСТОСУВАННЯ НЕЙРОМОНІТОРИНГУ В ПРАКТИЦІ ТИРЕОЇДНОЇ ХІРУРГІЇ
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Огляд присвячено застосуванню інтраопераційного моніторингу у сучасній тиреоїдній хірургії. Розглянуті питання епідеміології травматичних ушкоджень нервів гортані, їх етіології та клінічні прояви, історію розвитку питання, сучасні тенденції у застосуванні інтраопераційного моніторингу. Обговорено переваги застосування інтраопераційного моніторингу для ідентифікації нервів гортані над звичайною візуалізацією. Показано, що ефективність ідентифікації зворотного гортанного нерва сягає 98–100%. Наголошується, що впровадження інтраопераційного моніторингу у хірургічну практику під час лікування захворювань щитовидної залози запобігає травмуванню ЗГН та ЗГВГН, а також покращує якість життя пацієнтів.

Ключові слова: інтраопераційний моніторинг, профілактика ускладнень, тиреоїдна хірургія.

The incidence of temporary recurrent laryngeal nerve (RLN) palsy ranges from 2% to 13%, and permanent palsy from 0.4% to 5.2% after thyroidectomy [1; 2]. In their time, Lahey and Hoover revolutionized thyroid surgery by promoting routine identification of RLN, direct imaging of RLN, and capsular dissection, which has become the gold standard for the prevention of traumatic paresis during thyroid surgery [2]. Despite careful visual identification of the RLN, damage to it can still occur due to anatomical

changes, surgeon inexperience, and complex situations, including large goiter, revision surgery, and the presence of invasive malignancy [3]. The main disadvantage of simple visualization is the surgeon's inability to predict the functional integrity of a visually intact nerve. Possible mechanisms of injury to the RLN include not only transection but also compression, ligation, traction, thermal injury, and ischemia [4].

The use of intraoperative neuromonitoring (IONM) during thyroidectomy allows to confirm the functional integrity of the RLN and facilitates its identification before visualization during surgery, especially in high-risk situations [5–7]. In this context, it was expected that monitoring of both evoked and spontaneous electromyographic activ-



ity of the vocal cord should significantly reduce the incidence of RLN lesions.

As the volume of thyroid surgery has increased in recent years, so have the risk minimization measures to protect the RLN (Fig. 1). Although the incidence of traumatic paresis of the RLN is low in experienced hands, voice changes, especially if they are permanent, significantly impair the patient's quality of life [4; 8]. IONM includes three interdependent stages of nerve assessment: preoperative, intraoperative, and postoperative monitoring of the function of the RLN [5]. Perfect surgical skills, including visual identification and dissection of the RLN along its anatomical course, are an important prerequisite for successful thyroid surgery.

Despite the fact that the use of IONM is gaining popularity and is considered a standard of care in some countries, the cost-effectiveness of this technology remains controversial [9].

Many systematic reviews and meta-analyses have been published comparing interventions with IONM with identification of RLN in the absence of IONM [5–7; 10; 11]. The findings of these reviews are contradictory. Some authors insist that IONM reduces both temporary and permanent damage to the RLN. Other researchers have not found a significant reduction in the incidence of RLN damage, but instead indicate greater comfort for the surgeon during the intervention.

The aim of the review was to assess the main trends in the use of neuromonitoring in thyroid surgery.

Material and methods. An information search was conducted in PubMed, EMBASE, Ovid EBMR, UpToDate, and Cochrane Library databases. The depth of the search was 5 years. Key words were “intraoperative neuromonitoring”, “thyroid surgery”, “recurrent laryngeal nerve”.

We analyzed 67 sources, of which 29 publications were selected for further analysis.

Results and discussion. The most common mechanism of injury to the recurrent laryngeal nerve is traction (e.g., during removal of a sternal goiter); direct mechanical damage (incision, incision) or electrocoagulation as a cause of injury are much less common. Jeannon et al. showed, based on a review of 27 studies analyzing more than 25,000 thyroid surgeries, that the average incidence of paralysis of RLN was 9.8%. The complication rate was 2.3–26% [12]. This large discrepancy is due to many factors; secondary thyroid, large goiter, and sternocleidomastoid surgeries, as well as thyroid cancer and Graves' disease surgeries, have

a higher complication rate than multinodular goiter surgeries [13]. In addition, the incidence of RLN involvement depends on the number of laryngeal examinations after thyroidectomy, which are not regularly performed in all surgical departments.

Damage to the external branch of the superior laryngeal nerve (EBSLN) can occur in 58% of patients [14–16].

Cernea classification is the most common and widely recognized anatomical classification of the risk of injury during thyroidectomy. This classification is as follows: Type 1: EBSLN crosses the superior thyroid artery more than 1 cm above the upper edge of the upper thyroid pole and is common in 68% of patients with a small goiter and 23% of patients with a large goiter. Type 2A: the nerve crosses the superior vessels less than 1 cm above the upper edge of the upper pole; it is recognized in 18% of patients with a small goiter and 15% of patients with a large goiter. Type 2B: EBSLN crosses the upper thyroid vessels below the upper edge of the upper pole of the thyroid gland. Typically, type 2B occurs in 14% of patients with a small goiter and 54% of patients with a large goiter. Type 2B is the most susceptible to trauma. Visual identification of EBSLN may not be possible in 20% of patients when the nerve is located deep in the fascia of the lower constrictor muscle [17].

Unilateral RLN paralysis most often leads to hoarseness or voice tone or swallowing disorders, while bilateral damage can lead to dyspnea and acute respiratory failure, which can be life-threatening [18]. This condition often requires tracheostomy. In more than 20% of patients, vocal cord paralysis due to RLN injury can be asymptomatic; therefore, laryngoscopy is the only objective tool to correctly assess the percentage of RLN paralysis and should always be performed both before and after thyroid surgery [4; 19].

In the case of damage to the EBSLN, the most underestimated complication of thyroid surgery, the patient cannot produce high pitched sounds and the voice weakens during modulation, which is important for people who work with voice [8; 19]. Clinically, patients with damage to the EBSLN have a hoarse or weak voice. These symptoms are the result of dysfunction of the cricothyroid muscle, which is innervated by the EBSLN [14]. Damage to this nerve is difficult to detect during a routine postoperative laryngoscopy, and both the Voice Hearing Impairment Index (VHI) and the Voice-Related Quality of Life (V-RQOL) are validated tools for assessing voice quality and risk of EBSLN injury [4].

As early as 1938, one of the pioneers of thyroid surgery, Frank Lahey, observed on the basis of more than 3000 thy-

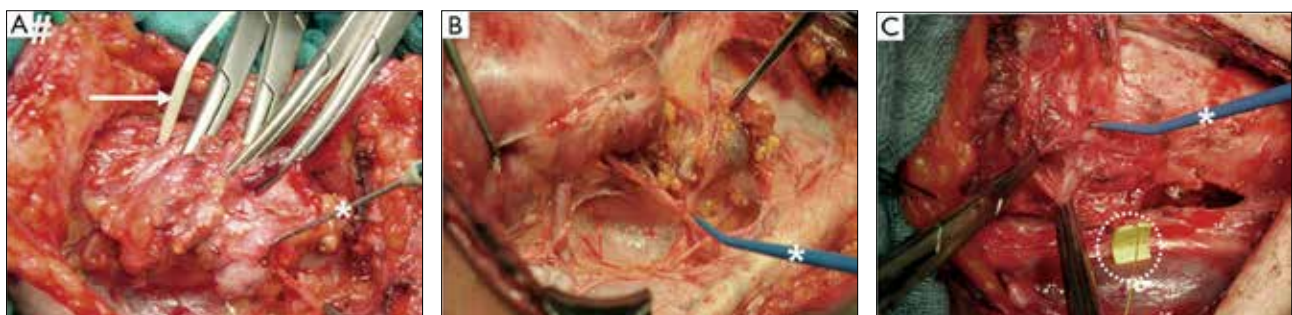


Fig. 1. Stages in the evolution of IONM: A – passive recording of nerve activity, B – temporary stimulation, C – permanent stimulation [5]

roidectomies performed that routine identification of the RLN during thyroid surgery reduces the incidence of thyroid injury [19]. Currently, visual identification of the RLN is the gold standard in thyroid surgery, and for more than 30 years, this method has been complemented by the use of IONM of RLN and EBSLN during the procedure. The advantage of laryngeal nerve neuromonitoring over visual assessment alone is the ability to assess not only the preserved anatomical integrity of the nerve but also its function during surgery [5–8].

Today, the most common system for IONM is the use of an endotracheal tube with built-in surface electrodes. During patient intubation, the tube is precisely placed between the vocal folds. During thyroid surgery, the nerve is stimulated with a current of 0.5–2.0 mA using an electric probe (mono- or bipolar). After a latent period, a contraction of the vocal muscles occurs, which is recorded by surface electrodes placed on the intratracheal tube and transmitted to the receiving part – a neuromonitor, that displays the contraction as an electromyographic (EMG) wave. EMG wave amplitudes above 200 μ V indicate the proper functioning of the nerve, and its absence at a current of 1–2 mA indicates the so-called signal loss and laryngeal nerve injury. A detailed knowledge of the LOS solution algorithm is important for the surgeon to correctly predict postoperative nerve function. This algorithm is described in detail in the recommendations for the use of neuromonitoring in thyroid surgery.

Cooperation with the anesthesiologist plays an important role in thyroid surgery using laryngeal nerve monitoring. It is important to correctly place the appropriately selected endotracheal tube so that the surface electrodes are adjacent to the vocal folds. To obtain a response from the vocal muscles during laryngeal nerve stimulation during intubation, short-acting muscle relaxants should be used [5].

During nerve stimulation, modern devices generate both an acoustic signal and an electromyographic signal (EMG wave) on the monitor. The EMG wave recording confirming the response of the laryngeal nerves should be archived and attached as a printout to the medical record.

During neuromonitoring surgery, the mapping technique is often used to identify the nerve in the surgical field by moving the stimulation probe at small regular intervals (1–2 mm) along the trachea [5]. The signal of the evoked potential in the nerve area directs the operator to its location and allows to determine its course correctly. The mapping technique is especially applicable during secondary procedures on the thyroid gland, where scar tissue has formed [20].

Laryngeal nerve monitoring is a standardized technique. This means that in all centers where this method is used, there is an accepted scheme of thyroid surgery using neuromonitoring, which includes examination of the larynx before and after surgery, as well as identification and assessment of the vagus nerve (V1) and laryngeal nerve (R1) activity both before and after removal of the thyroid lobe (V2 and R2, respectively) [5]. Examination of the larynx before surgical treatment allows to diagnose even subtle disorders of their functioning, which can often be asymptomatic. Besides, correct phonation does not always indicate the absence of disorders in the functioning of the vocal folds. Therefore, examination of the larynx after thyroid surgery is more important,

as approximately 30% of vocal fold paralysis can occur with proper phonation. Vagus nerve stimulation prior to RLN detection is performed to verify the correct positioning of the endotracheal tube with built-in surface electrodes, which determines the optimal use of the neuromonitoring technique. Stimulation of the vagus nerve after thyroid resection is the most sensitive way to assess the function of the RLN and eliminates the possibility of its potential damage along its entire length (from the branching of the vagus nerve to the entrance to the larynx) [20].

Currently, we have different options for RLN monitoring: intermittent intraoperative neuromonitoring (I-IONM) using a handheld probe and continuous intraoperative neuromonitoring (C-IONM) using a temporary implanted vagus electrode [5; 7; 10; 20].

In 2020, the NIM Vital (Medtronic, Jacksonville, Florida, USA) was introduced to the market, offering Nerve-Trend™ EMG reports, which allows monitoring the condition of the nerves during the procedure, even if I-IONM is used [21].

In approximately 20% of cases, the EBSLN cannot be identified by imaging alone, as the nerve has a subfascial or intramuscular path in the lower constrictor muscle. Nerve stimulation can objectively identify the EBSLN, resulting in a visible twitch of the cricothyroid muscle in all (100%) cases. The use of IONM should not be limited to RLN but should also be expanded to mapping of EBSLNs, their identification and functional testing during thyroidectomy [11; 22].

Neuromonitoring allows for precise cutting of the laryngeal nerves from the surrounding tissues [5–7, 10; 11] and significantly increases the radicality of the operations performed. Barczynski et al. showed that the average 131I iodine uptake after total thyroidectomy using IONM compared to procedures without neuromonitoring was $(0.67 \pm 0.39)\%$ versus $(1.59 \pm 0.69)\%$ ($p < 0.001$), and the percentage of patients with iodine uptake below 1% increased by 45% when neuromonitoring was used [22].

Neuromonitoring allows predicting postoperative activity of the RLN during surgery, which virtually eliminates the risk of bilateral damage [5; 7; 11]. The introduction of neuromonitoring in thyroid surgery has given rise to the concept of two-stage thyroidectomy. It involves refraining from removing the second lobe of the thyroid gland if there is a suspicion of nerve damage on the side where the operation is already performed (the presence of signal loss on the side where the operation was performed). This procedure is intended to protect the patient from bilateral paresis of the thyroid gland and possible tracheostomy [23].

Since IONM has been introduced into thyroid surgery, there has been an ongoing debate about prevalence of IONM over imaging. In general, the effectiveness of identifying RLN using neuromonitoring is 98–100% and is statistically significantly higher than visual identification, which has been confirmed by numerous multicenter studies [5–7, 10; 11; 24; 25]. The achievements of the Odesa surgical school in thyroid surgery in general confirm these statements [26–29].

Conclusions. the introduction of intraoperative monitoring into surgical practice in the treatment of thyroid diseases prevents RLN and EBSLN injury, and improves the quality of life of patients.

BIBLIOGRAPHY

1. Nayyar SS, Thiagarajan S, Malik A, Chakraborty A, Velayutham P, Chaukar D. Risk factors predisposing for recurrent laryngeal nerve palsy following thyroid malignancy surgery: experience from a tertiary oncology centre. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020; 277(4): 1199–1204. doi: 10.1007/s00405-020-05788-0. PMID: 31927640.
2. Padovano M, Scopetti M, Tomassi R, et al. Mapping complications in thyroid surgery: statistical data are useful for medico-legal management of a recurrent safety issue. *Updates Surg*. 2022; 74(5): 1725–1732. doi: 10.1007/s13304-022-01357-8. PMID: 36028654; PMCID: PMC9481495.
3. Gunn A, Oyekunle T, Stang M, Kazaure H, Scheri R. Recurrent Laryngeal Nerve Injury After Thyroid Surgery: An Analysis of 11,370 Patients. *J Surg Res*. 2020; 255: 42–49. doi: 10.1016/j.jss.2020.05.017. PMID: 32540579.
4. Dughiero S, Torresan F, Censi S, Mian C, Carrillo Lizarazo JL, Iacobone M. Risk and Protective Factors of Postoperative and Persistent Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy in a Series of 1965 Patients. *Cancers (Basel)*. 2024; 16(16): 2867. doi: 10.3390/cancers16162867. PMID: 39199638; PMCID: PMC11352404.
5. Deshmukh A, Thomas AE, Dhar H, et al. Seeing Is Not Believing: Intraoperative Nerve Monitoring (IONM) in the Thyroid Surgery. *Indian J Surg Oncol*. 2022; 13(1): 121–132. doi: 10.1007/s13193-021-01348-y. PMID: 35462673; PMCID: PMC8986933.
6. Aygun N, Kostek M, Isgor A, Uludag M. Anatomical, Functional, and Dynamic Evidences Obtained by Intraoperative Neuromonitoring Improving the Standards of Thyroidectomy. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2021; 55(2): 146–155. doi: 10.14744/SEMB.2021.45548. PMID: 34349588; PMCID: PMC8298074.
7. Aygun N, Kostek M, Isgor A, Uludag M. Recent Developments of Intraoperative Neuromonitoring in Thyroidectomy. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2021; 55(3): 273–285. doi: 10.14744/SEMB.2021.26675. PMID: 34712067; PMCID: PMC8526228.
8. Babu RD, Paul D. Laryngeal Nerves and Voice Change in Thyroid Surgery. *Indian J Surg Oncol*. 2022; 13(1): 99–108. doi: 10.1007/s13193-021-01318-4. PMID: 35462660; PMCID: PMC8986921.
9. Howick J, Cohen BA, McCulloch P, Thompson M, Skinner SA. Foundations for evidence-based intraoperative neurophysiological monitoring. *Clin Neurophysiol*. 2016; 127(1): 81–90. doi: 10.1016/j.clinph.2015.05.033. PMID: 26268581.
10. Chen B, Yang T, Wang W, Tang W, Xie J, Kang M. Application of Intraoperative Neuromonitoring (IONM) of the Recurrent Laryngeal Nerve during Esophagectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2023; 12(2): 565. doi: 10.3390/jcm12020565. PMID: 36675495; PMCID: PMC9860817.
11. Cirocchi R, Arezzo A, D'Andrea V, et al. Intraoperative neuromonitoring versus visual nerve identification for prevention of recurrent laryngeal nerve injury in adults undergoing thyroid surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 1(1): CD012483. DOI: 10.1002/14651858.CD012483.pub2.
12. Jeannon JP, Orabi AA, Bruch GA, Abdalsalam HA, Simo R. Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2009; 63: 624–629. doi: 10.1111/j.1742-1241.2008.01875.x.
13. Uludağ M, Tanal M, İsgör A. A Review of Methods for the Preservation of Laryngeal Nerves During Thyroidectomy. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul*. 2018; 52(2): 79–91. doi: 10.14744/SEMB.2018.37928. PMID: 32595378; PMCID: PMC7315061.
14. Potenza AS, Araujo Filho VJF, Cernea CR. Injury of the external branch of the superior laryngeal nerve in thyroid surgery. *Gland Surg*. 2017; 6(5): 552–562. doi: 10.21037/gs.2017.06.15. PMID: 29142848; PMCID: PMC5676167.
15. Zhao Y, Zhao Z, Zhang D, Han Y, Dionigi G, Sun H. Improving classification of the external branch of the superior laryngeal nerve with neural monitoring: a research appraisal and narrative review. *Gland Surg*. 2021; 10(9): 2847–2860. doi: 10.21037/gs-21-518. PMID: 34733732; PMCID: PMC8514299.
16. Li C, Zhang J, Dionigi G, Sun H. Assessment of different classification systems for predicting the risk of superior laryngeal nerve injury during thyroid surgery: a prospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1301838. doi: 10.3389/fendo.2023.1301838. PMID: 38075061; PMCID: PMC10703432.
17. Anand A, Metgudmath RB, Belaldavar BP, Virupaxi RD, Javali SB. Relative Topography of Laryngeal Nerves for Surgical Cruciality: An Observational Cadaveric Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022; 74(Suppl 3): 4973–4977. doi: 10.1007/s12070-021-02537-5. PMID: 36742510; PMCID: PMC9895266.
18. Jin S, Sugitani I. Narrative review of management of thyroid surgery complications. *Gland Surg*. 2021; 10(3): 1135–1146. doi: 10.21037/gs-20-859. PMID: 33842257; PMCID: PMC8033047.
19. Sam TS, Cherian AJ, Chakravarthy NS, et al. Time to Revisit a Low-Cost Alternative? Palpation Assessment Nerve Monitoring (PANM) for Recurrent Laryngeal Nerve to Predict Postoperative Vocal Cord Function – a Validation Study Using an In-House Neuromonitoring Device. *Indian J Surg Oncol*. 2022; 13(1): 33–39. doi: 10.1007/s13193-020-01272-7. PMID: 35462675; PMCID: PMC8986893.
20. Ku D, Hui M, Cheung P, et al. Meta-analysis on continuous nerve monitoring in thyroidectomies. *Head Neck*. 2021; 43(12): 3966–3978. doi: 10.1002/hed.26828. PMID: 34342380.
21. Wojtczak B, Sutkowska-Ściepiń K, Głód M, Kaliszewski K, Sutkowski K, Barczyński M. Current Knowledge on the Use of Neuromonitoring in Thyroid Surgery. *Biomedicines*. 2024; 12(3): 675. doi: 10.3390/biomedicines12030675. PMID: 38540288; PMCID: PMC10968482.
22. Barczyński M, Konturek A. Clinical validation of NerveTrend versus conventional i-IONM mode of NIM Vital in prevention of recurrent laryngeal nerve events during bilateral thyroid surgery: A randomized controlled trial. *Head Neck*. 2024; 46(3): 492–502. doi: 10.1002/hed.27601. PMID: 38095022.
23. Christoforides C, Papandrikos I, Polyzois G, Roukounakis N, Dionigi G, Vamvakidis K. Two-stage thyroidectomy in the era of intraoperative neuromonitoring. *Gland Surg*. 2017; 6(5): 453–463. doi: 10.21037/gs.2017.07.15. PMID: 29142834; PMCID: PMC5676178.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

24. Del Rio P, Cozzani F, Puteo N, Loderer T, Rossini M, Bonati E. IONM and thyroidectomy in benign thyroid disease. Analysis of adverse events. *G Chir*. 2019; 40(3): 174–181. Available from: https://journals.lww.com/jisa/Fulltext/2019/05000/IONM_and_thyroidectomy_in_benign_thyroid_disease_.3.aspx.
25. Dionigi G, Chiang FY, Hui S, et al. Continuous Intraoperative Neuromonitoring (C-IONM) Technique with the Automatic Periodic Stimulating (APS) Accessory for Conventional and Endoscopic Thyroid Surgery. *Surg Technol Int*. 2015; 26: 101–14. PMID: 26054997.
26. Grubnik VV, Parfentiev RS, Grubnik YV, Grubnyk VV. Intraoperative indocyanine green angiography for predicting postoperative hypoparathyroidism. *Surg Endosc*. 2023; 37(12): 9540–9545. doi: 10.1007/s00464-023-10466-3. PMID: 37721589.
27. Parfentiev R, Grubnik V, Grubnik V, Bugridze Z, Giuashvili S, Beselia L. Study of intraoperative indocyanine green angiography effectiveness for identification of parathyroid glands during total thyroidectomy. *Georgian Med News*. 2021; (314): 26–29. PMID: 34248023. Grubnik V., Parfentiev R., Kosovan V. Miniinv.
28. Grubnik V, Parfentiev R, Kosovan V. Miniinvazyvni videosystovani vtruchannya na shhytopodibnij ta pryshhytopodibnyh zalozah. *Klinich. xirurhiya*. 2019; 86 (11/12): 42–45. <https://doi.org/10.26779/2522-1396.2019.11-12.42> (in Ukrainian).
29. Grubnik VV, Parfentiev RS, Kresyun MS. Mozhlyvosti endoskopichnoho likuvannya vuzlovoho zobu. *Visnyk Vinnyts'koho nacional'noho medychnoho universytetu*. 2016; 20(1/2): 230–232. (in Ukrainian). Available from: [https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/visnik_2016_20\(1\),%20Ch2.pdf](https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/visnik_2016_20(1),%20Ch2.pdf).

Надійшла до редакції 05.07.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування gotmul23@gmail.com

UDC 616.839-008.63-053.2-07-08

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-12>O. H. Buriak <https://orcid.org/0000-0002-6621-7582>

AUTONOMIC DYSREGULATION IN CHILDREN: CONTEMPORARY APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

UDC 616.839-008.63-053.2-07-08

O. H. Buriak

AUTONOMIC DYSREGULATION IN CHILDREN: CONTEMPORARY APPROACH TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The present article provides an overview of autonomic dysregulation (AD) processes in children. AD refers to a disruption in the normal functioning of the autonomic nervous system (ANS), leading to violations of various physiological processes.

The goal of the article was to provide an overview of AD processes in children and discuss contemporary approaches to its assessment and management.

Materials and methods. The systematic review was prepared in accordance with international recommendations; the work strategy involved searching several global databases without language restrictions on documents. Study selection criteria for inclusion were diagnostic criteria for any psychopathological or neurodevelopmental condition reflecting at least one index of ANS functioning, use of any AD assessment scale, reporting, outcome, and correlation between AD and ANS values.

Discussion. Autonomic dysregulation is a complex phenomenon with a wide range of manifestations and associated with several medical conditions that can have a significant impact on children's health, quality of life, and wellbeing. Autonomic dysregulation is a complex disorder that can have a significant impact on health, development of the affected children and their families. Autonomic dysregulation is often manifested by recurrent stereotypic symptoms that affect multiple systems including cardiovascular, neuroendocrine, respiratory, genitourinary, sexual, gastrointestinal, and skin reactions. Recent studies have shed light on the mechanisms of AD, including the role of genetic factors and environmental influences, as well as the importance of a good ANS balance.

Conclusion. A better understanding of the ANS role in health and disease may lead to new approaches to health maintenance, prevention, and treatment of diseases in which AD is an important pathogenic component.

Key words: autonomic nervous system, autonomic balance, autonomic dysregulation, heart rate variability, children.

УДК 616.839-008.63-053.2-07-08

О. Г. Буряк

ВЕГЕТАТИВНА ДИСРЕГУЛЯЦІЯ У ДІТЕЙ: СУЧАСНИЙ ПІДХІД ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

У статті подано огляд процесів вегетативної дисрегуляції (ВД) у дітей. ВД означає порушення функціонування вегетативної нервової системи (ВНС), що призводить до дисбалансу різних фізіологічних процесів.

Метою цієї роботи було надання огляду сучасних підходів до процесів ВД у дітей, їх оцінки та лікування. Цей огляд був підготовлений відповідно до міжнародних вказівок у кількох глобальних базах даних.

Вегетативна дисрегуляція – це складне явище з широким спектром проявів, пов'язане з багатьма захворюваннями, які можуть мати значний вплив на здоров'я, якість життя та благополуччя дітей. ВД впливає на серцево-судинну, нейроендокринну, респіраторну та інші системи. Останні дослідження пролили світло на механізми ВД, включаючи роль генетичних та екологічних факторів.

Висновок. Розуміння ВД може призвести до покращання здоров'я, профілактики та лікування низки захворювань.

Ключові слова: вегетативна нервова система, вегетативна дисрегуляція, варіабельність серцевого ритму, діти.

Introduction. The autonomic nervous system (ANS) plays an important role in maintaining homeostasis and responding to changes in the internal and external environment. Studies of sympathovagal balance examine differences in physiological responses under the control of the sympathetic and parasympathetic part of the nervous system [1]. Autonomic dysregulation (AD) (or dysautonomia) refers to a disruption in the normal functioning of the ANS, leading to dysregulation of various physiological processes [2; 3]. It is a complex phenomenon with a wide range of manifestations and associated with several medical conditions that can have a significant impact on the health and

wellbeing of children. Children are particularly vulnerable to AD and its effect on their health and development can be profound [4].

In recent years, the interest in AD study in children deepens [5]. Advances in technology have made it possible to measure ANS activity in a non-invasive and accurate manner, leading to a better understanding of the mechanisms underlying AD and its clinical implications [6]. AD is often identified by recurring, stereotypical symptoms that impact various systems including cardiovascular, neuroendocrine, respiratory, genitourinary, sexual, gastrointestinal, as well as skin and pupillary reactions. In the present article, we examined the contemporary approach to AD in children, with a focus on its assessment, etiology and management [7–11].

The assessment of AD in children can be challenging as it requires the measurement of multiple physiological

© О. Н. Буряк, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



variables that are influenced by the ANS. The most commonly used methods for assessing ANS activity in children are heart rate variability (HRV) and skin conduction measurements [12–15]. AD can have multiple etiology, including genetic, environmental, and behavioral factors [16–19]. Environmental factors, such as exposure to stress, trauma, pollutant or toxins, can also affect ANS activity and lead to AD. Behavioral factors, such as poor sleep habits, lack of physical activity and unhealthy diet, could affect ANS activity too. The management of AD in children depends on the main cause and the severity of the symptoms. It must be focused on symptom relief and improving the quality of life of the child. This can include pharmacological interventions, non-pharmacological methods, such as biofeedback, relaxation techniques, and physical activity [20–22]. Physical activity has been shown to have a positive effect on ANS function, particularly in children with anxiety disorders. Regular exercises can improve ANS balance and reduce symptoms [23].

The purpose of the article is to provide an overview of AD processes in children and discuss contemporary approaches to its assessment and management. It aims to raise awareness of the relevant complex phenomenon and highlight the importance of a multidisciplinary significance for evaluation and treatment of AD in children.

Materials and methods. The systematic review was prepared in accordance with international guidelines [24]. The strategy of the work includes the search in several databases: PubMed, Wiley online library, Web of Knowledge/Science, Medline, Cochrane Reviews, Oxford Medical, and others until 2024, without language limits of document. The total search included keywords and terms associated with measures of ANS functioning, autonomic balance and AD. Selection criteria for the study included the following data: empirical studies of children and youth, diagnostic criteria for any psychopathological or neurologic conditions reporting at least one index of ANS functioning (including heart rate, respiratory rate etc.), using any scale AD assessing, reporting, as outcome and correlation between AD and ANS parameters.

Discussion. AD is a complex phenomenon that can have a significant impact on the health and wellbeing of children. The assessment of ANS activity in children can be difficult: during a clinical study attention is mostly paid to the regulation of vascular tone, cardiovascular reflexes, skin autonomic reflexes, thermoregulation, autonomic innervation of the eyes, salivary and tear secretion etc. [3; 15; 25]. The oculocardiac reflex and celiac plexus reflex normally slow down the pulse by 8–10 beats but in children emotional reaction could hide the result. Along with this, instrumental measurements such as HRV and skin conductance indices can provide valuable information on changes in ANS function [2].

Most of the studies have shown that AD can have multiple etiology, including genetic, environmental and behavioral factors etc. The ANS can control immune cell activation via both sympathetic adrenergic and parasympathetic cholinergic nerve release of norepinephrine and acetylcholine. The hypothesis suggests that AD leads to dysregulation of immune tolerance mechanisms in immune cells leading to excessive production of pro-inflammatory

cytokines and inactivation of processes, which takes place in macrophages and microglia. This switches the macrophage from producing pro-inflammatory cytokines to anti-inflammatory cytokines. Acetylcholine activation on the surface of immune cells leads to changes in immune cell polarization [7; 14]. In acute and chronic respiratory pathology in children, suppression of the immune response may be observed with a negative impact on the course of the disease [9; 26].

AD could appear even in the fetus and the prenatal autonomic nervous system could lead to impaired fetal immune tolerance mechanisms and a greater vulnerability resulting in neurodevelopmental abnormalities. For example, a study of S.S. Shetty et al. (2023) found that prenatal exposure to environmental toxins, such as lead and mercury, was associated with reduced autonomic balance in children [27]. Another data of L.A. Vitulano et al. (2022) show that children with prenatal pathology could have attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and reduced HRV compared to typically developing children, suggesting that ANS dysfunction may play a role in the pathophysiology of ADHD [28].

Very interesting data were presented by R. Cordani et al. (2022) analyzing a peculiar complex of neurodevelopmental disorder – Rett syndrome (RS), with multi-system involvement of breathing problems and AD [29]. They show that AD increases the risk of cardiorespiratory vulnerability in this group of patients. Assessment of HRV indexes provides an overview of autonomic health in RS and offers insight into how the sympathetic and parasympathetic components of the nervous system function. However, no study has evaluated HRV in RS patients to assess how the dynamics of autonomic function vary with age and changes during the day or night. The authors were using a monitoring ECG for measurement HRV in 45 patients with RS and examined the time and frequency domain sympathetic and parasympathetic indices.

Recent research indicates the other potential etiologies of AD in children. One possible cause is chronic stress, stressful experience, such as exposure to violence or abuse, bullying, aggressive behavior among school aged children which can lead to ANS dysregulation, resulting in a range of physical and emotional symptoms (L. Cavanagh et al., 2022) [16]. Chronic stress exposure is increasingly prevalent in modern society especially in school-age and could be a significant risk factor for negative health outcomes [8]. The imbalance of ANS control leads to dysregulation of physiological responses to stress and contributes to the cardiometabolic disorders pathogenesis including the global leading cause of death – cardiovascular diseases. A.M. Wafi (2023) considers that heart problem and hypertension are associated with central oxidative stress, mediated by the antioxidant enzymes in the central autonomic neurons that regulate sympathetic outflow and decrease activity [30]. The chronic stress also positively correlates with the development of metabolic syndrome in both children and adolescents.

Cardiovascular sensory dysfunction has been shown to contribute to sympathetic excitation. Central changes in the membrane sensitivity of pre-sympathetic neurons at several medullary and hypothalamic sites also contribute to

elevated sympathetic nerves activity. The enhanced sympathetic outflow has several effects on innervated visceral organs. Cardiac sympathetic nerves increase myocardial oxygen demands by releasing norepinephrine, which acts on myocardial adrenergic receptors [7].

Dysfunction of brain areas of ANS could provoke clinical manifestations of both epilepsy and migraine (D. D'Agnano et al., 2024) [19]. Despite their prevalence, autonomic signs are often misdiagnosed and their treatment is undervalued. The authors describe that autonomic manifestations are reported during seizures and migraine attacks according to their manifestation, focusing on the ANS role and on the parasympathetic outflow that often induces cranial autonomic symptoms. The ANS assimilates information from the internal body and the external environment, subsequently changing bodily functions to provide homeostasis maintenance. The ANS comprises cortical structures such as the orbitofrontal cortex, the anterior cingulate cortex, the insular cortex, along with hypothalamus, the amygdala, and various brainstem nuclei some of which modulate sympathetic output while others oversee parasympathetic output. Epileptic seizures are characterized as a temporary manifestation of signs and/or symptoms due to abnormal, excessive, or synchronous neuronal activity in the brain and often accompanied by autonomic symptoms of AD. These AD symptoms may either supplement other seizure manifestations or serve as the primary sign of the seizure. Clinically significant autonomic disorders may accompany all seizure types (generalized, focal, and/or with unknown onset) across all phases (early ictal, ictal, and post-ictal). The most prevalent forms of epilepsy include temporal lobe epilepsy and self-limited epilepsy with autonomic reactions. However, complex AD is also a defining characteristic of some developmental and epileptic encephalopathies and even unexpected death.

T.D. Yeater et al. (2022) indicate that ANS is an important regulator of stress responses and exhibits functional changes in chronic pain states [18]. For example, recent reviews provide a framework for AD and shifts in neuro-immune communication to contribute to the pathophysiologic progression of osteoarthritis. Chronic joint pain may modulate autonomic functions and need non-pharmacologic pain interventions including physical exercise and psychological interventions.

B. Mueller et al. (2022) analyzing structural and functional relations between the ANS and immunity indicate that the immune system is connected anatomically and functionally [31]. These systems coordinate the central and peripheral response to perceived and systemic stress signals. Both the parasympathetic and sympathetic components rapidly respond to stress signals, while the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and immune system have delayed but prolonged actions. The human studies (S. Giunta et al., 2024) have demonstrated consistent anti-inflammatory effects of parasympathetic activity [32]. In contrast, sympathetic activity has been associated with both increased and decreased inflammation.

Another possible cause of AD are acute or chronic inflammatory processes in the body which can affect ANS function, leading to such symptoms as tachycardia, hypotension and orthostatic intolerance (L. Monnens,

2022) [33]. M. Madrid et al. (2020) found that children with autoinflammatory disorders had significantly lower HRV compared to healthy controls, indicating dysregulation of the ANS [34].

Genetic factors may also play a role in the development of AD. L.P. Richer et al. (2023) found that children with a history of early-childhood onset obesity, febrile seizures had reduced HRV and increased sympathetic activity compared to healthy controls, suggesting a possible genetic predisposition to AD [27].

It is important to note that AD can also occur as a comorbidity of other medical and psychiatric conditions, such as anxiety disorders, depression, and ADHD (S. Doering et al., 2018) [4]. Management of comorbidities is an important component of pediatric AD treatment.

The pathogenesis of AD in children involves dysregulation of the ANS, specifically the sympathetic and parasympathetic branches. Dysregulation of the ANS can lead to a variety of physical and emotional symptoms, including tachycardia, bradycardia, orthostatic intolerance, and anxiety [30].

Last time researches highlighted the role of neuroinflammation in the pathogenesis of AD. Neuroinflammation, which can result from a variety of factors including chronic stress and infection, can lead to dysregulation of the ANS through the activation of pro-inflammatory cytokines and the disruption of neural signaling pathways [31; 32]. In the development of AD a peculiar role is played by epigenetic modifications. Epigenetic modifications, such as DNA methylation and histone modification, can alter gene expression and contribute to the development of chronic diseases (X. Wang et al., 2022) [35]. This study found out that children with a history of early life stress had altered DNA methylation patterns in genes related to ANS function, providing evidence for a potential epigenetic mechanism underlying AD.

Overall, recent research suggests that the pathogenesis of AD in children involves a complex interplay between genetic, environmental, and epigenetic factors. Dysregulation of the ANS, neuroinflammation and epigenetic modifications may all contribute to the development of this disorder. Further studies are needed to better understand the underlying mechanisms of AD and to develop targeted interventions for this condition [35; 36].

Clinical manifestations of AD can vary widely and may include such symptoms as tachycardia, bradycardia, dizziness, syncope, gastrointestinal distress, anxiety, and panic attacks [32; 37; 38]. These symptoms may occur in response to physical or emotional stress and can have a significant impact on a child's quality of life and daily functioning.

There is currently no widely accepted classification system for AD in children. However, researchers have proposed various subtypes of AD based on clinical manifestations and physiological abnormalities. For example, some researchers have suggested that the subtype of AD known as postural orthostatic tachycardia syndrome may represent a form of AD in which symptoms occur primarily upon standing (A. Attard et al., 2023) [39].

Another proposed subtype of AD is the hyperadrenergic form, in which symptoms are related to excessive

sympathetic nervous system activity (M.C.S. de Oliveira et al., 2023) [40]. This subtype is often associated with such conditions as hypermobility spectrum disorder and Ehlers-Danlos syndrome.

It is worth noting that the clinical manifestations of AD may overlap with those of other medical and psychiatric conditions, including anxiety disorders, chronic fatigue syndrome, and fibromyalgia (H. Leach et al., 2024) [41]. Therefore, a thorough medical evaluation and diagnostic workup are essential to rule out other potential causes of symptoms.

The management of AD in children depends on the underlying cause and the severity of the symptoms and must improve health, self-esteem, quality of life, self-monitoring and health promotion. Treatment options include pharmacological interventions directed at ANS, non-pharmacological interventions such as cognitive-behavioral therapy (CBT) and lifestyle changes, and addressing underlying comorbidities [35; 42].

As for treatment, the recent studies (A. Naseri et al., 2023) has highlighted the potential of pharmacological interventions directed at ANS like the anticholinergic glycopyrrolate improved symptoms and HRV in children with AD [37]. The study also found that glycopyrrolate was safe and well-tolerated in children. Pharmacological interventions, such as beta-blockers or anticholinergics, can be used to modulate ANS activity. However, these medications can have side effects and should only be used under the guidance of a qualified healthcare provider. For example, S. Wang et al. (2020) found that treatment with beta-blockers improved HRV and reduced symptoms in children with postural orthostatic tachycardia syndrome [38].

Non-pharmacological interventions, such as biofeedback, relaxation techniques, and physical activity, can be effective in improving ANS function and reducing symptoms [39]. Psychological interventions, such as CBT, may also be effective in the management of AD. J. Apolinário-Hagen et al. (2020) demonstrated that CBT improved HRV and reduced symptoms in children with functional abdominal pain and coexisting anxiety [20]. The study concluded that CBT may be an effective non-pharmacological intervention for improving ANS function in children with AD. S. Nagamitsu et al. (2022) show good results after CBT included changes in scores for self-esteem, quality of life, self-monitoring, and an adolescent health promotion scale [38]. A.M. Firth et al. (2022) found that biofeedback training improved HRV and reduced symptoms in children with asthma [12]. Another investigation of V. Malhotra et al. (2015) found that yoga practice improved HRV and reduced anxiety in children with autism spectrum disorder [42].

Recent protocols for the management of AD in children emphasize the importance of a multidisciplinary approach that includes medical, psychological, and lifestyle interventions. Non-pharmacological interventions, such as exercise, relaxation techniques, and biofeedback, are often recommended as a first-line treatment, with pharmacological interventions reserved for more severe cases or when non-pharmacological interventions are ineffective [43–46].

A promising non-pharmacological intervention for AD is exercise. A systematic review of Xing et al. (2021) found that exercise training improved ANS function in children and adolescents with various medical conditions, including obesity, type 1 diabetes, and asthma [20]. The review concluded that exercise training should be considered as a safe and effective non-pharmacological intervention for improving ANS function in children. Studies of M. Daniela et al. (2022) show that the positive impact of physical exercise is well known and has been studied by many researchers, but its negative impact has been less studied [23]. Depending on the type, duration and individual characteristics of the person, doing the intensive exercise which could be considered a physiological stressor and the negative impact seems to be connected with the oxidative stress induced by effort.

One more non-pharmacological intervention for AD is biofeedback. Biofeedback is a technique that uses electronic sensors to measure physiological responses such as HRV and provides feedback to the patients to help them learn to control these responses [43]. A meta-analysis of P.M. Lehrer et al. (2020) found that biofeedback was effective in improving ANS function and reducing symptoms in children with various medical conditions, including asthma, anxiety, and chronic pain [13].

In addition to medical and non-pharmacological interventions, lifestyle interventions, such as dietary changes and stress management techniques can also be helpful in improving ANS function and reducing symptoms of AD. A study of R. Polito et al. (2021) found that a low-carbohydrate diet improved HRV and reduced symptoms in children with AD, suggesting that dietary interventions may be a promising approach for the management of AD [15].

In summary, the management of AD in children requires a multidisciplinary approach that includes medical, psychological, and lifestyle interventions. Non-pharmacological interventions, such as exercise and biofeedback should be considered as first-line treatment, with pharmacological interventions reserved for more severe cases. Recent research has highlighted the effectiveness of exercise, biofeedback, and pharmacological interventions such as beta-blockers for improving ANS function and reducing symptoms in children with AD.

Conclusion. AD is a complex disorder that can have a significant impact on the health and quality of life of affected children and their families. Recent research has shed light on the underlying mechanisms of AD, including the role of genetic and environmental factors, as well as the importance of the autonomic nervous system dysregulation.

While there is no widely accepted classification system for AD currently, researchers have proposed various subtypes based on clinical manifestations and physiological abnormalities. AD treatment is often individual and may involve a combination of pharmacological and non-pharmacological interventions.

There are several prospects for further research on AD in children. One important area of the study is the development of more targeted and effective treatment methods for this condition. Current treatment methods are often limited in their efficacy, and further research is needed

to identify more specific interventions that can overcome the basic mechanisms of AD.

Another area for future research is the identification of biomarkers that can aid in the diagnosis and classification of AD. Biomarkers may include genetic markers, neuroimaging techniques, or physiological measures, and their identification may facilitate earlier diagnosis and more accurate subtype classification.

Besides, further research is required to better understand the relationship between AD and other medical and psychiatric conditions, such as anxiety disorders,

chronic fatigue syndrome, and fibromyalgia. This may lead to improved diagnostic criteria and more effective treatment approaches for children with overlapping symptoms.

Finally, longitudinal studies are crucial to better understand the natural history of AD in children and to identify factors that may contribute to the persistence or remission of symptoms over time. Such research can help in the development of early intervention strategies and prevention programs.

The author declares no conflicts of interest.

BIBLIOGRAPHY

1. Appenzeller O, Lamotte GJ, Coon EA. Introduction to Clinical Aspects of the Autonomic Nervous System. Volume 2. Sixth Edition. Elsevier. 2022. 548 p. <https://doi.org/10.1016/C2021-0-02501-3>.
2. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73(10): 1189–1206. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.064>.
3. Hovaguimian A. Dysautonomia: Diagnosis and Management. *Neurol Clin*. 2023; 41(1): 193–213. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2022.08.002>.
4. Doering S, Halldner L, Larsson H et al. Childhood-onset versus adolescent-onset anxiety and depression: Epidemiological and neurodevelopmental aspects. *Psychiatry Res*. 2022; 312: 114556. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2022.114556>.
5. Pediatric Writing Group of the American Autonomic Society. Pediatric disorders of orthostatic intolerance. *Pediatrics*. 2018; 141(1): e20171673. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-1673>.
6. Wagoner AL, Olson JD, Westwood BM, Fortunato JE, Diz DI, Shaltout HA. Children with orthostatic intolerance exhibit elevated markers of inflammation in the dorsal medulla. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019; 317(2): H323–H329. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00680.2018>.
7. Carnac T. Schizophrenia hypothesis: Autonomic Nervous System Dysregulation of Fetal and Adult Immune Tolerance. *Front Syst Neurosci*. 2022; 16: 844383. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2022.844383>.
8. Dearing C, Handa RJ, Myers B. Sex differences in autonomic responses to stress: implications for cardiometabolic physiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2022; 323(3): E281–E289. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00058.2022>.
9. Fedorowski A, Olsén MF, Nikesjö F, Janson C, Bruchfeld J, Lerm M, Hedman K. Cardiorespiratory dysautonomia in post-COVID-19 condition: Manifestations, mechanisms and management. *J Intern Med*. 2023; 294(5): 548–562. <https://doi.org/10.1111/joim.13652>.
10. Kolacz J, Kovacic K, Dang L, Li Buk, Lewis GF, Porges SW. Cardiac Vagal Regulation Is Impeded in Children With Cyclic Vomiting Syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2023; 118(7): 1268–1275. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000002207>.
11. Alameda Cuesta A, Pazos Garcandía Á, Oter Quintana C, Losa Iglesias ME. Fibromyalgia, Chronic Fatigue Syndrome, and Multiple Chemical Sensitivity: Illness Experiences. *Clin Nurs Res*. 2021; 30(1): 32–41. <https://doi.org/10.1177/1054773819838679>.
12. Firth AM, Ask TF, Sütterlin S, Lugo RG. The Effect of Heart Rate Variability Biofeedback Training on Vagal Tone in Athletically Talented Secondary School Students. *Sports (Basel)*. 2022; 10(10): 146. <https://doi.org/10.3390/sports10100146>.
13. Lehrer PM, Gevirtz R. Heart rate variability biofeedback: How and why does it work? *Front Psychol*. 2014; 5: 756. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00756>.
14. Herring N. Autonomic control of the heart: going beyond the classical neurotransmitters. *Exp Physiol*. 2015; 100(4): 354–358. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.080184>.
15. Polito R, Valenzano A, Monda V, et al. Heart Rate Variability and Sympathetic Activity Is Modulated by Very Low-Calorie Ketogenic Diet. *Int J Environ Res Public Health*. 2022; 19(4): 2253. <https://doi.org/10.3390/ijerph19042253>.
16. Cavanagh L, Obasi EM. Chronic stress, autonomic dysregulation and prospective drug use among African American emerging adults. *Cultur Divers Ethnic Minor Psychol*. 2022; 28(1): 91–102. <https://doi.org/10.1037/cdp0000364>.
17. Wass SV, Smith CG, Daubney KR, et al. Influences of environmental stressors on autonomic function in 12-month-old infants: understanding early common pathways to atypical emotion regulation and cognitive performance. *J Child Psychol Psychiatry*. 2019; 60(12): 1323–1333. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13084>.
18. Yeater TD, Cruz CJ, Cruz-Almeida Y, Allen KD. Autonomic Nervous System Dysregulation and Osteoarthritis Pain: Mechanisms, Measurement, and Future Outlook. *Curr Rheumatol Rep*. 2022; 24(6): 175–183. <https://doi.org/10.1007/s11926-022-01071-9>.
19. D'Agnano D, Cernigliaro F, Ferretti A et al. The Role of the Autonomic Nervous System in Epilepsy and Migraine: A Narrative Review. *J Integr Neurosci*. 2024; 23(7): 128. <https://doi.org/10.31083/j.jin2307128>.
20. Apolinário-Hagen J, Drüge M, Fritsche L. Cognitive Behavioral Therapy, Mindfulness-Based Cognitive Therapy and Acceptance Commitment Therapy for Anxiety Disorders: Integrating Traditional with Digital Treatment Approaches. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1191: 291–329. https://doi.org/10.1007/978-981-32-9705-0_17.
21. Biondi M, Valentini M. Relaxation treatments and biofeedback for anxiety and somatic stress-related disorders. *Riv Psichiatr*. 2014; 49(5): 217–26. (in Italian). <https://doi.org/10.1708/1668.18262>.
22. Chen B, Yang W, Luo Y, Tan EK, Wang Q. Non-pharmacological and drug treatment of autonomic dysfunction in multiple system atrophy: current status and future directions. *J Neurol*. 2023; 270(11): 5251–5273. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-11876-y>.

23. Daniela M, Catalina L, Ilie O, Paula M, Daniel-Andrei I, Ioana B. Effects of Exercise Training on the Autonomic Nervous System with a Focus on Anti-Inflammatory and Antioxidants Effects. *Antioxidants (Basel)*. 2022; 11(2): 350. <https://doi.org/10.3390/antiox11020350>.
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021; 372: n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
25. Matušková L, Javorka M. Adrenergic receptors gene polymorphisms and autonomic nervous control of heart and vascular tone. *Physiol Res*. 2021; 70(Suppl4): S495–S510. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934799>.
26. Kox M, van Eijk LT, Zwaag J et al. Voluntary activation of the sympathetic nervous system and attenuation of the innate immune response in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111(20): 7379–84. <https://doi.org/10.1073/pnas.1322174111>.
27. Shetty SS, Deepthi D, Harshitha S et al. Environmental pollutants and their effects on human health. *Heliyon*. 2023; 9(9): e19496. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e19496>.
28. Vitulano LA, Mitchell JT, Vitulano ML, et al. Parental perspectives on attention-deficit/hyperactivity disorder treatments for children. *Clin Child Psychol Psychiatry*. 2022; 27(4): 1019–1032. <https://doi.org/10.1177/13591045221108836>.
29. Cordani R, Tobaldini E, Rodrigues GD et al. Cardiac autonomic control in Rett syndrome: Insights from heart rate variability analysis. *Front Neurosci*. 2023; 17: 1048278. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1048278>.
30. Wafi AM. Nrf2 and autonomic dysregulation in chronic heart failure and hypertension. *Front Physiol*. 2023; 14: 1206527. <https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1206527>.
31. Mueller B, Figueroa A, Robinson-Papp J. Structural and functional connections between the autonomic nervous system, hypothalamic-pituitary-adrenal axis, and the immune system: a context and time dependent stress response network. *Neurol Sci*. 2022; 43(2): 951–960. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05810-1>.
32. Giunta S, Xia S, Pelliccioni G, Olivieri F. Autonomic nervous system imbalance during aging contributes to impair endogenous anti-inflammaging strategies. *Geroscience*. 2024; 46(1): 113–127. <https://doi.org/10.1007/s11357-023-00947-7>.
33. Monnens L. The cause of eyelid ptosis, orthostatic hypotension and exercise intolerance. *Acta Paediatr*. 2022; 111(6): 1134–1136. <https://doi.org/10.1111/apa.16312>.
34. Madrid M, Bojalil R, Brianza-Padilla M, Zapoteco-Nava J, Márquez-Velasco R, Rivera-González R. The molecular profile of the inflammatory process differs among various neurodevelopmental disorders with or without cognitive component: A hypothesis of persistent systemic dysfunction and hyper-resolution. *Front Pediatr*. 2023; 11: 1132175. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1132175>.
35. Wang X, Guo Z, Yan F. RNA Epigenetics in Chronic Lung Diseases. *Genes (Basel)*. 2022; 13(12): 2381. <https://doi.org/10.3390/genes13122381>.
36. Jammoul M, Naddour J, Madi A et al. Investigating the possible mechanisms of autonomic dysfunction post-COVID-19. *Auton Neurosci*. 2023; 245: 103071. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.103071>.
37. Naseri A, Sadigh-Eteghad S, Seyedi-Sahebari S, Hosseini MS, Hajebrahimi S, Salehi-Pourmehr H. Cognitive effects of individual anticholinergic drugs: asystematic review and meta-analysis. *Dement Neuropsychol*. 2023; 17: e20220053. <https://doi.org/10.1590/1980-5764-dn-2022-0053>.
38. Nagamitsu S, Kanie A, Sakashita K et al. Adolescent Health Promotion Interventions Using Well-Care Visits and a Smartphone Cognitive Behavioral Therapy App: Randomized Controlled Trial. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2022; 10(5): e34154. <https://doi.org/10.2196/34154>.
39. Attard A, Attard S, Stanniland C, et al. Management of Psychiatric Conditions in Patients With Comorbid Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: A Literature Review and Case Vignette. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2023; 25(1): 22nr03243. <https://doi.org/10.4088/pcc.22nr03243>.
40. de Oliveira MCS, Távora-Mehta MZP, Mehta N et al. Distinct Hemodynamic Responses That Culminate With Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome. *Am J Cardiol*. 2023; 197: 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2023.03.027>.
41. Leach H, Eccles A, Chew-Graham CA, Atherton H. Patient experiences of remote consulting with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis and fibromyalgia: a qualitative study. *BJGP Open*. 2024; BJGPO.2024.0079. <https://doi.org/10.3399/bjgpo.2024.0079>.
42. Malhotra V, Javed D, Wakode S, Bharshankar R, Soni N, Porter PK. Study of immediate neurological and autonomic changes during kapalbhati pranayama in yoga practitioners. *J Family Med Prim Care*. 2022; 11(2): 720–727. https://doi.org/10.4103%2Fjfmpe.jfmpe_1662_21.
43. Torres RD, Rashed H, Mathur P, Castillo C, Abell T, Terson de Paleville DGL/ Autogenic biofeedback training improves autonomic responses in a participant with cervical motor complete spinal cord injury – case report. *Spinal Cord Ser Cases*. 2023; 9(1): 31. <https://doi.org/10.1038/s41394-023-00593-3>.
44. Echemendia RJ, Burma JS, Bruce JM et al. Acute evaluation of sport-related concussion and implications for the Sport Concussion Assessment Tool for adults, adolescents and children: a systematic review. *Br J Sports Med*. 2023; 57(11): 722–735. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2022-106661>.
45. Fan S, Cui Y, Liao Y, Jin H. Predicting therapeutic efficacy of pharmacological treatments in children with postural orthostatic tachycardia syndrome: A Mini-Review. *Children (Basel)*. 2023; 10(7): 1093. <https://doi.org/10.3390/children10071093>.
46. Wang S, Zou R, Cai H et al. Heart Rate and Heart Rate Difference Predicted the Efficacy of Metoprolol on Postural Tachycardia Syndrome in Children. *J Pediatr*. 2020; 224: 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.05.017>.

Надійшла до редакції 13.06.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування buriakoleksandr1983@gmail.com

В. Г. Марічереда¹ <https://orcid.org/0000-0002-1611-3654>В. І. Борщ¹ <https://orcid.org/0000-0001-9106-9078>В. М. Жуковська² <https://orcid.org/0000-0001-5033-711X>І. П. Миколайчук² <https://orcid.org/0000-0001-7380-5000>М. В. Данилко² <https://orcid.org/0000-0001-8140-7707>

ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ НАДАННЯ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ ЧЕРЕЗ ЗАСТОСУВАННЯ МЕХАНІЗМІВ УПРАВЛІННЯ КАДРОВИМИ ЗМІНАМИ В ЗАКЛАДІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна²Державний торговельно-економічний університет, Київ, Україна

УДК 331.108

В. Г. Марічереда¹, В. І. Борщ¹, В. М. Жуковська², І. П. Миколайчук², М. В. Данилко²

ШЛЯХИ УДОСКОНАЛЕННЯ НАДАННЯ МЕДИЧНИХ ПОСЛУГ ЧЕРЕЗ ЗАСТОСУВАННЯ МЕХАНІЗМІВ УПРАВЛІННЯ КАДРОВИМИ ЗМІНАМИ В ЗАКЛАДІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна²Державний торговельно-економічний університет, Київ, Україна

У статті проаналізовано та систематизовано підходи до визначення понять «зміни», «організаційні зміни» та «кадрові зміни» як наукових категорій у системі громадського здоров'я. Обґрунтовано місце кадрових змін та їх значення у практиці функціонування в галузі охорони здоров'я. Визначено характеристики кадрових змін, обґрунтовано їх взаємозв'язок із організаційним розвитком закладу охорони здоров'я. Досліджено складники кадрових змін у закладах охорони здоров'я. Проаналізовано кількісні зміни у кадровому потенціалі та сформовано передумови кадрових змін у галузі охорони здоров'я. Проаналізовано позиції щодо змін у роботі з персоналом закладів охорони здоров'я в Україні у відповідності до законодавчих документів галузі.

Метою дослідження були пошук і розробка шляхів удосконалення процесу надання медичних послуг. Автори дійшли висновку, що узгоджена кадрова політика в охороні здоров'я має спрямовуватися на управління розвитком персоналу, сприяти ефективному використанню кадрового потенціалу, підвищенню соціальної і професійної мобільності медичного персоналу, виступати засобом для здійснення структурної і технологічної перебудови як окремого закладу охорони здоров'я в територіальній громаді, так і галузі загалом.

Ключові слова: заклад охорони здоров'я, удосконалення медичних послуг, управління змінами, громадське здоров'я.

UDC 331.108

V. H. Marichereda¹, V. I. Borshch¹, V. M. Zhukovska², I. P. Mykolaichuk², M. V. Danilko²

WAYS TO IMPROVE THE PROVISION OF MEDICAL SERVICES THROUGH THE USE OF MECHANISMS FOR MANAGING PERSONNEL CHANGES IN A HEALTHCARE INSTITUTION

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine²State University of Trade and Economics, Kyiv, Ukraine

The article analyzes and systematizes approaches to defining the concepts of “changes”, “organizational changes” and “personnel changes” as scientific categories. The role of changes in personnel management and their significance in the actual use of healthcare institutions is substantiated. The characteristics of personnel changes are determined, and their relationship with the organizational development of a healthcare institution is substantiated. The components of personnel changes in healthcare institutions are studied. Quantitative changes in personnel potential are analyzed and the prerequisites for personnel changes in the healthcare sector are formed. Positions on changes in work with personnel of healthcare institutions in Ukraine are interpreted under legislative documents in the industry.

The study is aimed to find and develop ways to improve the process of providing medical services. The authors concluded that a coordinated personnel policy in healthcare should be aimed at managing personnel development, promoting the effective use of personnel potential, increasing the social and professional mobility of medical personnel, and acting as a means for implementing the structural and technological restructuring of both a separate healthcare institution in a territorial community and the industry as a whole.

The methodological basis of this study is the Theory of Change (ToC), which underlies the definition of management decisions to eliminate the causes of problems that impede progress effectively, and to choose a management approach, taking into account the comparative advantages of a healthcare institution, indicators of effectiveness, feasibility and uncertainty, which are part of any change process. According to this model, the critical criteria for quality control and assessment are plausibility, feasibility, and testability, with plausibility being fundamental.

Key words: healthcare institution, improvement of medical services, change management, public health.

Постановка проблеми. У контексті безперервних змін, які спостерігаються у зовнішньому середовищі

закладів охорони здоров'я (далі – заклад ОЗ), виникає велика потреба в оптимізації процесів управління цими перетвореннями, оскільки це є важливим для досягнення безперервного поліпшення якості медичних послуг, а також для підвищення їхньої операційної ефективності. Без сумніву, в умовах таких постійних змін важливо забезпечити стаке вдосконалення внутрішніх про-

© В. Г. Марічереда, В. І. Борщ, В. М. Жуковська та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



цесів і реакцію на нові виклики. Усі працівники закладів ОЗ значно впливають на ефективність процесу реалізації управління змінами: топ-керівники та керівники структурних підрозділів ініціюють їх, а їх лінійні менеджери та підпорядковані ним колективи та команди реалізують операційні програми та плани. Немає успішної формули для впровадження управління змінами, оскільки робоче середовище закладу ОЗ є складним і потребує багатоваріантних міжособистісних взаємодій. Зміни часто відбуваються через зовнішні впливи, такі як нові технології або зміни в інституційному середовищі (наприклад, пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19), виклики повномасштабної війни).

Особливу актуальність така проблематика становить для вітчизняної охорони здоров'я, коли в умовах динамічних і непередбачуваних умов господарювання керівники закладів ОЗ змушені постійно вести пошук нових шляхів забезпечення стабільного розвитку закладу, виконуючи вимоги Міністерства охорони здоров'я України (МОЗ України) і Національної служби охорони здоров'я (НСЗУ). Зростаюча потреба в ефективному управлінні змінами в галузі охорони здоров'я стає очевидною, оскільки нині перед закладами галузі стоїть завдання адаптуватися до численних викликів, як зовнішніх, так і внутрішніх, що виникають у їхньому середовищі. Крім того, очевидно, що є вимога до значної модернізації та оптимізації роботи цих закладів, орієнтованої на виконання стандартів МОЗ України та НСЗУ, а також на задоволення актуальних потреб українського суспільства у високоякісному медичному обслуговуванні. Через постійний розвиток новітніх технологій, збільшення споживчого попиту на медичні послуги для закладів ОЗ існує потреба у постійній адаптації до мінливих потреб і вимог суспільства та контролюючих органів, оновлення умов функціонування та оптимізації діяльності. Отже, проблема прийняття рішень щодо пошуку та застосування ефективного механізму управління кадровими змінами у закладах охорони здоров'я є актуальною і потребує ґрунтовного дослідження.

Метою дослідження є пошук і розробка шляхів удосконалення надання медичних послуг. Відповідно до окресленої мети перед авторами ставилися такі завдання: проаналізувати сутність і природу поняття «кадрові зміни»; визначити передумови та види кадрових змін; обґрунтувати умови формування ефективної системи управління кадровими змінами у закладах охорони здоров'я, спираючись на наявні літературні джерела та законодавчі положення.

Матеріали та методи дослідження. Для вирішення поставленого завдання було проведено пошук з використанням таких ключових слів, як «заклад охорони здоров'я», «удосконалення медичних послуг», «управління змінами», «громадське здоров'я», в наукових пошукових базах Google Scholar, Scopus та нормативній базі Міністерства охорони здоров'я України, Національної служби здоров'я України та ін.

Через відсутність теоретичної основи у цьому дослідженні будемо використовувати теорію змін (ToC) – науковий метод, що пояснює причинно-наслідковий зв'язок між сукупністю управлінських методів

та інструментів і змінами у розвитку організації як об'єкта дослідження. У 90-х рр. XX ст. Вайс розробив модель оцінки, яка широко використовується в охороні здоров'я. Критичними критеріями контролю та оцінки якості за цією моделлю є правдоподібність, доцільність і тестованість, причому правдоподібність є фундаментальною. Ці заходи стосуються логіки шляхів досягнення результатів, реалістичного досягнення довгострокових результатів і впливу та використання вимірюваних показників. Тому ця модель є логічною концептуальною моделлю у разі здійснення змін. ToC, своєю чергою, створює міцну основу для ухвалення управлінських рішень, що спрямовані на усунення фундаментальних причин проблем, які стримують розвиток, а також на формування управлінської стратегії з урахуванням показників невизначеності, ефективності, здійсненості та порівняльних переваг конкретного закладу охорони здоров'я. І завдяки впровадженню ToC науковці здобувають можливість точно виявляти ключові припущення і ризики, які потребують глибокого розуміння і перегляду на всіх етапах управлінського процесу, що, безумовно, є важливим кроком для досягнення бажаних результатів змін [1].

Проведений аналіз літературних джерел виявив, що проблематика управління організаційними змінами висвітлена у працях зарубіжних учених, серед яких – І. Адідес, І. Ансофф, Ч. Бернард, Ф. Воль, Л. Грейнер, Ф. Гуїяр, Дж. Дак, Р. Дафт, Е. Камерон, Дж. Келлі, Дж. Коттер, Ф. Крюгер, К. Левін, Дж. Харрінгтон, Р. Холл, К. Фрайлінгер та інші. Серед вітчизняних науковців, які досліджували проблематику управління організаційними змінами, ми можемо виділити праці С. Бая, Д. Воронкова, О. Гарафонової, Г. Дорошук, О. Кузьміна, Т. Лісович, І. Миколайчук, І. Олексів, О. Пашенка, Т. Пічугіної та ін. У наукових працях Г. Граціотової, С. Харічкова, Л. Ладонько та І. Тихун, М. Ясіновської досліджено зв'язок між організаційним розвитком та ефективністю організаційних змін.

Проблематиці змін у закладах ОЗ присвячено роботи таких науковців, як Н. Васюк, В. Ждан, І. Вардинець, Ю. Вороненко, Е. Ковжарова, А. Надточій, Г. Панфілова, О. Скрипник, О. Кузьмін, Б. Громовик, Г. Гасюк тощо. Однак питання управління кадровими змінами в закладах ОЗ не отримують належного висвітлення в науковій літературі. Тому є необхідність узагальнити методологічні основи аналізу готовності закладу ОЗ до змін, а також оцінки їхніх масштабів.

Виклад основного матеріалу дослідження. Загалом під «змінами» науковці трактують «впровадження інновацій для перетворення діяльності організації відповідно до вимог ринку» [2, с. 14]. Під змінами розуміється «індивідуальний суб'єктивний процес, у разі якого люди отримують нове розуміння оточуючого їх світу», а також «структурний процес, за якого рамкові умови визначаються людьми, що впливають на можливості їхнього сприйняття та вчинення інших дій» [3]. Комплексність та системність управління є вимогою ефективної реалізації управління змінами в будь-якій організації.

Успіх у здійсненні змін можливий лише за умови системного та комплексного підходу до управління з одночасним врахуванням обох складників.

Управління змінами може включати переробку стратегії (бачення та місії), структурних елементів (організаційної структури), бізнес-процесів (робочого процесу), персоналу та технології.

Аналіз наукових досліджень та управлінської практики вказує на те, що найбільш поширеним варіантом організаційних змін є реструктуризація. І як зазначено, реструктуризація включає у себе зміну структури управління закладом та організації персоналу [3]. Ці зміни визначають, що для ефективного керування кадровими трансформаціями необхідно здійснити об'єктивну оцінку всіх актуальних умов їх реалізації, а також «лідер змін повинен регулярно проводити роз'яснювальну роботу» [3]. Окрім того, варто наголосити на тому, що кадрові зміни безпосередньо позначаються на трансформації організаційної культури закладів ОЗ, що, своєю чергою, відображається на очікуваннях медичних працівників [1, с. 112].

Серед сукупності різноманітних сфер змін у закладах ОЗ особливе значення мають зміни в роботі персоналу (кадрові зміни). Оскільки будь-яка стратегія розвитку ґрунтується на людських ресурсах, ефективне управління кадровими змінами здатне прискорити процес організаційних змін, які визначають розвиток усіх комплексних функціональних підсистем закладів. В. Лехан відзначає, що кваліфікація керівників сфери охорони здоров'я має надзвичайно велике значення в процесі перетворення цієї галузі, адже вона виступає своєрідною гарантією успіху та результативності модернізації [2].

Кадрові зміни є складником загальних управлінських трансформацій. Вони сприяють удосконаленню механізмів формування, оновлення, розвитку та ефективного використання медичних кадрів, забезпечуючи оптимальні умови праці, мотивацію та стимулювання співробітників.

У дослідженнях Ф. Воєля та Дж. Харінгтона представлено два аспекти управління змінами: традиційне управління змінами, що впливає на діяльність команди, і запропонований новий підхід до управління змінами, спрямований на зміну культури. Основна увага полягає в тому, щоб підготувати людей, на яких впливають зміни, і змінити діяльність, прийняти та адаптуватися до нових/змінених умов праці [4].

Сучасні керівники закладів ОЗ розуміють, що ефективне управління потребує результативної кадрової політики, узгодженої з концепцією розвитку закладу. Основне завдання кадрової політики – своєчасне реагування на зміни у середовищі, оновлення стратегічних і оперативних цілей відповідно до зміни стратегії розвитку, визначення нових завдань згідно з актуальними проблемами, пошук шляхів їх вирішення та організації процесу досягнення цілей. Таким чином, важливо оперативно здійснювати кадрові зміни в закладі ОЗ (рис. 1).

Політика управління персоналом охорони здоров'я є ключовим напрямом управління людськими ресурсами галузі, що формується на основі теоретичних підходів і враховує адміністративно-управлінські, організаційно-економічні, правові, технологічні, колективні



Рис. 1. Роль політики управління персоналом у процесі загальноорганізаційного розвитку закладу ОЗ

Джерело: [1, с. 115].

та індивідуальні чинники. Вона передбачає застосування різних механізмів і засобів впливу на медичні кадри з метою підвищення ефективності його діяльності та досягнення стратегічних цілей [5].

Узгоджена політика управління персоналом має спрямовуватися на управління розвитком персоналу у системі охорони здоров'я, сприяти ефективному використанню кадрового потенціалу особистості, підвищенню його соціальної і професійної мобільності, виступати засобом для здійснення структурної і технологічної перебудови як окремого закладу ОЗ у територіальній громаді, так і медичної галузі загалом.

Закладам ОЗ, незважаючи на форму власності (державної, приватної, комунальної), обсяги та масштаби діяльності, розмір, необхідно оптимізувати та покращувати свою діяльність, адаптуючись до динамічних змін зовнішнього середовища, вимог ринку, з метою досягнення ефективності (медичної, соціальної та економічної). Отже, заклади ОЗ повинні змінювати стиль управління, використовувати прийоми маркетингу й ефективного управління персоналом у межах розробленої стратегії та вимог зовнішнього середовища. Тому від керівництва вимагається створення таких умов праці, за яких основний ресурс закладу – його кадровий потенціал – докладатиме більше зусиль для здійснення функціональних обов'язків, сприяючи досягненню як загальних цілей закладу, так і особистих цілей співробітників [1]. Управління кадровим потенціалом, його забезпечення визначається однією із найважливіших сфер діяльності, яка спроможна забезпечувати ефективність функціонування будь-якої організації, незалежно від сфери її діяльності [6].

Науковці Г. Граціотова та М. Ясіновська у [6] виокремлюють такі аспекти потенціалу кадрових змін, аналізуючи систему кадрового менеджменту у закладах ОЗ, зокрема:

– кількісні характеристики – штатну чисельність, структуру і персональний склад, вікові характеристики кадрів, показники плинності, ротації укомплектованості кадрами, продуктивності і результативності праці. Ці показники дозволяють ефективно оцінювати та коригувати кадрову політику та процеси в закладах ОЗ;

– якісні характеристики – кваліфікаційний потенціал (рівень професійної підготовки, особистісні якості та здатність працівників ефективно виконувати свої обов'язки), інтелектуальний потенціал (рівень освіти, здатність до навчання, аналітичне мислення, клінічне та стратегічне бачення), організаційний потенціал (здатність до планування, управління ресурсами, лідерські навички, комунікативні здібності) тощо. Ці характеристики визначають ефективність роботи персоналу та їхній внесок у розвиток організації (рис. 2) [2; 6].

Нині швидкоплинні трансформації в національній системі охорони здоров'я, охоплюючи політику, стратегії та програми розвитку, вимагають суттєвої ефективності в управлінні кадровими змінами в закладах ОЗ. Зокрема, їх ефективне впровадження призводить до покращення всіх важливих показників організаційного зростання. Проте, на жаль, зміни в політиці та стратегії управління персоналом, а також підвищені вимоги до медичних кадрів, своєю чергою, стають причиною високого рівня плинності серед медичних працівників, включаючи лікарів, а також середній і молодший медичний персонал.

Слід зазначити, що однією з найважливіших проблем вітчизняної охорони здоров'я є, звісно ж, міграційний процес серед висококваліфікованих медичних працівників і до того ж цей процес відбувається не лише в межах країни, але й поза її межами.

Як засвідчують дані Електронної системи охорони здоров'я (ЕСОЗ), до початку повномасштабної війни не



Рис. 2. Складники кадрових змін

Джерело: [7, с. 116].

Таблиця 1

Динаміка кадрових змін за період 2020–2024 років відповідно до ЕСОЗ України

Показники	Станом на 01.04.20 р.	Станом на 01.02.21 р.	Звільнено з 01.04.20 р. по 01.02.21 р.	Прийнято з 01.04.20 р. по 01.02.21 р.	Станом на 01.11.24 р.	Приріст чисельності працівників абс (відн 2020 р.)
Всього медичного персоналу (ос.)	268 333	274 899	17 001	23 567	401 826	133 493 (+33,2%)
Лікарі загальної практики – сімейної медицини (ос.)	23 425	23 980	1 950	2 505	41 183	17 758 (+43,1%)
Вузькоспеціалізовані медичні фахівці	94 233	97 668	6 620	10 055	312 767	218 534 (+69,87%)
Молодший медичний персонал	150 675	153 251	8 431	11 007	–	2 576 (+1,68%)

Джерело: складено авторами за [8; 9].

спостерігалася критична ситуація з кадровим забезпеченням вітчизняної медичної системи. Згідно з інформацією ЕСОЗ, станом на 1 лютого 2021 року у системі було зареєстровано 274 899 медичних працівників (+6 566 осіб порівняно з квітнем 2020 року, статистичні дані наводяться в табл. 1).

Станом на 01.11.2024 року, серед 401 826 осіб медичних працівників 41 183 – лікарі первинної ланки, 312 767 – лікарі спеціалізованої медичної допомоги. Зростання у 2024 році кількості лікарів, які успішно пройшли верифікацію, порівняно з 2020 і 2021 роками, незважаючи на воєнний стан і повномасштабну військову російську агресію, свідчить про успішність роботи Національної служби охорони здоров'я щодо верифікації лікарів.

Згідно з наявними даними, ЕСОЗ включає також статистику, що стосується розподілу чисельності працівників, причому тут розглядаються як надавачі послуг, так і різні регіони країни. Як свідчить перелік лікарів, які займаються спеціалізованою медичною допомогою, на 2024 рік акушери-гінекологи посідають чільне місце, адже їхня чисельність в Україні сягає 11 256 осіб [10].

Якщо ми говоримо про структуру медичних кадрів, варто зазначити, що найбільшу частку серед усіх лікарів, без сумніву, становлять вузькоспеціалізовані медичні фахівці, зокрема представники терапевтичної групи – 18,7%; хірургічної групи – 16,3%. На лікарів загальної практики – сімейної медицини припадає

10%; не менш численними серед вузькоспеціалізованих медичних фахівців були групи лікарів-стоматологів і педіатрів – 8,6% і 6,4% відповідно (рис. 3).

Питання, пов'язані із забезпеченням кадрового потенціалу медичної сфери, мають глобальний характер. На думку іноземних фахівців, навіть найінноваційніші медичні методики та сучасні технологічні відкриття не принесуть бажаного результату у справі покращення рівня здоров'я населення, якщо відсутній висококваліфікований персонал, здатний працювати у сфері охорони здоров'я [11].

Як зазначає у своїх дослідженнях О. Гуцалюк, до ключових передумов трансформації кадрової структури у медичній галузі належать такі [12]:

- постійне зростання кількості досвідчених фахівців, які так чи інакше залишають медичний сектор країни, що зумовлено як міжгалузевими переходами, так і трудовою міграцією (щороку понад 6 тисяч медичних працівників, серед яких є і представники молодшої ланки медичного персоналу з відповідною освітою, виїжджають працювати за кордон);

- як відзначають експерти та керівники медичних закладів, рівень практичної підготовки випускників медичних закладів освіти не відповідає реальним потребам галузі;

- відсутність ефективного механізму контролю над процесом розподілу випускників, які навчалися за бюджетні кошти, а також брак дієвих інструментів компенсації фінансування у тих випадках, коли молоді

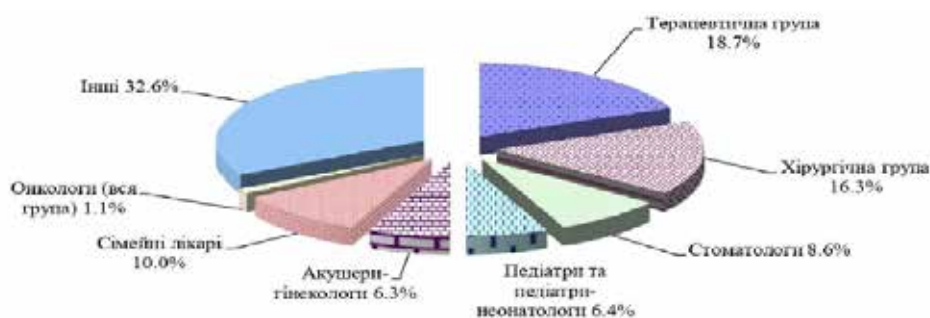


Рис. 3. Структура лікарських кадрів у розрізі спеціальностей

Джерело: складено авторами за [10].

фахівці галузі, що здобули освіту за цільовими договорами, не з'являються на визначене робоче місце.

Основні виклики сфери управління персоналом закладів ОЗ, безумовно, є актуальними та вимагають негайного вирішення. Серед них виділяються:

1. Динамічні трансформації у структурі населення, зокрема зміни вікової характеристики, що, безсумнівно, впливають на загальну систему медичного обслуговування. Поступове збільшення частки людей похилого віку, стрімке впровадження інноваційних терапевтичних методів та посилення тенденцій мобільності населення формують додаткові виклики.

2. Традиційність принципів у сфері навчання, перерозподілу та менеджменту людських ресурсів.

3. Різко виражена диспропорція у територіальному розташуванні та спеціалізованій структурі медичних фахівців. Так, наочними прикладами можуть слугувати: загальна чисельність працівників медичної сфери, непропорційне співвідношення між лікарями та середнім медичним персоналом, дефіцит спеціалістів загальної практики на фоні надлишку вузькопрофільних кадрів, а також суттєві кадрові розриви між міськими та сільськими закладами ОЗ.

4. Відсутність ефективного механізму щодо прогнозування та регулювання потреб у кваліфікованих кадрах галузі, що, зрештою, негативно впливає на стабільність кадрового забезпечення.

5. Недосконалість та малоефективна система збору й аналізу інформації про людські ресурси галузі, що перешкоджає прийняттю оптимальних управлінських рішень у кадровій політиці.

6. Сукупність системних перешкод у забезпеченні закладів кваліфікованими працівниками, серед яких: критична нестача лікарів, дисбаланс у рівні професійних навичок залежно від ступеня практичного навантаження, нерівномірний розподіл персоналу, мало-придатні умови праці, а також, що вкрай тривожно, масовий відтік кадрів за межі країни у пошуках кращих умов праці [11].

Як зазначають М. Теплюк та О. Шапран [11], з початку 2020 р. впровадження реформ у сфері охорони здоров'я привело до фундаментального переосмислення функціонування сфери та радикального перепроєктування менеджменту закладів ОЗ та потоку грошових ресурсів. Заклади, які надають послуги охорони здоров'я, змінили організаційну форму на комунальну (некомерційні підприємства – власність громади) та укладають прямий договір з НСЗУ, тобто має місце усунення будь-яких посередників між закладом та єдиним платником.

В Україні функціонують численні ініціативи на рівні областей і регіонів, покликані реформувати медичну сферу, зокрема, розв'язати проблему нестачі висококваліфікованих фахівців (серед таких – проекти в Миколаївській, Черкаській, Харківській, Івано-Франківській областях). Водночас ці заходи, що не охоплюють ситуацію в її цілісності, залишаються розрізненими та не забезпечують системного підходу до кадрового питання.

Варто зазначити, що відповідно до висновків Міжнародної організації праці шляхів подолання кадрової

кризи у медичній сфері може бути всього два: удосконалення умов діяльності медичних кадрів і трансформація механізмів управління персоналом [13]. До речі, суттєвий прогрес у раціональному використанні кадрового потенціалу можливий завдяки розширенню можливостей вітчизняних закладів ОЗ у формуванні та впровадженні передових стратегічних концепцій розвитку. Більше того, важливою є і розробка чітких управлінських моделей, які б дозволяли прогнозувати кадрові потреби та створювати резерв висококваліфікованих медичних працівників.

Що стосується наукових засад модернізації системи управління в закладах, то вони базуються на гармонійному поєднанні багаторівневого та інтегрованого підходів. Саме така концепція дозволяє оптимізувати управлінські процеси, що, зрештою, сприяє накопиченню синергетичного ефекту як на рівні окремих закладів, так і в межах усієї галузі. Водночас масштабність трансформацій може варіюватися: сукупність певних змін у кадровій політиці перетворюється на локальну реформу, а корекція ключових стратегічних напрямів, своєю чергою, потенційно здатна спричинити фундаментальну перебудову всієї медичної галузі.

Здійснення результативних трансформацій у сфері охорони здоров'я можливе виключно за умови впровадження інноваційних управлінських технологій. Очевидно, що реалізація таких змін потребує опори на сучасні концепції організаційної перебудови, які відповідають динамічним викликам медичної галузі.

Стратегічні вектори реорганізації національної системи охорони здоров'я були окреслені лише наприкінці XX століття, а їх офіційне закріплення відбулося у Концепції розвитку сфери громадського здоров'я, яка отримала чинність завдяки Указу Президента України від 7 грудня 2000 року № 1313/2000. Загалом, варто підкреслити, що медична галузь в Україні розпочинає глибоку структурну перебудову, важливою складовою частиною якої є перегляд підходів до фінансового забезпечення. Фундаментальні принципи трансформації фінансової моделі закладів ОЗ детально викладено у відповідному стратегічному документі, затверджені постановою Кабінету Міністрів України від 30.11.2016 № 1013.

Серед численних кардинальних нововведень, закріплених у цих нормативно-правових актах, особливої уваги заслуговують аспекти, пов'язані з кадровим потенціалом. Зокрема, пріоритетним напрямом визначено активний розвиток первинної медико-санітарної ланки, що передбачає розширення практики сімейної медицини та раціональне реформування мережі державних і комунальних закладів, які перебувають у підпорядкуванні різних міністерств. До того ж ключовим чинником забезпечення якісного медичного обслуговування виступає створення ефективних мотиваційних механізмів для персоналу галузі, що сприятиме підвищенню рівня наданих послуг [14; 15].

Для зниження серед медичних працівників опору змінам шеф-редактор видання «Управління закладом охорони здоров'я» А. Худякова [16] пропонує запровадити систему нематеріальної мотивації працівників, що сприятиме підвищенню ефективності діяльності

працівників і поліпшенню робочого процесу загалом. Доречно використовувати соціальну мотивацію, оскільки працівник має знати, що він частина колективу, розуміти причетність до загального результату та психологічну мотивацію, що допомагає формувати сприятливу атмосферу в колективі.

Згідно з результатами опитування, проведеного Центром рішень для охорони здоров'я Deloitte, керівники різних рівнів системи охорони здоров'я були готові до того, що 2023 рік може бути надзвичайно бурхливим [4]. При цьому їхня більшість (85%) заявила, що кадрові проблеми матимуть великий вплив на їхню стратегію на 2023 рік; 76% назвали інфляцію вагомим чинником. Проблеми з доступністю для пацієнтів, скорочення маржі та постійні збої у ланцюжках поставок були зазначені серед інших труднощів.

З огляду на бурхливе зростання цифрових технологій та їх активне проникнення у сферу медичних послуг, кадровий потенціал персоналу повинен відповідати актуальним стандартам. У 2021 році Кабінет Міністрів України затвердив Постанову № 725, якою визначено «Положення про систему безперервного професійного розвитку медичних та фармацевтичних спеціалістів», а також прийнято рішення про розгортання онлайн-платформи для реалізації цього процесу [16].

Відповідно до ключових положень Стратегії модернізації медичної галузі до 2030 року актуальний формат безперервного вдосконалення професійних навичок для фахівців охорони здоров'я потребує кардинального оновлення. Водночас провайдери освітніх послуг пропонують курси неоднорідного рівня. Виникла ситуація, за якої освітні продукти, що заповнили ринок, подекуди не мають жодного стосунку до реальної професійної підготовки медиків або, що ще гірше, характеризуються вкрай низьким рівнем змістового наповнення. До того ж не можна не зауважити, що залишається не досить розвиненим напрям БПР для середнього медичного персоналу [10; 17].

Що особливо важливо, запропоновані нововведення безпосередньо стосуються адміністрації закладів ОЗ, яка отримує можливість долучатися до безперервного професійного зростання. Це, безперечно, сприятиме вдосконаленню їхніх управлінських навичок і, як наслідок, підвищенню ефективності медичних, фармацевтичних та реабілітаційних послуг, що надаються населенню. Крім того, передбачені зміни дозволять:

- розширити обов'язковий БПР на нові категорії працівників, зокрема фармацевтів, середній медичний персонал, спеціалістів без медичної освіти, реабілітологів, а також представників профспілок і громадських організацій, що працюють у цій галузі;
- урізноманітнити інструменти професійного розвитку шляхом запровадження інноваційних форматів, наприклад, навчальних груп взаємодії фахівців одного рівня;
- встановити чіткі вимоги до структури та змістового наповнення програм БПР, що дозволить гарантувати високий рівень їхньої якості [15].

Постановою № 725 визначено такі позиції щодо змін (рис. 4).

Серед інших змін у кадрових документах вноситься зміна до Класифікатора професій, затверджена наказом Мінекономіки від 18.08.2020 № 1574, що започаткувала гендерний підхід у сфері професійної класифікації. Зокрема, відбулося оновлення професійних назв медичних працівників (та доповнення базових професійних назв робіт для медичних сестер варіантом «брат медичний» [2].

Упродовж останніх десятиліть у більшості економічно розвинених держав простежується посилення впливу управлінців, спеціалістів із фінансової політики та адміністративних фахівців у сфері медичних послуг. За кордоном, як правило, керівні посади в лікарнях обіймають менеджери, які не мають профільної медичної освіти [19]. У контексті переходу на децентралізовану модель керування закладами ОЗ попит на таких спеціалістів продовжить стрімко зростати. Безумовно, серед ключових напрямів реформування національної медичної галузі важливе місце повинно посідати формування нового покоління управлінців, які володітимуть сучасними компетенціями.

31 жовтня 2018 року МОЗ України затвердило наказ № 1977, яким оновлено кваліфікаційні вимоги до посад у закладах ОЗ. Отже, з 1 січня 2019 року в Україні відбулося чітке розмежування посадових функцій між директорами закладів ОЗ і медичними директорами: перші відповідальні за господарські та адміністративні питання, а другі – винятково за лікувальний процес [20]. Крім того, запроваджено такі посади, як генеральний директор та його заступники, керівники підрозділів, а також медичні директори. Обов'язки генерального директора не передбачають організації лікувального процесу, тоді як впровадження новітніх діагностичних і терапевтичних методик, а також координація безперервного професійного навчання персоналу покладаються саме на медичного директора. Що ж до завідувачів підрозділів закладів ОЗ, то вони зобов'язані забезпечити належні умови для підвищення кваліфікації працівників, організовувати їхнє професійне навчання та контролювати дотримання стандартів компетентності. Водночас наказ передбачає, що головні лікарі, які уклали трудові контракти до моменту його набуття чинності, працюватимуть за старою моделлю управління, що охоплює як адміністративний, так і лікувальний сегменти діяльності. Після завершення строку дії їхніх контрактів вони матимуть змогу претендувати на посади генерального або медичного директора шляхом конкурсного відбору.

Ефективна кадрова політика передбачає ретельне планування та впровадження управлінських змін із мінімальним рівнем супротиву з боку персоналу, а тому подолання організаційного спротиву повинно бути невід'ємною частиною процесу управління змінами у закладі ОЗ.

Щоб вирішити проблему нестачі кваліфікованих фахівців у медичному секторі, доцільно ініціювати розробку комплексної державної кадрової політики, яка враховуватиме позиції всіх зацікавлених сторін. Серед ключових аспектів такої концепції варто виокремити:

- модернізацію системи підготовки спеціалістів, що охоплюватиме як базову освіту, так і післядипломне

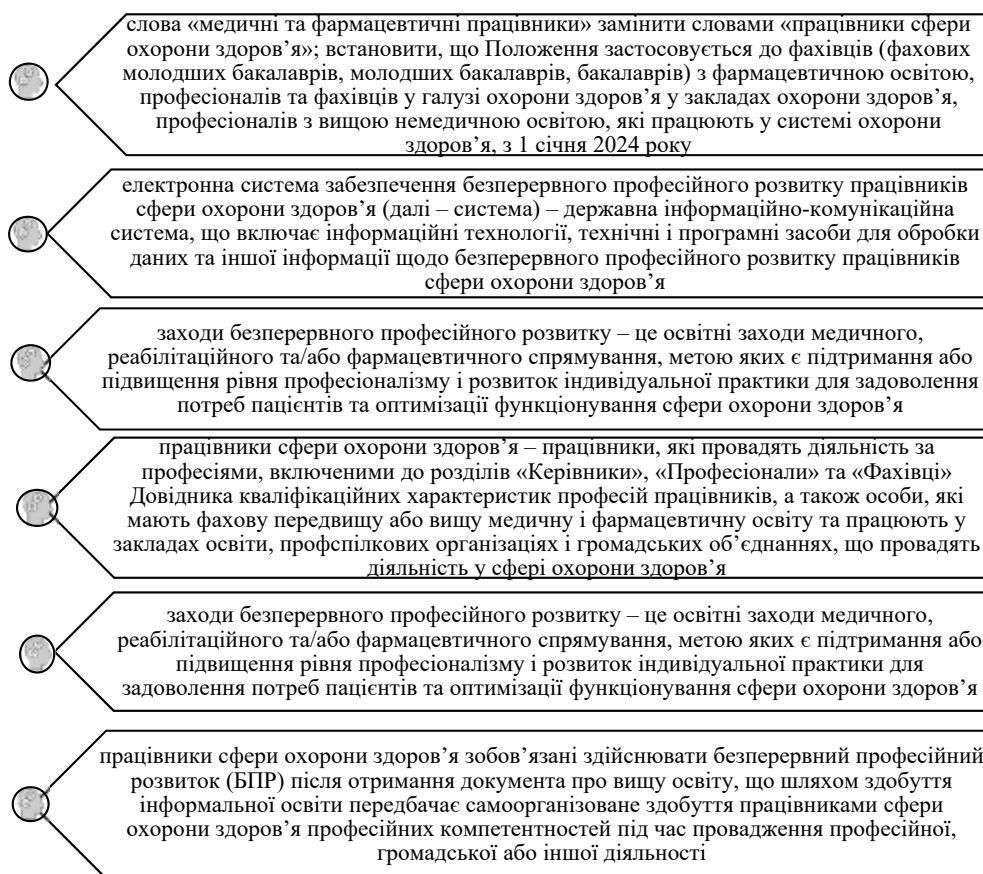


Рис. 4. Позиції щодо змін у роботі з персоналом ЗОЗ, визначені в Постанові № 725 «Про затвердження Положення про систему безперервного професійного розвитку медичних та фармацевтичних працівників»

Джерело: [18].

навчання. Зокрема, особлива увага повинна бути приділена підвищенню рівня практичної підготовки медичних працівників та їхній конкурентоспроможності на міжнародному ринку праці. Для цього необхідно оптимізувати мережу університетських клінік, що функціонуватимуть відповідно до найкращих світових стандартів, а також переглянути чинне Положення про університетську клініку, розширивши можливості закладів ОЗ щодо підготовки кадрів;

– запровадження прозорих механізмів відбору управлінських кадрів галузі, здатних ефективно діяти в умовах ринкової економіки;

– оптимізацію системи прогнозування та розподілу кадрових ресурсів, що відповідатиме актуальним потребам медичної сфери на національному, регіональному та місцевому рівнях. Для цього необхідно створити єдиний реєстр медичних фахівців, що охоплюватиме не лише державні, а й приватні заклади;

– підвищення соціального статусу медичних працівників через удосконалення системи матеріального стимулювання та забезпечення соціального захисту [10].

Висновки. Роблячи висновки, варто наголосити, що управління кадровими змінами є невід'ємною складовою частиною як стратегічних, так і операційних перетворень будь-якої організації, адже за своєю сутністю вони охоплюють удосконалення та оптимізацію

механізму управління людськими ресурсами: їхнього залучення, розвитку, адаптації та ефективного використання. Необхідно враховувати, що такі зміни передбачають створення сприятливих умов праці, удосконалення системи мотивації персоналу та запровадження стимулюючих факторів.

Зважаючи на актуальні виклики, що постають перед закладами ОЗ, їхні очільники повинні усвідомлювати, що будь-які кадрові зміни безпосередньо впливають на всі структурні елементи закладу. При цьому сукупність чинників, які визначають особливості змін у кадровій політиці, проявляється у різних форматах – як у вигляді кількісних змін, так і через якісні перетворення, основні з яких зазначені в дослідженні.

Не менш важливо підкреслити, що ефективне управління процесами кадрових змін у закладах ОЗ повинне будуватися на довгостроковій, системно визначеній концепції/стратегії, спрямованій на поступову оптимізацію роботи персоналу, гармонізацію його професійних потреб із пріоритетними завданнями закладу та загальну модернізацію підходів до управління людськими ресурсами.

Водночас, безперечно, удосконалення методів регулювання кадрових змін вимагає більш детального аналізу взаємозв'язку між основними етапами їхнього впровадження. Зокрема, у майбутньому перед авто-

рами поставлене завдання дослідити механізми структурної організації цих процесів, змодельовати оптимальні стратегії їх реалізації, оцінити рівень спротиву,

що може виникати з боку працівників, а також чітко визначити роль HR-підрозділів у досягненні успішних результатів в управлінні змінами.

ЛІТЕРАТУРА

1. Netudykhata KL, Pohromskyi VO, Mykhailova TM. Personnel diagnostics as a tool for assessing the effectiveness of personnel management in a healthcare institution. *Efektivna ekonomika*. 2021; 8. (In Ukrainian). Available from: <http://www.economy.nayka.com.ua/?op=1&z=9171> (access at: 05.10.2023).
2. Maimula H. Yaki zminy potribno vnesty do kadrovoi dokumentatsii pratsivnykiv ZOZ [What changes should be made to the personnel records of healthcare facility employees]. (In Ukrainian). Available from: <https://emedsestra.expertus.com.ua/867036>.
3. 2023 Outlook for Health Care. Could margins/staffing stall progress to the Future of Health? Available from: <https://www2.deloitte.com/us/en/blog/health-care-blog/2022/2023-outlook-for-health-care-could-margins-staffing-stall-progress-to-future-of-health.html>.
4. Voehl Frank, Harrington, H. James. Change Management – Manage the Change or It Will Manage You. 2016. 390 p.
5. Knyazevych V, Radysh Y, Vasiuk N. Public policy of Ukraine in health care as organizational and legal system of ruling and management decisions. *Investytsi: praktyka ta dosvid*. 2015; 7: 105–110. (In Ukrainian). Available from: <http://www.investplan.com.ua/?op=1&z=4365&i=20>.
6. Hratsiotova HO, Yasinovska MO. Human Resources Management and Improvement of Human Resources Potential of Ukrainian Healthcare Institutions in the Context of European Integration. *ECONOMICS: time realities*. 2020; 52(6): 25–34. (In Ukrainian). Available from: <https://economics.net.ua/files/archive/2020/No6/25.pdf>.
7. Mykolaichuk IP, Kandahura KS. Managing personnel changes in the system of organisational development of an enterprise. *Problemy ekonomiky ta upravlinnia. Visnyk Natsionalnoho universytetu «Lvivska politehnika»*. 2019; 1: 112–120. (In Ukrainian). Available from: <https://science.lpnu.ua/sites/default/files/journal-paper/2019/nov/19816/semi2019-114-122.pdf>.
8. Sabetska T. Analiz kadrovoho zabezpechennia haluzi okhorony zdorovia Ukrainy [Analysis of the staffing of the healthcare sector of Ukraine]. *Ekonomika ta suspilstvo*. 2022. 40. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32782/2524-0072/2022-40-26>.
9. Informatsiia pro stan verifykatsii zapysiv pro patsientiv, medychnykh pratsivnykiv ta subiektiv hospodariuvannia (zaklady okhorony zdorovia, FOP, aptechni zaklady) v elektronni systemi okhorony zdorovia [Information on the status of verification of records on patients, healthcare professionals and business entities (healthcare facilities, individual entrepreneurs, pharmacies) in the electronic healthcare system]. (In Ukrainian). Available from: <https://edata.e-health.gov.ua/e-data/dashboard/data-verifications-esoz>.
10. Stratehiia rozvytku systemy okhorony zdorovia do 2030 roku (2022). Proiekt 23 liutoho 2022 roku. Finalizovanyi ta pohodzhenyi chlenamy Mizhsektoralnoi robochoi hrupy z pytan rozrobky Stratehii rozvytku systemy okhorony zdorovia do 2030 roku. (In Ukrainian). Available from: <https://moz.gov.ua/uploads/ckeditor/Стратегія/UKR%20Health%20Strategy%20Feb%2024.2022.pdf>.
11. Tepluk MA, Shapran OA. Tsilove oriiientuvannia: pereosmyslennia systemy okhorony zdorovia Ukrainy [Targeting: rethinking the healthcare system of Ukraine]. *Stratehiia ekonomichnoho rozvytku Ukrainy*. 2023; 52: 58–71. (In Ukrainian). Available from: <https://doi.org/10.33111/sedu.2023.52.058.071>.
12. Hutsaliuk OM. Analysis of the state of staffing of the healthcare sector in Ukraine during the reform period. *Visnyk ekonomichnoi nauky Ukrainy*. 2019; 2: 110–114. (In Ukrainian). Available from: <http://www.venu-journal.org/en/2019-237-19/>.
13. Global strategy on human resources for health: Workforce 2030. WHO. 2020. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241511131>.
14. Pro derzhavni finansovi harantii medychnoho obsluhovuvannia naselennia: Zakon Ukrainy vid 19.10.2017 № 2168-VIII (redaktsiia vid 09.09.2023). (In Ukrainian). Available from: <http://zakon3.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>.
15. Deiaki pytannia opłaty pratsi pratsivnykiv derzhavnykh ta komunalnykh zakladiv okhorony zdorovia [Some issues of remuneration of employees of state and municipal healthcare institutions]: Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of 13 January 2023, No. 28. (In Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/28-2023-%D0%BF#Text>.
16. Khudiakova A. Yak zaprovadyty systemu nematerialnoi motyvatsii pratsivnykiv [How to introduce a system of non-material motivation of employees. Management of a healthcare facility]. *Upravlinnia zakladom okhorony zdorovia*. 2023;6:17. Available from: <https://egolovlikar.expertus.com.ua/10007210>.
17. Uriad zapustyv elektronnu systemu BPR ta zoboviazav medsester nabyraty baly [The government has launched an electronic CPD system and obliged nurses to score points]. Posted: 2d Nov. 2023. (In Ukrainian). Available from: <https://medplatforma.com.ua/news/69752-uryad-priynyav-postanovu-pro-zapusk-elektronnoi-sistemi-bpr>.
18. Pro vnesennia zmin do Postanovy Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 14 lypnia 2021 r. № 725 «Pro zatverdzhennia Polozhennia pro systemu bezperervnoho profesiinoho rozvytku medychnykh ta farmatsevtichnykh pratsivnykiv» [On Amendments to the Resolution of the Cabinet of Ministers of Ukraine of 14 July 2021 No. 725 ‘On Approval of the Regulation on the System of Continuing Professional Development of Medical and Pharmaceutical Workers’]: Postanova KМУ vid 29 veresnia 2023 r. № 1036. (In Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1036-2023-%D0%BF#Text>.
19. Savina TV. Kadrove zabezpechennia sfery okhorony zdorovia v Ukraini: stan ta perspektyvy rozvytku [Staffing of the healthcare sector in Ukraine: status and prospects of development]. *Investytsi: praktyka ta dosvid*. 2017; 15: 94–98. (In Ukrainian). Available from: http://www.investplan.com.ua/pdf/15_2017/19.pdf.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

20. Pro vnesennia zmin do Dovidnyka kvalifikatsiinykh kharakterystyk profesii pratsivnykiv [On Amendments to the Handbook of Qualification Characteristics of Occupations]: nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 31 zhovtnia 2018 roku № 1977. «Okhorona zdorovia». Vypusk 78. (In Ukrainian). Available from: <http://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-31102018--1977-pro-vnesennja-zmin-do-dovidnika-kvalifikacijnih-harakteristik-profesij-pracivnikov-vipusk-78-okhorona-zdorovja/>.

Надійшла до редакції 30.11.10.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування viktoriya.borshh@onmedu.edu.ua

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

УДК 616-002.621-079.4

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-6-14>

Т. В. Чабан¹ <https://orcid.org/0000-0001-6989-5816>

Л. О. Ковтун^{1, 2} <https://orcid.org/0000-0002-6596-9221>

ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СИФІЛІТИЧНОГО БАЛАНОПОСТИТУ ФОЛЬМАНА

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

²КНП «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» Одеської обласної ради, Одеса, Україна

УДК 616-002.621-079.4

Т. В. Чабан¹, Л. О. Ковтун^{1, 2}

ОСОБЛИВОСТІ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ СИФІЛІТИЧНОГО БАЛАНОПОСТИТУ ФОЛЬМАНА

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

²КНП «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» Одеської обласної ради, Одеса, Україна

Стаття присвячена діагностиці рідкісного атипового варіанту первинного сифілісу – сифілітичного баланопоститу Фольмана. Проаналізовано методи лабораторної діагностики, включаючи серологічні та мікроскопічні дослідження, а також схеми лікування. Розглядаються інфекційні захворювання та дерматологічні стани для виключення під час диференційної діагностики. Підкреслюється важливість комплексного підходу, що включає діагностику, аналіз клінічних проявів, анамнез пацієнта, а також обстеження статевих контактів. Автори також наголошують на важливості врахування серонегативного періоду сифілісу, коли прояви клінічної картини є, але серологічні реакції можуть бути негативними.

Ключові слова: сифіліс, баланопостит, мікроскопія, трепонемні тести.

UDC 616-002.621-079.4

T. V. Chaban¹, L. O. Kovtun^{1, 2}

PECULIARITIES OF FOLLMANN'S SYPHILITIC BALANOPOSTHITIS DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²Municipal noncommercial enterprise "Odessa regional clinical antitumor center" of the Odessa State Administration, Odesa, Ukraine

Syphilitic balanitis, or Follmann's balanoposthitis, is an atypical form of primary syphilis that can mimic various diseases of the male genitourinary system. Prompt diagnosis is crucial to avoid treatment complications.

The aim of the study is understanding the peculiarities of the differential diagnosis of Follmann's syphilitic balanoposthitis.

Materials and methods. The clinical presentation of syphilitic balanoposthitis of Follmann varies from erosive lesions to dense infiltration and erythematous spots. Patients complain of painful erosions and swelling of the glans penis, with regional lymphadenitis commonly observed. Differential diagnosis includes excluding other infections, such as herpes, candidiasis, allergic dermatitis, and erythroplasia of Queyrat. Laboratory diagnostics involve direct methods for detecting *T. pallidum* and serological tests. Treatment involves the use of benzathine benzylpenicillin or alternatives, such as doxycycline, in cases of penicillin allergy.

Results. Clinical case was analyzed, features of the course, diagnostic difficulties, and treatment results were determined.

Conclusions. Clinical case highlights the importance of thorough examination in detecting infection sources, especially in atypical primary syphilis with Follmann's balanoposthitis. Due to the possible seronegative phase, a comprehensive differential diagnosis is vital to prevent misdiagnosis. Accurate diagnosis and effective treatment require detailed anamnesis, clinical examination, and appropriate serological and bacteriological tests.

Key words: syphilis, balanoposthitis, microscopy, treponemal tests.

Вступ. Сифіліс залишається одним із найважливіших захворювань, що передається статевим шляхом і потребує особливої уваги через складність діагностики та розмаїття клінічних проявів. Найбільш багатоманітні шкірні клінічні прояви сифілісу спостерігаються у первинному та вторинному періодах.

Одним із рідкісних та атипових варіантів первинного сифілісу є сифілітичний баланопостит Фольмана,

який трапляється в 0,3–0,5% випадків первинного сифілісу, але поширеність його недооцінена через помилкову діагностику [1]. Своєчасну діагностику та ефективне лікування ускладнюють негативні результати серологічних тестів у 14–46% пацієнтів із первинним сифілісом, поки імунна система господаря не відреагує на інфекцію [2].

У зв'язку з цим важливо розуміти особливості клінічних проявів, етапів розвитку захворювання та методів диференційної діагностики для уникнення помилок у виявленні цього стану. Особливо це актуально в умовах збільшення кількості випадків інфекцій, що передаються статевим шляхом, зокрема сифілісу, та підвище-

© Т. В. Чабан, Л. О. Ковтун, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



ного ризику його поширення внаслідок асимптомних або атипових проявів.

Мета роботи – розкрити особливості клініко-лабораторного перебігу, диференційної діагностики, тактики ведення пацієнтів, хворих на сифілітичний баланопостит Фольмана, та проілюструвати власним клінічним спостереженням.

Матеріали і методи. Проведений літературний пошук і аналіз паперових та електронних джерел інформації за ключовими словами: сифіліс, баланопостит, мікроскопія, трепонемні тести. Проаналізовано конкретний клінічний випадок з оцінкою клініко-лабораторних показників, результатів додаткових обстежень та їх динаміки в процесі лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. Клінічна картина сифілітичного баланопоститу Фольмана може варіювати від класичних ерозивних уражень до більш рідкісних проявів, таких як щільна інфільтрація і еритематозні плями. Пацієнти зазвичай звертаються зі скаргами на болючі ерозії та набряк головки статевого члена. У більшості випадків спостерігається регіональний лімфаденіт.

Диференційна діагностика включає виключення інших захворювань, що можуть мати схожу клінічну картину, до яких відносять вірусні та бактеріальні, паразитарні інфекції, гострі та хронічні захворювання шкіри.

До вірусних, бактеріальних, паразитарних інфекцій статевих органів відносять: генітальний герпес, ВПЛ-інфекція (зокрема, плоскі кондиломи), кандидозний баланопостит, стрептококовий баланіт, анаеробний баланіт, баланіт при статевих інфекціях (*M. genitalium*, *C. trachomatis* та інші), філяріоз, амєбіаз (рідко, зазвичай у гомосексуальних чоловіків).

До захворювань шкіри, які можуть імітувати сифілітичний баланіт або баланопостит, належать: склероатрофічний лишай, червоний плаский лишай, синдром Рейтера, псоріаз, баланіт Зуна, екзема, фіксована еритема, іритантний або алергічний контактний дерматит, гострий набряк статевого члена, ангіонабряк, а також предракове захворювання – еритроплазія Кейра. Енергійний статевий акт, оральний або генітальний статевий акт, травма, укуси комах можуть мати ознаки, які схожі на сифілітичний баланіт Фольмана.

Розглянемо найбільш поширені захворювання в практиці дерматовенеролога, з якими найчастіше проводять диференційну діагностику сифілітичного баланопоститу Фольмана.

Одним із основних захворювань, яке слід виключити у діагностиці сифілітичного баланіту Фольмана, є герпетичний баланопостит. Герпетичні ураження зазвичай характеризуються болючими пухирцями або виразками на статевих органах. Відмінними рисами є гострий початок, відчуття печіння і свербіння, а також можлива наявність системних симптомів, таких як лихоманка. Серологічні дослідження на вірус простого герпесу (HSV) можуть допомогти у встановленні діагнозу.

Кандидозний баланопостит викликається грибами роду *Candida* і зазвичай характеризується білим сирнистим нальотом, свербінням та почервонінням. Відмінність від сифілітичного баланіту Фольмана полягає

у відсутності множинних хворобливих ерозій. Діагностика підтверджується мікроскопічним дослідженням та культуральним методом. У дослідженні, проведеному М. Alsterholm et al., пацієнти з баланопоститом мали значно більшу частоту позитивних культур, ніж у контрольній групі (59% і 35% відповідно) [3]. У групі баланопоститу золотистий стафілокок був виявлений у 19%, стрептококи групи В – у 9%, *Candida albicans* – у 18%, *Malassezia* – у 23% пацієнтів. У контрольній групі *S. aureus* не виявлено взагалі, тоді як *Candida albicans* виявлено у 7,7%, а *Malassezia* – у 23% пацієнтів [3]. Наявність різних збудників не супроводжувалася чіткими клінічними проявами.

Алергічний контактний дерматит може бути викликаний різними подразниками, такими як миючі засоби, латекс, медикаменти тощо. Захворювання характеризується еритемою, свербінням та висипаннями на шкірі статевих органів. Для діагностики важливо врахувати анамнез пацієнта та можливий контакт з алергенами.

Венерична лімфогранульома – це інфекційне захворювання, спричинене *Chlamydia trachomatis*. Характеризується наявністю первинної виразки, яка може бути непомітною, і розвитком болючого лімфаденіту. Для підтвердження діагнозу використовуються серологічні дослідження на *Chlamydia trachomatis*.

Генітальні бородавки, спричинені вірусом папіломи людини (HPV), можуть іноді нагадувати сифілітичні ураження. Однак генітальні бородавки зазвичай безболісні та мають характерний вигляд. Діагностика базується на клінічному огляді та гістопатологічному дослідженні.

Псоріаз може проявлятися ураженнями на статевих органах, схожими на ерозії при сифілітичному баланіті. Основні відмінності – сріблясті лусочки на поверхні уражених ділянок. Часто є інші типові місця ураження (коліна, лікті, волосиста частина голови). Лабораторне підтвердження: біопсія шкіри з характерними гістологічними ознаками псоріазу.

Інші ЗПСШ (інші інфекції, що передаються статевим шляхом), такі як гонорея, хламідіоз та трихомоніаз, можуть викликати запалення голівки та крайньої плоти. Головні ознаки: виділення з уретри, біль під час сечовипускання. Лабораторне підтвердження: аналіз мазка з уретри або ПЛР-тести на відповідні патогени.

Еритроплазія Кейра – це передракове захворювання, проявом якої є червоні окремі плями на голівці статевого члена. Воно може нагадувати ерозивні ураження при сифілітичному баланіті Фольмана. Біопсія є ключовим методом для диференційної діагностики.

Лабораторна діагностика сифілітичного баланіту Фольмана включає прямі методи виявлення *T. pallidum* та серологічні тести.

Прямі методи дозволяють безпосередньо виявити мікроорганізм. Вони включають темнопольну мікроскопію, ПЛР та пряме флуоресцентне тестування антитіл на *T. pallidum*. Здебільшого ці тести можуть дозволити діагностувати сифіліс до отримання серологічної відповіді, коли клінічна картина типова для сифілісу, але серологічні тести негативні.

Серологічних тестів існує 2 різні типи, що класифіковані на основі типу антигену, проти якого спрямо-

вані антитіла. Трепонемні тести виявляють антитіла до білків *T. pallidum*. Нетрепонемні тести виявляють антитіла, спрямовані проти ліпоїдних антигенів, пошкоджених клітин господаря і, можливо, від трепонем. Обидва тести використовуються для підтвердження інфекції та визначення активності захворювання.

Трепонемні тести включають аналіз мікрогемаглютинації для *T. pallidum*, аглютинацію частинок *T. pallidum*, аналіз гемаглютинації *T. pallidum*, тест поглинання флуоресцентних трепонемних антитіл (FTA-ABS), а також хемолюмінесцентний імуноаналіз та імуноферментний аналіз, які виявляють антитіла до трепонем [4]. Результати цих тестів зазвичай повідомляються як реактивні або нереактивні. Реактивність на трепонемний тест означає інфекцію, але вона не визначає, чи є інфекція нещодавною чи віддаленою, чи її лікували чи ні.

До нетрепонемних тестів належать три типи: тест швидкого реагін плазми (RPR), лабораторний тест дослідження венеричних захворювань (VDRL) і тест толуїдинового червоного сироватки. Ці тести зазвичай реагують з антитілами до імуноглобуліну М та імуноглобуліну G. Результати цих тестів є напівкількісними, відображають активність інфекції, і повідомляються як титр антитіл, що відображає кількість розведень, у яких активність усе ще виявляється. Сероконверсія відбувається приблизно через 3 тижні, але може тривати до 6 тижнів [4]. Отже, пацієнти можуть мати первинний сифіліс і спочатку мати негативні серологічні тести. Зазвичай титри з часом знижуються, часто до невизначуваних титрів після успішного лікування.

У минулому під час тестування на клінічні результати або з метою скринінгу використовувалися нетрепонемні тести (наприклад, RPR або VDRL). Якщо нетрепонемний тест був позитивним, проводився підтверджуючий трепонемний тест (наприклад, FTA-ABS). Однак поява автоматизованого та швидкого трепонемного тестування дозволила змінити алгоритм [5]. Таким чином, зараз широко прийнято призначати трепонемний тест як початковий діагностичний засіб. В умовах високої поширеності ця стратегія виглядає економічно ефективною [6].

Для лікування сифілітичного баланопоститу Фольмана застосовують схеми з Європейської рекомендації з лікування сифілісу [7].

Для варіанта терапії першої лінії слугує бензатин бензилпеніцилін G (BPG) 2,4 млн ОД внутрішньом'язово, вводиться у вигляді однієї ін'єкції 2,4 мільйона одиниць або двох окремих ін'єкцій по 1,2 млн ОД у кожную сідницю одноразово.

У разі варіанту терапії другої лінії застосовують прокаїн бензилпеніцилін 600 000 ОД щодня протягом 10–14 днів або цефтриаксон 1 г внутрішньовенно в одній добовій дозі протягом 10 днів (у разі порушення згортання крові).

Якщо у пацієнта є алергія на пеніцилін або неможливість парентерального лікування, то застосовують доксициклін 200 мг на день (або 100 мг двічі на день, або у вигляді одноразової дози 200 мг) перорально протягом 14 днів.

У контексті викладеної інформації наведемо клінічний випадок сифілітичного баланопоститу Фольмана

з нашої практики. Фотографічні та клінічні записи були дозволені пацієнтом для публікації, згідно зі стандартною формою згоди, підписаною ним. Зображення і наведені дані не дозволяють його ідентифікувати.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнт Г., 1975 р.н., звернувся 18 березня 2024 року до шкірно-венерологічного відділення при КНП «Одеський регіональний клінічний протипухлинний центр» ООР» зі скаргами на пошкодження шкіри на статевому члені.

З анамнезу захворювання: відчуває себе хворим протягом 3 тижнів. З появою скарг пацієнт обстежувався у приватного дерматовенеролога з приводу ЗПСШ. На радість пацієнта вірусних та інфекційних захворювань, які передаються статевим шляхом, не виявлено, в тому числі серологічні аналізи на сифіліс були негативні, але скарги зберігалися.

Анамнез життя: одружений близько 15 років. Випадкових статевих зв'язків не було. В минулому заперечує наявність та лікування захворювань, що передаються статевим шляхом, у тому числі і сифілісом.

Об'єктивний стан на момент надходження: без особливостей, температура тіла – 36,6 °С. Шкіра тулуба чиста, без висипань; слизові оболонки ротової порожнини та періанальної ділянки – без патологічних змін. Зовнішні статеві органи сформовані правильно. Зовнішні статеві органи сформовані правильно. Огляд виявив на головці статевого члена та на слизовій частині задньої поверхні крайньої плоти статевого члена інфільтративні ерозивно-еритематозні ураження з невеликою кількістю ексудатії (рис. 1). Ураження мали округлу форму, розмірами в діаметрі від 0,2 до 0,5 см, у разі пальпації яких відчувалось тверде ущільнення. Незначний набряк на головці статевого члена вказував на гострий запальний процес. Виділень з уретри не спостерігалось. Обстеження лімфовузлів показало двосторонню пахову аденопатію. Лімфатичні вузли мали розмір до 1 см, безболісні, щільноеластичної консистенції, рухливі, шкіра над ними не змінена.

Лабораторні дослідження: у загальних аналізах крові та сечі відхилень від норм не виявлено. В біохімічному аналізі крові були завищені: тригліцериди 1,88 mmol/L (референтні значення – 0,45–1,70 mmol/L), глюкоза крові 5,9 mmol/L (референтні значення – 4,0–5,8 mmol/L), тимолова проба 4,7 ОД/SH (референтні значення – 0–4 ОД/SH). Серед показників системи згортання крові був завищений фібриноген А 4,15 g/L (референтні значення – 2–4 g/L). В аналізі ревмопроб був завищений С-реактивний білок 6,90 IU/mL (референтні значення – 0–5,0 IU/mL).

Серологічне обстеження цього пацієнта показало такі результати:

– Реакція Вассермана – результат негативний (референтні значення – менше 0,9 ОД – негативний результат; більше 1,1 ОД – позитивний результат; 0,9–1,1 ОД – пограничне значення (рекомендовано повторне дослідження через 2 тиж.) від 18.03.2024.

– Кількісний метод РМП – результат негативний (референтні значення – негативний) від 18.03.2024.

– Якісний метод РМП – результат позитивний 3+ (референтні значення – негативний) від 18.03.2024.



Рис. 1. Особливості висипань у пацієнта із сифілітичним баланопоститом Фольмана

– Визначення сумарних антитіл (IgM + IgG) до *Treponema pallidum* методом імуноферментного аналізу виявив позитивний результат – ОП=2,197 Од ГЗ = 0,127 (референтні значення – менше 1,0 Од – негативний результат; більше 1,0 – позитивний результат) від 18.03.2024.

– РІФ-абсорбована – результат позитивний 3+ (референтні значення – негативний) від 18.03.2024.

За допомогою темнопольної мікроскопії з відокремлюваного ураження на головці статевого члена була виявлена бліда трепонема (*T. pallidum*).

Антитіла до ВІЛ, HBsAg, антиHCV не виявлені від 18.03.2024.

Бактеріоскопічне та бактеріологічне обстеження виділень з уретри не виявило супутньої сечостатевої інфекції.

Під час обстеження дружини пацієнта у неї був встановлений діагноз: сифіліс прихований ранній (A51.5).

На підставі анамнестичних та клінічних даних, виявлення джерела зараження, а також лабораторного обстеження встановлено діагноз від 20.03.2024: первинний сифіліс статевих органів (A51.0). Сифілітичний баланопостит Фольмана.

Призначено специфічне лікування: цефтриаксон 1 г внутрішньовенно на добу протягом 10 днів.

Лікування отримав у повному обсязі, побічних ефектів не спостерігалось.

Локальний статус на момент виписки: шкіра тулуба та видимі слизові оболонки вільні від висипань.

Загальне лабораторне дослідження: біохімічний аналіз крові, показники системи згортання крові, аналіз на ревмопроби повернулися до норми.

Клініко-серологічний контроль за 02.04.2024 та 07.06.2024:

– Реакція Вассермана – результат позитивний від 02.04.2024.

– Кількісний метод РМП – результат позитивний (1:2) від 02.04.2024.

– Якісний метод РМП – результат позитивний 4+ від 02.04.2024.

– Визначення сумарних антитіл (IgM + IgG) до *Treponema pallidum* методом імуноферментного аналізу виявило позитивний результат від 02.04.2024.

– РІФ-абсорбована – результат позитивний 3+ від 02.04.2024.

– Реакція Вассермана – результат негативний від 07.06.2024.

– Кількісний метод РМП – результат негативний від 07.06.2024.

– Якісний метод РМП – результат позитивний 2+ від 07.06.2024.

– Визначення сумарних антитіл (IgM + IgG) до *Treponema pallidum* методом імуноферментного аналізу виявило позитивний результат від 07.06.2024.

– РІФ-абсорбована – результат позитивний 3+ від 07.06.2024.

Таким чином, на підставі проведеного клініко-серологічного контролю видно, що нетрепонемні тести, які є показником активності інфекції та ефективності лікування, мають тенденцію до негативації, що свідчить про успішне усунення активної фази захворювання. Водночас трепонемні тести залишаються позитивними, що є типовим після перенесеної сифілітичної інфекції, оскільки вони можуть залишатися позитивними протягом усього життя, відображаючи факт перенесеного захворювання, а не його активну фазу.

Висновки. Описаний випадок із практики являє інтерес не тільки у зв'язку з виключно рідкісною клінічною картиною, але й через важливість усвідомлення необхідності ретельного обстеження та виявлення статевих контактів, які можуть бути джерелом зараження. Необхідно враховувати, що сифіліс може перебувати у серонегативному періоді, коли клінічні симптоми вже проявляються, але серологічні тести можуть ще не показувати позитивних результатів. Це важливо враховувати, оскільки прояви сифілісу можуть зникати без лікування, але збудник залишається в організмі людини та вражає внутрішні органи, приводячи до їхньої дисфункції, що ми і спостерігали під час моніторингу загальних та біохімічних показників крові на початку лікування та після його завершення.

Можливі утруднення в диференціальній діагностиці сифілітичного баланопоститу Фольмана також мають велике значення. Інфільтративні округлі ерозивно-еритематозні ураження з невеликою кількістю ексудації на головці статевого члена та на слизовій частині задньої поверхні крайньої плоті можуть імітувати вірусні, бактеріальні, паразитарні інфекції статевих органів, такі як генітальний герпес, ВПЛІ-інфекція, кандидозний баланопостит, стрептококовий баланіт, анаеробний баланіт, баланіт при статевих інфекціях, філяріоз, амебіаз.

Крім інфекційних захворювань, також слід враховувати різні дерматологічні стани, такі як склероатрофічний лишай, червоний плаский лишай, синдром Рейтера, псоріаз, баланіт Зуна, екзема, фіксована ери-

тема, іритантний або алергічний контактний дерматит, гострий набряк статевого члена, ангіонабряк та навіть передракові захворювання, такі як еритроплазія Кейра, які можуть мати клінічну картину, схожу на клінічну картину сифілітичного баланіту або баланопоститу Фольмана.

Таким чином, для точного діагнозу необхідний комплексний підхід, що включає детальний збір анамнезу, ретельний клінічний огляд, серологічні бактеріоскопічні, бактеріологічні тести та застосування темнопольної мікроскопії або ПЛІР під час дослідження відокремленого з ерозій або виразок. Це дозволить уникнути помилкових діагнозів та призначити ефективне лікування, запобігаючи прогресуванню захворювання та його ускладненням.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cubiró X, García-Pérez JN, Puig L. Follmann balanitis – an atypical form of primary cutaneous syphilis. *JAMA Dermatol.* 2020; 156(9): 1012. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.2275>.
2. Cao W, Thorpe PG, O'Callaghan K, Kersh EN. Advantages and limitations of current diagnostic laboratory approaches in syphilis and congenital syphilis. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023; 21(12): 1339–1354. doi: 10.1080/14787210.2023.2280214. PMID: 37934903; PMCID: PMC10958575.
3. Alsterholm M, Flytstrom I, Leifsdottir R, Faergemann J, Bergbrant IM. Frequency of bacteria, Candida and malassezia species in balanoposthitis. *Acta Derm Venereol.* 2008. 88(4): 331–6.
4. Henaio-Martínez AF, Johnson SC. Diagnostic tests for syphilis: New tests and new algorithms. *Neurol Clin Pract.* 2014; 4(2): 114–122. doi: 10.1212/01.CPJ.0000435752.17621.48. PMID: 27606153; PMCID: PMC4999316.
5. Huh HJ, Chung J, Park SY, Chae SL. Comparison of Automated Treponemal and Nontreponemal Test Algorithms as First-Line Syphilis Screening Assays. *Ann Lab Med.* 2016; 36: 23–27. <https://doi.org/10.3343/alm.2016.36.1.23>.
6. Henaio-Martínez AF, Johnson SC. Diagnostic tests for syphilis: New tests and new algorithms. *Neurol Clin Pract.* 2014; 4(2): 114–122. doi: 10.1212/01.CPJ.0000435752.17621.48.
7. Janier M, Unemo M, Dupin N, Tiplica GS, Potočník M, Pate R. 2020 European guideline on the management of syphilis. *Int J STD AIDS.* 2020; 31(1): 13–14. Available from: <https://iusti.org/wp-content/uploads/2020/07/Syphilis2020guideline.pdf>.

Надійшла до редакції 13.09.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування ttch153@gmail.com

О. В. Гречана¹ <https://orcid.org/0000-0002-1756-6372>

А. Г. Сербін² <https://orcid.org/0000-0002-6247-7520>

О. О. Салій³ <https://orcid.org/0000-0001-7103-2083>

О. Є. Оксенюк² <https://orcid.org/0000-0003-4151-6719>

МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯК СКЛАДНИК ТОТОЖНОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

²Луганський державний медичний університет, Рівне, Україна

³Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна

УДК 615.322.073: 53.086

О. В. Гречана¹, А. Г. Сербін², О. О. Салій³, О. Є. Оксенюк²

МОРФОЛОГІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ЯК СКЛАДНИК ТОТОЖНОСТІ ЛІКАРСЬКОЇ РОСЛИННОЇ СИРОВИНИ

¹Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

²Луганський державний медичний університет, Рівне, Україна

³Київський національний університет технологій та дизайну, Київ, Україна

Стаття присвячена дослідженням мікроскопії надземної частини рослинної сировини *Trifolium pratense* і *Artemisia absinthium* на кафедрі фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медико-фармацевтичного університету для ототожнення, чіткої ідентифікації та знаходження певних специфічних діагностичних структур, що можна вважати хемотаксономічними маркерами у підтвердженні ідентичності матеріалів лікарської рослинної сировини описам. Рослинний матеріал зібраний у період активного цвітіння рослин у передмісті Запоріжжя, сушили під навісом та використовували препарати свіжих та висушених листків, стебел, квіток після кип'ятіння у розчині луѓу. Фіксували, вимірювання проводили у 5 повтореннях, статистично обробляли. Запропоновано додати ідентифікацію надземної частини рослинної сировини *Artemisia absinthium* і *Trifolium pratense* за мікроскопічними діагностичними ознаками, характерними для пилоквих зерен, листя, стебла.

Ключові слова: мікроскопія, рослинна сировина, фармакогностичні дослідження.

UDC 615.322.073: 53.086

O. V. Grechana¹, A. G. Serbin², O. O. Saliy³, O. Ye. Okseniuk²

MORPHOLOGICAL STUDIES AS A COMPONENT OF THE IDENTITY OF MEDICINAL PLANT RAW MATERIALS

¹Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

²Luhansk National Medical University, Rivne, Ukraine

³Kyiv National University of Technologies and Design, Kyiv, Ukraine

The aim of the study is to conduct microscopic, phytochemical, and pharmacological examinations and identify diagnostic signs for *Artemisia absinthium* and *Trifolium pratense* at the Department of Pharmacognosy, Pharmacology, and Botany of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University.

Methods. Plant material was harvested during the period of active plant flowering in the suburbs of Zaporizhzhia. The raw material was dried undercover. For microscopic analysis it was used leaves, stems, and flowers pre-boiled in NaOH without using color matters. The temporary preparations have been studied by microscope "Axioskop 40" (Germany). Photographic evidence was created via Canon PS G7 (Japan) camera, measurements were carried out in 20 repetitions using AxioVision Rel. 4.7, and statistical processing (mean value, error, variation coefficient) was performed in the Microsoft Excel program.

Results. The authors propose to add identification the "*Trifolii inflorescences*" following microscopic diagnostic features peculiar to pollen grains, folia, and stem.

Key words: microscopy, raw materials, pharmacognosy.

Айстрові (Asteraceae) та Бобові (Fabaceae) є найбільш-шими родинами серед квіткових рослин. Бобові поділя-ють на три підродини: *Caesalpinioideae*, *Mimosoideae*,

Papilionoideae. У родині Айстрові нараховують 12 під-родин [4]. Широкий є біорізноманіття представників – одnorічні та багаторічні види трав, чагарників, ліан, дерев, що трапляються по всіх континентах, у тому числі широко представлені у флорі України [2; 6; 7].

Рослинність нашого краю багата на кількість видів та підвидів, утворюючи внутрішньовидові «перехресні» форми, ускладнюючи процес чіткого діагностування

© О. В. Гречана, А. Г. Сербін, О. О. Салій та ін, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



видів у природних умовах під час заготівлі та ототожнення висушеної лікарської рослинної сировини [2].

Морфологічний опис, пошук під час мікроскопічних досліджень індивідуальних особливостей виду вважаються одними з основних етапів діагностики та ідентифікації сировини аналітичною нормативною документацією. Літературні джерела містять інформацію щодо ідентифікації надземної частини *Trifolium pratense* і *Artemisia absinthium* у флорі та серед гербарних зразків. Проте у природних умовах разом ростуть великі кількості проміжних (перехідних) форм з поєднаними зовнішніми ознаками нефармакопейних видів конюшини та полину, унеможливаючи заготівлю якісної лікарської рослинної сировини або знижуючи її числові показники. До описаних факторів можна додати також стан описів класичної ботанічної морфології та анатомії рослини, що суттєво відрізняється від фармакогностичних через специфічності постановки завдання, підготовленості фахівців та наявності обладнання певного класу.

Як лікарську рослинну сировину конюшини лучної використовують суцвіття [1; 2]. У Державній Фармакопеї України є монографія «Конюшини лучної суцвіття». Проте літературні джерела конюшину розглядають як цілу рослину (трава) і, з огляду на відносно невелику здатність до відростання після зрізання, цей природний ресурс потребує більш дбайливого ставлення.

Натепер у пошуку нових джерел поповнення ринку фітопрепаратів відзначено активні фітохімічні та дослідження *in silico* представників роду полин та конюшина. Вчені повідомляють про високий рівень вмісту флавоноглікозиду та його похідного глікозилмалонату (кверцетин листя; кверцетин і кемпферол квіток), ізофлавонів (біоханін А, формонетин листя та квіток) у лікарській рослинній сировині конюшини червоної [2; 5; 6; 7; 8].

Етанольний екстракт полину гіркого активно протидіє токсоплазмам [3].

Тим не менш у разі широких пошукових напрямів фітохімії і фармакології видів конюшини та полину анатомічна мікроскопічна ідентифікація висвітлена не досить.

Мета нашої роботи – дослідити лікарські рослини полину гіркого та конюшини лучної, знаходячи відмінності, притаманні окремим ботанічним видам, відрізняючи їх від дозволених та/або недозволених домішок інших видів, узагальнюючи деякі морфометричні параметри вегетативних та генеративних органів лікарської рослинної сировини конюшини лучної та полину гіркого. Розширюючи дані опису сировини, знаходили певні специфічні діагностичні структури, що можна вважати хемотаксономічними маркерами у підтвердженні ідентичності матеріалів лікарської рослинної сировини описам.

Матеріали і методи дослідження. Для виключення можливостей виникнення варіацій (вплив зовнішніх умов місцезростання, сезонних метеорологічних умов, віку) у дослідженнях використовували рослини *Artemisia absinthium* L. та *Trifolium pratense* L., вирощені з колекційного насіння кафедри ботаніки Національного університету ім. Каразіна, Харків, Україна, в однакових умовах.

Матеріал для мікроскопічного дослідження збирався у період найбільшої продуктивності лікарської рослинної сировини – у фенофазі масової бутонізації – початку цвітіння (червень – серпень) на території Запорізької області (сміт Приморське Василівської громади [47°37'28" пн. ш., 35°17'39" сх. д.]; дослідна ділянка кафедри фармакогнозії, фармакології і ботаніки ЗДМФУ). Сировину сушили під навісом, у добре провітрюваному місці, запобігаючи пересушеності.

Для досліджень використовували свіжий, фіксований у суміші гліцерин – спирт етиловий 96% – вода очищена (1: 1: 1), а також матеріал гербарію, попередньо проварений у 5% водному розчині натрію гідроксиду без використання барвників; поперечні зрізи робили лезом [2]. Готувались тимчасові препарати.

Вивчали морфолого-анатомічні особливості будови вегетативних та генеративних органів, використовуючи мікроскоп «Axioskop 40» (Німеччина). Фотофіксація проводилась фотоапаратом Canon PS G7 (Японія), вимірювання (5 повторень) – за допомогою приладу AxioVision Rel. 4.7. Статистичні розрахунки (середнє значення, похибка, коефіцієнт варіації) проводили за допомогою програми *Microsoft Excel*. Анатомічні параметри епідермісу вважали маловаріабельними у разі коефіцієнта варіації C_v меншим за 20%, середньоваріабельними – з $C_v > 20\%$, високоваріабельними – з $C_v > 40\%$ [1; 2]. Форму пилкових зерен, тип прорихового апарату, опис клітин епідермісу визначали за відомими методиками, індекс прорихів розраховували за формулою А. Кестнера [2].

На тимчасових препаратах визначали форму клітин епідермісу, тип дихальної системи, будову судинної тканини, трихом, залозистих (секреторних) трихом та ін.

Виклад основного матеріалу дослідження. У сировині трави полину гіркого досліджували чоловічі генеративні клітини (пилкове зерно). Вибирали загальну кількість пилкових зерен з досить видимою формою для опису – 5 одиниць (рис. 1). Форму пилкового зерна, згідно з класифікацією Ердмана, визначали як чотиригранно-конусоподібну, триборозенчасту, співвідношення довжини полярної вісі та екваторіального діаметру становило 3:8.

Статистично оброблені дані представлені в табл. 1.

Листки *Trifolium pratense* L. за морфологічними ознаками трійчасті, жорсткі, амфістоматозного типу. Листочки 2–3 см завдовжки і 1–1,5 см завширшки, оберненояйцевидної форми, загострені на кінці, по



Рис. 1. *Artemisia absinthium*: пилкове зерно

Таблиця 1

Метрологічні характеристики довжини пилкового зерна *Artemisia absinthium* (n=5)

$\bar{x}$	S	S_x	Δx	$\bar{x} + \Delta \bar{x}$	$\bar{\epsilon}$
8,26	0,06	0,03	0,16	8,26±0,07	0,8

Примітка: $\bar{x}$ – середнє арифметичне вибірки; S – стандартне відхилення; S_x – середнє значення вибірки; Δx – приріст значення; $\bar{x} + \Delta \bar{x}$ – довірчий інтервал, $\bar{\epsilon}$ – похибка

краях дрібно або нерівномірно зубчасті з густою мережею бічних жилок, потовщених до краю.

Адаксіальна епідерма листка (рис. 2А) представлена багатокутніми або неправильної форми, з прямо-лінійно-округлими контурами, від 51,70 до 84,77 мкм у довжину і від 38,64 до 61,97 мкм у ширину основними клітинами, товстостінними, кількістю від 347 до 425 на 1 мм², без міжклітинних просторів. Спостерігали тупі, закруглені, загострені або прямі суміжні граничні кути.

Продихи подовжено-округлої форми, кількість на мм² коливалась від 25 до 43 шт; поодинокі, хаотично розташовані, аномоцитного типу, оточені 3–5 клітинами. Індекс продихів – 7,42%. Клітини навколоустя за формою і розміром подібні до основних клітин епідерми. Верхня епідерма гола.

Абаксіальна епідерма листка (рис. 2В, табл. 2) представлена основними товстостінними, витягнутими або розпростертими клітинами в різній кількості (329–511 на 1 мм²), з тупими, загостреними, закругленими, неправильної форми з неправильними грубохвилястими антиклінальними стінками та грубозвивистими контурами, яскраво-зеленого кольору, вкритими тонкою кутикулою, з продихами, без міжклітинників.

Розміри клітин епідерми коливались: 39,79–80,34 мкм у довжину і 21,46–45,55 мкм у ширину.

Морфометричну характеристику епідермальних структур листка наведено в табл. 2.

Продихи поодинокі, округлі, кількістю 67–183 на 1 мм², хаотично розташовані, аномоцитного типу. Навколопродихові клітини за формою і розмірами не відрізнялись від основних клітин епідерми. Індекс продихів – 17,87%.

Спостерігали одноклітинні прості довгі волоски з бородавчатою кутикулою. Трихоми утворені кубоподібними клітинами з подовженою верхівковою клітиною. Ділянка основи волоска округлої форми, оточена 12 полігональними клітинами епідерми, які розходились радіально (рис. 3).

Центральна жилка листка на поперечному розрізі мала округлу форму, з паренхіматозними клітинами епідерми над нею (рис. 4А). Характерною ознакою центральної листової жилки визначено кристалічний покрив, який утворено поодинокими кристалами оксалату кальцію (рис. 4В). Елементи ксилеми та флоєми помітні лише у великих судинних пучках.

Стебло округле зі злегка виступаючими ребрами. Центральний осьовий циліндр фасцикулярного типу:

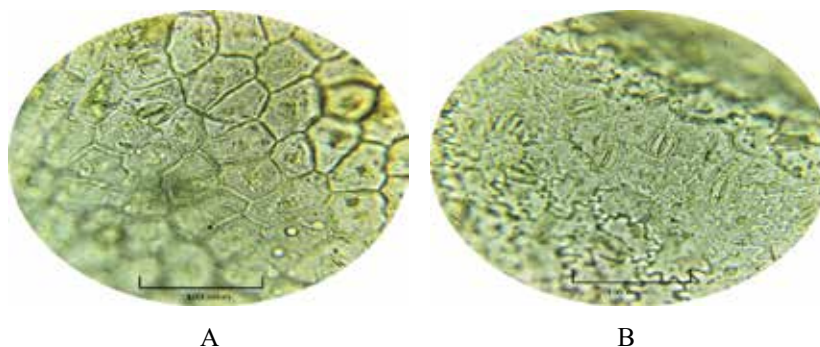


Рис. 2. *Trifolium pratense* L.: поверхня листка.
А – верхня епідерма; В – нижня епідерма

Таблиця 2

Структура епідерми листка *Trifolium pratense*

Сторона листка		Верхня епідерма	Нижня епідерма
Тип		Амфістоматозний	
Характер епідермальних клітин		Прямий, прямо-лінійно-округлий	Звивистий
Середній розмір, мкм	Завдовжки	63,82 ± 2,59	57,11 ± 2,30
	Завширшки	35,41 ± 1,52	30,14 ± 1,60
Середня площа, мм ²		0,002369 ± 0,00039	0,002017 ± 0,00016
Тип продихового апарату		Аномоцитний	
Середня кількість продихів, шт/мм ²		32,40 ± 3,88	94,82 ± 10,2
C_v , %		20,46	24,15
Продиховий індекс, %		7,42	17,87

PS: C_v – коефіцієнт варіації.

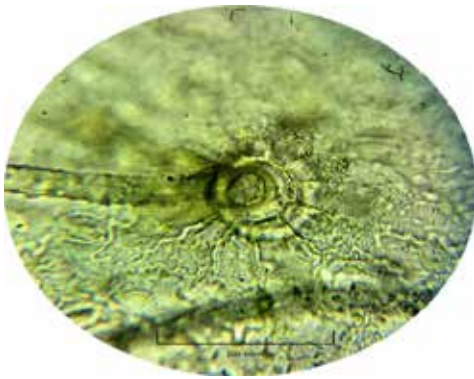


Рис. 3. *Trifolium pratense* L.: трихома епідерми листка

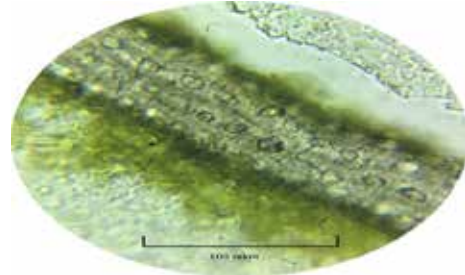
пучки відкриті, колатеральні, розташовані по колу. У бічних пучках флоєми присутня склеренхіма (рис. 5).

Висновки. Визначено морфометричні параметри чоловічого гаметофіту *Artemisia absinthium* L., клітин епідерми листка *Trifolium pratense* L – важливих показників у діагностуванні лікарської рослинної сировини у теоретичній та практичній фармакогнозії.

Мікроскопічні ознаки вигравали певну роль для підтвердження тотожності трави конюшини лучної у фармакогностичному аналізі згідно з вимогами Державної Фармакопеї України: клітини верхньої епідерми листка чотирикутної з прямими кутами форми, нижньої – звивисті, паренхімні з потовщеними оболонками. Анізоцитні продихи поодинокі у верхній і дуже часті в нижній епідермі, оточені 3 клітинами. Для нижньої епідерми характерне опушення одноклітинними волосками з бородавчастою кутикулою, розеткою клітин у місці прикріплення трихоми до епідерми. На центральній жилці спостерігали кристалічний покрив з монокристалів оксалату кальцію. Стебло округле зі злегка виступаючими ребрами, відкритими колатеральними, розташованими колом, зі склеренхімною вистил-



А



В

Рис. 4. *Trifolium pratense* L.: центральна жилка листка (А – поперечний зріз; В – кристали кальцію оксалату на поверхні)

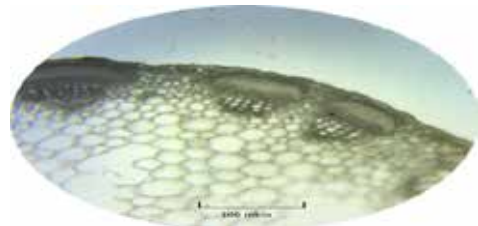


Рис. 5. *Trifolium pratense* L.: Стебло (поперечний розріз)

кою з боку флоєми, голими, з двошаровою пластинчастою коленхімою пучками центрального осевого циліндра.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ghosh D. Quality Issues of Herbal Medicines: Internal and External Factors. *IJCAM*. 2018; 11: 67–69. doi: 10.15406/ijcam.2018.11.00350.
2. Grechana O, Shevchenko I, Rudnik A, Saliy O, Fukleva L, Serbin A. Raw material “*Trifolii pratense herba*” originated from southern Ukraine: diagnostic microscopic features and its antioxidant activity. *Pharmacia*. 2021; 69(3): 656–593. doi: 10.3897/pharmacia.69.e86416.
3. Nozari Sh, Azadmehr A, Adine M, et al. In vitro anti-toxoplasma effects of ethanolic extracts of *Artemisia absinthium* L., *Carum copticum* L. and *Gossypium hirsutum*. *Journal of Medicinal Plants*. 2016; 58(15): 72–79. Available from: <http://jmp.ir/article-1-937-en.html>.
4. The Plant List. Available from: <https://www.worldfloraonline.org/>.
5. Tsamo DLF, Tamokou J-De-D, Kengne IC, et al. Antimicrobial and Antioxidant Secondary Metabolites from *Trifolium baccarinii* Chiov. (*Fabaceae*) and Their Mechanisms of Antibacterial Action. *BioMed Research International*. 2021; 1–15. doi: 10.1155/2021/3099428.
6. Tuttolomondo T, Licata M, Leto C, et al. Ethnobotanical Investigation on Wild Medicinal Plants in the Monti Sicani Regional Park (Sicily, Italy). *J Ethnopharmacol*. 2014; 153: 568–586. doi: 10.1016/j.jep.2014.02.032.
7. Wagay NA. Medicinal Flora and Ethno-botanical Knowledge of Baramulla Tehsil in Jammu and Kashmir, India. *IJABR*. 2014; 5: 539–546. doi: 10.1186/1746-4269-9-4.
8. Zhang H, Zhao J, Shang H, Guo Y, Chen S. Extraction, purification, hypoglycemic and antioxidant activities of red clover (*Trifolium pratense* L.) polysaccharides. *Int J Biol Macromol*. 2020; 148(1): 750–760. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.01.194.

Надійшла до редакції 17.10.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування elenagrechanaya1310@gmail.com

А. О. Олефіренко <https://orcid.org/0009-0007-4846-1470>

В. С. Кисличенко <https://orcid.org/0000-0002-0851-209X>

ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТРАВИ ЛІЗІАНТУСУ РАССЕЛА

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 615.32:582.923.1:577.115.3:54.061/062

А. О. Олефіренко, В. С. Кисличенко

ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ТРАВИ ЛІЗІАНТУСУ РАССЕЛА

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Стаття присвячена вивченню жирнокислотного складу трави лізіантусу Рассела родини Тирличеві. Дослідження було проведено методом газорідинної хромато-мас-спектрометрії метилових естерів жирних кислот. Ідентифікацію сполук проводили шляхом порівняння часу утримування стандартної суміші метилових естерів жирних кислот із використанням бібліотеки мас-спектрів NIST 02. Кількісний аналіз проводили шляхом додавання розчину внутрішнього стандарту в досліджувані проби.

Встановлено, що жирнокислотний склад трави лізіантусу Рассела представлений 12 сполуками, серед яких за вмістом переважали насичені жирні кислоти. Кількісно переважали пальмітинова та ліолева кислоти, вміст яких становив близько 21% та 23% відповідно від суми всіх жирних кислот.

Проведені дослідження відкривають перспективи створення нового лікарського засобу на основі трави лізіантусу Рассела.

Ключові слова: лізіантус Рассела (*Lisianthus russellianus* Hook.), трава, жирні кислоти, якісний склад, кількісний вміст.

UDC 615.32:582.923.1:577.115.3:54.061/062

A. O. Olefirenko, V. S. Kyslychenko

RESEARCH OF THE FATTY ACID COMPOSITION OF RUSSELL'S LISIANTHUS HERB

National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Substances of a lipophilic nature are of special interest for pharmacy, in particular fatty acids, which exhibit antithrombotic, cardioprotective, hypotensive, antiarrhythmic, antidiabetic, hypocholesterolemic and anti-inflammatory effects, etc.

Russell's lisianthus (*Lisianthus russellianus* Hook.) of the Gentian family (*Gentianaceae* Juss.) is one of the new representatives of the flora of Ukraine, which began to be widely cultivated around the world only at the end of the 20th century. Russell's lisianthus is known to contain xanthenes, secoiridoids, and flavonoids, and is used in traditional medicine as a sedative, anti-inflammatory, and laxative remedy.

There is no information on the fatty acid composition of Russell's lisianthus herb in the scientific literature.

The aim of the work was to study the fatty acids composition of Russell's lisianthus herb of Borealis Apricot species.

Materials and methods. The identification and quantitative content determination of fatty acids in the relevant medicinal plant raw materials was carried out by gas-liquid chromatography-mass spectrometry of fatty acids methyl esters using an Agilent 6890N gas chromatography-mass spectrometry system with a 5973N mass spectrometry detector adapted for work with capillary columns in programmed mode, in combination with a computer. The identification of fatty acid methyl esters of the studied mixture was performed by comparing the retention time of a standard mixture of fatty acid methyl esters using the NIST 02 mass spectrum library. Quantitative analysis was performed by adding a solution of the internal standard to the tested samples.

Results. It was determined that the fatty acid composition of Russell's lisianthus herb is represented by 12 compounds, among which saturated fatty acids predominated in terms of content. Palmitic and linoleic acids were quantitatively predominant in the studied raw materials, the content of which was about 21% and 23%, respectively, of the content of all fatty acids. Lignoceric and oleic acids were somewhat less in the studied samples. The conducted studies open the prospects of creating a new medicinal product based on Russell's lisianthus herb.

Key words: Russell's lisianthus (*Lisianthus russellianus* Hook.), herba, fatty acids, qualitative composition, quantitative content.

Лікарські рослини є джерелом отримання багатьох лікарських засобів. Дослідження хімічного складу лікарської рослинної сировини дають можливість прогнозувати фармакологічну дію біологічно активних сполук, що містяться в ній.

Особливий інтерес для фармації мають речовини ліпофільної природи, зокрема жирні кислоти, які є структурними компонентами фосфоліпідів та незамінними компонентами всіх рослинних клітин. Вони беруть участь в обміні жирів та вітамінів, впливають на метаболізм стероїдних сполук [4]. Численними дослі-

дженнями встановлено, що поліненасичені жирні кислоти (вітамін F) запобігають розвитку атеросклерозу, позитивно впливають на роботу мозку, серцево-судинної системи й шлунково-кишкового тракту, розвиток плода та вікові захворювання (хвороба Альцгеймера і деменція), виявляють антитромботичну, кардіопротекторну, гіпотензивну, антиаритмічну, антидіабетичну, гіпохолестеринемічну та протизапальну дію [4; 14; 16]. Їх нестача може викликати дерматити та онкологічні захворювання, зменшувати коагулюючі властивості крові [4; 16]. Насичені жирні кислоти є джерелом енергії в організмі, однак їх надлишок викликає порушення обміну ліпідів, підвищення рівню холестерину в крові, збільшується ризик розвитку атеросклерозу, ожиріння та жовчнокам'яної хвороби [4].

© А. О. Олефіренко, В. С. Кисличенко, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Лізіантус Рассела (*Lisianthus russellianus* Hook.), або еustoma великоквіткова (*Eustoma grandiflorum* (Raf.) Shinn.) родини тирличеві (*Gentianaceae* Juss.) є одним з нових представників флори України, який почали широко культивувати лише наприкінці XX століття [13]. У природі він поширений у Мексиці, на Панамському перешийку, низинах річки Колорадо, півдні США і на деяких островах Карибського басейну. Це одно- або багаторічна трав'яниста рослина до 80 см заввишки із великими, дзвоникоподібними квітками. Квітки у природному середовищі синіх і фіолетових відтінків, проте селекціонери вивели сорти та гібридні форми з рожевим, червоним, пурпуровим, бузковим, зеленим, білим, світло-жовтим, абрикосовим, коричневим забарвленням. Є також двокольорові та облямовані різновиди, а також прості та махрові форми [13].

Оскільки лізіантус поширився територією Євразії нещодавно, його хімічний склад вивчений не досить. Відомо, що трава лізіантусу Рассела містить недостатньо ксантони (еustomин) та секоїридоїди (генціопікрозид, свертіамарин, сверозид, еustomозид, еustomорузид та еustomозид), квітки – флавоноїди (похідні кемпферолу, мірицетину та ізорамнетину) та антоціани (похідні дельфінідину та пеларгонідину), ефірну олію, каротиноїди (пелюстки жовтого кольору), амінокислоти тощо [1; 3; 17; 19].

У традиційній медицині лізіантус Рассела використовують для посилення апетиту під час лікування анорексії, як послаблювальний засіб у лікуванні закрепів, протизапальний – під час лікування лихоманки, туберкульозу, заспокійливий – у разі нервового виснаження [13]. Ефірна олія квіток рослини проявляє протигрибкову та антибактеріальну активність [5].

Зважаючи на недостатність даних щодо жирнокислотного складу трави лізіантусу Рассела флори України, визначення якісного складу та кількісного вмісту жирних кислот у досліджуваній сировині має велике наукове і практичне значення.

Метою роботи було дослідження складу жирних кислот трави лізіантусу Рассела сорту Borealis Apricot.

Матеріали і методи дослідження. На кафедрі фармакогнозії та нутриціології НФаУ в рамках комплексної науково-дослідної роботи Національного фармацевтичного університету «Фармакогностичне дослідження лікарської рослинної сировини та розробка фітотерапевтичних засобів на її основі» (номер державної реєстрації 0114U000946) проводиться фармакогностичне дослідження лізіантусу Рассела.

Для аналізу використовували повітряно-висушену рослинну сировину, заготовлену у серпні 2023 року в Харківській області (Україна).

Дослідження жирнокислотного складу проводили у відділі генетики Інституту рослинництва ім. В.Я. Юр'єва УААН (м. Харків) за методикою, наведеною за посиланням [9; 11].

Ідентифікацію та кількісний вміст жирних кислот у досліджуваній лікарській рослинній сировині було проведено методом газорідинної хромато-мас-спектрометрії (ГХ/МС) метилових естерів жирних кислот з використанням газової хромато-мас-спектрометричної системи Agilent 6890N (Agilent Technologies, США) із мас-спектрометричним детектором 5973N, адаптованим для роботи з капілярними колонками у запрограмованому режимі, у поєднанні з комп'ютером.

Визначення жирнокислотного складу передбачало перетворення тригліцеридів жирних кислот на їх метилові естери за модифікованою методикою Пейскера. Ідентифікацію метилових естерів жирних кислот досліджуваної суміші проводили шляхом порівняння часу утримування стандартної суміші метилових естерів жирних кислот (Sigma Chemical Co, США) із використанням бібліотеки мас-спектрів NIST 02. Кількісний аналіз проводили шляхом додавання розчину внутрішнього стандарту (кислоти ундеканової) в досліджувані проби.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати визначення якісного складу та кількісного вмісту жирних кислот у траві лізіантусу Рассела наведені на рисунку 1 та у таблиці 1.

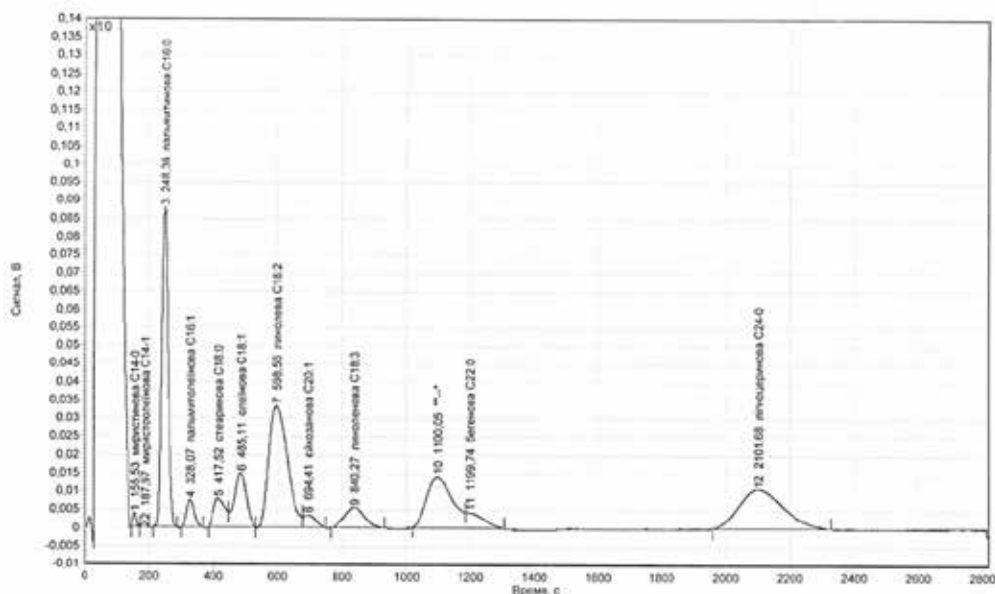


Рис. 1. Газова хроматограма метилових естерів жирних кислот трави лізіантусу Рассела

Жиринокислотний склад трави лізіантусу Рассела

Назва жирної кислоти	Хімічне позначення кислоти	Кількісний вміст, % до суми
Міристинова (тетрадеканова)	C 14:0	0,50±0,03
Міристоолеїнова (тетрадеценнова)	C 14:1	0,26±0,01
Пальмітинова (гексадеканова)	C 16:0	21,85±1,09
Пальмітолеїнова (гексадеценнова)	C 16:1	2,25±0,11
Стеаринова (октадеканова)	C 18:0	3,53±0,18
Олеїнова (октадеценнова)	C 18:1	6,90±0,35
Лінолева (октадекадієнова)	C 18:2	23,40±1,17
Ліноленова (октадекатрієнова)	C 18:3	4,32±0,22
Арахінова (ейкозанова)	C 20:0	1,64±0,08
«—»	—	13,90±0,70
Бегенова (докозанова)	C 22:0	2,94±0,15
Лігноцеринова (тетракозанова)	C 24:0	18,51±0,93
Вміст ненасичених жирних кислот	—	37,13±1,86
Вміст насичених жирних кислот	—	48,97±2,45
Вміст суми неідентифікованих компонентів	—	13,90±0,70

Примітка. «—» – неідентифіковані компоненти.

Як видно з наведених даних, у результаті проведення хроматографічного дослідження у траві лізіантусу Рассела ідентифіковано 12 вільних жирних кислот – 6 насичених та 5 ненасичених. Один із досить значних піків на хроматограмі ідентифікувати не вдалося через відсутність відповідного стандарту.

Сума насичених жирних кислот у траві лізіантусу Рассела становила 48,97±2,45%, ненасичених – 37,13±1,86% від вмісту всіх жирних кислот. Вміст насичених жирних кислот у 1,32 раза переважав вміст ненасичених.

Найбільшу концентрацію серед насичених жирних кислот мала пальмітинова кислота, вміст якої становив 21,85±1,09% від вмісту всіх жирних кислот об'єкта дослідження. Дещо менший вміст мала лігноцеринова кислота, вміст якої становив 18,51±0,93% від вмісту всіх жирних кислот. Вміст стеаринової, бегенової та арахінової кислот коливався у діапазоні 1,64–3,53%. Мінорним компонентом була міристинова кислота, її вміст дорівнював 0,50±0,03%. Слід зазначити, що вміст мажоритарної пальмітинової кислоти становив понад 44% від суми насичених жирних кислот, ідентифікованих в об'єкті дослідження.

Відомо, що пальмітинова кислота є найпоширенішою в природі, входить до складу гліцеридів більшості рослинних олій і воску. Вона має протизапальну, протипухлинну та протидіабетичну дію [2; 4; 12].

Аналіз даних, наведених у таблиці 1, щодо кількісного вмісту ненасичених жирних кислот показав, що пріоритет належав лінолевій кислоті, вміст якої становив 23,40±1,17%. До домінуючих за вмістом жирних кислот також належали олеїнова, ліноленова та пальмітоолеїнова кислоти, вміст яких дорівнював 6,90±0,35%, 4,32±0,22% та 2,25±0,11% відповідно. Слід також зазначити, що вміст переважаючої лінолевої кислоти становив понад 63% від суми ненасичених жирних кислот, ідентифікованих в об'єкті дослідження. Мінорним компонентом була міристоолеїнова кислота, вміст якої дорівнював 0,26±0,01%.

Відомо, що на загальну кількість жирних кислот, їх компонентний склад та співвідношення значною мірою впливають фактори навколишнього середовища або умови вирощування [7; 8; 15]. Так, накопиченню поліненасичених жирних кислот сприяють зниження температури, дефіцит нітрогену, фосфору або купруму у середовищі культивування, а також низька інтенсивність освітлення. Більша кількість насичених і мононенасичених жирних кислот синтезується у разі сильного освітлення [8; 15].

Як видно з даних, представлених у таблиці 1 та на рис. 1, хоча у траві лізіантусу Рассела переважають насичені жирні кислоти, однак вміст поліненасиченої лінолевої кислоти також значний (23,40%) порівняно з іншими жирними кислотами. Відомо, що лінолева кислота має протипухлинну дію, запобігає розвитку атеросклерозу, зменшує жирові відкладення, одночасно покращуючи м'язову масу тіла, та модулює імунні та/або запальні реакції, регулює гомеостаз глюкози та окислювальний стрес [4; 6; 10; 16; 18; 20].

Висновки. Результати проведеної роботи дають підстави зробити такі висновки:

1. Методом ГХ/МС було вивчено якісний склад та кількісний вміст жирних кислот у траві лізіантусу Рассела.
2. Встановлено, що жиринокислотний склад трави лізіантусу Рассела представлений 12 сполуками, серед яких за вмістом переважали насичені жирні кислоти.
3. У досліджуваній сировині кількісно переважали пальмітинова та лінолева кислоти, вміст яких становив близько 21% та 23% відповідно до суми всіх жирних кислот. Дещо менше в досліджуваних зразках містились лігноцеринова та олеїнова кислоти.
4. Проведені дослідження демонструють перспективність використання сировини лізіантусу Рассела у розробці лікарських засобів для профілактики та лікування захворювань обміну речовин, серцево-судинної системи, запальних процесів завдяки високому вмісту жирних кислот.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abe N, Nakano Y, Shimogomi A, Tanaka T, Oyama M. A new flavonol triglycoside from *Eustoma grandiflorum*. *Natural Product Communications*. 2016; 11(7): 963–964. doi: 10.1177/1934578X1601100723.
2. Aparna V, Dileep KV, Mandal PK., Karthe P, Sadasivan C., Haridas M. Anti-inflammatory property of n-hexadecanoic acid: structural evidence and kinetic assessment. *Chemical biology & drug design*. 2012; 80(3): 434–439. doi: 10.1111/j.1747-0285.2012.01418.x.
3. Asen S, Griesbach RJ, Norris KH, Leonhardt BA. Flavonoids from *Eustoma grandiflorum* flower petals. *Phytochemistry*. 1986; 25(11): 2509–2513. doi: 10.1016/S0031-9422(00)84498-2.
4. Azimova ShS, Glushenkova AI, Vinogradova VI. Lipids, Lipophilic Components and Essential Oils from Plant Sources. NY: Springer, 2011. 992 p.
5. Ji K, Kim DK, Kim YT. Antimicrobial and antifungal activities of lisianthus (*Eustoma grandiflorum*) essential oil. *Journal of Life Science*. 2017; 27(4): 430–434. doi: 10.5352/JLS.2017.27.4.430.
6. Kim J, Kim Y, Kim Y, Park Y. Conjugated linoleic acid: potential health benefits as a functional food ingredient. *Annual review of food science and technology*. 2016; 7. doi: 10.1146/annurev-food-041715-033028.
7. Labdelli A, Tahirine M, Foughalia A, et al. Effect of Ecotype and Environment on Oil Content, Fatty Acid, and Sterol Composition of Seed, Kernel, and Epicarp of the Atlas Pistachio. *Agronomy*. 2022; 12(12): 3200. doi: 10.3390/agronomy12123200.
8. Lv G, Xu Y, Tu Y, Cheng X, Zeng B, Huang J, He B. Effects of Nitrogen and Phosphorus Limitation on Fatty Acid Contents in *Aspergillus oryzae*. *Front Microbiol*. 2021; 12: 739569. doi: 10.3389/fmicb.2021.739569.
9. Budniak LI, Slobodianiuk LV, Marchyshyn SM, Kostyshyn LV, Horoshko OM. Determination of composition of fatty acids in *Saponaria officinalis*. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2021; 1(29): 25–30. doi: 10.15587/2519-4852.2021.224671.
10. Mercola J, D'Adamo CR. Linoleic Acid: A Narrative Review of the Effects of Increased Intake in the Standard American Diet and Associations with Chronic Disease. *Nutrients*. 2023; 15(14): 3129. doi: 10.3390/nu15143129.
11. Naumenko LS, Popova NV. The fatty acid composition of the raw material from sea buckthorn. *News of pharmacy*. 2022; 1(103): 26–32. (In Ukrainian). Available from: <http://nphj.nuph.edu.ua/article/view/224840>.
12. Nicholas DA, Zhang K, Hung C, et al. Palmitic acid is a toll-like receptor 4 ligand that induces human dendritic cell secretion of IL-1 β . *PloS one*. 2017; 12(5): e0176793. doi: 10.1371/journal.pone.0176793.
13. Ohkawa K, Sasaki E. *Eustoma* (lisianthus) – its past, present, and future. *Acta Hort.* 1999; 482(61): 423–428. doi: 10.17660/ActaHortic.1999.482.61.
14. Orsavova J, Misurcova L, Ambrozova JV, Vicha R, Mlcek J. Fatty acids composition of vegetable oils and its contribution to dietary energy intake and dependence of cardiovascular mortality on dietary intake of fatty acids. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16: 12871–12890. doi: 10.3390/ijms160612871.
15. Popovici V, Sturza R, Ghendov-Mosan A. Technological and environmental factors impact on the antioxidation mechanism of oil lipids. *Environmental and technological aspects of redox processes*. 2023. 26 p. doi: 10.4018/979-8-3693-0512-6.ch012.
16. Simopoulos AP. Essential fatty acids in health and chronic disease. *Amer. J. Clin. Nutr.* 1999; 3: 560S–569S. doi: 10.1093/ajcn/70.3.560s.
17. Sullivan G, Stiles FD, Rosler KHA. Phytochemical investigation of xanthones of *Eustoma grandiflorum* (Raf.) Shinn. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1977; 66(6): 828–831. doi: 10.1002/jps.2600660623.
18. Thirunavukkarasu K, Rajkumar P, Selvaraj S, Kumaresan S. GC-MS analysis of *Gymnema sylvestre* leaves methanolic extract for antidiabetic and anticancer drug identification. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences*. 2016; 9(2): 1011–1013. Available from: [https://www.jchps.com/issues/Volume%209_Issue%202/jchps%209\(2\)%2063%20Thirunavukkarasu%20\(mani\).pdf](https://www.jchps.com/issues/Volume%209_Issue%202/jchps%209(2)%2063%20Thirunavukkarasu%20(mani).pdf).
19. Uesato S, Hashimoto T, Inouye H. Three new secoiridoid glucosides from *Eustoma russellianum*. *Phytochemistry*. 1979; 18(12): 1981–1986. doi: 10.1016/S0031-9422(00)82716-8.
20. Wang Q, Zhang H, Jin Q, Wang X. Effects of dietary plant-derived low-ratio linoleic acid/alpha-linolenic acid on blood lipid profiles: a systematic review and meta-analysis. *Foods*. 2023; 12(16): 3005. doi: 10.3390/foods12163005.

Надійшла до редакції 01.10.2024 р.

Прийнята до друку 30.01.2025 р.

Електронна адреса для листування spvc55@gmail.com

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 кожну роботу у списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї в тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список літератури оформлюється латиницею за нижченаведеними схемами англійською мовою або транслітеровані. Оформлювати їх необхідно згідно зі стандартом National Library of Medicine (NLM) або Vancouver style.

Для статей:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensing C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Транслітерацію можна зробити автоматично на сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. У бібліографічному посиланні кожного джерела слід вказати всіх авторів, відокремлюючи один від одного комою і пробілом. Ініціали вказують після прізвища, знаками пунктуації не відокремлюються. Повні імена авторів не наводяться. У випадку **7 і більше** авторів ставиться посилання “et al.” після перших трьох прізвищ. Якщо авторів **6 і менше**, “et al.” не використовується. Після переліку авторів ставлять крапку і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою повністю, без скорочень. Після назви статті ставлять крапку і пробіл. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерується символами латинського алфавіту. Дозволяється наводити зареєстровані скорочення назви періодичного видання. Зазвичай ця форма написання самостійно

приймається виданням, її можна дізнатися на сайті журналу, видавництва, на сайті ISSN або необхідно наводити його повну назву без скорочення. Назви вітчизняних журналів скорочувати не можна. Після назви видання ставлять крапку і пробіл. Інформація щодо видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, якщо необхідно, у круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки наводиться діапазон сторінок. Для статті, що надрукована не англійською мовою, наприкінці сформованого посилання у круглих дужках вказується мова оригіналу. Додаткова інформація стосовно статті – номери DOI («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, режим доступу до першоджерела тощо – наводиться наприкінці посилання у форматі активного гіперпосилання. Форма для пошуку DOI: Crossref system.

Для матеріалів конференцій:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці – у перекладі англійською. Головне в описах конференцій – назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви англійською. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) – англійською.

Для монографій та інших книжок:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, 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) 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/transliteratsiia>. In the bibliographic reference of each source it is necessary to specify all authors, separating from each other a comma and a space. Initials are indicated after the surname, punctuation marks are not separated. The full names of the authors are not given. In the case of 7 or more authors, the reference "et al." after the first three surnames. If the authors are 6 or less, "et al." not used. After the list of authors a point and a space is put. The title of the publication is given in English in full, without abbreviations. After the title of the article a

point and a space are put. The title of the periodical is given in English or transliterated with the symbols of the Latin alphabet. It is allowed to cite the registered abbreviations of the title of the periodical. Usually this form of writing is accepted by the publication itself, it can be found on the website of the Journal, publisher, on the ISSN website, or it is necessary to give its full name without abbreviation. The names of domestic Journals cannot be abbreviated. After the title of the publication a point and a space are put. Information about the publication: the year of publication is separated by a semicolon, then the volume's number is given, if necessary, in parentheses indicate the number of the Journal, after the colon follows the range of pages. For an article that is not published in English, the language of the original is indicated in parentheses at the end of the generated link. Additional information about the article – DOI number («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, source access mode, etc. – is provided at the end of the link as hyperlink. Search form for DOI: Crossrefsystem.

For materials of conferences:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the work – in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English title), indicated by italic. Translation of the title into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) – in English.

For monographs and other books:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, 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

№ 6 (191) 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: 31.01.2025.

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.

Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 9,83. Ум. друк. арк. 11,86.

Замов. № 0325/204. 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.