

ISSN 2226-2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (192)/2025

Випуск 1 (192)/2025

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (192)



Видавничий дім
«Гельветика»
2025

Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення
№ 37 від 11.01.2024. Протокол № 1 і № 1764 від 24.05.2024. Протокол № 16. Ідентифікатор медіа: R30-02554.

Суб'єкт у сфері друкованих медіа – Одеський національний медичний університет
(пров. Валіховський, буд. 2, м. Одеса, 65082, адреса електронної пошти: rector@onmedu.edu.ua. Тел.: (048) 723-42-49).

«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.

Виходить 6 разів на рік. Мови публікацій: українська, англійська.

Одеський медичний журнал

№ 1 (192) 2025

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

Відповідальні секретарі

Доцент І. В. ЮРЧЕНКО, доцент А. В. ГРЕКОВА

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон – Університетська клініка Лундського університету (Швеція), А. Борткієвіч – Інститут медицини праці
ім. Нофера (Лодзь, Польща), І. І. Гук – Віденський медичний університет (Австрія), М. П. Ландіні – Болонський універси-
тет (Італія), В. Скрипаріу – Університет медицини та фармації імені Г. Попа (Ясси, Румунія), Д. 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 № 7 від 27.03.2025 р.

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

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2025-1

© Одеський національний медичний університет, 2025

ISSN 2226-2008

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ODES'KIJ MEDICNIJ ZURNAL

№ 1 (192)



Publishing House
“Helvetica”
2025

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. Media ID: R30-02554.

Media entity – Odesa National Medical University
(Valikhovsky Lane, 2, Odesa, 65082, e-mail: rector@onmedu.edu.ua. Tel: (048) 723-42-49).

“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.

The journal is published 6 times a year. Languages: Ukrainian, English.

Odes'kij medicnij zurnal

№ 1 (192) 2025

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, Associate Professor A. V. GREKOVA

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 March 27, 2025, protocol № 7.

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

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2025-1

© The Odesa National Medical University, 2025

ЗМІСТ

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

S. O. Borysov, F. I. Kostyev, O. O. Yakymenko, D. M. Sebov, O. V. Borysov, S. G. Kolomiichuk MONITORING OF CYTOTOXIN – METHYLGLYOXAL AS A MARKER OF THE PATHOGENESIS OF ACUTE PYELONEPHRITIS IN DIABETES MELLITUS.....	9
V. V. Kirchev, I. O. Ostapenko, S. V. Tertyshnyi, E. S. Buryachkivskyi, R. S. Vastyanov NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF DEPROTEINIZED CALF BLOOD HAEMODIALYSATE IN CASE OF INTRANASALLY ADMINISTRATION UNDER CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA.....	14
V. M. Sarakhan, S. H. Kotiuzhynska, L. V. Sarakhan, V. P. Babiy, A. M. Pospelov PATHOGENETIC FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....	20
O. Yu. Usenko, O. S. Tyvonchuk, I. V. Babii, O. M. Sanzharov HYBRID ARGON PLASMA COAGULATION IN THE TREATMENT OF BARRETT'S ESOPHAGUS: AN EXPERIMENT.....	24

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

V. H. Marichereda, O. O. Zhurenko HYPOGASTRIC SKIN MICROBIOCENOSSES. IS THERE AN ASSOCIATION WITH THE RISK OF POSTOPERATIVE INFECTION?.....	28
O. B. Деньга, М. Ф. Коновалов, Л. Б. Цевух, Ж. О. Новікова, С. В. Шпак БІОФІЗИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОПТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕМАЛІ ЗУБА ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУВАЛИ ЗУБНУ ПАСТУ З АКТИВОВАНИМ ВУГІЛЛЯМ.....	33
O. I. Vynnychenko, R. A. Moskalenko THE IMPACT OF BODY MASS INDEX ON THE RISK OF DEVELOPING SERIOUS ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER.....	36
A. B. Гошовська, М. В. Дікал ДИФЕРЕНЦІЙНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАСОБІВ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРВИННОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЖІНОК НА ТЛІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ ...	41
L. R. Stetsiuk, I. O. Stetsyuk, A. O. Kipot, V. I. Zaviiskyi ANALYSIS OF THE OCCURRENCE AND COURSE OF SECONDARY ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION.....	48
D. I. Andreichenko, O. I. Kalbus, Yu. I. Hudaryan, T. V. Yudina, S. O. Makarov, O. V. Makarenko THE RELATIONSHIP BETWEEN COGNITIVE IMPAIRMENT AND THE LEVEL OF NEUROLOGICAL DEFICIT IN PATIENTS WITH RRMS.....	53

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

I. M. Михейцева, Н. В. Сторожук, М. Алобісі ПУРИНОВІ МЕДІАТОРИ ЯК СИГНАЛЬНІ МОЛЕКУЛИ У ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЇ ОЧЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	58
Kh. O. Moldavska, Ye. V. Oprya, P. P. Yermuraki NEUROREHABILITATION IN THE FACE OF MODERN CHALLENGES: GLOBAL PRACTICES AND DEVELOPMENT PROSPECTS IN UKRAINE.....	63

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

O. A. Borzykh, O. V. Bielan, Yu. O. Khorosh, L. G. Kulyk, T. S. Oleksenko, I. A. Mormol CLINICAL CASE OF HEREDITARY ANGIOEDEMA TYPE I WITH ATYPICAL COURSE IN ELDERLY PATIENT.....	69
--	----

ПИТАННЯ ГІГІЄНИ ТА ЕКОЛОГІЇ

- O. S. Bilous, N. D. Kozak, V. V. Babienko, S. V. Bilous, N. V. Merezhkina
ASSESSING THE POTENTIAL HEALTH RISKS OF PESTICIDES USED FOR BERRY
AND MELON CROPS IN CONTAMINATION OF GROUND AND SURFACE WATERS.....75

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

- A. A. Safonov, A. S. Gotsulya, R. O. Shcherbyna, O. I. Panasenko
ANALYSIS OF THE EFFECT OF SODIUM 2-((4-AMINO-5-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-
TRIAZOL-3-YL)THIO)ACETATE HIGH DOSES ON BRAIN TISSUE.....80
- I. В. Литвинчук, О. В. Нікітін, Г. В. Поперечний, В. О. Гельмбольдт
ПОХІДНІ 2-, 3-, 4-ПІРИДИНОЦТОВИХ КИСЛОТ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ КОМПОНЕНТИ
ФТОРВМІСНИХ АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ.....84

CONTENTS

THEORY AND EXPERIMENT

S. O. Borysov, F. I. Kostyev, O. O. Yakymenko, D. M. Sebov, O. V. Borysov, S. G. Kolomiichuk MONITORING OF CYTOTOXIN – METHYLGLYOXAL AS A MARKER OF THE PATHOGENESIS OF ACUTE PYELONEPHRITIS IN DIABETES MELLITUS.....	9
V. V. Kirchev, I. O. Ostapenko, S. V. Tertyshnyi, E. S. Buryachkivskyi, R. S. Vastyanov NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF DEPROTEINIZED CALF BLOOD HAEMODIALYSATE IN CASE OF INTRANASALLY ADMINISTRATION UNDER CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA.....	14
V. M. Sarakhan, S. H. Kotiuzhynska, L. V. Sarakhan, V. P. Babiy, A. M. Pospelov PATHOGENETIC FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES MELLITUS.....	20
O. Yu. Usenko, O. S. Tyvonchuk, I. V. Babii, O. M. Sanzharov HYBRID ARGON PLASMA COAGULATION IN THE TREATMENT OF BARRETT'S ESOPHAGUS: AN EXPERIMENT.....	24

CLINICAL PRACTICE

V. H. Marichereda, O. O. Zhurenko HYPOGASTRIC SKIN MICROBIOCENOSES. IS THERE AN ASSOCIATION WITH THE RISK OF POSTOPERATIVE INFECTION?.....	28
O. V. Dienha, M. F. Kononov, L. B. Tsevukh, Zh. O. Novikova, S. V. Shpak BIOPHYSICAL STUDIES OF THE OPTICAL PARAMETERS OF TOOTH ENAMEL OF PATIENTS WHO USED ACTIVATED CARBON TOOTHPASTE.....	33
O. I. Vynnychenko, R. A. Moskalenko THE IMPACT OF BODY MASS INDEX ON THE RISK OF DEVELOPING SERIOUS ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER.....	36
A. V. Hoshovska, M. V. Dikal DIFFERENTIAL CHARACTERISTICS OF THE MEANS OF PREVENTION OF PRIMARY PLACENTAL DYSFUNCTION IN WOMEN WITH INFLAMMATORY DISEASES OF THE FEMALE GENITAL ORGANS.....	41
L. R. Stetsiuk, I. O. Stetsyuk, A. O. Kipot, V. I. Zaviiskyi ANALYSIS OF THE OCCURRENCE AND COURSE OF SECONDARY ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION.....	48
D. I. Andreichenko, O. I. Kalbus, Yu. I. Hudaryan, T. V. Yudina, S. O. Makarov, O. V. Makarenko THE RELATIONSHIP BETWEEN COGNITIVE IMPAIRMENT AND THE LEVEL OF NEUROLOGICAL DEFICIT IN PATIENTS WITH RRMS.....	53

LITERATURE REVIEW

I. M. Mikheyseva, N. V. Storozhuk, M. Alobisi PURINE MEDIATORS AS SIGNALING MOLECULES IN EYE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW).....	58
Kh. O. Moldavska, Ye. V. Oprya, P. P. Yermuraki NEUROREHABILITATION IN THE FACE OF MODERN CHALLENGES: GLOBAL PRACTICES AND DEVELOPMENT PROSPECTS IN UKRAINE.....	63

A CASE FROM MEDICAL PRACTICE

O. A. Borzykh, O. V. Bielan, Yu. O. Khorosh, L. G. Kulyk, T. S. Oleksenko, I. A. Mormol CLINICAL CASE OF HEREDITARY ANGIOEDEMA TYPE I WITH ATYPICAL COURSE IN ELDERLY PATIENT.....	69
--	----

HYGIENE AND ENVIRONMENTAL ISSUES

- O. S. Bilous, N. D. Kozak, V. V. Babienko, S. V. Bilous, N. V. Merezhkina
ASSESSING THE POTENTIAL HEALTH RISKS OF PESTICIDES USED FOR BERRY
AND MELON CROPS IN CONTAMINATION OF GROUND AND SURFACE WATERS.....75

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

- A. A. Safonov, A. S. Gotsulya, R. O. Shcherbyna, O. I. Panasenko
ANALYSIS OF THE EFFECT OF SODIUM 2-((4-AMINO-5-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-
TRIAZOL-3-YL)THIO)ACETATE HIGH DOSES ON BRAIN TISSUE.....80
- I. V. Lytvynchuk, O. V. Nikitin, H. V. Poperechnyi, V. O. Gelmboldt
DERIVATIVES OF 2-, 3-, 4-PYRIDINACETIC ACIDS AS POTENTIAL COMPONENTS
OF FLUORINE-CONTAINING ANTICANCER AGENTS.....84

UDC 616.61-06:616.379-008.64:616-099:616-073.1

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-1>

S. O. Borysov¹ <https://orcid.org/0000-0002-9872-1839>
F. I. Kostyev¹ <https://orcid.org/0000-00016480564X>
O. O. Yakymenko¹ <https://orcid.org/0000-0002-6062-8890>
D. M. Sebov¹ <https://orcid.org/0009-0000-8901-9450>
O. V. Borysov² <https://orcid.org/0000-0001-6930-3243>
S. G. Kolomiichuk³ <https://orcid.org/0009-0005-1372-3616>

MONITORING OF CYTOTOXIN – METHYLGLYOXAL AS A MARKER OF THE PATHOGENESIS OF ACUTE PYELONEPHRITIS IN DIABETES MELLITUS

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²City Clinical Hospital No. 10 of Odesa City Council, Odesa, Ukraine

³State Institution “The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odesa, Ukraine

UDC 616.61-06:616.379-008.64:616-099:616-073.1

S. O. Borysov¹, F. I. Kostyev¹, O. O. Yakymenko¹, D. M. Sebov¹, O. V. Borysov², S. G. Kolomiichuk³

MONITORING OF CYTOTOXIN – METHYLGLYOXAL AS A MARKER OF THE PATHOGENESIS OF ACUTE PYELONEPHRITIS IN DIABETES MELLITUS

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

²City Clinical Hospital No. 10 of Odesa City Council, Odesa, Ukraine

³State Institution “The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odesa, Ukraine

Introduction. Acute inflammatory diseases of the organs of the urinary system, complicated by concomitant diabetes given their increasing prevalence, severity of the course, and uncertainty of the prognosis, are urgent medical and social problems today. It was established that the development of a hyperglycemic state is accompanied by a significant increase in the content of the highly reactive dicarbonyl compound methylglyoxal, which plays an important role in the pathogenesis of vascular and kidney diseases.

The aim of the work is to study the correlation between the level of a marker of early protein glycolysis processes – methylglyoxal, the activity of pro-inflammatory factors, indicators of energy metabolism and pro-antioxidant status in the kidneys with pyelonephritis and accompanying diabetes under conditions of drug exposure in the experiment.

Conclusion. The obtained results indicate the presence of a pronounced positive correlation between methylglyoxal, a marker of the early processes of glycolysis of proteins, the level of eicosanoids prostaglandin E₂ and leukotriene B₄, of carbonyl protein groups and the activity of prooxidant enzymes xanthine oxidase and NADPH oxidase, which indicates their pathogenetic role in the development of acute inflammatory process in the kidneys of rats, especially with accompanying diabetes. A significant role in the progression of the inflammatory process in the kidneys with the hyperglycemic state, taking into account the presence of reliably significant correlations, is played by the depletion of thiol status and energy potential under conditions of oxidative/carbonyl stress development. The conducted correlation analysis showed the high efficiency of the use of etiologic-pathogenetic medicinal effects in order to correct complex metabolic disorders in the kidneys of rats with acute pyelonephritis under hyperglycemic conditions and realize the nephroprotection effect.

Keywords: pyelonephritis, diabetes mellitus, eicosanoids, oxidative stress, energy metabolism, nephroprotection.

УДК 616.61-06:616.379-008.64:616-099:616-073.1

С. О. Борисов¹, Ф. І. Костєв¹, О. О. Якименко¹, Д. М. Себов¹, О. В. Борисов², С. Г. Коломійчук³

МОНІТОРИНГ ЦИТОТОКСИНУ – МЕТИЛГЛЮКСАЛЮ ЯК МАРКЕРА ПАТОГЕНЕЗУ ГОСТРОГО ПІЄЛОНЕФРИТУ ПРИ ДІАБЕТІ

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

²КНП «Міська клінічна лікарня № 10» Одеської міської ради, Одеса, Україна

³ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії імені В. П. Філатова Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна

Результати досліджень свідчать про позитивний взаємозв'язок між маркером ранніх процесів гліколізування білків метилглюксалем, рівнем ейкозаноїдів простагландину E₂

і лейкотрієну B₄, карбонільних білкових груп та активністю прооксидантних ферментів ксантиноксидази і НАДФН-оксидази, що висвітлює їх патогенетичну роль у розвитку запального процесу в нирках щурів, особливо при цукровому діабеті. Значну роль у прогресуванні запального процесу в нирках в умовах гіперглікемічного стану відіграє виснаження тіолового статусу та енергетичного потенціалу за умов розвитку оксидативного/карбонільного стресу.

© S. O. Borysov, F. I. Kostyev, O. O. Yakymenko et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Кореляційний аналіз показав високу ефективність застосування етіотропно-патогенетичного медикаментозного впливу з метою корекції складних метаболічних порушень у нирках щурів з ГП в умовах гіперглікемічного стану та реалізації нефропротективного впливу.

Ключові слова: пієлонефрит, діабет, ейкозаноїди, оксидативний стрес, енергетичний обмін, нефропротекція.

Introduction. Acute inflammatory diseases of the urinary system complicated by concomitant diabetes mellitus (DM), given their increasing incidence, severity of the clinical course, and uncertainty of prognosis, are urgent medical and social problems now [1–3].

The concomitant acute pyelonephritis (AP) and diabetes mellitus, mostly of type 2, is characterised by high resistance of bacterial pathogens, complex metabolic changes, and impaired general body resistance, which leads to a high risk of complications and persistent renal dysfunction [4–7].

The development of hyperglycemic state is accompanied by a significant increase in the level of a highly reactive dicarbonyl compound – Methylglyoxal (MGL), which plays an important role in the pathogenesis of vascular and renal diseases [7–10]. MGL as well as previously Dipeptidyl peptidase IV could be a marker for kidney damage [11]. Also, the experimental hyperglycemia is associated with such renal changes as dilatation and blood fullness of glomerular capillary with their leukocyte infiltration [12].

Based on the mentioned above, further in-depth study of significant markers of the infectious inflammatory process and hyperglycemic state development, their role in the imbalance of the prooxidant state and energy metabolism in the kidneys, will contribute to the development of an effective treatment strategy to prevent irreversible complications of AP and concomitant diabetes mellitus [1; 3; 4; 7; 9; 13].

The aim of the work is to study the correlation between the level of methylglyoxal, a marker of early protein glycolysis, the activity of proinflammatory factors, indicators of energy metabolism and pro-antioxidant status in the kidneys with pyelonephritis and concomitant diabetes mellitus under conditions of drug treatment in the experiment.

Material and methods. The modelling of AP and hyperglycemic state was performed according to the protocol described [14; 15]. In Wistar rats aged 8–9 months, we modeled AP and AP complicated by hyperglycemic condition, reproduced by type 1 and type 2 diabetes mellitus.

Rats with AP on the background of type 2 diabetes mellitus received etiotropic drug treatment (EDT) and etiotropic-pathogenetic drug treatment (EPDT). With EDT, animals received the preparation “Hepatsef” – a cephalosporin family antibacterial drug (cefoperazone sodium salt) at a dose of 60 mg per kilogram of body weight per day intramuscularly for 14 days after AP modeling. With EPDT, the antibacterial drug “Hepatsef” was administered intramuscularly; and ribonucleic acid “Nuklex” – an immunomodulator with metabolism-correcting, energotropic action was administered orally at a dose of 21 mg per kilogram of body weight per day; and the preparation “Armadin” – an antiplatelet agent, inhibitor of free radical processes, membrane protector (2-ethyl-6-methyl-3-hydroxypyridine

succinate) was administered intramuscularly at a dose of 4.5 mg per kilogram of body weight per day for 14 days after AP modeling. In 28 days after the start of the modeling, the content of metabolic parameters in the kidneys of rats was studied: methylglyoxal, prostaglandin E₂, leukotriene B₄, carbonyl groups of proteins, xanthine oxidase, NADPH oxidase, ATP and glutathione.

For the correlation analysis, we used experimental data obtained during the determination of the above metabolic parameters in rats with AP complicated by hyperglycemic conditions under pharmacocorrection and published in the previous works [15–17].

Statistical analysis was performed using Statistica 7 for Windows (trial version) using Student’s t-test. Correlation analysis of obtained data was performed, the significance of differences was at the level of $p < 0.05$.

The experiment was carried out in accordance with the “General Ethical Principles of Animal Experiments” approved by the 3rd National Congress (Kyiv, 2007) and the provisions of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Purposes” (Strasbourg, 1986). During the experiment, the authors complied with the Law of Ukraine “On Protection of Animals from Cruelty” No. 27, Art. 230, 2006, as amended by Law No. 1759-VI (1759-17) of 15.12.2009, information of the Supreme Council, 2010, No. 9, Art. 76, the general ethical principles of animal experimentation (First National Congress on Bioethics, 20.09.2001, Kyiv), the Ethical Principles of Animal Experimentation (I National Congress on Bioethics, 20.09.2001, Kyiv), the Ethical Code of Scientists of Ukraine (National Academy of Sciences of Ukraine, 2009), and the minutes of the meeting of the Bioethics Commission of Odesa National Medical University No. 118A of 09 June 2017.

The publication contains the results of interdepartmental research of the Department of General, Pediatric and Military Surgery with the Course in Urology and the Department of Propedeutics of Internal Diseases and Therapy of Odesa National Medical University.

Results. Considering that Methylglyoxal is a marker of early protein glycation in the kidney tissue under prolonged hyperglycemia, we studied the correlation between this indicator and the levels of proinflammatory factors of prostaglandin E₂ (PGE₂) and leukotriene B₄ (LTB₄) in the kidneys of rats with acute pyelonephritis under conditions of concomitant diabetes mellitus in the experiment.

We found a positive correlation of medium strength between MGL and PGE₂ in normal rats with a correlation coefficient of $R = 0.64$, and between MGL and LTB₄ ($R = 0.59$) (Table 1).

With the development of AP in rats was found a significant increasing of correlation coefficient between MGL

Table 1

Correlation between the level of Methylglyoxal (MGL) and the content of renal proinflammatory factors (PGE₂, LTB₄) in acute pyelonephritis with concomitant diabetes mellitus in the experiment

Pairs of correlations	Norm		AP		AP + Type 1 DM		AP + Type 2 DM	
	R	p	R	p	R	p	R	p
MGL/PGE ₂	0.64	<0.05	0.75	<0.05	0.81	<0.05	0.79	<0.05
MGL/LTB ₄	0.59	<0.05	0.72	<0.05	0.77	<0.05	0.76	<0.05

Notes: R – correlation coefficient; p – level of correlation significance.

and the level of eicosanoids in the kidneys, between MGL and the level of prostaglandin E_2 ($R = 0.75$) and the level of leukotriene B_4 ($R = 0.72$), which is associated with the development of the acute inflammatory process.

Under conditions of AP and concomitant hyperglycemic state (type 1 and type 2 diabetes mellitus), the correlation between MGL and the level of eicosanoids in the kidneys of rats increased to a greater extent and was in type 1 diabetes mellitus between MGL and PGE_2 level ($R = 0.81$) and LTB_4 ($R = 0.77$), and in type 2 diabetes mellitus between MGL and PGE_2 level ($R = 0.79$) and LTB_4 ($R = 0.76$).

When assessing the correlation between the level of Methylglyoxal and indicators characterising oxidative and carbonyl stress: carbonyl groups of proteins, xanthine oxidase and NADPH oxidase in the kidney tissues of normal rats and those with AP with concomitant hyperglycemic state, we obtained a positive significant correlation (Table 2).

Thus, in the normal state, a significant positive correlation of “medium strength” between the levels of MGL and carbonyl protein groups in rats with a correlation coefficient ($R = 0.58$) was found.

An increase in the correlation coefficient to ($R = 0.67$) was noted during AP development, and under conditions of concomitant diabetes mellitus, the correlation coefficient was characterised by a “strong” correlation ($R = 0.86$) in type 1 diabetes mellitus and ($R = 0.84$) in type 2 diabetes mellitus.

These changes indicate the presence of significant “strong” positive correlation between the content of a marker of early protein glycation processes and the level of carbonyl stress intensity in the kidneys of rats with AP and the most pronounced with a concomitant hyperglycemic state.

When assessing the correlation between the level of Methylglyoxal and the activity of the prooxidant enzymes NADPH oxidase and xanthine oxidase, which produce reactive oxygen species (ROS) in the rat kidneys, we obtained the following results.

The correlation coefficient between the level of Methylglyoxal and the activity of xanthine oxidase and

NADPH oxidase in the kidneys was the following: in the norm of “medium strength” – $R = 0.52$ and $R = 0.56$, in “medium strength” AP – ($R = 0.64$) and ($R = 0.68$), in AP and type 1 diabetes mellitus of “great strength” ($R = 0.74$) and ($R = 0.79$), in AP and type 2 diabetes mellitus of “great strength” – ($R = 0.72$) and ($R = 0.76$), respectively ($p < 0.05$).

The findings indicate the presence of a significant positive relationship between the level of Methylglyoxal and the indicators that determine the generation of reactive oxygen species, causing an increase in oxidative stress in the inflammatory process in the kidneys under conditions of hyperglycemia.

We obtained a significant negative correlation of “medium strength” between the level of Methylglyoxal and the index of energy metabolism of ATP in the kidneys of normal rats – ($R = -0.63$), and between the level of Methylglyoxal and reduced glutathione – ($R = -0.63$) (Table 3).

With AP in the kidneys of rats, a significant “medium” negative correlation between the level of Methylglyoxal and ATP in normal conditions was found ($R = -0.67$), and between the level of Methylglyoxal and reduced glutathione it was “great” – ($R = -0.75$), which indicates a greater relationship between these indicators. The same trend was observed under conditions of AP with concomitant diabetes mellitus: in AP and type 1 diabetes mellitus – ($R = -0.73$) and ($R = -0.86$), in AP and type 2 diabetes mellitus – ($R = -0.71$) and ($R = -0.84$), respectively ($p < 0.05$).

Therefore, the data obtained indicate the presence of a pronounced correlation between the level of Methylglyoxal, a marker of early processes of glycation of renal tissue proteins, under conditions of carbonyl and oxidative stress and indicators of energy metabolism (ATP) and thiol state (reduced glutathione) in the kidneys of rats with acute pyelonephritis under conditions of concomitant hyperglycemia.

Tables 4, 5, 6 show the correlation between the studied biochemical parameters of the kidney tissue of rats with

Table 2
Correlation between the level of Methylglyoxal (MGL) and indicators characterising oxidative and carbonyl stress in the kidney tissue in acute pyelonephritis with concomitant diabetes mellitus in the experiment

Pairs of correlations	Norm		AP		AP + Type 1 DM		AP + Type 2 DM	
	R	p	R	p	R	p	R	p
MGL/carbonyl protein groups	0.58	<0.05	0.67	<0.05	0.86	<0.05	0.84	<0.05
MGL/xanthine oxidase	0.52	<0.05	0.64	<0.05	0.74	<0.05	0.72	<0.05
MGL/NADPH oxidase	0.56	<0.05	0.68	<0.05	0.79	<0.05	0.76	<0.05

Notes: R – correlation coefficient; p – level of correlation significance.

Table 3
Correlation between the level of Methylglyoxal (MGL) and the index of energy metabolism (ATP) and antioxidant state (reduced glutathione GSH) of the kidneys in acute pyelonephritis with concomitant diabetes mellitus in the experiment

Pairs of correlations	Norm		AP		AP + Type 1 DM		AP + Type 2 DM	
	R	p	R	p	R	p	R	p
MGL/ATP	-0.63	<0.05	-0.67	<0.05	-0.73	<0.05	-0.71	<0.05
MGL/GSH	-0.65	<0.05	-0.75	<0.05	-0.86	<0.05	-0.84	<0.05

Notes: R – correlation coefficient; p – level of correlation significance.

Table 4

The effect of drug correction on the correlation between the level of Methylglyoxal and proinflammatory eicosanoids of kidney tissue in acute pyelonephritis with concomitant diabetes mellitus in the experiment

Pairs of correlations	AP + Type 2 DM		AP + Type 2 DM + EMT		AP + Type 2 DM + EPMT	
	R	p	R	p	R	p
MGL/PGE ₂	0.79	<0.05	0.76	<0.05	0.69	<0.05
MGL/LTB ₄	0.76	<0.05	0.74	<0.05	0.65	<0.05

Notes: R – correlation coefficient; p – level of correlation significance.

Table 5

The effect of drug correction on the correlation between the level of Methylglyoxal and indicators characterising oxidative and carbonyl stress in the kidney tissue in acute pyelonephritis with concomitant diabetes mellitus in the experiment

Pairs of correlations	AP + Type 2 DM		AP + Type 2 DM + EMT		AP + Type 2 DM + EPMT	
	R	p	R	p	R	p
MGL/carbonyl protein groups	0.84	<0.05	0.80	<0.05	0.72	<0.05
MGL/xanthine oxidase	0.72	<0.05	0.70	<0.05	0.59	<0.05
MGL/NADPH oxidase	0.76	<0.05	0.73	<0.05	0.63	<0.05

Notes: R – correlation coefficient; p – level of correlation significance.

Table 6

Effect of drug correction on the correlation between the level of Methylglyoxal (MGL) and the index of energy metabolism (ATP) and antioxidant status (GSH) in the kidney tissue in acute pyelonephritis with concomitant diabetes mellitus

Pairs of correlations	AP + Type 2 DM		AP + Type 2 DM + EMT		AP + Type 2 DM + EPMT	
	R	p	R	p	R	p
MGL/ATP	-0.71	<0.05	-0.69	<0.05	-0.66	<0.05
MGL/GSH	-0.84	<0.05	-0.81	<0.05	-0.68	<0.05

Notes: R – the correlation coefficient; p – the level of correlation significance.

acute pyelonephritis under conditions of concomitant diabetes mellitus and drug treatment.

With the use of etiologic drug treatment (EMT), the correlation coefficient between the indicators was moderately reduced but had a pronounced significant positive relationship: between MGL and the level of PGE₂ – (R = 0.76), between MGL and the level of LTB₄ – (R = 0.74) (Table 4). The use of etiologic and pathogenetic drug treatment (EPMT) in rats with AP and type 2 diabetes mellitus contributed to a decrease in the correlation coefficient between the indicators, which was significant and had a direct relationship: between MGL and PGE₂ level – (R = 0.69), between MGL and LTB₄ level – (R = 0.65).

In rats with AP under conditions of concomitant type 2 diabetes mellitus and EMT, the correlation between the level of MGL and carbonyl protein groups (CPG), the activity of prooxidant enzymes was: between MGL and CPG – R = 0.80, between MGL and xanthine oxidase activity – R = 0.70, between MGL and NADPH oxidase activity – R = 0.73 (Table 5).

The use of EPMT in rats with AP and type 2 diabetes contributed to a decrease in the correlation coefficient between the level of MGL and CPG – R = 0.72, and between MGL and xanthine oxidase activity – R = 0.59, between MGL and NADPH oxidase activity – R = 0.63 (p < 0.05).

When using EMT, the data obtained indicate the presence of a significant negative correlation between the level of methylglyoxal, ATP and reduced glutathione in kidney tissue in rats with AP with hyperglycemia, namely (R = -0.69) and (R = -0.81), respectively (Table 6).

The data on the effect of EPMT on the correlation between the level of methylglyoxal, ATP and GSH of kidney tissue in rats with AP with hyperglycemia were obtained (Table 6).

The correlation coefficient between the level of MGL, ATP and GSH was moderately reduced, significant and “medium strength” (R = -0.66 and R = -0.68, respectively).

Conclusions

1. In the kidneys of animals, there is an increase in the level of the marker of early processes of glycation of Methylglyoxal proteins and the level of eicosanoids, a decrease in energy potential against the background of oxidative/carbonyl stress and depletion of the enzymatic antioxidant system and imbalance of thiol status, as evidenced by a significant level of correlation coefficient between Methylglyoxal and prostaglandin E₂ and leukotriene B₄, MHL and carbonyl groups of proteins, xanthine and NADPH oxidase, as well as MHL with ATP and reduced glutathione (GSH).

2. A pronounced positive correlation between methylglyoxal, a marker of early protein glycolysis, and the levels of eicosanoids prostaglandin E₂ and leukotriene B₄ was confirmed, carbonyl protein groups and the activity of prooxidant enzymes xanthine oxidase and NADPH oxidase, indicating their pathogenic role in the development of the inflammatory process of AP in the rat kidneys, especially in the case of concomitant diabetes mellitus.

3. A significant role in the progression of the inflammatory process in the kidneys under hyperglycemic conditions, given the presence of significant correlations, is played by the depletion of thiol status and energy potential in the development of oxidative/carbonyl stress.

4. Correlation analysis showed high efficiency of etiologic and pathogenetic drug treatment for the correction of complex metabolic disorders in the kidneys of rats with acute pyelonephritis under hyperglycemic conditions and the implementation of nephroprotective effect.

BIBLIOGRAPHY

1. Nitzan O, Elias M, Chazan B, Saliba W. Urinary tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2015; 8:129–36. doi: 10.2147/DMSO.S51792.
2. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017; 12(12):2032–2045. doi: 10.2215/CJN.11491116.
3. Confederat LG, Condurache MI, Alexa RE, Dragostin OM. Particularities of Urinary Tract Infections in Diabetic Patients: A Concise Review. *Medicina (Kaunas).* 2023; 59(10):1747. doi: 10.3390/medicina59101747.
4. Min Ho Bae, Chang Hoo Park, Young Sam Cho, Kwan Joong Joo, Chil Hun Kwon, Heung Jae Park. Effects of Diabetes Mellitus and HbA1c on Treatment Prognosis in Uncomplicated Acute Pyelonephritis. *Korean J Urogenit Tract Infect Inflamm.* 2015;10(1):41–48. doi: <https://doi.org/10.14777/kjutii.2015.10.1.41> (in Korean).
5. Dilip Onkar Patil, Sanjay Pandharinath Patil. Study of pyelonephritis in patients with diabetes mellitus at tertiary care hospital. *MedPulse International Journal of Medicine.* 2019; 11(3): 151–153. <https://www.medpulse.in/Medicine/>.
6. Velychko VI, Yurchenko IV, Lahoda DO, Yurchenko YeI. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, complications and early diagnosis. *Odesa Medical Journal.* 2023; 3:76–83. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-3-14>.
7. Oliveira AL, de Oliveira MG, Mónica FZ, Antunes E. Methylglyoxal and Advanced Glycation End Products (AGEs): Targets for the Prevention and Treatment of Diabetes-Associated Bladder Dysfunction? *Biomedicines.* 2024; 12(5):939. <https://doi.org/10.3390/biomedicines12050939>.
8. Jensen TM, Vistisen D, Fleming T, et al. Methylglyoxal is associated with changes in kidney function among individuals with screen-detected Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2016; 33(12):1625–1631. doi: 10.1111/dme.13201.
9. Sankaralingam S, Ibrahim A, Rahman MDM, Eid AH, Munusamy S. Role of Methylglyoxal in Diabetic Cardiovascular and Kidney Diseases: Insights from Basic Science for Application into Clinical Practice. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(26):3072–3083. doi: 10.2174/1381612824666180903141832.
10. Schalkwijk CG, Stehouwer CDA. Methylglyoxal, a Highly Reactive Dicarbonyl Compound, in Diabetes, Its Vascular Complications, and Other Age-Related Diseases. *Physiol Rev.* 2020; 100(1):407–461. doi: 10.1152/physrev.00001.2019.
11. Vikhrova IO, Loboda AM, Zmyslia IF. Significance of urinary aminopeptidase N and dipeptidyl peptidase IV in early diagnosis of kidney damage in children with type 1 diabetes mellitus in north-eastern region of Ukraine. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2024; 12(4):808–813. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):808-817](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):808-817).
12. Frolova S, Gordienko O, Yarmolenko O. The effect of alloxan-induced hyperglycemia on the renal cortex. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2022; 10(3):268–273. [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(3\):268-273](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(3):268-273).
13. Tan SM, Lindblom RSJ, Ziemann M, et al. Targeting Methylglyoxal in Diabetic Kidney Disease Using the Mitochondria Targeted Compound MitoGamide. *Nutrients.* 2021; 13(5):1457. <https://doi.org/10.3390/nu13051457>.
14. Borisov SO. Evaluation of the effectiveness of the effects of multi-vector drugs on the state of the antioxidant system in experimental acute pyelonephritis in conditions of concomitant diabetes. *Health of man.* 2018; 3: 90–93. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdmu_2018_3_19 (in Ukrainian).
15. Borisov SA, Kostyev FI, Borisov AV. Study of the regulatory influence of multidirectional drugs on thiol status in blood and tissues of kidney of rats in the design of acute pyelonephritis and concomitant diabetes mellitus type 1. *Urology.* 2018; 22 (3):15–21. doi: 10.26641/2307-5279.22.3.2018.143269 (in Ukrainian).
16. Borisov SO, Kostyev FI, Borisov OV. Inflammatory and anti-inflammatory effects of prostaglandins and leukotrienes on the blood and kidneys in experimental pyelonephritis complicated by diabetes mellitus with evaluation of pharmacocorrection. *Urology.* 2021; 25 (4): 265–274. doi: 10.26641/2307-5279.25.4.2021.253248 (in Ukrainian).
17. Borisov SO, Kostyev FI, Borisov KO. Evaluation of the activity of energy and biosynthetic processes as a screening for the course of acute experimental pyelonephritis under the influence of pharmacological monitoring. *Urology.* 2023; 27(1–2):5–12. <https://doi.org/10.26641/2307-5279.27.1-2.2023.291278> (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 17.12.2024 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування borisov-urol@ukr.net

V. V. Kirchev <https://orcid.org/0000-0003-3640-6718>
 I. O. Ostapenko <https://orcid.org/0000-0002-0643-7428>
 S. V. Tertyshnyi <https://orcid.org/0000-0002-4949-5409>
 E. S. Buryachivskyi <https://orcid.org/0000-0001-7637-674X>
 R. S. Vastyanov <https://orcid.org/0000-0001-5108-1945>

NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF DEPROTEINIZED CALF BLOOD HAEMODIALYSATE IN CASE OF INTRANASALLY ADMINISTRATION UNDER CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.831-005.4-06: 616.89.43/.47]-08-092

V. V. Kirchev, I. O. Ostapenko, S. V. Tertyshnyi, E. S. Buryachivskyi, R. S. Vastyanov
 NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF DEPROTEINIZED CALF BLOOD HAEMODIALYSATE IN CASE OF INTRANASALLY ADMINISTRATION UNDER CHRONIC CEREBRAL ISCHEMIA
 Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Statistical data on acute cerebrovascular accident rates in our country highlight the progressive increase in new stroke cases. Such an extremely unsatisfactory situation has arisen due to some reasons, one of which is the ineffective pharmacotherapy of strokes, which is a sequence of our incomplete understanding of chronic cerebral ischemia pathophysiological mechanisms. It seems interesting and expedient to clarify the efficacy of intranasal administration of deproteinized haemoderivative of young calves' blood throughout the post-ischemic period from the point of view of the potential restoration of impaired mnemonic functions.

The aim of the work was to determine the efficacy of endonasal administration of deproteinized calf blood dialysate for restoring memory impairment in rats throughout the post-ischemic period dynamics.

Materials and methods. A model of chronic brain ischemia was reproduced by carotid arteries bilateral isolation and ligation. Rats with chronic brain ischemia were intranasally administered deproteinized calf blood dialysate. The rats were observed for 7 days, during which the animals' mnemonic functions were examined in the forms of active avoidance conditioned reflex and a conditioned food reflex development.

Results and their discussion. The data obtained indicate the formation of mnemonic dysfunctions during the postischemic period, which are characterized by learning process decline as well as short- and long-term memory marked suppression under active avoidance conditioned reflex, which is combined with conditioned food reflex learning, preservation and extinction processes disturbances. The registered amnesic effects are persistent, noted 24 hrs after the carotid arteries occlusion and continued throughout the whole trial. Considering the mechanisms for achieving neuroprotective effect of deproteinized calf blood dialysate and its intranasal route of administration, the authors suppose it appropriate and pathogenetically justified to include deproteinized calf blood dialysate in a comprehensive scheme of pharmacological correction of cognitive disorders or their prevention under cerebrovascular pathology.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cognitive disorders, deproteinized calf blood dialysate, pathogenetic mechanisms, pharmacological correction.

УДК 616.831-005.4-06: 616.89.43/.47]-08-092

В. В. Кірчев, І. О. Остапенко, С. В. Тertiшній, Е. С. Бурячківський, Р. С. Вастьянов
 НЕЙРОПРОТЕКТИВНІ ЕФЕКТИ ДЕПРОТЕЇНОВАНОГО ГЕМОДІАЛІЗАТУ ТЕЛЯЧОЇ КРОВІ
 ПРИ ІНТРАНАЗАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЇ МОЗКУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Мета дослідження – визначення ефективності ендоназального введення депротейнованого гемодіалізату телячої крові у відновленні мнестичних порушень у щурів в динаміці постішемічного періоду. Отримані дані свідчать про формування мнестичних дисфункцій в динаміці постішемічного періоду, які характеризуються погіршенням процесу навчання, а також пригніченням коротко- та довгострокової пам'яті за умов умовного рефлексу активного уникнення та харчового умовного рефлексу. Відзначені амнестичні ефекти є стійкими, реєструються у щурів вже через 24 год після білатеральної оклюзії сонних артерій та тривають протягом всього дослідження. Зважаючи на механізми реалізації нейропротективного ефекту депротейнованого гемодіалізату телячої крові та ендоназального шляху його введення, автори вважають доцільним та патогенетично обґрунтованим включення депротейнованого гемодіалізату телячої крові до комплексної схеми фармакологічної корекції когнітивних розладів або запобігання їх розвитку при цереброваскулярній патології.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, когнітивні порушення, депротейнований діалізіат телячої крові, патогенетичні механізми, фармакологічна корекція.

Introduction. The statistical indicators of acute cerebrovascular disease incidence in our country unfortunately demonstrate a negative trend, reflecting a progres-

sive increase in new stroke cases [±, 1]. According to the statistics, our country ranks among the leading nations in Europe, highlighting a global trend of the so-called "cerebrovascular catastrophe," as declared by the World Health Organization at the end of the last century.

Currently, patients who have suffered a stroke due to acute cerebrovascular events constitute the majority of individuals with cerebrovascular pathology [2, 3]. Consequently, from

© V. V. Kirchev, I. O. Ostapenko, S. V. Tertyshnyi et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



social, economic, and medical perspectives, the treatment of such patients, their comprehensive rehabilitation – including the restoration of motor, sensory, cognitive, and other physiological functions – and the prevention of stroke-related complications are of great importance [2, 4].

This quite unsatisfactory situation has arisen due to a number of factors, among which, if not the most critical, are the inefficacy of pharmacotherapy for stroke patients and the incomplete understanding of the pathophysiological mechanisms underlying chronic cerebral ischemia (CCI), and the progressively developing vascular catastrophe [5].

From a fundamental perspective, it is essential to consider the complete disruption of regulatory activity and the loss of central control over descending projections due to cascading, multi-chain positive feedback mechanisms in CCI [5]. It complicates the rationale for using specific pharmacological agents for treating relevant patients, as well as for secondary neuroprotection. The effectiveness of such neuroprotection must be directed toward restoring lost motor, sensory, and other physiological functions, as well as emotional expression and the modulation of stereotypic, coordinative, exploratory, and investigative behaviours, among others [1, 6].

We conducted a series of experimental studies aimed at restoring lost or impaired behavioural responses in the post-ischemic period [7]. When designing these studies, it is crucial to consider the challenges associated with drug penetration through the blood-brain barrier to achieve a direct therapeutic effect. This limitation prompted us to explore alternative drug administration routes to the affected area.

Current positive experimental and clinical findings on the intranasal administration of pharmacological agents [8, 9] captured our interest regarding their potential efficacy in the context of CCI. Therefore, given the aforementioned considerations, we find it both relevant and promising to investigate the effectiveness of intranasal administration of deproteinized haemoderivative obtained from young calves' blood during the post-ischemic period, particularly in terms of its potential to restore impaired cognitive functions through the activation of sanogenetic mechanisms in this complex pathophysiological condition.

The aim of this study was to evaluate the efficacy of intranasal administration of deproteinized calf blood dialysate in restoring rats' memory impairments during the post-ischemic period.

Materials and methods. The experiments were conducted under chronic conditions on 62 male Wistar rats weighing 180–250 g, housed in a vivarium. The housing, handling, and experimental procedures were carried out in compliance with the General Ethical Principles of Animal Experiments, approved by the Fifth National Congress on Bioethics (Kyiv, 2013). Additionally, the study adhered to the recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1985), the methodological guidelines of the State Pharmacological Centre of the Ministry of Health of Ukraine (Preclinical Drug Studies, 2001), and the principles of humane treatment of laboratory animals.

The CCI model was induced by skin incision, isolation, and bilateral ligation of the carotid arteries [8]. The animals were divided into the following groups:

Group 1 (Control): Intact rats that underwent skin incision without carotid artery ligation ($n = 7$).

Group 2 (Experimental): Rats with carotid artery ligation and CCI induction ($n = 12$).

Group 3 (Experimental + deproteinized calf blood dialysate): Rats with CCI that received intranasal administration of deproteinized calf blood dialysate (DCBD; 10 μ L; "Valeant Pharmaceuticals Switzerland GmbH", Switzerland; $n = 12$).

Following carotid artery ligation, the rats were observed for seven days. During this post-ischemic period, memory functions were assessed using two behavioural tests: the conditioned active avoidance reflex (CAAR) test and the conditioned food reflex test [10]. The experiments began with the assessment of locomotor activity by counting the number of squares crossed in the open field test and the number of vertical rearing episodes demonstrated by the rats over a 2-min period [7]. The obtained results were statistically analysed using the Bonferroni parametric criterion. The minimum statistical significance threshold was set at $p < 0.05$.

Results and discussion. In rats with CCI, immobilisation was observed starting from the first day of the experiment, as evidenced by a significantly lower number of squares crossed in the open field test compared to the control group (a 4.4-fold decrease; $p < 0.01$; Fig. 1A). Over the following seven days of observation, CCI rats were only able to cross, on average, a single square in the open field, typically remaining in close proximity to their initial position on the horizontal plane.

Similar trends were observed for vertical rearing activity, which showed a significant reduction during the post-ischemic period (Fig. 1B). Both horizontal and vertical motor activity measures were significantly less in CCI group compared to control values ($p < 0.01$).

In rats during the post-ischemic period, an expressed impairment of learning processes, as well as short-term and long-term memory, was observed. This was evident from a significant increase in the number of pairings of the conditioned and unconditioned stimuli required for the formation of the CAAR (Fig. 2A), its retrieval in 24 hrs (Fig. 2B), and its retention after seven days (Fig. 2C) from the moment of induction.

Indeed, on the first day of CCI, the measured parameter necessary for the formation of CCI (the learning process) was 43.6% higher than the corresponding value in the control observations ($p < 0.05$; Fig. 2A). The number of pairings of conditioned and unconditioned stimuli required for CAAR development after 24 hrs and 7 days from the acquisition of the conditioned reflex was found to be 92.4% and 94.8% greater, respectively, than in the control group (in both cases, $p < 0.05$; Fig. 2B and 2C).

Starting from the 3rd day of the trial, the values of learning, short-term memory, and long-term memory in CCI rats that received intranasal DCBD were comparable to those in the control group and were significantly lower when compared to the corresponding values in the CCI group without pharmacological correction ($p < 0.05$; Fig. 2).

When examining cognitive dysfunctions in CCI rats using the conditioned food reflex test, it was found that attempts to enter the maze and successfully locate food during training were effective only on the third day of the

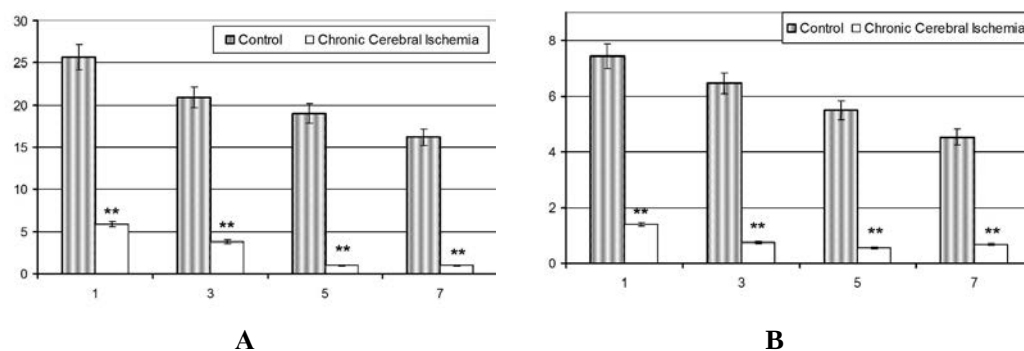


Fig. 1. Distribution of Horizontal (A) and Vertical (B) Motor Activity in the Open Field Test in Rats During the Post-Ischemic Period

Legend: The x-axis represents the observation days (duration of the experiment). The y-axis indicates the number of squares crossed (Figure A) and the number of vertical rearing episodes (Figure B) in the open field test

Notes: ** – $p < 0.01$ – statistically significant differences of the investigated parameters compared with corresponding control values.

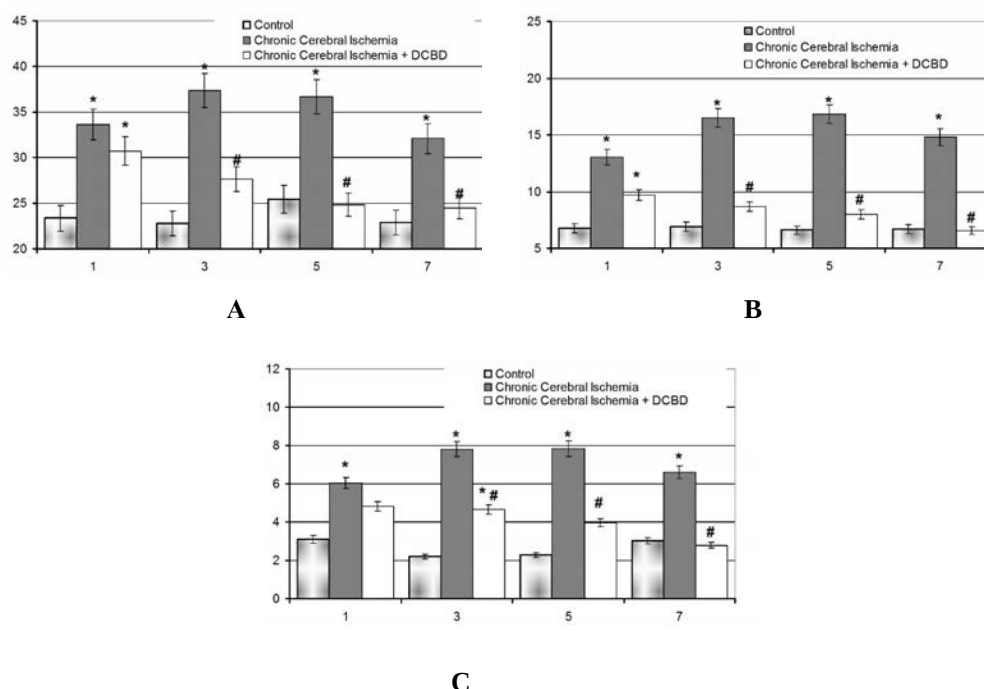


Fig. 2. Effect of Intranasal DCBD Administration on Learning Processes (A), Short-Term Memory (B), and Long-Term Memory (C) in Rats During the Post-Ischemic Period

Legend: The x-axis represents the observation days (experiment duration). The y-axis indicates the number of pairings of conditioned and unconditioned stimuli

Notes: * – $p < 0.05$ – statistically significant differences of the investigated parameters compared with corresponding control values; # – $p < 0.05$ – statistically significant differences of the investigated parameters compared with the same values in CCI rats without pharmacological correction.

post-ischemic period (Fig. 3A). In contrast, the assessment of retention and extinction of the conditioned reflex showed significant results only on the 5th day of the experiment (Fig. 3B and 3C, respectively). This delay can be attributed to the animals' akinesia during the initial days of the post-ischemic period.

During the training period, the number of attempts to enter the maze leading to successful food localisation began to appear only on the 5th day of the postischemic period.

This index in rats with CCI receiving intranasal DCBD was 2.3 ± 0.3 , which on 91.7% prevailed the corresponding value in rats with CCI without pharmacological correction ($p < 0.05$; Fig. 3A). This expression of DCBD intranasal administration efficacy in learning process improving was maintained until the end of the trial.

The intranasal DCBD administration in rats with CCI significantly improved the conditioned food reflex retention (Fig. 3B) and extinction (Fig. 3C) when compared to

corresponding values in CCI rats without pharmacological correction (in all cases, $p < 0.05$). This similar pattern of mnesic functions recovery, assessed by the criteria of the conditioned food reflex under the influence of intranasal DCBD, was consistently observed until the end of the experiment.

Thus, the data obtained characterises a sufficiently prolonged postischemic period during which rats exhibit mnesic dysfunctions. The cognitive impairments formation is confirmed by the establishment and subsequent persistence of conditioned active avoidance and conditioned food reflexes. A clear deterioration in the learning process is evident, along with pronounced suppression of both short-term and long-term memory during CAAR, which is associated with disruptions in learning, retention, and extinction of the conditioned food reflex. These mnesic effects are stable, being recorded in rats just 24 hrs after carotid arteries bilateral occlusion and lasting throughout the experiment.

From a discussion perspective, we would like to emphasise the following four aspects. Firstly, from a methodological standpoint, the relevance of the applied CCI model to the corresponding clinical condition has been confirmed, as similar mnesic impairments, disorders of higher nervous activity, and psychological manifestations are observed in patients with ischaemic stroke and dominate the clinical picture of cerebrovascular diseases [4, 11–13].

Secondly, we note that the cognitive impairments formed in rats clearly reflect the neuropathophysiological mecha-

nisms that persist in the body during CCI, characterised by nearly complete disorganisation and/or dysregulatory effects [5, 12]. In our opinion, such a dysregulatory effect also contributes to the disruption of the learning process during the formation of conditioned food reflexes due to an additional mechanism of motor deficit alongside ischaemic neuronal damage. This combination prevents rats from forming a memory engram in the 8-arm radial maze test during the post-ischaemic period. This is consistent with similar data on reduced motor activity, development of neurological deficits, and emotional disturbances in experimental CCI under conditions of vertebral blood supply insufficiency [14]. We believe that the akinesia observed in animals with CCI determines the severity of learning processes, retention of memory engrams, and resistance to their extinction.

Thirdly, we consider it an important finding that cognitive impairments can be restored during the development and retention of conditioned reflexes throughout the post-ischaemic period due to DCBD administration. Interestingly, the DCBD anti-ischaemic efficacy was achieved through its endonasal administration, and the process of mnesic impairments restoring was sustained, starting from the 3rd day of the experiment and continuing until its conclusion.

The obtained data regarding the effectiveness of DCBD endonasal route of in CCI aligns with corresponding results highlighting the effectiveness of similar routes for administering pharmacological compounds in cases of ischaemic and traumatic brain injuries [8]. Through endonasal admin-

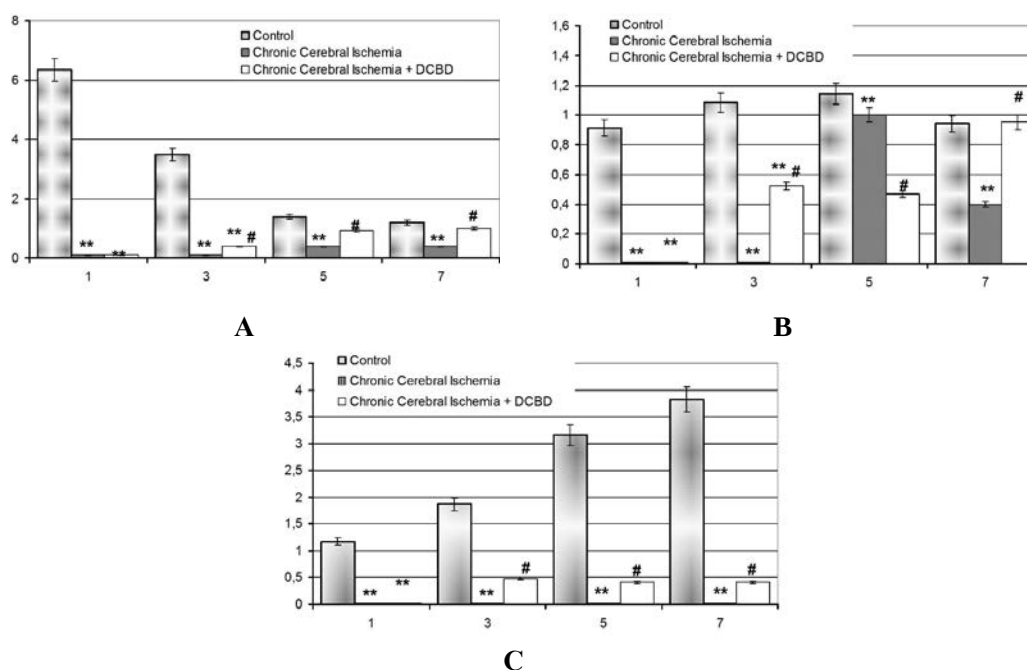


Fig. 3. Effect of Intranasal DCBD Administration on Learning Processes (A), Retention (B) and Extinction (C) of the Conditioned Food Reflex in the 8-Arm Radial Maze Test in Rats During the Post-Ischemic Period

Legend: The x-axis represents the observation days (experiment duration). The y-axis indicates the number of attempts to enter the maze beams leading to successful food localization

Notes: ** – $p < 0.01$ – statistically significant differences of the investigated parameters compared with corresponding control values; # – $p < 0.05$ – statistically significant differences of the investigated parameters compared with the same values in CCI rats without pharmacological correction.

istration, pharmacological agents can immediately penetrate the brain without the need to cross the blood-brain barrier, which generally enhances the effective therapeutic concentration and facilitates a quick and efficient response [8, 9, 15].

It is well known that, in clinical conditions of vascular injury, the speed of the implementation of the neuroprotective effect and its effectiveness determine the success of secondary neuroprotection. Therefore, we consider the obtained data as experimental justification for the appropriateness of endonasal administration of pharmacological agents with neuroprotective mechanisms in clinical settings for acute cerebrovascular circulation disorders.

In the fourth point, it is interesting to examine the neurophysiological mechanisms of post-ischaemic memory disorders, detailing that the chosen models for forming conditional reflexes involve clarifying the mechanisms of various types of memory, specifically: visual, spatial, reference, working, etc. [11]. It was proved that, with DCBD endonasal administration, the most effective recovery was observed in the processes of learning and short-term memory. Our attempts to alleviate the deficit in long-term memory were somewhat less effective, as its neurophysiological mechanisms are more complex and are more significantly affected by CCI. Additionally, it is important to recall the substantial contribution of the reduced “motor component” to the expression of long-term memory deficits during the postischemic period [7].

Finally, we supposed important to follow the mechanism of DCBD neuroprotective efficacy in the used CCI model. DCBD is a compound of natural origin with reparative and regenerative effects in damaged tissues by increasing both cellular proliferation stimulation and their migration directly to focus of injury [16, 17]. DCBD is also shown to facilitate oxygen utilization and stimulate glucose transport by cells in conditions of hypoxia and metabolic resources reduction [17]. Taking into account the above-mentioned effects DCBD contributed to neurological status normalization and blood pressure stabilization in patients during the post-traumatic period [5] and was also effective in brain

bioelectrical activity normalization in experimental brain trauma [18].

Thus, considering the mechanisms of DCBD neuroprotective effect and its route of administration, we find it appropriate and pathogenetically justified to include it in a comprehensive pharmacological correction scheme for cognitive disorders or to prevent their development in cerebrovascular pathologies.

Consequently, the demonstrated effectiveness of this pathogenetically justified approach to restoring memory impairments during the post-ischaemic period indicates the development of a neuroprotective effect and the potential to enhance treatment efficacy for patients with chronic cerebral ischaemia through the intranasal DCBD administration. Therefore, we consider the obtained data as experimental grounds for the clinical testing of DCBD effects as part of secondary neuroprotection, which could facilitate the recovery of cognitive dysfunctions in patients with acute cerebrovascular disorders.

Conclusions. The data obtained indicate the formation of pronounced post-ischaemic memory dysfunctions, characterised by a deterioration in the learning process and significant suppression of both short- and long-term memory in the context of the active avoidance conditional reflex, which is associated with disruptions in the processes of learning, retention, and extinction of the food conditional reflex.

The noted amnesic effects are stable, being recorded in rats 24 hrs after carotid arteries bilateral occlusion and lasting throughout the entire experiment. The neuroprotective efficacy of DCBD was achieved with the intranasal administration of the drug, and the process of restoring memory impairments was consistent, starting from the third day of the experiment until its completion.

Considering the mechanisms of DCBD neuroprotective effect realization and the endonasal route of its administration, we consider it appropriate and pathogenetically justified to include it in a cognitive disorders complex scheme of pharmacological correction or their development prevention in cerebrovascular pathology.

BIBLIOGRAPHY

1. Karger G. 30 years of Cerebrovascular Diseases. *Cerebrovasc Dis.* 2021; 50(1): 1. doi: 10.1159/000514372.
2. Khrantsov DN, Stoyanov ON, Muratova TN, Pulyk OR. Neurorehabilitation in the Early Recovery Period of Ischemic Stroke. Pharmacology Support. *Acta Balneologica.* 2021; 63(1): 22-25. doi: 10.36740/ABAL202101103
3. Cherniy T.V., Cherniy V.I., Svitlytska D.V. Chronic cerebral ischemia. modern view of the problem. *Clinical and Preventive Medicine.* 2023; 3(25):100-112. [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(25\).2023.14](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(25).2023.14)
4. Khrantsov DM, Stoyanov OM, Gruzevskiy OA, Shevchuk GYu. Comprehensive neurorehabilitation of post-stroke patients. *Medical Science of Ukraine.* 2022; 18(3): 52-59. (In Ukrainian). doi: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.3.2022.08>
5. Béjot Y, Bailly H, Durier J, Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Press Medical.* 2016; 45: 391–398. doi: 10.1016/j.lpm.2016.10.003
6. Chyniak O. Features of neurocognitive impairments in patients with mild cognitive disorder of different etiology. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2022;10(4):351-359. [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):351-359](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):351-359)
7. Kirchev VV. Muscle activity and emotional behavior changes in rats with chronic brain ischemia via comprehensive pathogenetic correction. *Journal of Education, Health and Sport.* 2023; 13(3): 442-257. doi: 10.12775/JEHS.2023.13.03.054
8. Stoyanov OM, Vastyanov RS, Mirdzhurayev YeM, Son AS, Volokhova GA, Kalashnikov VI. Possibilities of intranasal therapeutic influence on the autonomic system in rehabilitation neurology. *International Neurological Journal (Ukraine).* 2024; 20(3): 156-165. (In Ukrainian). doi: 10.22141/2224-0713.20.3.2024.1070
9. Belenichev I, Aliyeva O, Burlaka B, Burlaka K, Kuchkovskiy O, Savchenko D. et al. Development and Optimization of Nasal Composition of a Neuroprotective Agent for Use in Neonatology after Prenatal Hypoxia. *Pharmaceuticals.* 2024; 17(8): 990. <https://doi.org/10.3390/ph17080990>.

10. Kirchev V.V. Cognitive function restoration in rats with chronic brain ischemia using Semax and hopantenic acid comprehensive administration. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023; 13(4): 404-422. doi: 10.12775/JEHS.2023.13.04.046
11. Elendu C, Amaechi DC, Elendu TC, Ibhiedu JO, Egbunu EO, Ndam AR. et al. Stroke and cognitive impairment: understanding the connection and managing symptoms. *Ann Med Surg (Lond)*. 2023; 85(12): 6057–6066. Doi: 10.1097/MS9.0000000000001441
12. Huang YY, Chen SD, Leng XY, Kuo K, Wang ZT, Cui M. et al. Post-Stroke Cognitive Impairment: Epidemiology, Risk Factors, and Management. *J Alzheimers Dis*. 2022; 86(3): 983-999. Doi: 10.3233/JAD-215644.
13. Yelyzaveta Y, Oleksandr K, Svitlana T. Biological effects of schisandra chinensis medicines and prospects of their use in clinical medicine (literature review). *Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series 'Medicine'*. 2022;44:127-139. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2022-44-10>
14. Andreyeva T.O., Stoyanov O.M., Chebotaryova G.M., Vastyanov R.S., Kalashnikov V.I., Stoyanov A.O. Comparative clinical and morphometric investigations of cervical stenosis of the spinal canal in humans and dogs. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*, 2022; 13(3): 301–307. doi:10.15421/022239
15. Rajeev V, Fann DY, Dinh QN, Kim HA, De Silva TM, Lai MKP. et al. Pathophysiology of blood brain barrier dysfunction during chronic cerebral hypoperfusion in vascular cognitive impairment. *Theranostics*. 2022; 12(4): 1639-1658. Doi: 10.7150/thno.68304.
16. Konturek SJ, Drozdowicz D, Pytko-Polonczyk J, Brzozowski T, Bielański W. Solcoseryl in prevention of stress-induced gastric lesions and healing of chronic ulcers. *J Physiol Pharmacol*. 1991; 42(1): 73-84.
17. Song MS, Ku YA, Kim S, Chung MH, Kim YH, Kim DH. Comparison of Corneal Epithelial Wound Healing between Topical RCI001, Solcoseryl, and Polydeoxyribonucleotide in the Murine Ocular Alkali Burn Model. *Korean J Ophthalmol*. 2023; 37(3): 236-244. doi: 10.3341/kjo.2023.0019.
18. Sysoev Yu.I., Prihodko V.A., Chernyakov R.T., Idiyatullin R.D., Musienko P.E., Okovityi S.V. Effects of Alpha-2 Adrenergic Agonist Mafedine on Brain Electrical Activity in Rats after Traumatic Brain Injury. *Brain Sci*. 2021; 11(8): 981. doi: 10.3390/brainsci11080981

Надійшла до редакції 09.01.2025 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування vladyslav.kirchev@onmedu.edu.ua

V. M. Sarakhan <https://orcid.org/0000-0002-6773-5672>
 S. H. Kotiuzhynska <https://orcid.org/0000-0001-5938-0130>
 L. V. Sarakhan <https://orcid.org/0009-0006-1910-7555>
 V. P. Babiy <https://orcid.org/0009-0005-6240-8639>
 A. M. Pospelov <https://orcid.org/0009-0008-8639-7171>

PATHOGENETIC FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.379-008.64-06:616-018.74]-092

V. M. Sarakhan, S. H. Kotiuzhynska, L. V. Sarakhan, V. P. Babiy, A. M. Pospelov

PATHOGENETIC FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. Diabetes mellitus (DM) is one of the most acute medical and social problems in modern society. The leading link in the pathogenesis of diabetes is a persistent increase in blood glucose and insulin resistance of target cells, which in turn leads to complications. Endothelial cells are the first to be affected by high blood glucose concentrations. Hyperglycaemia activates protein kinase C, leads to the accumulation of glycosylated proteins, an increase in the content of oxidised plasma lipoproteins, which causes disruption of vascular energy metabolism and endothelial cell damage.

Materials and Methods. The experimental study was carried out on rats of both sexes of the Wistar line, weighing 180–200 g, aged 3 months. During the experiment, the animals were divided into two groups – 18 rats each: Group I – intact animals; Group II – animals with modelled diabetes mellitus.

Results. It has been established that diabetes mellitus increases vasoconstrictor mediators such as endothelin-1 against the background of a decrease in the activity of endothelial NO synthase, which indicates a violation of the physiological synthesis of nitric oxide, and accordingly leads to the development of endothelial dysfunction in the modelled pathological condition.

Conclusions. In type 2 diabetes mellitus, a whole cascade of pathological reactions in the vascular endothelium unfolds. As a result, persistent endothelial dysfunction develops, which leads to the fact that the vascular endothelium itself is involved in the pathogenesis of type 2 diabetes and causes a number of other complications.

Keywords: endothelial dysfunction, diabetes mellitus, endothelin-1 nitric oxide, NO synthases.

УДК 616.379-008.64-06:616-018.74]-092

В. М. Сарахан, С. Г. Котюжинська, Л. В. Сарахан, В. П. Бабій, О. М. Поспелов

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

В експериментальному дослідженні на статевозрілих щурах із змодельованим цукровим діабетом 2-го типу було показано роль медіаторів пошкодження в розвитку ендотеліальної дисфункції. Встановлено, що при цукровому діабеті спостерігається підвищення вазоконстрикторних медіаторів, таких як ендотелін-1 на тлі зменшення активності ендотеліальної NO-синтази, що свідчить про порушення фізіологічного синтезу оксиду азоту, і відповідно призводить до розвитку дисфункції ендотелію на тлі змодельованого патологічного стану. Усі ці складові можуть призводити до прогресування мікроангіопатичних ускладнень.

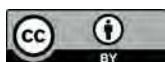
Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, цукровий діабет, оксид азоту ендотелін-1, NO-синтази.

Introduction. It is well known that diabetes mellitus (DM) is one of the most pressing medical and social challenges of modern society. The number of people with diabetes is continuously increasing due to the rapid pace of urbanization, the growing prevalence of obesity, and sedentary lifestyles [1, 3]. A key pathogenic mechanism of diabetes is the persistent elevation of blood glucose levels and target cell resistance to insulin, which in turn leads to complications such as retinopathy, neuropathy, nephropathy, and cardiovascular diseases [4, 5].

It has been demonstrated that endothelial dysfunction and impaired arterial elasticity are closely linked to the

onset and progression of diabetic complications [6, 7]. Endothelial cells are the first to be affected by elevated blood glucose concentrations. Under hyperglycemic conditions, protein kinase C is activated, leading to the accumulation of glycosylated proteins and an increase in oxidized plasma lipoproteins. These processes disrupt vascular cell energy metabolism and cause endothelial damage [8]. Intracellular oxidative stress plays a key role in the pathogenesis of endothelial dysfunction by promoting the synthesis of vasoconstrictive, pro-inflammatory, and growth mediators, as well as coagulation factors, while simultaneously reducing nitric oxide production and fibrinolytic system components. Ultimately, these changes contribute to the development of vascular complications in diabetes, including both microangiopathies and macroangiopathies [9, 10].

The formation of diabetic microangiopathies and macroangiopathies is a major determinant of patient progno-



sis and life expectancy. It has been suggested that "diabetes begins as a metabolic disorder and ends as a vascular pathology" [11]. No other immune or metabolic disease causes such extensive damage to the entire vascular system [12]. Structural vascular changes occur, including thickening of the basement membrane, alterations in its selective permeability, and narrowing of the vascular lumen due to atherosclerotic changes in the vessel walls. These processes underlie the development of diabetic angiopathies and their associated pathologies [13].

Despite significant advancements in diabetes treatment, this pathology remains a focus of research worldwide due to the insufficient understanding of the mechanisms underlying its complications [14].

Objective. The aim of the present study is to investigate changes in markers of endothelial functional state in experimental diabetes mellitus.

Materials and Methods. The experimental study was conducted on Wistar rats of both sexes, weighing 180–200 g and aged 3 months, which were maintained on a standard vivarium diet.

During the experiment, the animals were divided into two groups of 18 rats each:

- Group I – intact animals;
- Group II – animals with induced diabetes mellitus.

To model type 2 diabetes mellitus (T2DM), the rats received a single intravenous injection of streptozotocin at a dose of 65 mg/kg, preceded by an intraperitoneal administration of nicotinamide at a dose of 230 mg/kg, 15 minutes prior. This model allowed for the development of moderate and stable hyperglycemia while preserving approximately 40% of pancreatic insulin reserves. The animals were euthanized on day 30 by decapitation under light ether anesthesia.

Animal housing, handling, and procedures were carried out in accordance with the "General Ethical Principles for Animal Experiments," adopted by the V National Congress on Bioethics (Kyiv, 2013). Additionally, the study adhered to the recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1985) and the methodological guidelines of the State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine, "Preclinical Drug Research" (2001).

To assess endothelial functional status in blood plasma, the following parameters were measured: endothelin-1 concentration – determined using an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) with "Biomedica gruppe" kits (Austria); von Willebrand factor activity – assessed by a photometric method using ristocetin cofactor time with Innovance VWF Ac reagents (Siemens Healthineers, Germany); endothelial and inducible nitric oxide synthase (eNOS and iNOS) levels – evaluated by a spectrophotometric method based on nitrite accumulation in a reaction mixture containing 50 mM potassium dihydrogen phosphate (pH 7), 1 mM magnesium chloride, 1 mM NADPH, and 2 mM calcium chloride, incubated for 15 minutes at 37°C.

Statistical analysis of the obtained data was performed using Statistica 8.0 software. The minimum level of statistical significance was set at $p < 0.05$.

Results and Discussion. It is well established that the concept of endothelial dysfunction as a disorder of NO-dependent regulation is based on the critical role of nitric oxide (NO) in modulating nearly all endothelial functions. The NO synthesis system is highly sensitive to various types of damage. Nitric oxide regulates the activity and sequential activation of all biologically active substances produced by endothelial cells. In addition to its vasodilatory effect, NO inhibits smooth muscle cell proliferation, prevents blood cell adhesion, and exhibits anti-aggregant properties [15, 16]. Given that the physiological levels of NO required for normal vascular function are maintained through the synthesis of NO from L-arginine by endothelial NO synthase (eNOS), it was reasonable to investigate changes in the activity of both endothelial and inducible NO synthase (iNOS) (Figure 1).

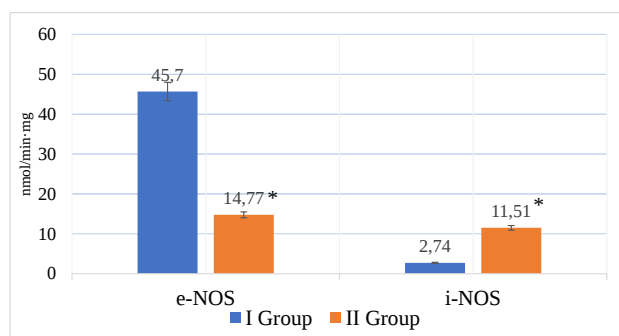


Fig. 1. NO synthase activity in experimental diabetes mellitus in rats

Note: * – $p < 0.05$ compared to the intact animal group.

During our study, a significant threefold decrease in eNOS levels was observed in rats with experimental diabetes mellitus compared to the intact animal group. Notably, a compensatory fourfold increase in iNOS content was detected in Group II animals compared to intact controls, rising from 2.74 ± 0.09 to 11.51 ± 0.67 nmol/min·mg, respectively.

The increase in iNOS levels in diabetes may indicate an enhanced NO synthesis, which, in turn, interacts with superoxide radicals, leading to endothelial cell dysfunction, inhibition of lymphocyte proliferation, and suppression of various enzymes [17]. These changes may also be influenced by biologically active substances such as interferon, interleukin-1, and other cytokines, further highlighting significant endothelial alterations in diabetes mellitus [18]. The aforementioned findings suggest an impairment of physiological nitric oxide synthesis, contributing to endothelial dysfunction in the context of an experimentally induced pathological state. These factors may ultimately lead to the progression of microangiopathic complications.

Our results confirm that disruptions in NO synthesis represent a critical pathogenetic link in diabetes development and serve as a key driver of endothelial dysfunction [15].

To gain deeper insights into endothelial functional status and its disturbances in diabetes, we selected endothelin-1 as a study target. Endothelin-1 is a classical representative of endothelins with strong vasoconstrictive properties [7, 19].

In laboratory rats with experimental type 2 diabetes mellitus, endothelin-1 levels were found to be elevated twofold (statistically significant differences at $p < 0.05$) (Figure 2).

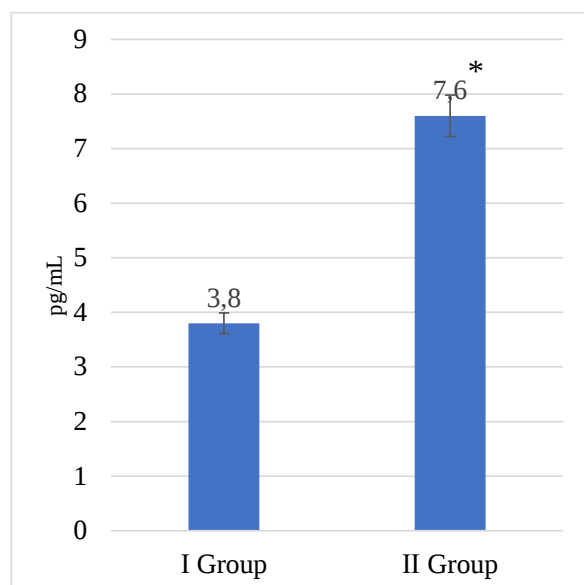


Fig. 2. Changes in endothelin-1 levels in rats with diabetes mellitus

Note: * – $p < 0.05$ compared to the intact animal group.

Changes in endothelin-1 concentration during the progression of diabetes mellitus indicate an imbalance in endothelial factor secretion, leading to enhanced vasoconstriction. This may result in ischemia, further endothelial damage, and serve as a pathogenic mechanism in the development of endothelial dysfunction, contributing to both vascular impairment and insulin resistance [5, 20].

It is important to note that endothelin-1 plays a significant role not only in the pathogenesis of atherosclerosis, ischemic brain damage, and pulmonary hypertension but also in the development of diabetes mellitus and its complications.

An increase in plasma von Willebrand factor (vWF) levels was also observed in experimental animals, rising from $135.02 \pm 24.7\%$ to $162.03 \pm 21.14\%$ compared to intact animals. We hypothesize that the increased release of vWF may be due to continuous exposure to platelet agonists, which, in turn, leads to a depletion of granules or disruption of their release. Consequently, this enhances hemostatic system activity and intercellular interaction processes.

Our findings confirm literature data suggesting that endothelial dysfunction is a key component in the development of both micro- and macroangiopathies [10]. This is primarily associated with the sensitivity of endothelial cells to oxidative stress, hyperglycemia, and hyperlipidemia. These pathological factors contribute to endothelial cell damage, dysregulation of bioactive substance balance, and disturbances in intercellular interactions, vascular function, and hemostasis [14, 18].

Conclusions. Type 2 diabetes mellitus triggers a cascade of pathological reactions within the vascular endothelium, which is primarily affected by hyperglycemia, excessive exposure to hypertensive and inflammatory stimuli, thrombotic activators, increased leukocyte adhesion, and disruption of endothelial intercellular junctions. As a result, persistent endothelial dysfunction develops, leading to the direct involvement of the vascular endothelium in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and the onset of various complications [15, 17].

Thus, endothelial dysfunction is an integral aspect of insulin resistance syndrome, contributing to increased vascular reactivity, the development of arterial hypertension, and the subsequent emergence of micro- and macrovascular complications [3].

Prospects for Further Research. Future research should focus on expanding our understanding of the pathogenesis of diabetic nephropathy and identifying the most diagnostically valuable biochemical markers of the pathological process. Based on the obtained results, further efforts will be directed toward developing novel pathogenetic treatment strategies aimed at halting disease progression and refining conservative treatment methods.

BIBLIOGRAPHY

1. Didushko OM. Tsukrovnyi diabet 2-ho typu i khronichna khvoroba nyrok: suchasni mozhlyvosti tsukroznyzhuvalnoi terapii. *Mizhnarodnyi endokrynologichnyi zhurnal*. 2020; 16 (3):251–256. DOI: 10.22141/2224-0721.16.3.2020.205275
2. Chellappan DK, Wei SY, Nurfatihah A, Suhaimi A, Gaurav G, Kamal D. Current therapies and targets for type 2 diabetes mellitus. *Panminerva Med*. 2018;3(60):117–131. DOI:10.23736/S0031-0808.18.03455-9
3. Zlatkina VV, Tykhonova TM, Bogun LV. TNF- α levels in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus with and without obesity. *Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series 'Medicine'*. 2024;32(4):560–570. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-51-10>
4. Schmidt AM. Highlighting Diabetes Mellitus: The Epidemic Continues. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2018;38(1). <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310221>
5. Bonam VR, Supriya P, Reddamma PP. Insulin resistance and hepatic markers in type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(4):886–891. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(4\):886-891](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(4):886-891)
6. Khan M, Hashim M, King J, Govender RD, Halla M, Kaabi AJ. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. *Journal of Epidemiology and Global Health*. 2020;10(1):107–111. DOI:10.2991/jegh.k.191028.001
7. Horton WB, Barrett EJ. Microvascular dysfunction in diabetes mellitus and cardiometabolic disease. *Endocrine Reviews*. 2021;42(1):29–55. DOI:10.1210/edrev/bnaa025
8. Sun ZJ, Li XQ, Chang D Y, et al. Complement deposition on renal histopathology of patients with diabetic nephropathy. *Diabetes Metabolism*. 2019; 4(45): 363–368. DOI:10.1016/j.diabet.2018.08.011
9. Mauricio D, Alonso N, Gratacos M. Chronic diabetes complications: the need to move beyond classical concepts. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2020;31 (4):287–295. DOI:10.1016/j.tem.2020.01.007

10. Yang J, Zhang L. Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy and Retinopathy. *Front Endocrinol*. 2022;13:816400. doi:10.3389/fendo.2022.816400
11. American Diabetes Association's Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care*. 2018; 41(1):13–27. DOI:10.2337/dc18-S002
12. Hoyer FF, Zhang X, Coppin E, et al. Bone marrow endothelial cells regulate myelopoiesis in diabetes mellitus. *Circulation*. 2020;3(142):244–258. PMID: PMC7375017 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046038
13. Brown RB. Diabetes, diabetic complications, and phosphate toxicity: A scoping review. *Current diabetes reviews*. 2020;7(16):674–689. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046038
14. Al-Lawati J. Diabetes mellitus: a local and global public health emergency *Oman medical journal*. 2017;3(32):177–180. PMID:28584596 DOI: 10.5001/omj.2017.34
15. Stylianos D, Georgia K, Dimitrios P, et al. Endothelial dysfunction and platelet hyper aggregation in type 2 diabetes mellitus: the era of novel anti-diabetic agents. *Current Medicinal Chemistry*. 2018;27(34):5663–5672. DOI:10.2174/0929867327666201009143816
16. Hooten NN, Evans MK. Extracellular vesicles as signaling mediators in type 2 diabetes mellitus. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2020;6(318):1189–1199. DOI:10.1152/ajpcell.00536.2019
17. Dymkowska D. Oxidative damage of the vascular endothelium in type 2 diabetes – the role of mitochondria and NAD(P)H oxidase. *Postepy Biochem*. 2016;2(62):116–126. PMID: 28132463
18. Kotiuzhynska SH, Umanskyi DO. Endotelialna dysfunktsiia v patohenezi sudynnykh katastrof pry sertsevo-sudynnykh zakhvoriuvanniakh. *Zaporizhkyi medychnyi zhurnal*. 2017;16(4):525-530. DOI:10.14739/2310-1210.2017.4.105305
19. Maranta F, Cianfanelli L, Cianflone D. Glycaemic control and vascular complications in diabetes mellitus type 2. *Experimental Medicine and Biology*. 2021;1307:129–152. DOI: 10.1007/5584_2020_514
20. Burlaka IA, Mityuryayeva IO, Ipatii NS, Smochko MYu, Kovalchuk IV. Dynamics of the levels of asymmetric dimethylarginine and plasminogen activator inhibitor type 1 in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction and type 2 diabetes mellitus depending on the reperfusion strategy. *Clinical and Preventive Medicine*. 2024;7:83-88. DOI: <https://doi.org/10.31612/2616-4868.7.2024.10>

Надійшла до редакції 09.01.2025 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування vasyl.sarakhan@onmedu.edu.ua

-

O. Yu. Usenko <https://orcid.org/0000-0001-8074-1666>O. S. Tyvonchuk <https://orcid.org/0000-0002-6835-891X>I. V. Babii <https://orcid.org/0000-0003-0328-2229>O. M. Sanzharov <https://orcid.org/0009-0006-7051-1887>

HYBRID ARGON PLASMA COAGULATION IN THE TREATMENT OF BARRETT'S ESOPHAGUS: AN EXPERIMENT

State Institution "National Scientific Center of Surgery and Transplantation named after O. O. Shalimov to National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kyiv, Ukraine

UDC 616.329-002.2-008.815-072.1

O. Yu. Usenko, O. S. Tyvonchuk, I. V. Babii, O. M. Sanzharov

HYBRID ARGON PLASMA COAGULATION IN THE TREATMENT OF BARRETT'S ESOPHAGUS: AN EXPERIMENT

State Institution «National Scientific Center of Surgery and Transplantation named after O. O. Shalimov to National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Background. Barrett's esophagus (BE) is a precancerous condition marked by the transformation of squamous epithelium into columnar epithelium. Traditionally, radiofrequency ablation (RFA) has been the standard treatment, but newer methods like hybrid argon plasma coagulation (APC) and cryotherapy are emerging as alternatives.

Aim. To compare the effects of various lifting fluids on the efficiency of performing hybrid APC in the treatment of BE.

Methods. The experiment was conducted on pig esophagi. Various lifting fluids (0.9% sodium chloride, 4% gelatin, and 6% hydroxyethyl starch) were used. A gastroscope, an electrosurgical unit with an APC2 module, and endoscopic needles were employed. Pathological analyses were performed to assess the efficacy of the lifting fluids and compare hybrid APC to standard APC. Nine procedures were conducted, including classic APC and hybrid APC using different fluids and power settings.

Results. Classic APC at 30 watts showed limited mucosal coagulation, while at 60 watts, full coagulation with significant submucosal damage was observed. Hybrid APC with colloid solutions provided longer lifting duration, reducing the need for reinjections. At 30 and 60 watts, hybrid APC preserved the submucosal and muscular layers, with complete mucosal coagulation at higher wattages.

Conclusions. Hybrid APC offers an effective alternative to traditional methods for treating Barrett's esophagus, with fewer complications and increasing global adoption.

Keywords: Barrett's esophagus, hiatal hernia, argon plasma coagulation, argon plasma ablation, Esophageal metaplasia.

УДК 616.329-002.2-008.815-072.1

О. Ю. Усенко, О. С. Тивончук, І. В. Бабій, О. М. Санжаров

ГІБРИДНА АРГОНОПЛАЗМОВА КОАГУЛЯЦІЯ В ЛІКУВАННІ СТРАВОХОДУ БАРЕТТА: ЕКСПЕРИМЕНТ

Державна установа «Національний науковий центр хірургії та трансплантології імені О. О. Шалімова Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Актуальність. На сьогодні з'явилися нові види лікування стравоходу Барретта (СБ), включаючи гібридну аргонплазмову коагуляцію (АПК) і кріотерапію.

Мета роботи. Порівняння впливу різних рідин для ліфтингу на ефективність виконання гібридної аргонплазмової коагуляції при лікуванні СБ.

Матеріали і методи. В експерименті використовувались стравоходи від великих білих свиней. Було проведено 8 досліджень: класична АПК з напругою 30 та 60 Вт, гібрида АПК з використанням 0,9% розчину NaCl, 4% розчину желатину, 6% розчину гідроксипропілцелюлози та напругою 30 і 60 Вт.

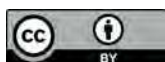
Результати. При виконанні класичної АПК при напрузі 30 Вт відмічались коагуляційні зміни в слизовому шарі до м'язової пластинки та незначні ділянки пошкодження підслизового шару. При використанні класичної АПК при напрузі 60 Вт спостерігалась повна коагуляція слизового шару, значні коагуляційні зміни підслизового шару та власної м'язової пластинки. Під час виконання гібридної АПК при напрузі 30 Вт спостерігалась коагуляція слизового шару, при цьому підслизовий шар був інтактним. При напрузі 60 Вт відмічалась повна коагуляція слизового шару, підслизовий та м'язовий шари залишалися інтактними.

Ключові слова: стравохід Барретта, грижа стравохідного отвору діафрагми, аргонплазмова абляція, аргонплазмова коагуляція, метаплазія стравоходу.

Background. Barrett's esophagus (BE) is a precancerous condition characterized by the metaplastic transformation of the stratified squamous epithelium into the columnar epithelium. Patients with BE have an increased risk of developing esophageal adenocarcinoma. The epithelial transformation follows a specific progression: first to metaplasia, then to low-grade dys-

plasia, high-grade dysplasia, and eventually to adenocarcinoma [1, 2].

Until recently, radiofrequency ablation (RFA) was considered the gold standard for treating BE. However, in the last few years, new treatment methods have emerged, including hybrid argon plasma coagulation (APC) and cryotherapy, challenging RFA as the first-line treatment method [3, 4]. The main limitations of modern ablation technologies include stricture formation, hidden glands under the non-squamous epithelium, the need for multiple sessions to achieve remission, the risk of disease recurrence, and techni-



cal difficulties in patients with tortuous esophageal anatomy. Hybrid APC combines fluid injection into the submucosal layer using special high-pressure instruments to create a protective cushion before ablation, allowing safer treatment at greater tissue depths than standard APC. The advantages of hybrid APC include the ability to treat larger areas in a single session, perform deeper treatments, and reduce the frequency of stricture formation and other side effects [5, 6]. We conducted our experiment to assess the impact of lifting fluids used during hybrid APC for treating BE.

Methods. The experiment used esophagi from large white pigs. The esophagi were purchased at our own expense on a local farm. For lifting, the following substances were used: 0.9% sodium chloride solution, 4% gelatin solution, and 6% hydroxyethyl starch solution. For chromoendoscopy, a 4% indigo carmine solution was used. The experiment involved the use of a diagnostic gastroscope (GIF-EZ1500; Olympus), an electrosurgical unit with an APC2 module (VIO 200 D) and the ERBEJET2 system, and a 21G endoscopic needle. The esophageal samples were sent to the pathohistological laboratory at the Shalimov National Scientific Center of Surgery and Transplantology, where the effectiveness of the lifting fluid and the power used during hybrid APC were compared with conventional APC. Eight studies were conducted: conventional APC at 30 and 60 watts, hybrid APC using 0.9% NaCl solution at 30 and 60 watts, hybrid APC with 4% gelatin solution at 30, 60 watts, and hybrid APC with 6% hydroxyethyl starch solution at 30 and 60 watts (Figure 1).

The study on animals was conducted in compliance with international and national ethical standards, in accordance with the principles of the Helsinki Declaration and the recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes.



Fig. 1. Stages of conducting an experiment

Results. During conventional APC at 30 watts, coagulation changes were observed in the mucosal layer down to the muscularis mucosae, with minor submucosal damage, and there were also isolated areas of mucosa that did not undergo coagulation (Figure 2). When using conventional APC at 60 watts, complete coagulation of the mucosal layer was observed, with significant changes in the submucosal layer and the muscularis mucosae (Figure 3). During hybrid APC, the experiment proceeded as follows: thermal marking of the outer boundaries of the target area was performed using APC, followed by the injection of the lifting solution, stained with methylene blue. The amount of fluid used was adjusted to create a sufficient cushion under the mucosa.

During hybrid APC, the experiment was conducted as follows: thermal marking of the outer boundaries of the target area was performed using APC. Next, a lifting solution, stained with methylene blue, was injected. The amount of

fluid was adjusted to create a sufficient cushion under the mucosa. Coagulation was then performed either in longitudinal stripes or a circular pattern until a visible coagulation effect was achieved.

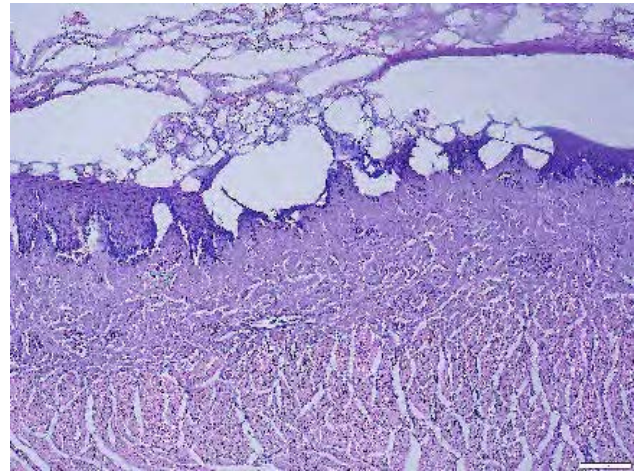


Fig. 2. Histological picture of tissues after APC 30 watts

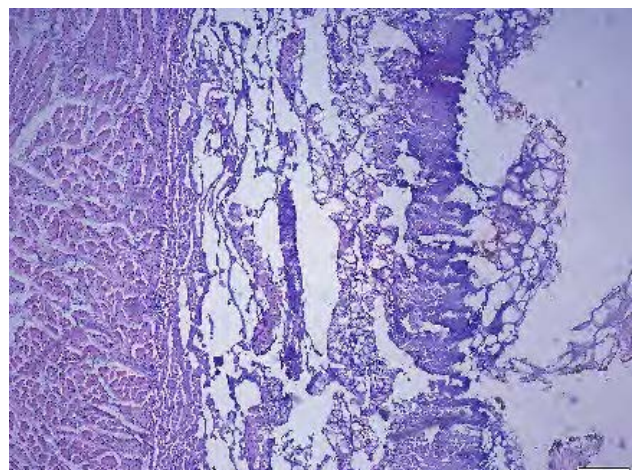


Fig. 3. Histological picture of tissues after APC 60 watts

When comparing the lifting solutions, no significant difference was found for the experiment. However, it is worth noting that colloid solutions (gelatin and hydroxyethyl starch) provided a longer-lasting lifting effect, allowing the surgeon to work longer without needing to reinject. During hybrid APC at 30 watts, coagulation of the mucosal layer was observed, though some areas remained unaffected, while the submucosal layer remained intact (Figure 4). At 60 watts, full coagulation of the mucosal layer was achieved, with the submucosal and muscular layers remaining intact (Figure 5, 6).

The results of the studies from the pathohistological laboratory are presented in the table (Table 1). In summary, the mucosal layer showed consistent coagulation at all wattages, with increasing depth of effect as the wattage increased. Coagulation of the submucosal layer was observed at 60 watts, but not at lower settings. The muscularis layer was only affected at 60 watts during standard APC.

Table 1

Determining the depth of coagulation of the layers of the esophagus

Voltage and Lifting Solution		APC 30 W	APC 60 W	APC with 0,9% NaCl 30 W	APC with 0,9% NaCl 60 W	APC with 4%Gel 30 W	APC with 4%Gel 60 W	APC with 6% HES 30 W	APC with 6% HES 60 W
Esophageal layer	1000 μ m	+	+	+	+	+	+	+	+
	2000 μ m	+/-	+	+/-	+	+/-	+	+/-	+
	3000 μ m	+/-	+	+/-	+	+/-	+	+/-	+
Submucosa		+/-	+						
Muscularis			+						

Legend: "+" indicates complete coagulation; "+/-" indicates partial coagulation; blank spaces indicate no significant changes observed.

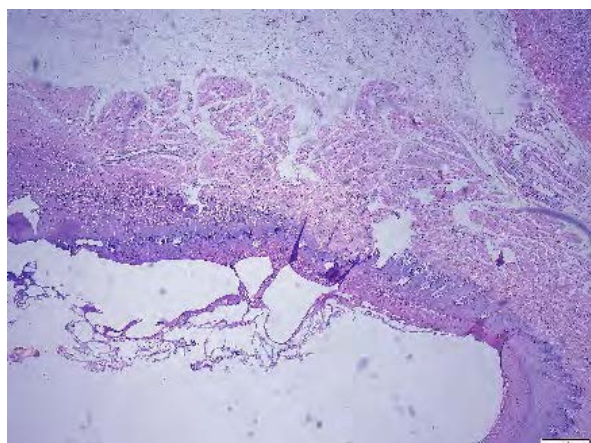


Fig. 4. Histological picture of tissues after HAPC 30 watts with gelatine solution

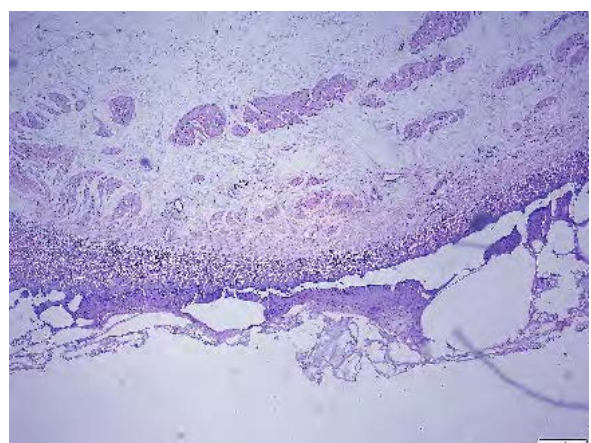


Fig. 5. Histological picture of tissues after HAPC 60 watts with gelatine solution

Discussion. Given the increasing incidence of Barrett's esophagus (BE), improving treatment strategies is of utmost importance. Endoscopic treatment remains the leading approach for managing this condition.

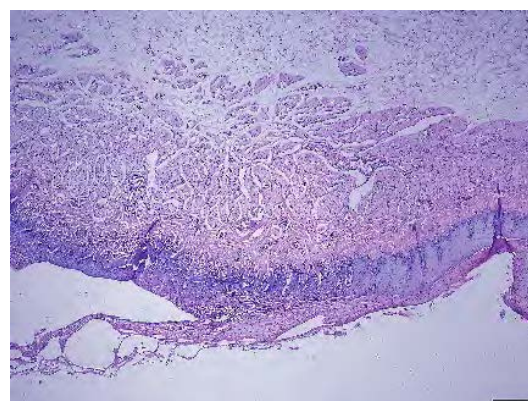


Fig. 6. Histological picture of tissues after HAPC 60 watts with 0.9 % NaCl solution

Although APC was one of the first methods used to treat BE, its application has been limited due to the risks of perforations and strictures. These risks could be mitigated by reducing power settings, but this resulted in decreased efficacy of the ablation treatment. Previous ex-vivo experiments demonstrated that creating a "cushion" before APC reduces the depth of coagulation by half compared to standard APC at the same power levels and decreases the incidence of submucosal coagulation [7]. According to studies, the risk of strictures after hybrid APC is lower than after RFA [8, 9].

This experiment demonstrated that hybrid APC offers a significant advantage in treatment compared to standard APC. Hybrid APC is safer, more effective, and associated with fewer complications. Additionally, it was found that no significant difference in the lifting effect was observed between different solutions used, but it should be noted that colloid solutions (gelatin and hydroxyethyl starch) provided a longer-lasting lifting effect, allowing the surgeon to work longer without the need for reinjection.

Conclusions. With the advancement of new technologies, the role of endoscopic therapy in the treatment of Barrett's esophagus continues to expand. Hybrid APC is a new alternative treatment strategy for Barrett's esophagus, which has proven to be effective, with a lower risk of postoperative complications, and is increasingly used by surgeons worldwide.

BIBLIOGRAPHY

1. Shah SN, Chehade NEH, Tavangar A, et al. Hybrid argon plasma coagulation in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endosc.* 2023;56(1):38-49. doi:10.5946/ce.2022.179
2. Tyvonchuk OS, Buryi OM, Babii IV, Sanzharov OM. The optical-morphological diagnosis ratio in esophageal metaplasia. *Ukr J Clin Surg.* 2023;90(1):31-34. DOI: <https://doi.org/10.26779/2786-832X.2023.1.31> (in Ukrainian).

3. Spadaccini M, Alfarone L, Chandrasekar VT, et al. What Is “Cold” and What Is “Hot” in Mucosal Ablation for Barrett’s Oesophagus-Related Dysplasia: A Practical Guide. *Life*. 2023; 13(4):1023. doi.org/10.3390/life13041023
4. Shimizu T, Samarasena JB, Fortinsky KJ, et al. Benefit, tolerance, and safety of hybrid argon plasma coagulation for treatment of Barrett's esophagus: US pilot study. *Endosc Int Open*. 2021 Dec 14;9(12):E1870-E1876. doi: 10.1055/a-1492-2450.
5. Kolb JM, Shah S, Chahine A, Chang K, Samarasena JB. Hybrid argon plasma coagulation for Barrett's esophagus. *VideoGIE*. 2021;6(8):339-341. Published 2021 Jun 10. doi:10.1016/j.vgie.2021.04.002
6. Knabe M, Beyna T, Rösch T, et al. Hybrid APC in Combination With Resection for the Endoscopic Treatment of Neoplastic Barrett's Esophagus: A Prospective, Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2022 Jan 1;117(1):110-119. doi: 10.14309/ajg.0000000000001539.
7. Manner H, Neugebauer A, Scharpf M, et al. The tissue effect of argon-plasma coagulation with prior submucosal injection (Hybrid-APC) versus standard APC: A randomized ex-vivo study. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(5):383-390. doi:10.1177/2050640614544315
8. Qumseya BJ, Wani S, Desai M, et al. Adverse Events After Radiofrequency Ablation in Patients With Barrett's Esophagus: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(8):1086-1095.e6. doi:10.1016/j.cgh.2016.04.001
9. Pandey G, Mulla M, Lewis WG, Foliaki A, Chan DSY. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of radiofrequency ablation in low grade dysplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2018;50(10):953-960. doi:10.1055/a-0588-5151

Надійшла до редакції 10.01.2025 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування ausenko1962@gmail.com

UDC 616.5-008

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-5>

V. H. Marichereda <https://orcid.org/0000-0002-1611-3654>

O. O. Zhurenko <https://orcid.org/0009-0004-5857-0257>

HYPOGASTRIC SKIN MICROBIOCENOSES. IS THERE AN ASSOCIATION WITH THE RISK OF POSTOPERATIVE INFECTION?

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.5-008

V. H. Marichereda, O. O. Zhurenko

HYPOGASTRIC SKIN MICROBIOCENOSES. IS THERE AN ASSOCIATION WITH THE RISK OF POSTOPERATIVE INFECTION?

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The purpose of the study was to assess the state of hypogastric skin microbiocenosis in women with total hysterectomy due to uterine bleeding.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the clinical divisions of the Department of Obstetrics and Gynaecology of ONMedU in 2020–2022. 34 women aged 35–55 who had total hysterectomy due to uterine bleeding were examined. Women with a normotrophic status (BMI – 18–25 kg/m², n=11) belonged to group I, with a hypertrophic status (BMI – 25.1–30.0 kg/m², n=13) – to group II, obese women (BMI more than 30 kg/m², n=10) – to group III.

In the preoperative period, general blood and urine analysis were performed in all patients, the hormonal (FSH, LH, testosterone, prolactin, progesterone, estradiol, leptin) and lipid profile, as well as the composition of the lower abdomen skin microbiocenoses were evaluated. Statistical processing was carried out by methods of dispersion and correlation analysis using Statistica software 14.1.25 (TIBCO, USA).

Results. The average BMI in patients of group I was (20.9±0.8) kg/m², group II – (26.6±0.7) kg/m², group III – (32.9±1.1) kg/m² (p<0.05). All women of group III and 7 (53.8%) women of group II showed signs of dyslipidemia. The leptin content in obese patients was (9.2±0.7) ng/ml, significantly higher than the levels achieved in group I (5.3±0.3) ng/ml and group II (6.4±0.4) ng/ml.

Conclusions:

1. Qualitative composition of hypogastric skin microbiocenosis depends on nutritional status.
2. A correlation of medium strength was established between the level of estradiol and the detection of opportunistic flora (rs=0.36; p<0.05). The detection rate of opportunistic flora is also correlated with BMI (rs=0.33; p<0.05).
3. The impact of the qualitative composition of hypogastric skin microbiocenosis on the risk of postoperative infectious complications is inconclusive.

Keywords: skin microbiocenoses, Pfannenstiel incision, risk assessment, prevention, infection control.

УДК 616.5-008

В. Г. Марічереда, О. О. Журенко

МІКРОБІОЦЕНОЗИ ШКІРИ ГІПОГАСТРАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ. ЧИ Є ЗВ'ЯЗОК ІЗ РИЗИКОМ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ?

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Метою дослідження була оцінка стану мікробіоценозу шкіри гіпогастральної ділянки у жінок, яким виконували тотальну гістеректомію з приводу маткової кровотечі.

Обстежено 34 жінки у віці 35–55 років. Середній ІМТ у пацієнток І групи становив (20,9±0,8) кг/м², ІІ групи – (26,6±0,7) кг/м², ІІІ групи – (32,9±1,1) кг/м² (p<0,05). У всіх жінок ІІІ групи та у 7 (53,8%) жінок ІІ групи виявлені ознаки дисліпідемії. Показано, що якісний склад мікробіоценозів шкіри гіпогастральної ділянки залежить від аліментарного статусу.

Встановлено наявність кореляційного зв'язку середньої сили між вмістом естрадіолу та виявленням умовно-патогенної флори (rs=0,36; p<0,05). Частота виявлення умовно-патогенної флори корелювала також з ІМТ (rs=0,33; p<0,05). Вплив якісного складу мікробіоценозів шкіри гіпогастральної ділянки на ризик післяопераційних інфекційних ускладнень є непереконливим.

Ключові слова: мікробіоценози шкіри, розріз за Пфаненштилем, оцінка ризику, профілактика, інфекційний контроль.

Introduction. In 1900, the German gynecologist Hermann Johannes Pfannenstiel proposed a new surgical approach that is now the standard for many interventions in obstetrics and gynecology, urology, and orthopedics [1]. The Pfannenstiel

incision provides a wide view of the central pelvis but limits access to the lateral pelvis and upper abdomen, which limits the usefulness of this incision for radical interventions [1, 2].

This incision is commonly referred to as the "bikini line incision". It is often used for operative delivery, taking into account its advantages over other types of incisions for aesthetic reasons, as the scar will be hidden by pubic hair. The incision does not disfigure the navel and heals faster than the traditional vertical incision in a midline laparotomy [1].

© V. H. Marichereda, O. O. Zhurenko, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



When performing surgery on normal-weight women, most obstetricians prefer the Pfannenstiel incision because it is associated with less postoperative pain and better cosmetic results [3–5]. However, whether the Pfannenstiel incision is the best choice for obese women remains a matter of debate. Obesity, which affects 10 to 30% of pregnant women [6], leads to panniculus, an excess of skin and subcutaneous fat in the lower abdomen that resembles an apron. For caesarean section in obese women, some authors prefer the Pfannenstiel incision made in the infra-pannicular fold [4], while others advocate a vertical abdominal incision due to concerns about making an incision under the panniculus in a warm, humid, anaerobic environment that favors the growth of numerous microorganisms [5].

Indeed, the skin is an epithelial barrier to the external environment that also supports a diverse microbiota consisting of bacteria, fungi, viruses and micro eukaryotes. The skin microbiota is adapted to live in unique microenvironments that determine the environmental and nutritional conditions of this ecosystem. Interacting together and through mutualistic or commensal interactions with mammalian host cells, the skin microbiota contributes to defence and immune responses, inhibits colonization and infection by opportunistic or pathogenic organisms, and promotes tissue repair and barrier functions [7].

The skin offers protective niches and nutrients for microbial survival, competition and cooperation. On a microscopic scale, the sebaceous unit is a protective invagination that provides a microaerophilic environment for obligate and facultative anaerobes. On a macroscopic scale, such folds as the navel create a closed environment that retains moisture and resists external influences. Sebum, secreted by the sebaceous glands, is a source of lipids that can be used as a source of nutrients. For example, the bacterium *Propionibacterium acnes* produces lipases that break down sebum lipids, allowing it to use the resulting fatty acids as nutrients. These fatty acids also acidify the surface of the skin, thereby creating an environment that prevents colonization by exogenous microorganisms. Other nutrients available on the skin include salts secreted from the sweat (eccrine and apocrine) glands and cellular debris rich in proteins and lipids produced by the desquamation or sloughing off of the stratum corneum of the epidermis as a result of the process of terminal differentiation. Although the surface of the skin mostly dries out with a few exceptions, the lipids, salts and cellular debris provide sufficient nutrients for survival, especially for those microbes that are adapted to generally inhospitable conditions. On the other hand, for more demanding microorganisms, the skin is

an unfriendly environment [7, 8]. It remains an open question whether the qualitative composition of the skin microbiocenosis at the site of the future incision can affect the risk of postoperative infectious complications.

The aim of the study was to assess the state of hypogastric skin microbiocenosis in women with total hysterectomy for uterine bleeding.

Material and methods. The study was conducted on the basis of the clinical units of the Department of Obstetrics and Gynecology of ONMedU in 2020–2022. We examined 34 women aged 35–55 years who had total hysterectomy for uterine bleeding. Depending on the nutritional status, the women were divided into three clinical groups. Group I included women with normotrophic status (BMI – 18–25 kg/m², n=11), group II – women with hypertrophic status (BMI – 25.1–30.0 kg/m², n=13), group III – obese women (BMI over 30 kg/m², n=10).

At the preoperative period all the patients had general blood and urine analysis, hormonal (FSH, LH, testosterone, prolactin, progesterone, estradiol, leptin) and lipid profile, as well as the composition of the lower abdomen skin microbiocenosis were assessed [9–11]. The system of infection control measures met the requirements of current clinical guidelines [12, 13].

For the transport of biospecimens (skin swabs), Polyvinylpyrrolidone (PVP) 360 (Sigma Aldrich, USA) and UTM (China) transport media were used. Subsequently, bacterioscopic, bacteriological and PCR studies were performed. The latter was performed with 16S RNA primers (16S V1-V3, V4 primers) and ITS2 (MI, Canada) [11].

The study was performed in compliance with bioethical requirements, all patients signed an informed consent form. The study programme was approved by the ONMedU Bioethics Committee (Protocol No. 13 of 10.05.2020).

Statistical processing was carried out by variance and correlation analysis using Statistica software 14.1.25 (TIBCO, USA) [14].

Results and discussion. The average age of the examined patients was (48.1±0.4) years. The clinical and anamnestic characteristics of patients assigned to different clinical groups did not differ.

The average BMI in patients of group I was (20.9±0.8) kg/m², group II – (26.6±0.7) kg/m², group III – (32.9±1.1) kg/m² (p<0.05). All women of group III and 7 (53.8%) women of group II showed signs of dyslipidemia. At the same time, the average levels of total cholesterol and its fractions in group I did not exceed the reference values (Table 1).

Table 1

Lipid profile of the examined women

Indicator	Group I (n=11)	Group II (n=13)	Group III (n=10)
Total cholesterol, mmol/l	4.8±0.4	5.7±0.3	6.1±0.5
	2.2–7.4	3.6–7.8	3.0–9.0
Triglycerides, mmol/l	1.1±0.2	1.3±0.2	1.5±0.3
	0.1–2.4	0.1–2.7	0.1–3.4
HDL, mmol/l	1.5±0.2	1.3±0.2	1.2±0.3
	0.2–2.8	0.1–2.7	0.1–3.1
LDL, mmol/l	2.9±0.3	3.3±0.2	4.8±0.3*
	0.9–4.9	1.9–4.7	2.9–6.7

Note: * – differences with other groups are statistically significant (p<0.05).

When assessing the hormonal profile, there were no significant differences between the clinical groups, but in groups II and III the variance of the relevant indicators was greater (Table 2). The tendency to increase the amount of estradiol in patients of group III may be explained by an increase in the intensity of androgen aromatization by adipose tissue.

The exception is leptin, which in obese patients was (9.2 ± 0.7) ng/ml, which is significantly higher than the levels achieved in groups I and II (5.3 ± 0.3) ng/ml and (6.4 ± 0.4) ng/ml, respectively.

As for the qualitative composition of skin microbiocenosis in the examined women, further studies have shown that in the presence of metabolic syndrome and

obesity, the detection rate of opportunistic flora representatives including *Corynebacterium spp.*, *staphylococci* and *streptococci* increases (Table 3).

As shown in Figure 1, depending on BMI, the presentation of various components of skin microbiocenosis changes, primarily due to an increase in the quota of transient flora.

When comparing the hormonal profile and the qualitative composition of skin microbiocenosis, a medium correlation was found between the content of estradiol and the detection of opportunistic flora ($r_s=0.36$; $p<0.05$). The detection rate of opportunistic flora was also correlated with BMI ($r_s=0.33$; $p<0.05$).

Table 2

Hormonal profile of the examined women

Indicator		Group I (n=11)	Group II (n=13)	Group III (n=10)
LH, mIU/ml	Phase I	4.3 ± 0.2	4.9 ± 0.2	4.6 ± 0.4
		3.0–5.6	3.5–6.3	2.1–7.1
	Phase II	2.8 ± 0.2	3.1 ± 0.3	2.6 ± 0.3
		1.5–4.3	1.0–5.2	1.6–3.6
FSH, mIU/ml	Phase I	6.8 ± 0.3	6.6 ± 0.2	7.0 ± 0.5
		4.9–8.7	5.2–8.0	6.0–9.0
	Phase II	4.6 ± 0.3	4.9 ± 0.3	4.4 ± 0.4
		2.7–6.5	3.8–7.1	1.9–6.9
Estradiol, pg/ml	Phase I	78 ± 5	89 ± 8	99 ± 6
		45–111	42–145	62–136
	Phase II	112 ± 9	103 ± 11	134 ± 28
		53–171	25–181	1–308
Progesterone, pg/ml	Phase I	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.7 ± 0.1
		0.1–1.3	0.1–1.4	0.1–1.4
	Phase II	2.9 ± 0.1	3.1 ± 0.1	2.6 ± 0.2
		2.2–3.6	2.4–3.8	1.9–3.3
Prolactin, ng/ml		8.5 ± 0.3	6.4 ± 0.2	8.5 ± 0.2
		6.6–10.4	5.0–7.8	7.1–9.9
Testosterone, nmol/l		0.8 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.7 ± 0.1
		0.1–1.5	0.2–1.6	0.1–1.4
Leptin, ng/ml		5.3 ± 0.3	6.4 ± 0.4	$9.2 \pm 0.7^*$
		3.4–7.2	3.6–9.2	4.9–13.5

Note: * – differences with other groups are statistically significant ($p<0.05$).

Table 3

Composition of the hypogastric skin microbiota in the examined women

Type of microorganisms	Group I (n=11)		Group II (n=13)		Group III (n=10)	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Lactobacillus	3	27.3	1	7.7	–	–
Corynebacterium	7	63.6	10	76.9	9	90.0
Paenibacillus	2	18.2	4	30.8	5	50.0*
Prevotella	3	27.3	3	23.1	3	30.0
E. coli	1	9.1	3	23.1	4	40.0*
Enterococci spp.	1	9.1	1	7.7	3	30.0
Klebsiella	10	90.9	13	100	9	90.0
Propionibacteriae	11	100	11	84.6	8	80.0
Malassezia spp.	1	9.1	1	7.7	2	20.0
St. aureus	1	9.1	1	7.7	1	10.0
Str. epidermidis	1	9.1	2	15.4	3	30.0*

Note: * – differences with other groups are statistically significant ($p<0.05$).

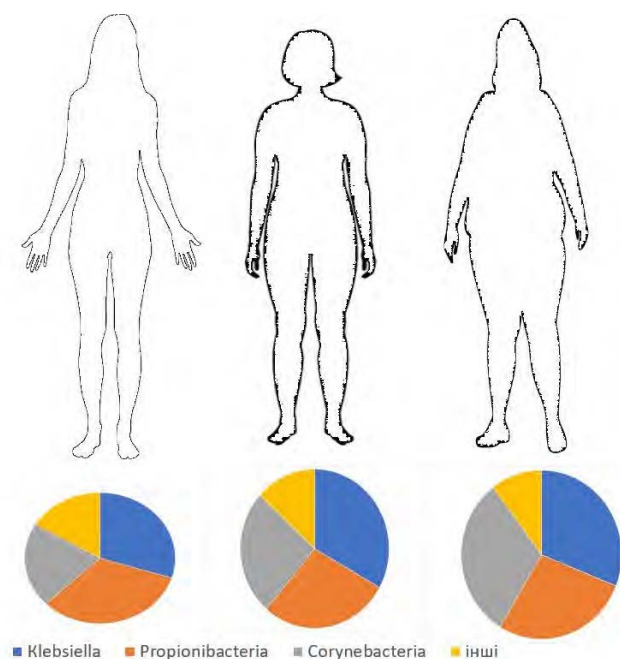


Fig. 1. Structure of microbiocenoses in women with different BMIs

The skin microbiome is determined at birth [7]. Subsequently, throughout life, it changes under the influence of both internal and external factors. Obese women experience changes in their hormonal profile, which contribute to the development of opportunistic pathogens. In addition, fat folds contribute to the accumulation of sebum, which also affects the microbial landscape.

Among the estrogen metabolites, 17β -estradiol is the most important, as it activates antioxidant and antiapoptotic effects via $ER\beta$. At the same time, the skin becomes more elastic, performs a better barrier function, increases skin hydration and intensifies local blood flow. The production of sebum, collagen, elastin, cholecalciferol, and antioxidants increases. There is evidence that in obese women, the formation of 17β -estradiol decreases, while the total amount of estrogen increases due to increased aromatization of androgens. This could theoretically affect wound healing. Regarding the qualitative composition of hypogastric skin microbiocenosis, it is unlikely that the changes we identified in women with metabolic syndrome and obesity can significantly affect the risk of postoperative complications.

Firstly, the surgical field is subject to antiseptic treatment, which levels the value of the initial composition of the microbiocenosis. Secondly, the main source of infection during laparotomy for pelvic purulent and inflammatory processes can be directly pathological altered tissues.

In our study, there were no cases of postoperative purulent-septic complications. On 3 July 1909, at the age of 47, Hermann Johannes Pfannenstiel died. The Berlin gynaecologist, who gave his name to the widespread low transverse incision, died of septicemia 1 week after a surgical needle pricked his left middle finger, which was obtained during surgery on a patient with a tubo-ovarian abscess [1]. Such cases were not uncommon in the early days of abdominal surgery.

With the advent of antibiotics, postoperative infections no longer pose such a danger to patients or surgeons themselves, but are still quite common, potentially life-threatening and costly for national healthcare systems [15, 16].

Currently, the following preventive approaches are used in obstetrics and gynecology as a part of the infection control system:

- Prophylactic antibiotics significantly reduce infectious morbidity after hysterectomy and pregnancy termination.
- Vaginal hysterectomy is associated with less infectious morbidity than total abdominal hysterectomy, but antibiotic prophylaxis is necessary for all hysterectomies.
- Consensus guidelines also recommend antibiotic prophylaxis for other invasive procedures and interventions.
- Antibiotic prophylaxis for hysterectomy should be broad-spectrum, including anti-anaerobic agents for the treatment of wound infection and urinary tract infection, perivaginal cuff infection, and pelvic infections (e.g., 1 g metronidazole before surgery plus 750 mg cefuroxime intravenously with induction of anesthesia or 1.2 g co-amoxiclav with induction of anesthesia).

The risk of infectious complications is influenced by systemic factors, including obesity, diabetes, advanced age, lung disease, malignancy, and steroid use [4, 11, 15, 16]. Proper surgical technique in these patients is particularly important, as any technical error increases the risk of wound infection. It is widely believed that transverse incisions are associated with a lower incidence of postoperative ventral hernia and infectious complications than midline laparotomy. Given the absence of morbidly obese women among the study population, the technical aspect of the incisions is of secondary importance. More important is the qualitative composition of the skin microbiocenosis at the incision site and the adequacy of the antiseptic used for the intervention.

Conclusions. 1. Qualitative composition of hypogastric skin microbiocenosis depends on nutritional status.

2. A medium strength correlation between estradiol content and the detection of opportunistic pathogens was found ($rs=0.36$; $p<0.05$). The detection rate of opportunistic bacteria is also correlated with BMI ($rs=0.33$; $p<0.05$).

3. The impact of the qualitative composition of hypogastric skin microbiocenoses on the risk of postoperative infectious complications is inconclusive.

BIBLIOGRAPHY

1. Skolnik E, Miazga E, Zakhari A, Cai E, Ziegler C, Murji A. Beyond the Pfannenstiel: Minimally invasive Laparotomy Incisions for Maximum Exposure. *J Obstet Gynaecol Can.* 2021;43(3):368. doi: 10.1016/j.jogc.2020.10.013.
2. Brown SR, Goodfellow PB. Transverse versus midline incisions for abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;2005(4):CD005199. doi: 10.1002/14651858.CD005199.pub2.
3. Seif KE, Goetzinger KR, Turan OM. The Optimal Cesarean Skin Incision in Patients with Super Obesity. *Am J Perinatol.* 2023;40(1):15-21. doi: 10.1055/a-1885-1799.

4. Martin J, Gastanaduy M, Nakahara A, Peterson S, Chai M, Mussarat N, Biggio J. Association of Skin Incision Type with Postoperative Cesarean Delivery Complications in Morbidly Obese Patients. *Obstet Gynaecol.* 2022;139(1):14-20. doi: 10.1097/AOG.0000000000004630.
5. Rood KM, Buhimschi IA, Jurcisek JA, et al. Skin Microbiota in Obese Women at Risk for Surgical Site Infection After Cesarean Delivery. *Sci Rep.* 2018 Jun 8;8(1):8756. doi: 10.1038/s41598-018-27134-5.
6. Paredes C, Hsu RC, Tong A, Johnson JR. Obesity and Pregnancy. *Neoreviews.* 2021;22(2):e78-e87. doi: 10.1542/neo.22-2-e78.
7. Byrd AL, Belkaid Y, Segre JA. The human skin microbiome. *Nat Rev Microbiol.* 2018;16(3):143-155. doi: 10.1038/nrmicro.2017.157.
8. Bay L, Ring HC. Human skin microbiota in health and disease: The cutaneous communities' interplay in equilibrium and dysbiosis: The cutaneous communities' interplay in equilibrium and dysbiosis. *APMIS.* 2022;130(12):706-718. doi: 10.1111/apm.13201.
9. Nakaz MOZ Ukrainy № 427 from 03.03.2023 Standard of medical care "Ozhyrinnia u doroslykh". https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/03/smd_427_03032023.pdf (in Ukrainian).
10. Lapovets L, Lebed G, Yastremska O. et al. Clinical laboratory diagnosis [Klinichna labatorna diahnozyka]. *Medityna*, 2021, 472 (In Ukrainian).
11. Egert M, Simmering R. The Microbiota of the Human Skin. In: Schwiertz, A. (eds) *Microbiota of the Human Body. Advances in Experimental Medicine and Biology.* Springer, Cham. 2016;902. https://doi.org/10.1007/978-3-319-31248-4_5
12. Nakaz MOZ of Ukraine №354 21.02.23 "On approval of the State Sanitary Norms and Rules "Sanitary and Prophylactic Measures for Newly Built, Restored and Reconstructed Health Care Facilities" and Changes on Certain Normative and Legal Acts of the Ministry of Health" <https://med.expertus.com.ua/laws/21817>
13. Nakaz MOZ of Ukraine №1614 11.20.2021 "On the organisation of profiling of infections and infection control in healthcare facilities and institutions / institutions of social protection / social security" <https://medplatforma.com.ua/law/10000195>" (in Ukrainian).
14. Fetisov V. Paket statystychnoho analizu danykh STATISTICA Nizhyn: NDU im. M. Hoholia. 2018. 114 p. (in Ukrainian).
15. Gillispie-Bell V. Prevention of Surgical Site Infections in Gynaecological Surgery: A Review of Risk Factors and Recommendations. *Ochsner J.* 2020;20(4):434-438. doi: 10.31486/toj.20.0044.
16. Prevention of Infection After Gynaecological Procedures: ACOG Practice Bulletin, Number 195. *Obstetrics & Gynaecology.* 2018;131(6):172-189 DOI: 10.1097/AOG.0000000000002670

Надійшла до редакції 04.04.2024 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування Zhurenko.ua@gmail.com

УДК [616-08-039.71+615.038+616-053.8]:[616.314.13+616.314-008.4]

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-6>

О. В. Дєньга¹ <https://orcid.org/0000-0002-8630-9943>
 М. Ф. Коновалов² <https://orcid.org/0000-0001-9072-8203>
 Л. Б. Цєвух² <https://orcid.org/0009-0001-9139-8864>
 Ж. О. Новікова² <https://orcid.org/0000-0002-3930-7929>
 С. В. Шпак² <https://orcid.org/0009-0000-7726-6550>

БІОФІЗИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОПТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕМАЛІ ЗУБА ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУВАЛИ ЗУБНУ ПАСТУ З АКТИВОВАНИМ ВУГІЛЛЯМ

¹Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна
²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК [616-08-039.71+615.038+616-053.8]:[616.314.13+616.314-008.4]

О. В. Дєньга¹, М. Ф. Коновалов², Л. Б. Цєвух², Ж. О. Новікова², С. В. Шпак²
 БІОФІЗИЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ ОПТИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ ЕМАЛІ ЗУБА ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ВИКОРИСТОВУВАЛИ
 ЗУБНУ ПАСТУ З АКТИВОВАНИМ ВУГІЛЛЯМ

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

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Стаття присвячена дослідженню впливу зубної пасти з активованим вугіллям на оптичні параметри емалі зуба. У дослідженні взяли участь 35 пацієнтів віком 25–65 років, які використовували зубну пасту 2 рази на день протягом місяця. За допомогою автоматичного спектроколориметра знімали спектральний розподіл апертурного коефіцієнта відбиття світла. Результати виявили значні позитивні зрушення у властивостях емалі після застосування зубної пасти: зменшення інтенсивності забарвлення емалі, підвищення показника білизни та зниження показника жовтизни. Результати показали ефективність та стійкість змін, що свідчить про тривалу дію зубної пасти на емаль. Використання зубної пасти з активованим вугіллям дозволяє покращити колірні та оптичні параметри емалі зуба, зменшуючи жовтіння та зберігаючи вибілюючий ефект протягом певного часу. Однак для підтримки цього ефекту необхідне систематичне застосування пасти.

Ключові слова: емаль зуба, оптичні характеристики, зубна паста, дорослі пацієнти, біофізика.

UDC [616-08-039.71+615.038+616-053.8]:[616.314.13+616.314-008.4]

O. V. Dienha¹, M. F. Kononov², L. B. Tsevu², Zh. O. Novikova², S. V. Shpak²
 BIOPHYSICAL STUDIES OF THE OPTICAL PARAMETERS OF TOOTH ENAMEL OF PATIENTS WHO USED
 ACTIVATED CARBON TOOTHPASTE

¹State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-Facial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odesa, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

More than 3.5 billion people worldwide suffer from tooth decay and periodontal disease, emphasizing the need for effective prevention and treatment. Oral care products, including toothpaste, play an important role in this context.

The aim of the study was to evaluate the effect of toothpaste with activated carbon on the optical parameters of tooth enamel.

Materials and methods. The study involved 35 volunteer patients aged 25–65 who used the toothpaste 2 times a day for 1 month. The degree of mineralization of the hard tissues of the teeth was assessed in all patients at baseline, after 1 and 3 months. A statistically significant difference between alternative quantitative features with a distribution corresponding to the normal law was evaluated using Student's t-test. The difference was considered statistically significant at $p < 0.01$.

Results. The results show significant positive changes in the enamel properties after toothpaste application. Starting with the colour saturation (S), we observed a decrease in the intensity of enamel coloration. This effect remained stable even after three months, demonstrating the duration of the whitening effect. The whiteness index (W) exceeded the initial level. This confirms that the toothpaste has a significant whitening effect that not only instantly improves the appearance of enamel but also provides a long-term improvement in the whiteness of teeth. The yellowness index (Y) shows the effectiveness of the toothpaste in controlling the reduction of the yellow tint of the teeth. This indicates the ability of the paste not only to remove stains from the surface of the teeth but also to penetrate deep into the enamel, affecting the optical properties responsible for light reflection and visual perception of whiteness. The use of toothpaste with activated carbon improves the colour and optical parameters of tooth enamel, reducing yellowing and maintaining the whitening effect for a certain period of time. However, systematic use of the paste is necessary to keep this effect.

Keywords: tooth enamel, optical parameters, toothpaste, adult patients, biophysics.

Вступ. Здоров'я ротової порожнини є важливим аспектом загального добробуту людини, а захворювання, такі як карієс, гінгівіт та пародонтит, мають високий рівень поширеності у всьому світі [1–4]. Згідно зі статистикою, понад 3,5 мільярда людей у світі страждають від карієсу постійних зубів, а майже половина

© О. В. Дєньга, М. Ф. Коновалов, Л. Б. Цєвух та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



населення зазнає проблем з пародонтом, що свідчить про глобальну необхідність ефективних засобів профілактики та лікування цих захворювань [5; 6]. У контексті вищезгаданого ефективність засобів щоденного догляду за ротовою порожниною, таких як зубні паста, стає важливим фактором у профілактиці стоматологічних захворювань.

Визначення способів покращення профілактики карієсу й запальних захворювань пародонту, а також вдосконалення методів підтримки належної мінералізації твердих тканин зуба є невід’ємною частиною важливих наукових та практичних завдань сучасної стоматології. Зокрема, дослідження інноваційних зубних паст з активованим вугіллям може сприяти розкриттю механізмів їх впливу на емаль, що дозволить науковцям розробити більш ефективні стратегії профілактики і лікування зубних патологій, а також надасть стоматологам доказову базу для рекомендацій пацієнтам щодо вибору відповідного гігієнічного засобу [7–9]. Також тривають пошуки сполук з антикарієсною активністю, які можуть бути включені до зубних паст [10].

У контексті постійного росту проблем зі здоров’ям ротової порожнини це дослідження набуває актуальності, оскільки воно сприяє кращому розумінню того, як можна підтримувати і покращувати здоров’я ротової порожнини через правильний вибір зубної паста. Використання методу спектроколориметрії [11] дозволяє оцінювати зміну ступеня мінералізації по зміні у колірних показниках емалі, які включають колірну насиченість, показник білизни та жовтизни, надаючи об’єктивну картину ефективності зубної паста стосовно вибілювання зубів.

Метою цього дослідження була оцінка впливу зубної паста з активованим вугіллям на вибілювання емалі зубів та її вплив на структурні та оптичні характеристики твердих тканин зубів.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженнях взяли участь 35 пацієнтів-добровольців віком 25–65 років, які використовували зубну пасту з активованим вугіллям «Charcoal White Toothpaste» бренду «Arm & Hammer» 2 рази на день протягом місяця. При цьому у всіх пацієнтів у початковому стані, через 1 та 3 місяці оцінювався ступінь мінералізації твердих тканин зубів.

Дослідження були проведені на базі відділу епідеміології та профілактики основних стоматологічних захворювань, дитячої стоматології та ортодонтії, сектору біофізики та функціональної діагностики ДУ

«Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»). Всі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні, яке здійснювалося з дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація). Відповідно до засідання Комісії з питань біоетики ДУ «ІСЦЛХ НАМН» (протокол № 1018 від 10.01.2024) було дозволено проведення цього дослідження.

За допомогою автоматичного спектроколориметра знімали спектральний розподіл апертурного коефіцієнта відбиття світла зубом (R) в області довжин хвиль 380...720 нм. При цьому автоматично розраховувались колірні параметри зуба в координатах кольору, колірна насиченість, показники білизни і жовтизни його. Для проведення порівняльного аналізу були використані колірні параметри зразка синтетичного гідроксиапатиту, нанесеного на скляну пластинку у вигляді рівномірного шару товщиною 0,5 мм.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовувалася комп’ютерна програма Microsoft Office Excel 2016 для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,01$ [12].

Виклад основного матеріалу дослідження. Таблиця 1 представляє результати оцінки змін колірних та оптичних параметрів твердих тканин зубів у пацієнтів, які користувалися зубною пастою з активованим вугіллям.

Результати, представлені в таблиці 1, свідчать про значні позитивні зрушення у властивостях емалі після застосування зубної паста. Починаючи з колірної насиченості (S), яка відображає глибину кольору зубної емалі, ми спостерігали зниження цього показника з $10,1 \pm 1,6$ до $7,6 \pm 0,8$ за місяць, що є чітким доказом зменшення інтенсивності забарвлення емалі. Цей ефект зберігався стабільним і через три місяці, демонструючи тривалість дії вибілювання.

Показник білизни (B), який є ключовим у визначенні естетичного вигляду зубів, підвищився від $58,6 \pm 6,2$ у вихідному стані до $76,2 \pm 7,3$ через місяць використання, трохи знизився до $73,4 \pm 6,9$ через три місяці, але все ще значно перевищував початковий рівень. Це свідчить про те, що зубна паста має значний вибілюючий ефект, який не тільки миттєво покращує зовніш-

Таблиця 1

Усереднені колірні параметри твердих тканин зубів у обстежених пацієнтів у процесі застосування зубної паста, відн. од., $M \pm m$

Терміни	Показники	Колірна насиченість, S	Показник білизни, B	Показник жовтизни, Ж
Вихідний, n=35		$10,1 \pm 1,6$	$58,6 \pm 6,2$	$50,3 \pm 5,2$
Через 1 місяць, n=35		$7,6 \pm 0,8$ $p < 0,001$	$76,2 \pm 7,3$ $p < 0,001$	$26,5 \pm 3,1$ $p < 0,001$
Через 3 місяці, n=35		$7,7 \pm 0,9$ $p < 0,001$	$73,4 \pm 6,9$ $p < 0,001$	$30,2 \pm 2,8$ $p < 0,001$
Гідроксиапатит		$7,3 \pm 0,6$	$87,1 \pm 7,3$	$14,5 \pm 1,2$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей від вихідного рівня.

ній вигляд емалі, але й забезпечує тривале покращення білизни зубів.

Що стосується показника жовтизни (Ж), значне зниження з $50,3 \pm 5,2$ до $26,5 \pm 3,1$ через місяць і до $30,2 \pm 2,8$ через три місяці використання засвідчує ефективність зубної пасти в контролі над зменшенням жовтого відтінку зубів. Це вказує на здатність пасти не просто видаляти забарвлення з поверхні зубів, а й проникати вглиб емалі, впливаючи на оптичні властивості, які відповідають за відображення світла і візуальне сприйняття білизни та жовтизни.

Отримані результати свідчать про те, що в процесі застосування зубної пасти через 3 місяці зуби обстежених пацієнтів мали значно покращені колірні показники ($p < 0,001$), які наближалися до рівня гідроксиапатиту, але не досягали його.

Таким чином, аналізуючи зібрані дані, ми можемо зробити висновок про високу ефективність зубної пасти з активованим вугіллям у досягненні вибілюючого ефекту. Важливо відзначити, що досягнуті результати демонструють не тільки зміни колірних показників емалі зубів, але і стійкість змін, що свідчить про

тривалу дію зубної пасти на емаль. Регулярне використання такої зубної пасти дозволяє не тільки досягти бажаного ефекту білосніжної усмішки, але й підтримувати його на довготривалій період, що робить її незамінним засобом у догляді за порожниною рота.

Висновки

1. Використання зубної пасти з активованим вугіллям позитивно впливає на колірні та оптичні параметри емалі зуба, зокрема, знижуючи колірну насиченість та показник жовтизни, що може свідчити про покращення мінералізації емалі.

2. Зубна паста з активованим вугіллям має виражений вибілюючий ефект зубів, результати якого можуть зберігатися протягом певного періоду часу. Для підтримки вибілюючого ефекту необхідне систематичне застосування зубної пасти.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні спектроколіориметричної оцінки забарвлення слизової ясен розчином Шиллера-Писарева у пацієнтів у процесі застосування зубної пасти з активованим вугіллям з метою оцінки впливу пасти на здоров'я ясен.

ЛІТЕРАТУРА

1. Fiorillo L. Oral Health: The First Step to Well-Being. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(10):676 doi: 10.3390/medicina55100676.
2. Glick M. The relevance of oral health. *J Am Dent Assoc*. 2019; 150(8):637–638. doi: 10.1016/j.adaj.2019.06.019.
3. Bertilsson C, Borg E, Sten S, Hessman E, Sjöblom H, Lingström P. Prevalence of Dental Caries in Past European Populations: A Systematic Review. *Caries Res*. 2022; 56(1):15–28. doi: 10.1159/000522326.
4. Wen PYF, Chen MX, Zhong YJ, Dong QQ, Wong HM. Global Burden and Inequality of Dental Caries, 1990 to 2019. *J Dent Res*. 2022; 101(4):392–399. doi: 10.1177/00220345211056247.
5. Jain N, Dutt U, Radenkov I, Jain S. WHO's global oral health status report 2022: Actions, discussion and implementation. *Oral Dis*. 2024; 30(2):73–79. doi: 10.1111/odi.14516.
6. Drevnitska R, Boykiv A, Avdeev O. Modern scientific trends in the treatment and prevention of dental caries. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024; 12(2):212–220. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):212-220](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):212-220).
7. Koc Vural U, Bagdatli Z, Yilmaz AE, Yalçın Çakır F, Altundaşar E, Gurgan S. Effects of charcoal-based whitening toothpastes on human enamel in terms of color, surface roughness, and microhardness: an in vitro study. *Clin Oral Investig*. 2021; 25(10):5977–5985. doi: 10.1007/s00784-021-03903-x.
8. Gasmi Benahmed A, Gasmi A, Menzel A, Hrynovets I, Chirumbolo S, Shanaida M, Lysiuk R, Shanaida Y, Dadar M, Björklund G. A review on natural teeth whitening. *J Oral Biosci*. 2022; 64(1):49–58. doi: 10.1016/j.job.2021.12.002.
9. Kim S, Lee CH, Ma S, Park YS. Whitening Efficacy of Toothpastes on Coffee-Stained Teeth: An Enamel Surface Analysis. *Int Dent J*. 2024 Dec; 74(6):1233–1238 doi: 10.1016/j.identj.2024.02.006.
10. Gelmboldt VO, Khromagina LM, Nikitin OV, Fizor NS. Biological activity of 3-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate monohydrate and 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate as candidates for anticaries agents. *Odesa Medical Journal*. 2024; 2:75–80. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-13>.
11. Dienha OV. Adaptovanni profilaktyka ta likuvannya osnovnykh stomatolohichnykh zakhvoryuvan' u ditey [Adaptogenic prevention and treatment of major dental diseases in children]. Extended abstract of Doctor's thesis. Kyiv. 2001; 32. (in Ukrainian). Available from: https://irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis64r_81/cgiirbis_64.exe?C21COM=2&I21DBN=ARD&P21IDBN=ARD&Z21ID=&IMAGE_FILE_DOWNLOAD=1&Image_file_name=DOC/2001/01dovszd.zip.
12. Rohach IM, Keretsman AO, Sitkar AD. Pravylno vybranyy metod statystychnoho analizu – shlyakh do yakisnoyi interpretatsiyi danykh medychnykh doslidzhen [Correct choice of statistical analysis method is the key way to high-quality interpretation of data of medical research]. *Naukovyy visnyk Uzhhorodskoho universytetu, seriya "Medytsyna"*. 2017; 2(56):124–128 (in Ukrainian). Available from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/31008>.

Надійшла до редакції 27.05.2024 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування oksanadenga@gmail.com

O. I. Vynnychenko¹ <https://orcid.org/0000-0001-5651-0323>R. A. Moskalenko² <https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>

THE IMPACT OF BODY MASS INDEX ON THE RISK OF DEVELOPING SERIOUS ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER

¹Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy, Ukraine²Sumy State University, Sumy, Ukraine

UDC 616.24-006.04-085.277-055

O. I. Vynnychenko¹, R. A. Moskalenko²

THE IMPACT OF BODY MASS INDEX ON THE RISK OF DEVELOPING SERIOUS ADVERSE EVENTS IN PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL CELL LUNG CANCER

¹Sumy Regional Clinical Oncology Center, Sumy, Ukraine²Sumy State University, Sumy, Ukraine

One of the essential drugs used to treat patients with metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) is bevacizumab. Bevacizumab is associated with a significant number of severe adverse events. The relationship between body composition and the risk of hemorrhagic, thromboembolic events, and hypertension remains unclear. Therefore, our study aimed to establish a correlation between survival, these adverse events, and body mass index (BMI).

Materials and methods. Eighty-seven patients with mNSCLC treated in the Sumy Regional Clinical Oncology Center were involved in the retrospective study. Data on sex, age, weight, height of patients, results of coagulogram, and blood count tests were collected from the primary medical documentation no more than one week before the start of bevacizumab therapy. BMI was calculated based on data on the weight and height of patients according to the formula: weight/height² (kilograms/per square meter). Patients with BMI <25 kg/m² were included in the underweight and normal weight groups. Those whose BMI was ≥25 kg/m² were included in the overweight and obese group. Adverse event severity was determined using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 5). Chi2 test for categorical variables, Fisher's exact test, multivariate Cox regression analysis and Kaplan-Meier method were used for statistical analysis.

Results. According to the results of univariate analysis, it was established that each clinicopathological characteristic does not have a statistically significant correlation with BMI. However, multivariate analysis showed that patient sex (P=0.011) and blood platelet level (P=0.045) correlated with OS. The median overall survival (OS) in women was 16.0 months versus 9.1 months in men. Median OS in patients with platelets less than 280 g/L was 13.5 months versus 7.4 months in those with 280 g/L or higher.

Conclusions. BMI does not impact on OS and risk of thromboembolism, bleeding, and hypertension in patients with mNSCLC receiving bevacizumab therapy. Women and those whose baseline platelet count is less than 280 g/L have better survival.

Keywords: bevacizumab, lung cancer, adverse events, sex, survival.

УДК 616.24-006.04-085.277-055

О. І. Винниченко¹, Р. А. Москаленко²

ВПЛИВ ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА НА РИЗИК РОЗВИТКУ ТЯЖКИХ НЕБАЖАНИХ ЯВИЩ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАСТАТИЧНИМ НЕДРІБНОКЛІТИННИМ РАКОМ ЛЕГЕНЬ

¹Сумський обласний клінічний онкологічний центр, Суми, Україна²Сумський державний університет, Суми, Україна

Бевацизумаб – таргетний препарат для лікування метастатичного недрібноклітинного раку легень (мНДКРЛ). Мета дослідження – встановити наявність кореляції між виживаністю, небажаними явищами та індексом маси тіла (ІМТ). У дослідженні взяли участь 87 пацієнтів з мНДКРЛ. Пацієнти з ІМТ < 25 кг/м² були включені до групи з недостатньою/нормальною вагою, ≥25 кг/м² – надлишковою вагою/ожирінням. Встановлено, що на загальну виживаність (ЗВ) впливають стать пацієнта (P=0,011) та рівень тромбоцитів (P=0,045). Медіана ЗВ у жінок становила 16,0 місяця проти 9,1 місяця у чоловіків. Медіана ЗВ у пацієнтів з рівнем тромбоцитів менше 280 г/л становила 13,5 місяця проти 7,4 місяця у тих, чий рівень тромбоцитів був 280 г/л або вище.

Висновки. ІМТ не впливає на виживаність та ризик розвитку тромбоемболій, кровотеч та артеріальної гіпертензії. Кращу ЗВ мають жінки та ті пацієнти, чий базовий рівень тромбоцитів менше 280 г/л.

Ключові слова: бевацизумаб, рак легень, небажані події, стать, виживаність.

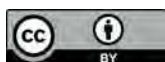
Introduction. In Ukraine, 21% of cancer deaths are related to lung cancer. Lung cancer is an important social problem, and effective treatment of patients is the primary task of oncology [1]. Patients with metastatic tumors require special attention because, despite contemporary therapeutic approaches, they have low survival.

One of the essential drugs used to treat patients with metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC) is bevacizumab. Bevacizumab is an anti-vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) monoclonal antibody approved by the Food and Drug Administration for the first-line treatment of recurrent, locally advanced, or mNSCLC. Bevacizumab is recommended for use in combination with platinum-based chemotherapy in patients with non-squamous NSCLC [2].

In the last decade, clinical oncology has increasingly paid attention to the role of body mass index (BMI) in the

© O. I. Vynnychenko, R. A. Moskalenko, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



effectiveness of therapy and survival of patients with various malignant neoplasms. According to scientific literature, the impact of BMI is ambiguous. It may depend on the cancer type [3], the stage of the disease [4], the age of the patient [5], and the applied therapeutic regimens [6].

Bevacizumab is associated with a significant number of severe adverse events. The most common among them are thromboembolism, arterial hypertension, and bleeding. The therapeutic dose of bevacizumab is calculated based on the patient's current weight, so overweight and obese patients receive higher therapeutic doses compared to those whose weight is normal or underweight. The half-life of bevacizumab does not depend on the kidneys and liver function. However, weight, serum albumin, and gender significantly affect pharmacokinetic parameters [7].

In lung cancer patients, thromboembolism occurs 20 times more often than in the population of healthy people. Cancer cells can interact with vascular endothelial cells, increase platelet aggregation, and stimulate the synthesis of procoagulants. The combined effect of the listed factors leads to hypercoagulation [8]. Bevacizumab, blocking VEGF, can potentiate this process. On the other hand, a high level of interferon regulatory factor 7 (IRF7) and a low level of interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 2 (IFIT2) indicate a significant density of micro vessels in adenocarcinomas, which is a risk factor for bleeding [9]. Overweight and obese patients receiving higher therapeutic doses of bevacizumab may have a higher risk of complications. However, the relationship between body composition and the risk of hemorrhagic, thromboembolic events, and hypertension remains unclear.

The aim of our study was to establish a correlation between survival, BMI and hemorrhagic, thromboembolic events, and hypertension.

Materials and methods. Research design. Eighty-seven patients with mNSCLC treated in the Sumy Regional Clinical Oncology Center were involved in the retrospective study. To be included in the study, patients had to meet the following criteria: histologically confirmed mNSCLC, history of bevacizumab therapy (minimum two cycles), IV stage of the disease, available results of blood count tests and coagulogram no more than seven days before the start of bevacizumab therapy. Patients with other malignant tumors and without the complete results of laboratory tests were not included in the study. The study was approved by the Local Ethics Committee of the Sumy Regional Clinical Oncology Center (protocol 3/3 dated January 15, 2024). It was conducted following the ethical principles of the Declaration of Helsinki.

Patient treatment, data collection, and analysis. Patients received bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy. The drug was administered intravenously every three weeks at a dose of 15 mg/kg. Doses of chemotherapy were calculated according to the instructions for drugs to treat NSCLC. After completing 4–6 courses of this treatment regimen, patients without disease progression continued to receive bevacizumab monotherapy at the same dose and frequency until disease progression or completion of 24 months of treatment, whichever occurred first. Data on sex, age, weight, height of patients, results of coagulogram, and blood count tests were collected from the primary medical documentation

no more than one week before the start of bevacizumab therapy. Activated partial thromboplastin time (APTT) and international normalized ratio (INR) were considered key parameters of the coagulogram. The average values for each parameter were the cut-off point for APTT, INR, and blood platelets.

BMI was calculated based on data on the weight and height of patients according to the appropriate formula: weight/height^2 (kilograms/per square meter). According to the World Health Organization classification, patients with BMI $<25 \text{ kg/m}^2$ were included in the underweight and normal weight groups. Those whose BMI was $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ were included in the overweight and obese group. The occurrence of an adverse event was considered the presence of corresponding data in the medical documentation. Adverse event severity was determined using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, version 5). Overall survival (OS) was calculated as the difference between the date of registration of an adverse event and the date of initiation of bevacizumab therapy.

Statistical analysis. Univariate analysis of the relationship between BMI and clinicopathological characteristics of patients was performed using the χ^2 test for categorical variables and Fisher's exact test. Pearson's test was used to compare indicators between patients with underweight/normal weight and overweight/obese. Multivariate Cox regression analysis was used to assess the risk of death from mNSCLC. The difference in patients' survival depending on the identified independent predictors of death was graphically demonstrated using Kaplan-Meier curves. The results were considered statistically significant at $P \leq 0.05$. The Stata V.18.0 software environment (StataCorp, Texas, USA; <https://www.stata.com>; 2024) was used for statistical analysis.

The results. The study involved 87 patients with mNSCLC, among whom 55 had side effects of more than 2 degrees of severity associated with bevacizumab therapy. In the group of patients with insufficient and normal weight, 24 cases of thromboembolism, bleeding, or arterial hypertension were registered. In the overweight and obese group, the frequency was slightly higher – 31 cases. Two cases of thromboembolism and 1 case of pulmonary bleeding resulted in the death of the patients. All of them were registered in the overweight and obese group (Table 1).

Table 1
Frequency of thromboembolism, bleeding, and arterial hypertension depending on BMI

Adverse events of bevacizumab	Underweight and normal weight, n=24	Overweight and obesity, n=31
Arterial embolism (ischemic stroke)	1	1 (1)
Venous thromboembolism (pulmonary embolism, thrombophlebitis)	3	2 (1)
Pulmonary bleeding/hemoptysis	3	2 (1)
Gastrointestinal bleeding	2	0
Nasal bleeding	1	1
Arterial hypertension	10	18
Thrombocytopenia	4	7

* The number of fatal events is indicated in parentheses.

Table 2

Baseline clinicopathological characteristics of patients according to BMI

Clinicopathological characteristics	Total number of patients (%) n=87	Underweight and normal weight (%) n=42	Overweight and obesity (%) n=45	P value
Age (years), n (%)				
Medium	60	60	59	
Range	33–82	33–77	38–82	
<65	58 (66.6)	19 (45.2)	23 (51.1)	0.649
≥65	29 (33.3)	23 (54.8)	22 (48.9)	
Sex, n (%)				
Women	25 (28.7)	9 (21.4)	16 (35.6)	0.146
Men	62 (71.3)	33 (78.6)	29 (64.4)	
Metastasis in the liver				
Present	23 (26.4)	11 (26.2)	12 (26.7)	0.960
Absent	64 (73.6)	31 (73.8)	33 (73.3)	
APTT, seconds				
<34.9	45 (51.7)	22 (52.4)	23 (51.1)	0.383
≥34.9	42 (48.3)	20 (47.6)	22 (48.9)	
INR				
<1.2	42 (48.3)	20 (47.6)	22 (48.9)	0.507
≥1.2	45 (51.7)	22 (52.4)	23 (51.1)	
Platelets, g/L				
<280	54 (62.1)	23 (54.8)	31 (68.9)	0.352
≥280	33 (37.9)	19 (45.2)	14 (31.1)	

The time of onset of thrombotic, hemorrhagic events, and arterial hypertension differed significantly. Thus, an average of 72 days (interval 34–110) passed from the start of bevacizumab therapy before the onset of thromboembolism. Bleeding was observed on average after 219 days (interval 35–408), arterial hypertension – after 91 days (interval 30–126), and thrombocytopenia – after 116 days (interval 7–322). The data are not statistically reliable due to the insufficient number of cases. However, they demonstrate a tendency for the studied adverse events to occur.

Univariate analysis was used to determine the correlation between BMI and the risk of thromboembolism, bleeding, and hypertension. Table 2 presents the patients' baseline clinicopathological characteristics, coagulogram parameters, and blood count tests, which reflect the blood coagulation function before the start of treatment.

In general, 42 (48.3%) patients were underweight and normal, 45 (51.7%) were overweight and obese. The research group included 25 (28.7%) women and 62 (71.3%) men. The average age of the patients was 60 years (range 33 to 82). Most were younger than 65 years old – 58 (66.6%), without liver metastases – 64 (73.6%), and with a baseline level of platelets less than 280 g/L.

According to the results of univariate analysis, it was established that each clinicopathological characteristic does not have a statistically significant relationship with BMI. However, multivariate analysis showed that patient sex ($P=0.011$) and blood platelet level ($P=0.045$) correlated with OS. Women and patients with a platelet level of less than 280 g/L had better OS. Accordingly, the risk of severe adverse events is much lower in this category of patients. At the same time, no relationship was found between BMI and OS in patients with mNSCLC treated with bevacizumab (Table 3).

The median OS in women was 16.0 months versus 9.1 months in men. Median OS in patients with platelets less than 280 g/L was 13.5 months versus 7.4 months in those with 280 g/L or higher (Fig. 1).

Discussion. This study showed that BMI does not impact the risk of thromboembolism, bleeding, and hyper-

Table 3

Multivariate analysis of the risk of death in patients with mNSCLC treated with bevacizumab

Clinicopathological characteristics	Hazard Ratio	95% CI	P value
Age (<65 versus ≥65)	1.01	0.61–1.66	0.975
Sex (women versus men)	2.01	1.17–3.46	0.011
BMI (<25 versus ≥25)	0.88	0.56–1.37	0.576
Metastasis in the liver (absent versus present)	0.88	0.53–1.46	0.632
APTT (<34.9 versus ≥34.9)	0.82	0.47–1.43	0.491
INR (<1.2 versus ≥1.2)	1.22	0.71–2.08	0.473
Platelets (<280 versus ≥280)	1.69	1.01–2.83	0.045

tension. In addition, BMI was not associated with worsening or improvement of OS in mNSCLC patients treated with bevacizumab. Interestingly, sex and the baseline level of blood platelets were the independent predictors of OS. Women and those whose baseline platelet count was less than 280 g/L had better survival.

The obtained results can be considered promising, as they are an additional cause for discussion about changing the dosing strategy of bevacizumab. The current dose calculation method is based on the patient's weight, while fixed doses can have the same effectiveness. The pharmacokinetics of monoclonal antibodies, including bevacizumab, is complex and depends on many factors. The distribution of monoclonal antibodies is limited by blood plasma and extracellular fluid; that is, the volume of distribution is limited [10]. The basis of monoclonal antibodies is immunoglobulin G (IgG), which has polar properties and a small volume of distribution. These molecules accumulate mainly in blood plasma without spreading to adipose tissue [11]. During the therapy of cancers, patients with a

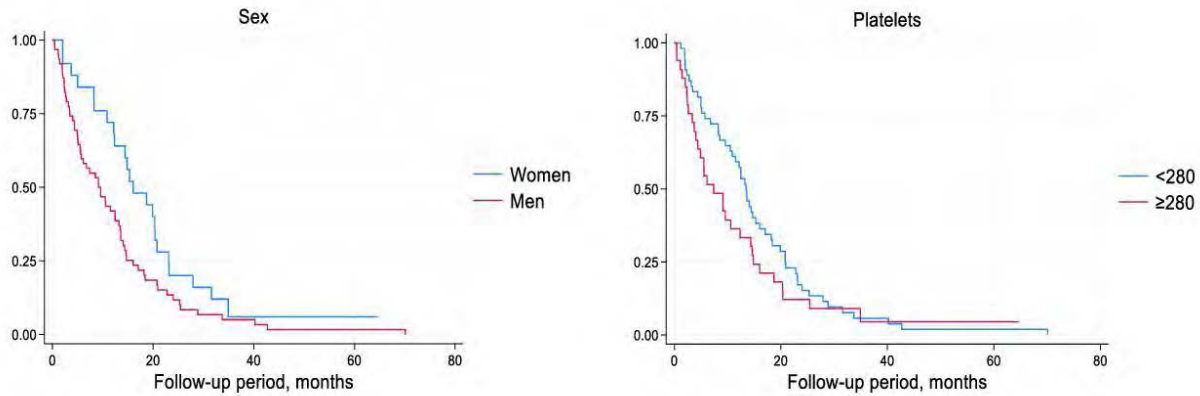


Fig. 1. Kaplan–Meier curves showing patients' OS by sex and platelet count

higher BMI receive higher doses of monoclonal antibodies. However, the paradox is that with an increase in the amount of adipose tissue, the blood volume remains close to the patient's ideal weight or even reduced; that is, a directly proportional dependence is not observed. This tendency is typical for patients of both sexes [12]. Accordingly, weight-dependent dosing of monoclonal antibodies results in higher concentrations of the drug in the blood of obese patients, which may lead to more severe side effects.

Our study did not find a relationship between the frequency of thromboembolism, bleeding, hypertension, and BMI. Protection against overdose and adverse events is likely provided by the major histocompatibility complex-related class I receptor (FcRn). Its role is to regulate serum IgG levels by protecting against lysosomal degradation. FcRn is most actively expressed in endothelial cells and ensures the recirculation of IgG between the intracellular protein reservoir and blood circulation. In this way, IgG homeostasis is maintained. Since adipose tissue has a low level of FcRn expression, this leads to faster elimination of monoclonal antibodies in overweight and obese individuals [13]. The mechanisms described above explain the lack of influence of BMI on the frequency of thromboembolism, bleeding, and arterial hypertension.

In the scientific literature, the dosage of monoclonal antibodies remains debated. In particular, Heinhuis et al. [14] and Hendriks et al. [15] are inclined to the opinion of the expediency of fixed doses. We cannot draw similar conclusions based on the data obtained in our study. Since the safety profile and OS were not correlated with BMI, it can be assumed that weight-based dosing does not increase the risk of severe adverse events and does not influence treatment efficacy.

According to our study's results, independent predictors of OS in patients with mNSCLC treated with bevacizumab were sex and blood platelet level. Multivariate analysis demonstrated that women had better survival. Interestingly, according to data from the Phase I clinical trial of MYL-14020, the clearance of bevacizumab is 26% higher in men than in women [16]. The half-life of this targeted drug is 20 days. For the treatment of mNSCLC, it is administered intravenously once every 21 days. The higher clearance in men may lead to a premature decrease in the concentration of bevacizumab in the bloodstream, resulting in worse treatment outcomes. In addition, according to the results of our study, overweight and obesity are more common in

women. As discussed above, this causes them to receive a higher dose of bevacizumab without a direct relationship between weight and circulating blood volume. In turn, this leads to a higher drug concentration in the blood.

The role of platelets in the progression of malignant neoplasms is well-covered in scientific sources [17; 18]. The basis of the development of thromboembolism is the hyperactivation of platelets. Dudiki et al. [19] explained the interaction between platelets and cancers. They demonstrated that platelets very efficiently and rapidly engulf small extracellular vesicles (sEVs) from cancer cells. This is due to the high expression of the sEV-CD63 protein. The absorption of sEVs is accompanied by the accumulation of RNA specific for cancer cells, the activation of platelets, and their prothrombotic effect. The authors highlighted the prognostic and diagnostic value of platelet-associated cancer markers.

Larsen et al. [20] investigated the risk of bleeding depending on the level of platelets in patients with hematological malignancies and solid tumors. The authors concluded that a decrease in the level of platelets below 100 g/L is associated with a high risk of bleeding. In this case, patients with hematological neoplasms require mandatory prophylactic transfusion of platelets, while patients with solid tumors require a more individualized approach, depending on the clinical picture. Generally, a lower platelet count is associated with a lower risk of disease progression and a lower incidence of thromboembolic events.

Conclusions. BMI does not impact the risk of thromboembolism, bleeding, and hypertension in patients with mNSCLC receiving bevacizumab therapy. OS of this category of patients does not depend on the body's consumption. Sex and level of blood platelets are independent predictors of OS. Women and those with a baseline platelet count of less than 280 g/L have better survival.

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

Funding. This research has been performed with the financial support of grants of the external aid instrument of the European Union for the fulfillment of Ukraine's obligations in the Framework Program of the European Union for Scientific Research and Innovation "Horizon 2020" No. RN/ 11 – 2023 "The role of the DNA repair system in the pathogenesis and immunogenicity of lung cancer".

BIBLIOGRAPHY

1. Fedorenko Z. Cancer in Ukraine, 2021–2022. Incidence, mortality, prevalence, and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*, Vol. 24 Available from: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_24/index.htm.
2. Perdrizet K, Leighl NB. The Role of angiogenesis inhibitors in the era of immune checkpoint inhibitors and targeted therapy in metastatic non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2019; 20(3):21. doi: 10.1007/s11864-019-0617-6. PMID: 30778772.
3. Van Cauwenberge J, Van Baelen K, Maetens M, et al. Reporting on patient's body mass index (BMI) in recent clinical trials for patients with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res*. 2024; 26(1):81. doi: 10.1186/s13058-024-01832-7.
4. Pfeiler G, Hlauschek D, Mayer EL, Deutschmann C, Kacarovsky-Strobl S. Impact of BMI in patients with early hormone receptor-positive breast cancer receiving endocrine therapy with or without palbociclib in the PALLAS trial. *J Clin Oncol*. 2023; 41(33):5118–5130. doi: 10.1200/JCO.23.00126.
5. Lipsyc-Sharf M, Ballman KV, Campbell JD, et al. Age, body mass index, tumor subtype, and racial and ethnic disparities in breast cancer survival. *JAMA Netw Open*. 2023; 6(10):e2339584. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.39584. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2023; 6(11):e2348174. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.48174.
6. Vithayathil M, D'Alessio A, Fulgenzi CAM, et al. Impact of body mass index in patients receiving atezolizumab plus bevacizumab for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int*. 2023; 17(4):904–914. doi: 10.1007/s12072-023-10491-3.
7. Assoun S, Brosseau S, Steinmetz C, Gounant V, Zalcman G. Bevacizumab in advanced lung cancer: state of the art. *Future Oncol*. 2017; 13(28):2515–2535. doi: 10.2217/fon-2017-0302.
8. Ou WF, Liao PY, Hsu YW, et al. Outcome of Thromboembolic Events and Its Influence on Survival Time of Advanced NSCLC Patients Treated with Antiangiogenic Therapy. *Cancer Manag Res*. 2023; 15:1251–1262. doi: 10.2147/CMAR.S430868.
9. Huang L, Yin Y, Qian D, et al. IRF7 and IFIT2 in mediating different hemorrhage outcomes for non-small cell lung cancer after bevacizumab treatment. *J Thorac Dis*. 2023; 15(4):2022–2036. doi: 10.21037/jtd-23-389.
10. Pasquiers B, Benamara S, Felices M, Ternant D, Declèves X, Puszekiel A. Translation of Monoclonal Antibodies Pharmacokinetics from Animal to Human Using Physiologically Based Modeling in Open Systems Pharmacology (OSP) Suite: A Retrospective Analysis of Bevacizumab. *Pharmaceutics*. 2023; 15(8):2129. doi: 10.3390/pharmaceutics15082129.
11. Grinshpun B, Thorsteinson N, Pereira JN, et al. Identifying biophysical assays and *in silico* properties that enrich for slow clearance in clinical-stage therapeutic antibodies. *MAbs*. 2021; 13(1):1932230. doi: 10.1080/19420862.2021.1932230.
12. Yin A, Ettaieb MHT, Swen JJ, et al. Population Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Analysis of Mitotane in Patients with Adrenocortical Carcinoma: Towards Individualized Dosing. *Clin Pharmacokinet*. 2021; 60(1):89–102. doi: 10.1007/s40262-020-00913-y.
13. Grevys A, Frick R, Mester S, et al. Antibody variable sequences have a pronounced effect on cellular transport and plasma half-life. *iScience*. 2022; 25(2):103746. doi: 10.1016/j.isci.2022.103746.
14. Heinhuis KM, Beijnen JH, Hendriks JJMA. Follow up survey for implementation of fixed-dosing of monoclonal antibodies. *Int J Clin Pharm*. 2020; 42(1):3–6. doi: 10.1007/s11096-020-00971-z.
15. Hendriks JJMA, Haanen JBAG, Voest EE, Schellens JHM, Huitema ADR, Beijnen JH. Fixed dosing of monoclonal antibodies in oncology. *Oncologist*. 2017; 22(10):1212–1221. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0167.
16. Hummel M, Bosje T, Shaw A, et al. A pharmacokinetics study of proposed bevacizumab biosimilar MYL-14020 vs EU-bevacizumab and US-bevacizumab. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022; 148(2):487–496. doi: 10.1007/s00432-021-03628-0.
17. Anderson R, Rapoport BL, Steel HC, Theron AJ. Pro-tumorigenic and thrombotic activities of platelets in lung cancer. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(15):11927. doi: 10.3390/ijms241511927.
18. Smorodska O, Moskalenko Yu, Kononenko M, Ivanov S. Inflammation indexes as predictors of recurrence in patients with surgically resected non-small cell lung cancer. *East. Ukr. Med. J.* [Internet]. 2022 Dec. 29 [cited 2024 Jul. 14]; 10(4):379–88. [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(4\):379-388](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):379-388).
19. Dudiki T, Veleparambil M, Zhevlakova I, et al. Mechanism of tumor-platelet communications in cancer. *Circ Res*. 2023; 132(11):1447–1461. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321861.
20. Larsen JB, Hojbjerg JA, Hvas AM. The role of platelets in cancer-related bleeding risk: a systematic review. *Semin Thromb Hemost*. 2020; 46(3):328–341. doi: 10.1055/s-0039-3402429.

Надійшла до редакції 18.07.2024 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

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

А. В. Гошовська <http://orcid.org/0000-0002-7740-3962>М. В. Дікал <https://orcid.org/0000-0001-8335-6237>

ДИФЕРЕНЦІЙНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАСОБІВ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРВИННОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЖІНОК НА ТЛІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

УДК 618.36-008.6-084:618.1-002

А. В. Гошовська, М. В. Дікал

ДИФЕРЕНЦІЙНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАСОБІВ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРВИННОЇ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ЖІНОК НА ТЛІ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЖІНОЧИХ СТАТЕВИХ ОРГАНІВ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

У статті досліджено ефективність профілактики первинної плацентарної дисфункції у жінок на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів наприкінці III триместру гестації та у післяпологовому періоді. Для оцінки ефективності проведеної профілактики плацентарної дисфункції (ПД) основна група жінок була поділена на 2 підгрупи: 1 підгрупа – ІА жінки, які отримували профілактику ПД та специфічне лікування запальних захворювань жіночих статевих органів у першому триместрі вагітності; 2 підгрупа – ІБ жінки, які отримували профілактику ПД та специфічне лікування запальних захворювань жіночих статевих органів у другому триместрі вагітності. Своєчасне виявлення запальних захворювань, лікування та профілактика первинної плацентарної дисфункції значно зменшить прояви гестаційних ускладнень та порушення внутрішньоутробного стану плода у вагітних.

Ключові слова: плацентарна дисфункція, профілактика, запальні захворювання жіночих статевих органів.

UDC 618.36-008.6-084:618.1-002

A. V. Hoshovska, M. V. Dikal

DIFFERENTIAL CHARACTERISTICS OF THE MEANS OF PREVENTION OF PRIMARY PLACENTAL DYSFUNCTION IN WOMEN WITH INFLAMMATORY DISEASES OF THE FEMALE GENITAL ORGANS

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The prevention and treatment of placental dysfunction in pregnant women against the background of inflammatory diseases of the female genital organs should begin with the elimination of the causes that provoke a violation of the placenta's function and structure, and the treatment measures carried out for pregnant women with placental dysfunction should be timely, pathogenetically justified, and comprehensive.

Materials and methods. To evaluate the effectiveness of PD prevention, the main group of women was divided into 2 subgroups: 1st subgroup – IA women who received PD prevention and specific treatment of inflammatory diseases of the female genital organs in the first trimester of pregnancy; 2nd subgroup – IB women who received prevention of PD and specific treatment of inflammatory diseases of the female genital organs in the second trimester of pregnancy. Studies of uteroplacental blood circulation were conducted using the ultrasonic diagnostic device "SonoAce 8000 Life".

Results. According to the ultrasound results of the women of the main group, it was found that the thickness of the placenta at the end of the III trimester of pregnancy in the women of the main (IB) group had significant differences from the women of the IA subgroup and the indicators of the control group. Detection of ultrasound indicators of intrauterine infection of the fetus, namely, ascites, hepatosplenomegaly, SZRP, increase in the size of the abdomen, and pyelectasis, confirms intoxication effects of the fetus in women against the background of TORCH – infection.

Keywords: placental dysfunction, prevention, inflammatory diseases of the female genital organs.

Вступ. Помітний ріст захворюваності на запальні захворювання серед вагітних, висока частота акушерських ускладнень призвели до підвищення частоти плацентарної дисфункції (ПД), що визначає надзвичайну актуальність такої проблеми [1; 2].

Поседнання інфекційних чинників і вагітності залишаються важливою, але до кінця не вирішеною проблемою в акушерстві, оскільки запальні захворювання жіночих статевих органів не тільки створюють проблеми з настанням вагітності та порушенням репродуктивного здоров'я жінок, але і призводять до низки гестаційних ускладнень, у тому числі і розвитку функціональних та органічних порушень плацентарного комплексу [3; 4; 5].

Науковці зазначають, що для завершення гестаційного процесу у жінок на тлі інфекційної патології необхідно визначити механізми розвитку порушень у плаценті, що призводять до ускладненого перебігу вагітності [6; 7; 8]. Наведені у літературі дані впливу інфекційних чинників на плаценту, стан плода, ускладнень вагітності та пуерперія не однозначні [4; 7; 8].

Ризик інфекційного ураження фетоплацентарного комплексу (ФПК) високий у разі інтенсивного та розповсюдженого ушкодження плаценти. Інфекційний процес переважно локалізується у базальній пластинці плаценти, ворсинках, міжворсинковому просторі та спіральних артеріях [9; 10]. Морфофункціональний стан та ступінь змін перебувають у прямій залежності від інтенсивності ураження плаценти. Макро- та мікроскопічні зміни у плаценті прямопропорційно залежать від перебігу інфекційного процесу: тривалий і розповсюджений специфічний процес призводить до глибоких уражень плаценти [6; 9; 11].

© А. В. Гошовська, М. В. Дікал, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Особливості морфології посліду у жінок на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів визначаються поширенням інволютивно-дистрофічних і реологічних змін у плаценті та в порушенні дозрівання ворсистого хоріона, а компенсаторно-приспосувальні реакції мають різноманітний ступінь прояву [10; 11; 12]. Профілактика і лікування плацентарної дисфункції у вагітних на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів повинна розпочинатися з усунення причин, що викликають порушення функції і структури плаценти, а лікувальні заходи, що проводять вагітним із плацентарною дисфункцією, повинні бути своєчасними, патогенетично обґрунтованими та комплексними [13].

Мета нашої роботи – оцінити ефективність профілактики первинної плацентарної дисфункції у жінок на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів наприкінці III триместру гестації та у післяпологовому періоді.

Матеріал та методи дослідження. Відповідно до мети і завдань дослідження нами проведено повне динамічне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження 72 вагітних. Для дослідження розвитку первинної плацентарної дисфункції на основі вивчення вагітних на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів обстежено 37 жінок (основна група) з інфекціями статевих шляхів, які отримували патогенетичне лікування запальних захворювань жіночих статевих органів, та 35 вагітних практично здорових (контрольна група). Для оцінки ефективності проведеної профілактики ПД основна група жінок була поділена на 2 підгрупи: 1 підгрупа – ІА жінки, які отримували профілактику ПД та специфічне лікування запальних захворювань жіночих статевих органів у першому триместрі вагітності; 2 підгрупа – ІБ жінки, які отримували профілактику ПД та специфічне лікування запальних захворювань жіночих статевих органів у другому триместрі вагітності.

Проведено формування груп обстеження: основна група – 37 жінок (ІА група – 20, ІБ – 17 жінок), контрольна група – 35 жінок. Дослідження проводились на базі Центральної міської клінічної лікарні м. Чернівці за 2020–2024 роки. Лабораторні дослідження здійснювались на базі «Навчально-наукової лабораторії» БДМУ від 26.12.2016 р. Визначення інфекційних збудників здійснювалось методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) завдяки значному збільшенню кількості копій специфічної нуклеотидної послідовності в зразку в 10^6 – 10^8 разів у КУО/мл, а саме: хламідіоз, мікоплазмоз, трихомоніаз, гарднерельоз, гонорея.

Був проведений аналіз гестаційних ускладнень у жінок обстежених груп. УЗД здійснювали на ультразвуковому діагностичному приладі «SonoAce 8000 Life».

Для оцінки ефективності гормональної функції плацентарної системи визначали за рівнем гормонів естрадіолу, прогестерону, кортизолу, плацентарного лактогену у сироватці крові. Визначення гормонів здійснювали методом твердофазового імуноферментного аналізу. Використовували набори реактивів: «Естріол-ІФА», «Прогестерон-ІФА», «ПЛГ-HPL ELISA-KIT», «Кортизол-ІФА», на основі моноклональних антитіл до вказаних гормонів (виробник – фірма ДИАМЕБ, Укра-

їна). Для визначення всіх вказаних гормонів використовували однотипні тест-системи. У трактуванні результатів орієнтувалися на показники норми для кожного гормону відповідно до термінів гестації.

Морфологічне дослідження, а саме макроскопічну характеристику плаценти, здійснювали описовим методом, згідно з органомеричними параметрами, які є найбільш інформативними для оцінки плацентарної дисфункції: маса (у грамах); об'єм (у см^3); середня товщина (у см); периметр (у см); форма (за показниками «площинно-товщинний індекс» та «ексцентриситет еліпса») та площа найбільшого перерізу (у см^2). Морфологічні дослідження плацент проводили на кафедрі патологічної анатомії БДМУ (зав. – проф. І. С. Давиденко).

Статистичну обробку результатів досліджень здійснювали з виконанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 5.0. Обґрунтуванням використання параметричних методів було визначення нормального розподілу в групах дослідження, що встановлювали за допомогою відповідного критерію перевірки – методу Shapiro-Wilk ($p=0,05$), який є найбільш адекватним для вибірок розміром $n \leq 50$.

Обстеження та лікування здійснювали лише після отримання інформованої згоди пацієнтки. Проведення досліджень погоджено Комісією з питань біомедичної етики Буковинського державного медичного університету щодо дотримання правил проведення медичних наукових досліджень (протокол № 9 від 20.06.2024).

Результати дослідження. У комплексному лікуванні запальних захворювань жіночих статевих органів та лікуванні первинної плацентарної дисфункції (ПД) у вагітних жінки основної групи використовували препарати: мікронізований прогестерон (Прогінон 100 мг 1 т. 2 р.д., Флебодія (600 мг) – 1 т. 1 р.д, Магнікум (50 мг) – 1 т. 2 р.д, Тівортін по 5 мл – 3 р.д. Для лікування запальних захворювань жіночих статевих органів (Наказ МОЗ № 2264 від 15.12.2022 «Аномальні вагінальні виділення»). Клінічна настанова заснована на доказах «Запальні захворювання органів малого тазу», 2023) були враховані результати мікробіологічних методів дослідження виявлених збудників: *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*. З огляду на тератогенну дію на плід таких препаратів, як гентаміцин, доксациклін, фторхінолони, кліндаміцин та інідазол, нами було використано найбільш безпечні антибактеріальні препарати для вагітних основної групи як у І, так і в II триместрі вагітності залежно від типу виділеного збудника: цефтріаксон 2,0 гр в/в одноразово, еритромицин по 500 мг 4 р.д (7 днів) per.os, метранідазол по 500 мг 2 р.д (7 днів) per.os та місцево свічки метронідазол per.vag (7 днів). У разі діагностованого бактеріального вагінозу вагітні застосовували місцево кліндаміцин per.vag (3 дні), а у разі виявленого кандидозу – вагінальні песарії з клотримазолом по 500 мг по 1 кап 1 р.д. (7–10 днів), ззовні клотримазоловий вагінальний крем 10% 5 мл.

За результатами УЗД було виявлено, що товщина плаценти наприкінці III триместру вагітності у жінок основної (ІБ) групи мала суттєві відмінності від жінок ІА підгрупи та показників групи контролю.

Так, у 24 (64,8%) жінок основної групи було діагностовано потовщення (гіперплазію) плаценти, проте у жінок ІБ підгрупи ця ознака спостерігалась значно частіше 16 (43,2%) порівняно з жінками ІА підгрупи 8 (21,6%) проти 2 (5,7%) жінок контрольної групи – $p=0,004$ за критерієм кутове фі-перетворення Фішера. Товщина плаценти у жінок ІА підгрупи основної групи становила $35,98 \pm 0,5$ мм, а у вагітних (ІБ) підгрупи – $38,61 \pm 0,5$ мм. У здорових вагітних товщина плаценти становила $33,94 \pm 0,4$ мм (Рис. 1, Рис. 2.).



Рис. 1. Нормальна плацента



Рис. 2. Потовщення плаценти

Наявність змінених структур у плаценті (петрифікати, кальцинати, кісти) майже в 2, 3 рази частіше траплялись у жінок ІБ підгрупи (Рис. 5) порівняно з жінками ІА підгрупи (Рис. 4) та у 9,6 рази порівняно зі здоровими вагітними (Рис. 3).

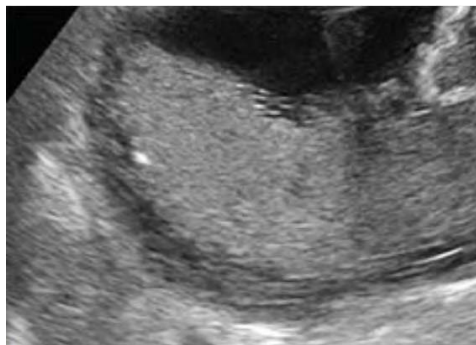


Рис. 3. Поодинокі петрифікати, кальцинати (контрольна група)



Рис. 4. Петрифікати, кальцинати ІА підгрупа (основна група)

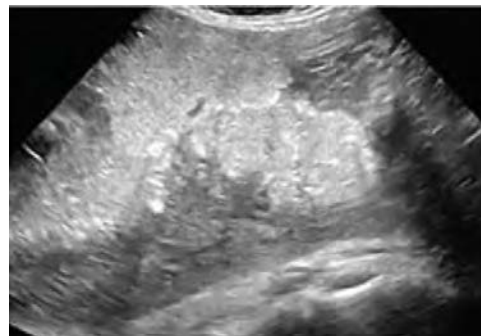


Рис. 5. Петрифікати, підгрупа ІБ (основна група)

У III триместрі вагітності (33–34 тижні) під час вимірювання вертикального розміру найбільшої кишені (вільної ділянки) амніотичної порожнини встановлено, що глибина найбільшої кишені амніона сягала більше 8 см у жінок основної групи, у ІА підгрупи – $9 (45,0\% \pm 4,8)$ глибина кишені становила 8–12 см, а у жінок ІБ – 11 ($64,3\% \pm 2,4$) глибина кишені досягала до 16 см та індекс амніотичної рідини (ІАР) сягав більше 150 мм, проте у групі контролю ознак багатоводдя не було зафіксовано в жодному випадку (вертикальний розмір найбільшої кишені сягав 2–3 см, ІАР = 142–143 мм) $p < 0,05$. Такий синдром може бути однією із клінічних ознак внутрішньоутробної інфекції (ВУІ) у жінок такої групи.

Для виявлення ехографічних показників внутрішньоутробного інфікування плода було проведено внутрішньоутробну фетометрію. Специфічними ультразвуковими маркерами ВУІ плода стали (Рис. 6): збільшення розмірів живота у жінок ІА підгрупи у 7 ($35\% \pm 3,6$), а у ІБ підгрупі основної групи 9 ($52,9\% \pm 4,2$), гепатоспленомегалія у 4 ($20\% \pm 2,8$) – ІА підгрупа основної групи, 6 ($35,3\% \pm 3,4$) у жінок ІБ підгрупи, асцит 6 ($30\% \pm 3,2$) – ІА підгрупа, 8 ($47\% \pm 4,1$) – ІБ підгрупа, пілоектазія спостерігалась у 10 ($50\% \pm 4,8$) жінок ІА підгрупи основної групи та у 12 ($70,5\% \pm 4,9$) ІБ підгрупи. Було зафіксовано, що внутрішньоутробне інфікування плода призвело до затримки розвитку плода (СЗРП). Так, у жінок, які отримували лікування в I триместрі вагітності, СЗРП I ст. за даними УЗД було зафіксовано у 8 ($40\% \pm 4,3$), а у жінок, які отримували лікування в II триместрі вагітності, СЗРП I–II ст. було зафіксовано у 11 ($64,7\% \pm 4,6$). У жінок контрольної

групи після проведеної фетометрії не було зафіксовано таких ускладнень у жодному випадку.

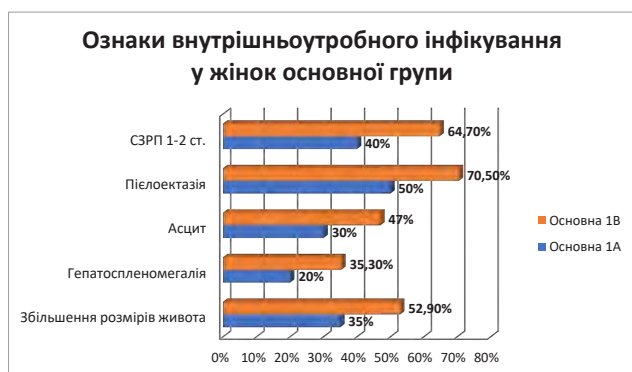


Рис. 6. Ознаки внутрішньоутробного інфікування у жінок основної групи

Отже, в процесі патогенетичного лікування та профілактики плацентарної дисфункції у жінок на тлі запальних захворювань можна визначити позитивний ефект внутрішньоутробного стану плода та компенсацію материнсько-плодового комплексу у жінок, які отримували лікування в I триместрі вагітності порівняно з жінками, які розпочали лікування запальних захворювань жіночих статевих органів та профілактику плацентарної дисфункції в II триместрі гестації.

Для оцінки ефективності профілактики функціонального стану плацентарного комплексу (ПК) визначали гормони: естрадіолу, прогестерону, кортизолу, плацентарного лактогену у сироватці крові вагітних з комплексною оцінкою результатів дослідження, що відображені у таблиці 1.

Таблиця 1
Рівні гормонів у сироватці крові вагітних на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів, нмоль/л ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Контрольна група n=35	Основна група n=37	
		I А підгрупа n=20	I Б підгрупа n=17
Естрадіол (нмоль/л)	58,3 $\pm$ 1,22 нмоль/л	44,7 $\pm$ 1,14 нмоль/л Рк<0,001 Рп=0,046	37 $\pm$ 0,93 нмоль/л Рк<0,001 Рп>0,05
Прогестерон (нмоль/л)	685,9 $\pm$ 5,16 нмоль/л	589,1 $\pm$ 4,86 нмоль/л Рк<0,001 Рп=0,001	482,0 $\pm$ 3,89 нмоль/л Рк<0,001 Рп=0,003
Плацентарний лактоген (нмоль/л)	285,3 $\pm$ 4,23 нмоль/л	277,0 $\pm$ 4,11 нмоль/л Рк<0,001 Рп=0,011	245,2 $\pm$ 3,14 нмоль/л Рк<0,001 Рп=0,01
Кортизол (нмоль/л)	841 $\pm$ 4,5 нмоль/л	858 $\pm$ 6,0 нмоль/л Рк=0,030 Рп>0,05	856 $\pm$ 5,3 нмоль/л Рк=0,038 Рп>0,05

Примітка: Рк – вірогідність розбіжності у середніх тенденціях з контрольною групою; Рп – вірогідність розбіжності у середніх тенденціях з методом профілактики в I та II триместрі згідно з методом Стьюдента.

Отримані нами результати досліджень засвідчили достовірне зниження вмісту естрадіолу у вагітних ІБ підгрупи порівняно з контрольною групою (Р<0,001). Така динаміка змін гормону свідчить про недостатність власних резервних можливостей ПК та зменшення компенсаторних можливостей самої плаценти, прогресування проявів плацентарної дисфункції та збільшення ризику внутрішньоутробного страждання плода (гіпоксії плода, затримці внутрішньоутробного розвитку тощо).

Дані щодо концентрації прогестерону у жінок основної та контрольної груп відображені у таблиці 1. Зокрема, встановлено, що у вагітних ІБ підгрупи середні значення концентрації цього гормону суттєво знижувалися порівняно із здоровими вагітними на 21,5% (Рк<0,001). Зберігалася деяка закономірність щодо зниження прогестерону в групі I А (у середньому на 15,6%, Рк<0,001). Зниження рівня концентрації плацентарного лактогену (ПЛ) свідчить про порушення функції плаценти, гіпоксії та гіпотрофії плода. Середні значення концентрації ПЛ були суттєво нижчими у вагітних ІБ підгрупи порівняно зі здоровими вагітними. Зниження рівня ПЛ спостерігали в ІБ підгрупі у середньому на 9,4% (Рк<0,001) порівняно з групою контролю, а в ІА групі – у середньому на 3% (Рк<0,001) порівняно зі здоровими вагітними.

Рівень кортизолу (КР) не зазнавав істотних змін від контрольних показників. В обстежених групах зберігалася тенденція до підвищення рівня цього гормону. Це свідчило про наявність гіпоксії у плода у жінок основної групи.

Проводячи морфологічну характеристику плацент у післяпологовому періоді у обстежених жінок, слід зазначити, що візуально різниця між плацентами вказаних підгруп дослідження була малозначимою. Лише у вагітних ІБ підгрупи основної групи можна відзначити зменшення природного блиску плодових оболонок (всі спостереження) і у чотирьох спостереженнях – жовтуватий відтінок плодових оболонок. На рис. 7, 8 показані варіанти вигляду плацент у досліджуваних групах.

Макроскопічний вигляд плацент – плодова поверхня

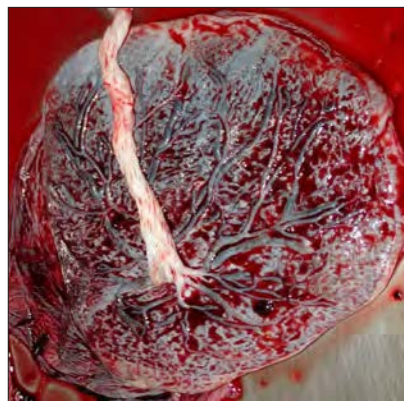
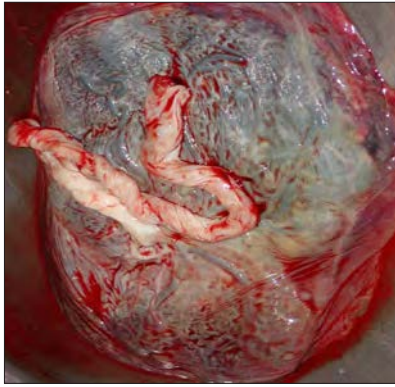


Рис. 7. Плацента вагітної М. (контрольна група)



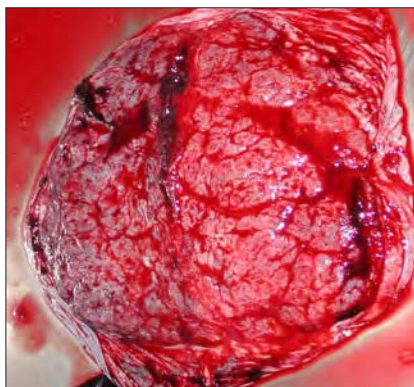
**Рис. 8. плацента вагітної Т.
(основна група ІБ підгрупа)**

Материнська поверхня плацент вказаної підгрупи значно втратила блиск порівняно з іншими плацентами (Рис. 9–11). Окрім того, у жінок, які отримували лікування ПД у другому триместрі вагітності, спостерігали менш глибокі борозни між котиледонами, що вказує на недостатню зрілість плаценти.

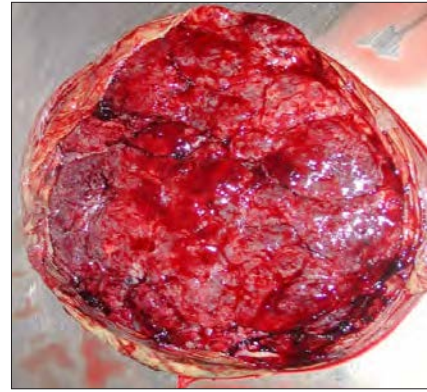
Макроскопічний вигляд плацент – материнська поверхня



Рис. 9. Плацента жінки Д. (контрольна група)



**Рис. 10. Плацента жінки С.
(ІА підгрупи основної групи)**



**Рис. 11. Плацента жінки М.
(ІБ підгрупи основної групи)**

Наступним рівнем виявлення змін, які можуть вказати на особливості морфологічних реакцій плаценти у разі плацентарної дисфункції і профілактики плацентарної дисфункції, були дослідження на тканинному (гістологічні дослідження) рівні.

За результатами дослідження хоріального дерева було встановлено співвідношення між різними типами вільозних утворень, з огляду на те, що в основі патології трофобласта ворсин і їх строми (кровоносні судини, сполучна тканина) часто лежить незрілість хоріального дерева.

З даних таблиці 2 видно, що на тлі інфікування в плаценті спостерігається порушення дозрівання ворсинчастого хоріону, яке проявляється збільшенням відсотка стовбурових «ранніх», проміжних незрілих та проміжних зрілих ворсинок, проте зменшується відсоток найбільш високодиференційованих ворсинок – термінальних «спеціалізованих» (атрибутом цих ворсинок є наявність так званих синцитіокапілярних мембран – місця найменшої товщини плацентарного бар'єру). Наведені дані вказують на те, що в інфікованих плацентах жінок відзначаються такі варіанти порушення дозрівання хоріального дерева, які насамперед спричиняють меншу васкуляризацію ворсинок та потовщення плацентарного бар'єра. Такі зміни, безумовно, сприяють хронічній гіпоксії самої плаценти, але, що більш важливо, і плоду.

Застосування профілактичних заходів щодо первинної плацентарної дисфункції дало загалом позитивний ефект. Однак цей ефект був неповним (значення не досягли контрольних цифр), окрім того, відзначалася деяка відмінність між застосованими методами профілактики в I та II триместрі гестації. Так, методи профілактики дозволили значно підвищити відсоток найбільш зрілих ворсинок – термінальних «спеціалізованих» на 2,4–2,6%, що означає створення кращих морфологічних умов васкуляризації ворсинок і витончення плацентарного бар'єру і, відповідно, сприяє більшій доставці кисню до плаценти та плоду за умов

Співвідношення між вільозними утвореннями плацент жінок на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів з проявами дисфункції плаценти, ($X \pm Sx$)

Типи вільозних утворень	Контрольна група n=35	Основна група = 37	
		I А підгрупа n=20	I Б підгрупа n=17
Стовбурові «ранні» ворсинки	0,1±0,01	0,7±0,03 Рк<0,001 Рп<0,001	0,9±0,04 Рк<0,001 Рп=0,001
Стовбурові «пізні» ворсинки	4,0±0,21	3,7±0,12 Рк=0,002 Рп=0,005	2,9±0,14 Рк=0,004 Рп=0,011
Трофобластичні та вільозні відростки	1,1±0,04	1,5±0,11 Рк<0,001 Рп<0,001	2,7±0,13 Рк<0,001 Рп<0,001
Мезенхімальні ворсинки	0,4±0,02	0,7±0,04 Рк<0,001 Рп<0,001	1,1±0,04 Рк<0,001 Рп<0,001
Ембріональні ворсинки	0,6±0,02	0,9±0,05 Рк<0,001 Рп<0,001	1,1±0,05 Рк<0,001 Рп<0,001
Проміжні незрілі ворсинки	3,0±0,14	4,3±0,16 Рк<0,001	5,4±0,15 Рк<0,001
Проміжні зрілі ворсинки	14,9±0,83	16,8±0,95 Рк=0,003 Рп=0,011	17,6±1,00 Рк=0,002 Рп=0,015
Термінальні ворсинки	38,4±1,23	33,4±1,01 Рк=0,006 Рп<0,001	21,5±1,14 Рк=0,002 Рп<0,001
Термінальні «спеціалізовані» ворсинки	37,5±1,16	34,9±1,22 Рк<0,001 Рп<0,001	31,1±1,11 Рк=0,003 Рп<0,001

Примітка: Рк – вірогідність розбіжності у середніх тенденціях з контрольною групою; Рп – вірогідність розбіжності у середніх тенденціях з методом профілактики в I та II триместрі гестації згідно з методом Стьюдента.

його адекватної концентрації в інтервільозних просторах плаценти. Застосування запропонованого нами методу профілактики первинної дисфункції плаценти сприяло стимулу новоутворення хоріальних ворсинок (більш як дворазове збільшення відсотка хоріальних та вільозних відростків), що дозволило покращити показники об'єму плаценти до показників норми. Окрім того, застосування профілактики ПД в ІА підгрупі, на відміну від жінок ІБ підгрупи, дало кращі результати у відношенні до відсотка термінальних та термінальних «спеціалізованих» ворсинок.

Вивчення хоріального дерева на предмет запальних та альтеративних процесів дало такі результати. Запальних процесів у хоріальних ворсинках не виявлено у жодному випадку, хоча останні відзначалися у матково-плацентарній ділянці.

Щодо альтеративних процесів, слід відзначити наявність ознак підвищення ураження трофобласта – збільшення числа відмерлих клітин, часткова денудація трофобласта, заміщення його інтервільозним фібриноідом і, як наслідок, збільшення його питомого об'єму (Рис. 12). Причому питомий об'єм інтервільозного фібриноїду у жінок ІА підгрупи становив 3,2±0,12%, тоді як у жінок ІБ підгрупи – 6,4±0,11% (контрольні цифри – 1,4±0,08%).

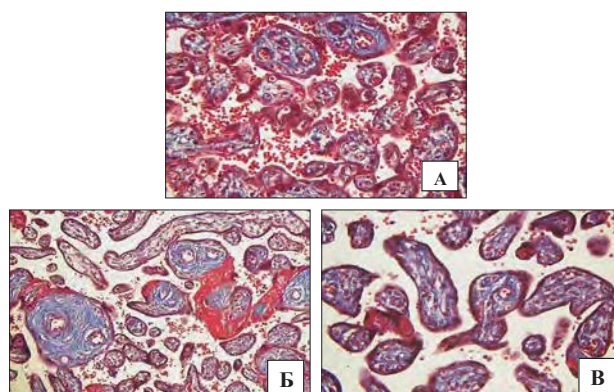


Рис. 12. Різний питомий об'єм інтервільозного фібриноїду плаценти залежно від групи дослідження: А) плацента жінки Г. (контрольна група); Б) плацента жінки С. (підгрупа – ІА); В) плацента жінки М. (підгрупа – ІБ)

Висновки. Дослідження показало, що:

1. Плацентометрія, а саме вимірювання товщини плаценти, наявність кальцинатів та петрифікатів за даними УЗД у III триместрі гестації, може слугувати критерієм діагностики порушень плацентарного комплексу.
2. Виявлення ехографічних показників внутрішньоутробного інфікування плода, а саме: асцит ІА підгрупи у 7 (35%±3,6), а у ІБ підгрупі основної групи 9

(52,9%±4,2), гепатоспленомегалія у 4 (20% ±2,8) – ІА підгрупа основної групи, 6 (35,3%±3,4) у жінок ІБ підгрупи, СЗРП у 8 (40%±4,3) – ІА підгрупа та у 11 (64,7%±4,6) – ІБ підгрупа, збільшення розмірів живота у жінок ІА підгрупи у 7 (35%±3,6), а у ІБ підгрупі основної групи 9 (52,9%±4,2), та пієлоектозія у 10 (50%±4,8) жінок ІА підгрупи основної групи та у 12 (70,5%±4,9) ІБ підгрупи є підтвердженням інтоксикаційних вражень плода у жінок на фоні TORCH – інфекції.

3. Зміни гормональних показників свідчать про недостатність власних резервних можливостей ПК та зменшення компенсаторних можливостей самої плаценти, прогресування проявів плацентарної дисфункції та збільшення ризику внутрішньоутробного страждання плода (гіпоксії плода, затримки внутрішньоутробного розвитку тощо), а саме: зниження вмісту естрадіолу порівняно з контрольною групою ($P<0,001$), зниження рівня прогестерону на 21,5%, та ПЛ на 9,4% у жінок ІБ підгрупи основної групи порівняно зі здоровими вагітними.

4. Макроскопічні зміни поверхонь плацент у післяпологовому періоді є підтвердженням розвитку плацентарної дисфункції у жінок на тлі запальних захворювань жіночих статевих органів під час усього періоду гестації, а саме: зменшення природного блиску (у всіх спостереженнях), наявність жовтуватого відтінку у 23,5%

плодових оболонок у жінок ІБ підгрупи основної групи, втрата природного блиску та наявність менш глибоких борознів між котиледонами на материнській поверхні у 51,3% жінок основної групи.

5. Проведення профілактики первинної дисфункції плаценти в І триместрі гестації сприяло більшому формуванню хоріальних ворсинок від 0,3–1,1% у жінок основної групи, що покращило показники об'єму плаценти та дозволило зменшити питомий об'єм інтерв'язного фібриноїду у жінок ІА підгрупи на $3,2\pm0,12\%$ та у жінок ІБ підгрупи – $6,4\pm0,11\%$ до контрольних цифр $1,4\pm0,08\%$, все це призведе до зменшення альтерації трофобласта хоріальних ворсинок.

6. Проведені дослідження вказують на те, що у разі виявлення запальних захворювань під час вагітності слід розпочинати негайне лікування запальних захворювань жіночих статевих органів та профілактику плацентарної дисфункції в першому триместрі вагітності або будь-якому іншому терміні залежно від виявлення специфічного збудника.

7. Вибір правильного антибактеріального препарату, що не має тератогенної дії на плід та застосування його в першому триместрі вагітності, значно зменшить ознаки порушень функціонування плацентарного комплексу, внутрішньоутробного інфікування та гестаційних ускладнень з боку матері та плода.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bulavenko OV, Muntyan IÂ, Konkov DH, Furman OV. Ultrasound characteristics of blood circulation in uterine vessels in the I trimester of pregnancy in women with the history of recurrent miscarriage. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2019; 22(1):72–76. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2019-22(1)-14.
2. Herman LV. Optimization of diagnosis and treatment of placental dysfunction in pregnant women with miscarriage : abstract of thesis. Kyiv. 2019. 27 p.
3. Klymnyuk SI, Mykhailishyn GI, Malanchuk LM. Microbiological features of bacterial vaginosis in women of different age categories and ways of their microbiological correction. *Achievements of Clinical and Experimental Medicine*. 2021; 3:21–31. doi: 10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10258.
4. Podolskyi VIV, Podolskyi VV. Modern options of outpatient treatment of chronic inflammatory diseases in fertile aged women caused. *Health of Woman*. 2020; 5:132–136. doi: 10.15574/HW.2019.121.132.
5. Khits AR. Bacterial vaginosis: current state of the problem and review of the latest international guidelines. *Ukrainian Medical Journal*. 2021; 1:1–3. Available from: <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2021/02/Vaginos.pdf>.
6. Dall'Asta A, Minopoli M, Ghi, T, Frusca T. Monitoring, Delivery and Outcome in Early Onset Fetal Growth Restriction. *Reprod Med*. 2021; 2(2):85–94. doi: 10.3390/reprodmed2020009.
7. Ferrazzi E, Stampalija T, Monasta L, Di Martino D, Vonck S, Gyselaers W. Maternal hemodynamics: a method to classify hypertensive disorders of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 218(1):124.e1–124.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2019.10.226.
8. Heazell AE, Hayes DJ, Whitworth M, Takwoingi Y, Bayliss SE, Davenport C. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 5(5):CD012245. doi: 10.1002/14651858.cd012245.pub2.
9. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2019 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2019; 29(13):1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451.
10. Skeith L, Rodger M. Anticoagulants to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications: is it time to put the needles away? *Thromb Res*. 2019; 151(Suppl 1):S38–S42. doi: 10.1016/s0049-3848(17)30065-8.
11. Heazell AE, Hayes DJ, Whitworth M, Takwoingi Y, Bayliss SE, Davenport C. Biochemical tests of placental function versus ultrasound assessment of fetal size for stillbirth and small-for-gestational-age infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 5(5):CD012245. doi: 10.1002/14651858.cd012245.pub2.
12. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS*. 2018; 29(13):1258–1272. doi: 10.1177/0956462418785451.
13. Skeith L, Rodger M. Anticoagulants to prevent recurrent placenta-mediated pregnancy complications: is it time to put the needles away? *Thromb Res*. 2017; 151(Suppl 1):S38–S42. doi: 10.1016/s0049-3848(17)30065-8.

Надійшла до редакції 09.07.2024 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування goshovska.alisa@bsmu.edu.ua

L. R. Stetsiuk¹ <https://orcid.org/0009-0002-3286-4869>

I. O. Stetsiuk¹ <https://orcid.org/0000-0002-1865-9976>

A. O. Kipot¹ <https://orcid.org/0009-0003-4792-2133>

V. I. Zaviiskiy² <https://orcid.org/0009-0002-1865-9976>

ANALYSIS OF THE OCCURRENCE AND COURSE OF SECONDARY ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Ascension Macomb-Oakland Hospital, Warren, Michigan, USA

UDC 616.127-005.8-06:616.126.422

L. R. Stetsiuk¹, I. O. Stetsiuk¹, A. O. Kipot¹, V. I. Zaviiskiy²

ANALYSIS OF THE OCCURRENCE AND COURSE OF SECONDARY ISCHEMIC MITRAL REGURGITATION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

¹Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

²Ascension Macomb-Oakland Hospital, Warren, Michigan, USA

Introduction. One of the complications due to myocardial infarction is secondary mitral regurgitation, which occur from left atrial or left ventricular (LV) dysfunction or after the rupture of the mitral subvalvular apparatus. Ischemic secondary mitral regurgitation occurs in 7–32% of cases according to various literature sources. Due to its high frequency, it requires more detailed study.

The aim – to study the frequency of secondary ischemic mitral regurgitation in patients with acute myocardial infarction based on angiography data and the time before revascularization.

Materials and methods. The study included 149 patients with acute myocardial infarction. The following methods were used: general clinical examination, laboratory diagnostics, echocardiography, electrocardiography, and coronary angiography.

Results. Among patients with mitral regurgitation, infarct-dependent involvement of the right coronary artery was predominant – 46 (45.54%) patients, $p = 0.016$, followed by the circumflex branch of the left coronary artery – 34 (33.66%) patients, $p = 0.015$. A higher percentage of multivessel disease was observed in patients with mitral regurgitation – 57 (56.44%), $p = 0.031$. Moreover, higher-grade ischemic mitral regurgitation was more frequently observed in patients who underwent revascularization > 12 hours after the onset of symptoms.

Conclusions. Secondary ischemic mitral regurgitation in acute myocardial infarction was more commonly diagnosed in patients with infarct caused by right coronary artery lesions, followed by the circumflex branch of the left coronary artery. According to the obtained data, a longer duration from the onset of myocardial infarction symptoms tends to increase the degree of mitral regurgitation.

Keywords: acute myocardial infarction, mitral regurgitation, valve pathology, reperfusion, coronary disease.

УДК 616.127-005.8-06:616.126.422

Л. Р. Стецюк¹, І. О. Стецюк¹, А. О. Кіпот¹, В. І. Завійський²

АНАЛІЗ ВИНИКНЕННЯ ТА ПЕРЕБІГУ ВТОРИННОЇ ІШЕМІЧНОЇ МІТРАЛЬНОЇ РЕГУРГІТАЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА

¹ДУ «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна

²Клініка Ascension Macomb-Oakland, Ворен, Мічиган, США

Метою дослідження було вивчення частоти виникнення вторинної ішемічної мітральної регургітації у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда відповідно до даних ангіографії та часу до ревазуляризації.

У пацієнтів з мітральною регургітацією переважало інфаркт-залежне ураження правої коронарної артерії (ПКА) та огинаючої гілки лівої коронарної артерії (ОГ ЛКА). Виявлено вищий відсоток багатосудинного ураження у пацієнтів з мітральною регургітацією. Ішемічна мітральна регургітація більшого ступеня частіше спостерігалася у пацієнтів, у яких ревазуляризація відбулася більше ніж через 12 годин після початку симптомів.

Висновки. Інфаркт-залежне ураження ПКА та ОГ ЛКА частіше зумовлює виникнення вторинної ішемічної мітральної регургітації у хворих із гострим інфарктом. Більш тривалий час з моменту початку симптомів інфаркту міокарда має тенденцію впливати на збільшення ступеня ішемічної мітральної регургітації.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, ішемічна мітральна регургітація, клапанна патологія, реперфузія, ішемічна хвороба серця.

Introduction. Coronary heart disease (CHD) ranks among the most critical medical and social issues according to morbidity and mortality indicators. In European countries, the incidence of ST-segment elevation myocardial infarction associated with CHD is between 66 and

77 cases per 100.000 population annually [1]. Alarming, statistics on CHD-related mortality rates in Ukraine show that working-age adults are significantly affected, with 788 cases per 100.000 population annually of CHD patients and those with its complications losing their lives during their productive years [2]. Additionally, one in five patients diagnosed with CHD dies within the first year following diagnosis.

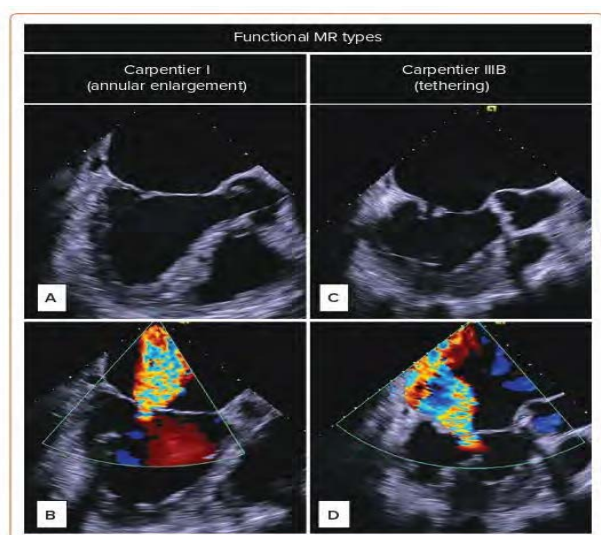
Acute myocardial infarction (AMI) is the most dangerous manifestation of CHD, which can lead to various com-



plications that significantly impact patient outcomes. The following are the most common complications associated with AMI: heart failure, cardiogenic shock, arrhythmias, myocardial rupture, pericarditis, thromboembolism, ventricular septal rupture, papillary muscle rupture, left ventricular aneurysm, valvular insufficiency and others.

One of the complications due to the myocardial infarction is ischemic mitral regurgitation (IMR). There are two echocardiographic types of IMR – primary and secondary. Primary IMR occurs after the rupture of the mitral subvalvular apparatus in the context of an AMI [3; 4]. Secondary IMR occurs from left atrial or left ventricular (LV) dysfunction. Regional or global LV dysfunction and adverse LV remodeling due to AMI lead to impaired leaflet motion and failure of leaflet overlap. Ischemic mitral regurgitation is a frequent complication of coronary artery disease and seen in approximately one-fifth of patients after an AMI [5]. Additionally, annular enlargement secondary to left atrial or ventricular dilatation and remodeling leads to impaired closing of the mitral leaflets and, in turn, regurgitation [6].

The Carpentier classification stratifies IMR based on leaflet motion. Type I is defined by normal leaflet motion (annular dilation, leaflet perforation), while type II is excessive leaflet motion (papillary muscle rupture, chordal rupture, redundant chordae), and type III is characterized by restricted leaflet motion. There are 2 subtypes of Type III – IIIa which is characterized by aberrant systolic excursion and diastolic coaptation, and subtype IIIb which is characterized by leaflet restriction limited to diastole. This article focuses on type III-restricted leaflet motion, and more specifically, type IIIb, which is restricted motion during systole in patients with ischemic or dilated cardiomyopathy. The disease processes seen with this type are LV dilatation, chordae tethering, and papillary muscle displacement (Figure 1) [7].



A and B: Carpentier I functional mitral regurgitation. C and D: Carpentier IIIb functional mitral regurgitation. B and C: The color Doppler demonstrates the direction of flow and regurgitation. MR = mitral regurgitation.

Fig. 1. Types of functional ischemic mitral regurgitation [7]

The aim of the study is to investigate the frequency of occurrence of secondary IMR in patients with acute myo-

cardial infarction in relation to angiography data and time to revascularization.

Materials and methods. A total of 149 patients diagnosed with acute myocardial infarction with reduced left ventricular ejection fraction were included in the study, in accordance with the research objectives and aims. The patients were hospitalized in the Acute Coronary Syndrome and Myocardial Infarction Treatment Department of the State Institution “Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine” from March 2021 to November 2022. Among all patients, 113 (75.8%) were men and 36 (24.2%) were women, with an age ranging from 40 to 86 years, and the average age of the patients was (61 ± 8.54) years.

All patients were divided into two groups: those with acute myocardial infarction without IMR ($n=48$) and those with acute myocardial infarction accompanied by IMR ($n=101$).

Patients underwent a comprehensive set of clinical, laboratory, and instrumental methods of investigation to address the objectives outlined in the study.

The following research methods were utilized: general clinical examination of patients, laboratory diagnostic, echocardiography, electrocardiography and coronary angiography.

Interventional revascularization was performed as a procedure to restore coronary circulation via a distal access approach (femoral or radial) under fluoroscopic angiographic guidance. In our study, 338 stents were installed in patients, including 289 drug-eluting stents and 49 bare metal stents. Echocardiography was performed before revascularization and the next day after revascularization.

The present study was conducted in accordance with the basic principles of the European Convention of Human Rights and Biomedicine, World Medical Association Declaration of Helsinki on the ethical principles for medical research involving human subjects and current Ukrainian regulations. The study protocol was approved by the local ethics committee (№ 2/1 21.10.2024). The written informed consent was obtained from all the patients.

The obtained data were processed using standard statistical methods using a personal computer with Microsoft Word 2019, graphics were constructed using Microsoft Excel. Statistical processing was carried out using IBM SPSS Statistics 21. For statistical processing, qualitative and quantitative variables were determined. For qualitative data, a frequency analysis of the occurrence of features was performed, for quantitative data, the arithmetic mean (M) and standard (root mean square) error of the mean (m) were used as a measure of accuracy for the estimated population mean. Quantitative variables were tested for normality of distribution using descriptive statistics of the Kolmogorov-Smirnov criteria.

The results. According to the data from coronary angiography, electrocardiography, and echocardiography, the infarct-related artery was identified in the patients (Figure 2).

Comparing the data between the two study groups, we observe differences in the results of coronary angiography (Table 1). Notably, in patients with IMR, the right coronary artery was significantly more often responsible for the infarction – 46 (45.54%) patients, whereas in patients without IMR, the infarct-related artery was only present in 12 (25.00%) patients, with a p -value of 0.016. There was also a significantly

higher percentage of circumflex branch involvement of the left coronary artery in patients with impaired mitral valve function – 34 patients (33.66%), compared to 7 patients (14.58%) in the first group ($p = 0.015$). In contrast, the first group of patients, who did not exhibit pathological IMR, predominantly showed involvement of the left anterior descending artery – 29 patients, accounting for 60.42% of the entire group, whereas in patients with IMR, the infarct-related left anterior descending artery was present in 19 (18.81%) patients, with $p < 0.0001$. Only 2 patients (1.98%) from the second group had the left main coronary artery as the infarct-related artery, while none of the patients in the first group exhibited lesions in the left main coronary artery, $p = 0.330$.

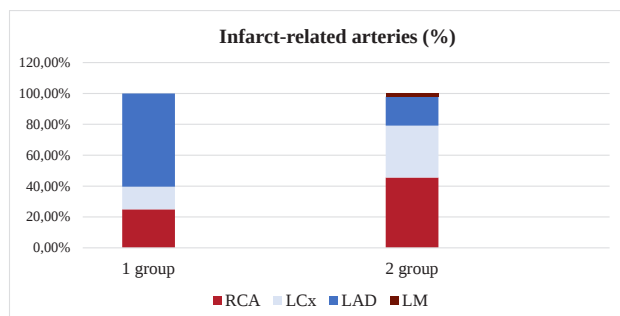


Fig. 2. Distribution of patients by infarct-related artery

Note. RCA – right coronary artery; LCx – circumflex branch of left coronary artery; LAD – left anterior descending artery; LM – left main artery.

Thus, we observe that IMR in the context of acute myocardial infarction with reduced left ventricular ejection fraction was more frequently recorded in cases when infarction was caused by lesions in the right coronary artery, followed by involvement of the circumflex branch of the left coronary artery.

Analyzing the results of coronary angiography, multivessel coronary artery disease was noted in 75 (50.34%) patients among all patients in both groups (Figure 3). Multivessel disease is defined as hemodynamically significant stenosis (70% or more) in three or more coronary arteries.

When comparing the data between the two groups, a significantly higher rate was found in patients with IMR – 57 (56.44%) – while multivessel disease was present in 18 (37.50%) patients among those without IMR, with $p = 0.031$.

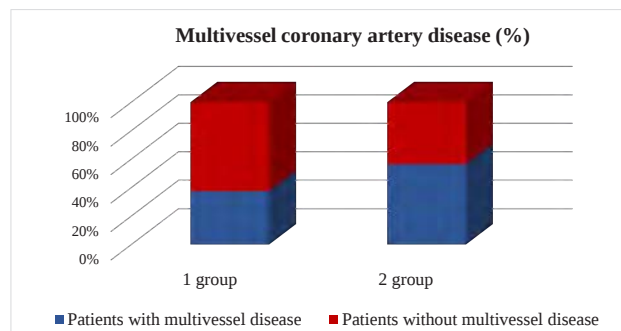


Fig. 3. Distribution of patients by the presence of multivessel coronary artery disease

A comparison was conducted between the mitral valve function of the two groups and the time elapsed from the onset of myocardial infarction symptoms to the moment of blood flow restoration in the infarct-related artery (Table 2).

In patients of the first group without impaired mitral valve function, 24 (50%) patients had a time to reperfusion of < 12 hours from the symptom onset, while for the remaining 24 (50%) patients, this time exceeded 12 hours.

Analyzing data from the second group, where patients exhibited IMR, we found that Grade I IMR was diagnosed

Table 1

Distribution of patients by infarct-related artery

Indicator		1 group n=48	2 group n=101	p
1		2	3	4
Infarct-related artery	LAD	29 (60.42 %)	19 (18.81 %)	< 0.0001
	RCA	12 (25.00 %)	46 (45.54 %)	0.016
	LCx	7 (14.58 %)	34 (33.66 %)	0.015
	LM	0	2 (1.98 %)	0.330
Multivessel coronary artery disease		18 (37.50 %)	57 (56.44 %)	0.031

Note. RCA – right coronary artery; LCx – circumflex branch of left coronary artery; LAD – left anterior descending artery; LM – left main artery.

Table 2

Distribution of patients by the time to reperfusion

Indicator		1 group n=48		2 group n=101		p	
		Time to reperfusion (hours)					
		Before 12 hours	After 12 hours	Before 12 hours	After 12 hours	Before 12 hours	After 12 hours
Grades of ischemic mitral regurgita-tion	0	24 (50.00%)	24 (50.00%)	0	0	< 0.0001	< 0.0001
	1	0	0	35 (34.66%)	33 (32.67%)	< 0.0001	< 0.0001
	2	0	0	10 (9.90%)	16 (15.84%)	0.024	0.004
	3	0	0	2 (1.98%)	5 (4.95%)	0.328	0.118

in 68 patients, of whom 35 (34.66%) patients underwent revascularization within 12 hours, while 33 (32.67%) patients had revascularization after 12 hours. The study results indicate that Grade II IMR was more frequently present in patients whose revascularization occurred > 12 hours after symptom onset – 16 patients (15.84%) – compared to those with a time to reperfusion of < 12 hours and Grade II IMR – 10 (9.90%) patients. Grade III IMR prevailed among patients in the second group with a time to reperfusion of > 12 hours – 5 (4.95%) patients, while severe IMR was diagnosed in 2 patients (1.98%) who underwent revascularization of the infarct-related artery within 12 hours from the onset of myocardial infarction (Figure 4).

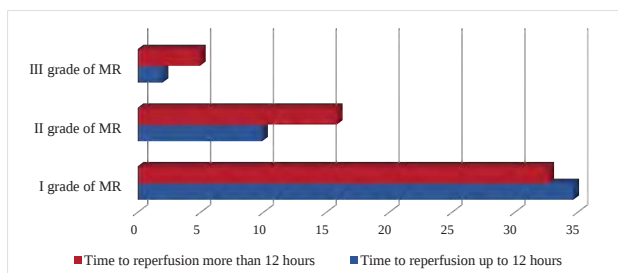


Fig. 4. Distribution of patients by the time to reperfusion

Thus, according to the obtained data, a longer time from the onset of myocardial infarction symptoms tends to influence an increase in the degree of IMR.

Discussion. A comprehensive examination enabled the identification of infarct-related arteries in patients with acute myocardial infarction and reduced left ventricular ejection fraction. The results indicated that, in patients with IMR, the right coronary artery was the cause of infarction – 46 (45.54%) patients compared to only 12 (25.00%) patients without IMR ($p = 0.016$). The circumflex branch of the left coronary artery was the second most common affected infarct-related artery in patients with IMR – 34 patients (33.66%), compared to 7 patients (14.58%) in the first group ($p = 0.015$). Conversely, in the first group of patients without pathological IMR, the left anterior descending artery was predominantly affected – 29 (60.42%) patients, while only 19 (18.81%) patients with IMR had the left anterior descending artery as the infarct-related vessel ($p < 0.0001$). An infarct-related stenosis in the left main coronary artery was documented in 2 (1.98%) patients from the second group, meanwhile no such cases were observed in the first group ($p = 0.330$).

Kashif Zafar et al., in their study on IMR following acute myocardial infarction, found that the right coronary artery is the most commonly involved artery in myocardial infarctions of the inferior wall, supporting our study results. Complications such as severe IMR are more frequent among patients who have experienced an inferior myocardial infarction dominated by the right coronary artery, compared to those dominated by the left circumflex artery [8].

The characteristics of coronary blood flow in acute myocardial infarction and IMR were also studied by Shun Nishino, Nozomi Watanabe, et al., who found that IMR most frequently occurred in patients with infarct-related lesions of the left anterior descending artery, followed by the right coronary artery [9; 10]. In comparing the incidence of multivessel disease between the two groups in our study, the prevalence was significantly higher in patients with IMR – 57 (56.44%) patients, while 18 (37.50%) patients without IMR had multivessel disease ($p = 0.031$).

In general, the population examined by Shun Nishino, Nozomi Watanabe et al. represented a slightly different demographic, with a higher incidence of multivessel disease [10; 11], which can be attributed to the older age of patients selected for coronary stenting compared to those in our study.

Therefore, our findings indicate that IMR in the context of acute myocardial infarction was more frequently observed in patients when the infarction was caused by a lesion in the right coronary artery, followed by the circumflex branch of the left coronary artery. The presence of multivessel disease in patients with acute myocardial infarction not only worsens the clinical picture and complicates treatment but also increases the likelihood of developing IMR [12].

In the work of international colleagues Traves D. Crabtree et al. on the impact of IMR on patient survival after surgical treatment, it is noted that mortality due to IMR remains high despite surgical intervention and may be associated with risk factors for the progression of coronary artery disease. Even after recovery, IMR progresses in a considerable number of patients and is associated with lower survival rates [13; 14].

The analysis of the obtained results confirms the relevance of the topic and the importance of timely identification of predictors for the development and early diagnosis of IMR in patients with acute myocardial infarction and reduced left ventricular ejection fraction.

Conclusions

1. According to the data, patients with IMR had a significantly higher incidence of right coronary artery involvement (45.54% vs. 25.00%) and involvement of the circumflex branch of the left coronary artery (33.66% vs. 14.58%) compared to patients without IMR. In contrast, patients without IMR more frequently had involvement of the left anterior descending artery (60.42% vs. 18.81%), indicating an important influence of the infarct-related artery on IMR development during myocardial infarction.

2. Multivessel coronary artery disease was more common among patients with IMR (56.44% vs. 37.50%), suggesting a close association between the severity of coronary disease and the risk of IMR development.

3. The study showed that a longer time to reperfusion (> 12 hours from symptom onset) increases the likelihood of severe IMR. Patients with reperfusion time > 12 hours more frequently had Grade II or III IMR compared to those with earlier blood flow restoration.

There is no conflict of interest.

BIBLIOGRAPHY

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(18):2231–2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
2. Manoylenko TS, Kyrychenko AG, Kornatskyi YV et al. Dynamics of the population health status in wartime conditions in Ukraine: Manual. / ed. VM Kovalenko, VM Kornatskyi. Cherkasy: Publisher OM Tretyakov, 2024. 60 p.
3. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*. 2017; 38(36):2739–2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
4. Estévez-Loureiro R, Lorusso R, Taramasso M. et al. Management of Severe Mitral Regurgitation in Patients with Acute Myocardial Infarction: JACC Focus Seminar 2/5. *JACC*. 2024; 83 (18): 1799–1817. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.840>.
5. Kwon DH, Kusunose K, Obuchowski NA. et al. Predictors and Prognostic Impact of Progressive Ischemic Mitral Regurgitation in Patients with Advanced Ischemic Cardiomyopathy A Multimodality Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9(7): e004577. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.004577.
6. Stetsiuk LR, Klishch IM, Stetsiuk IO, Todurov BM, Fedoniuk LY. Echocardiographic aspects of assessment of mitral insufficiency in patients with acute myocardial infarction with reduced left ventricular ejection fraction. *Wiad Lek*. 2023; 76(11):2502–2509. doi: 10.36740/WLek202311126.
7. Carpentier A. Cardiac valve surgery – the “French correction”. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; 86(3):323–37. PMID: 6887954.
8. Zafar K, Abid I, Sadiq Z, et al. Severe Mitral Regurgitation after Inferior Wall Myocardial Infarction and Coronary Artery Dominance. *Journal of Sharif Medical and Dental College Lahore, Pakistan*. 2021; 7(2): 85–89. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.054.
9. Kron IL, Acker MA, Adams DH, et al. 2015 The American Association for Thoracic Surgery Consensus Guidelines: Ischemic mitral valve regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016; 151(4):940–56. doi: 10.1016/j.jtcvs.2015.08.127.
10. Nishino S, Watanabe N, Kimura T, et al. The Course of Ischemic Mitral Regurgitation in Acute Myocardial Infarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention: From Emergency Room to Long-Term Follow-Up. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016; 9(8):e004841. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004841.
11. Mihos CG, Yucel E, Santana O. The role of papillary muscle approximation in mitral valve repair for the treatment of secondary mitral regurgitation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017; 51(6):1023–1030. doi: 10.1093/ejcts/ezw384. PMID: 28040676.
12. Stetsiuk LR, Klishch IM. Predyktory rozvytku mitralnoi nedostatnosti pry hostromu infarkti miokarda ta ii vplyv na vyzhyvannia patsientiv. *Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny*. 2024; 1:169–175. doi: 10.11603/1811-2471.2024.v.i1.14536.
13. Crabtree TD, Bailey MS, Moon MR, et al. Recurrent mitral regurgitation and risk factors for early and late mortality after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*. 2008; 85(5):1537–42; discussion 1542-3. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.01.079.
14. Todurov BM, Stetsiuk IO, Zelenchuk OV, Mokryk IY, Stetsiuk LR, Demyanchuk VB, Malova NV. The valve-sparing aortic root replacement: Results of the David I technique. *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*. 2024; 13(1):62–67. doi: 10.31928/2305-3127-2024.1.6267.

Надійшла до редакції 17.11.2024 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування liubovstetsyukheart@gmail.com

UDC 616-004:616.89-008.45/48:616.8-008.6]-07-047.37

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-10>D. I. Andreichenko <https://orcid.org/0000-0002-4804-0891>O. I. Kalbus <https://orcid.org/0000-0003-0796-4825>Yu. I. Hudaryan <https://orcid.org/0009-0007-9718-4721>T. V. Yudina <https://orcid.org/0000-0002-5860-1728>S. O. Makarov <https://orcid.org/0000-0002-3106-9727>O. V. Makarenko <https://orcid.org/0000-0001-8730-1081>

THE RELATIONSHIP BETWEEN COGNITIVE IMPAIRMENT AND THE LEVEL OF NEUROLOGICAL DEFICIT IN PATIENTS WITH RRMS

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

UDC 616-004:616.89-008.45/48:616.8-008.6]-07-047.37

D. I. Andreichenko, O. I. Kalbus, Yu. I. Hudaryan, T. V. Yudina, S. O. Makarov, O. V. Makarenko

THE RELATIONSHIP BETWEEN COGNITIVE IMPAIRMENT AND THE LEVEL OF NEUROLOGICAL DEFICIT IN PATIENTS WITH RRMS

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Multiple sclerosis (MS) is a severe chronic disease with a complex pathogenesis characterized by a wide range of clinical manifestations, among which cognitive and motor disorders are especially pronounced.

The aim of the present article is to study the relationship between the degree of neurological deficit and cognitive functions in patients with relapsing multiple sclerosis. The Expanded Disability Status Scale (EDSS) was used to assess neurological deficit, and cognitive functions were analyzed through the Schulte test and the Luria test "Memorizing 10 words".

The study included 93 patients with RRMS, who were divided into two groups depending on the level of EDSS (group 1: EDSS < 3 points – 43 patients; group 2: EDSS ≥ 3 points – 50 patients).

The research findings uncovered major disparities amongst the clusters. Individuals with an EDSS score ≥ 3 points demonstrated notably weaker outcomes in cognitive evaluations compared to individuals with less severe neurological conditions. The velocity of the Schulte test was significantly slowed down in this cluster, reflecting the exhaustion of cognitive resources. Furthermore, recall assessments indicated troubles in keeping facts within short-term memory, predominantly under the conditions of repetitious tasks. These cognitive deficits showed interrelation with the level of neurological impairment and the advancement of the illness.

Conclusions: The study proves that the level of neurological impairment strongly influences the cognitive status of MS patients. Those with a higher EDSS score demonstrate significantly poorer performance on tests measuring attention, memory, and processing speed. Such an effect is particularly evident in test situations that require high concentrations and repetitions of tasks. The findings underscore the urgent need to integrate cognitive assessments into routine monitoring of MS patients.

Keywords: multiple sclerosis, cognitive function, EDSS, Schulte test Luria, test short-term memory.

УДК 616-004:616.89-008.45/48:616.8-008.6]-07-047.37

Д. І. Андрейченко, О. І. Кальбус, Ю. І. Гудар'ян, Т. В. Юдіна, С. О. Макаров, О. В. Макаренко

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКИ МІЖ КОГНІТИВНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ТА РІВНЕМ НЕВРОЛОГІЧНОГО ДЕФІЦИТУ У ХВОРИХ НА РРРС

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Мета: дослідити взаємозв'язок між ступенем неврологічного дефіциту та когнітивними функціями у пацієнтів із рецидивуючо-ремітуючою формою РС. Оцінка неврологічного дефіциту здійснювалась за розширеною шкалою стану інвалідності EDSS, когнітивні функції аналізували за допомогою тестів Шульте та тесту Лурія «Запам'ятовування 10 слів».

Дослідження включало 93 пацієнти з РРРС, яких поділили на дві групи залежно від рівня EDSS (1 група EDSS < 3 бали – 43 пацієнти, 2 група EDSS ≥ 3 бали – 50 пацієнтів).

Результати дослідження виявили, що пацієнти з показником EDSS ≥ 3 бали мали нижчі результати у когнітивних тестах у порівнянні з групою з менш вираженим неврологічним дефіцитом. Зазначені когнітивні порушення корелювали зі ступенем неврологічного дефіциту та прогресуванням захворювання.

Ключові слова: розсіяний склероз, шкала EDSS, тест Шульте, тест Лурія, короткочасна пам'ять.

Introduction. Multiple sclerosis (MS) is a complex chronic autoimmune disease that causes demyelination, axonal loss, and progressive damage to the central nervous system (CNS). A key characteristic of MS is its predominance in young adults between the ages of 20 and 40, mak-

ing it the leading cause of neurological disability in this age group. The vast majority of patients (80–85%) suffer from relapsing-remitting MS (RRMS), which is characterized by alternating periods of exacerbation and remission. In addition to motor disorders, this form of the disease is accompanied by cognitive impairments such as impaired attention, reduced processing speed, memory impairment, and emotional difficulties including anxiety and depression [1–3].

Human movement relies on the fusion of many systems, which are motor functions, balance, and cognitive control all

© D. I. Andreichenko, O. I. Kalbus, Yu. I. Hudaryan et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



coming together under the central nervous system (CNS). In patients with multiple sclerosis (MS), demyelination and axonal degeneration disturb this synergy and present difficulties in simultaneous applications of cognitive and motor tasks. For instance, sometimes even simply walking and talking at the same time is hard because of the scarcity of cognitive resources. On top of that, motor impairments, such as limb weakness, coordination problems, and balance disorder, make mobility very difficult and are usually the first sign of how far MS has progressed. These combined with chronic fatigue severely compromise the functional ability of patients and thus their quality of life [4, 5].

Progressive cognitive dysfunction of the gradual type, in particular, appears to be highly correlated with motor dysfunction, accompanied by increasing severity over time within a characteristic clinical pattern. The demyelination process affecting both white and gray matter reduces the efficiency of neural connections required for advanced, complicated cognitive and motor tasks. This patient population exhibits more pronounced difficulties with attention and quick information processing, making the integration of new environments exceedingly challenging [6]. Emotional disorders enhance the impact of cognitive problems in multiple sclerosis, with depression and anxiety being the primary variants. For instance, highly anxious patients may find themselves struggling with attention on an occasional basis as well as organization of thinking. In turn, cognitive impairment seems to exacerbate emotional distress, thus creating a vicious cycle with worsening outcomes for patients [7–9].

In multiple sclerosis, knowledge of the interplay between motor and cognitive impairments contributes to the formulation of an integrated treatment plan. Using rehab approaches that are multidisciplinary, interventions have been able to yield better results in patients. For instance, cognitive therapy on the domains of attention, memory, and executive functions, together with rehabilitation in the motor aspects, can really enhance the adaptability of patients.

Moreover, testing of thinking skills can show how a sickness is getting worse and whether a treatment is working. People with higher EDSS scores need extra care because they have a greater chance of having thinking skill problems.

The study was aimed at assessing the dynamics of cognitive tests (Schulte test and Luria ten-word test) in patients with multiple sclerosis depending on the level of neurological deficit EDSS to determine the characteristics of disorders and changes in cognitive functions.

Materials and research methods. The study included 93 patients with a confirmed diagnosis of relapsing-remitting multiple sclerosis (MS), who were treated in the neurological department No. 1 of the Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital named after I.I. Mechnikov of the Dnipropetrovsk Regional Council from 2021 to 2023.

Among the patients, there were 56 women (60.2%) and 37 men (39.8%). The patients' age ranged from 19 to 65 years, and the median age was 37.0 years [32.0; 42.0]. The largest proportion of patients belonged to the age group of 18–40 years (62.3%). The gender structure was dominated by women aged 30–39 – 38 people (40.9%).

The ratio of women to men in the entire sample was 1.5:1, with the largest ratio noted in the age group of 50+ (2:1). Differences in age between sexes were not statistically significant ($p=0.67$). The study was approved by the Bioethics Commission of the Dnipro State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (protocol No. 76 dated October 25, 2021) and was performed in accordance with the requirements of the Declaration of Helsinki.

Statistical data processing was performed using the software packages LibreOffice and R (version 4.4.0) [10]. The Shapiro-Wilk test was applied to check the type of distribution of quantitative data. Since the distribution of quantitative data in the study was non-parametric, non-parametric statistical methods were used. Quantitative data were presented as median with 25th and 75th percentiles (Me [25%; 75%]). The Mann-Whitney test was used to compare quantitative data between groups. The Jonkheer-Terpstra test was used to analyze trends in quantitative indicators when comparing three or more groups. Qualitative data were presented as n (%), and the Pearson Chi-square test without Yates's correction for continuity was used for comparison between groups.

A linear mixed-effects model with random effects on intercept and slope was used to examine the relationship between patient group EDSS scores, Schulte and Luria test attempt order, and test results [11]. The fixed effects were EDSS group and test attempt order, while the random effects were the test results for each patient. Since the software used to calculate the mixed-effects model does not provide p -values for the model coefficients, the statistical significance of the coefficients was assessed by t -value: $t > 1.96$ corresponded to a significance level of <0.05 , and $t > 2.6$ indicated $p < 0.01$. Comparisons of linear mixed-effects models were performed using ANOVA.

The critical p -value for hypothesis testing was set at <0.05 .

All study participants assessed neurological deficits using the EDSS (Expanded Disability Status Scale). Attention and memory impairments were assessed using validated psychodiagnostic methods: the Schulte Table Attention Test and the O. R. Luria 10-Word Memory Test.

All participants were divided into two groups – Group 1 and Group 2 – depending on their EDSS scores. Patients with EDSS scores < 3 were assigned to Group 1, and patients with EDSS ≥ 3 were included in Group 2. The number of participants in Group 1 was 43 (46.2%), Group 2 included 50 patients (53.8%).

The EDSS (Expanded Disability Status Scale) is a measure of the level of neurological deficit and physical activity in patients with multiple sclerosis. It was developed by John Kurtzke as one of the standardized methods that quantifies the status of the patient on a scale from 0 to 10. The EDSS has been used as the primary scale for follow-up assessments of disease progression and effectiveness of treatment in clinical trials. This gives the possibility for quantitative evaluation of the neurologic status of patients in a number of functional systems (FS) including vision, coordination, motor functions, sensation, bladder, cerebellar and brainstem functions.

The final score is arrived at by adding up the scores of all the systems that are functioning and assessing mobility.

Schulte attention test: This helps to measure attention, sensorimotor reaction speed, and mental performance. There are five tables containing numbers from 1 to 25 arranged in random order. The patient names these numbers in order, saying them aloud. The time taken to complete each table normally is 30–40 seconds and the number of errors made is noted down. Decreased speed or increased errors indicate decreased performance or concentration.

"Memory for 10 words" by O. R. Luria: It is a test of verbal memory. A list of 10 words, neutral from an emotional point of view, is read to the patient at intervals of 1 second. The patient is asked to repeat the list up to five times until he/she can remember it fully. Recall after 50–60 minutes, unannounced, tests long-term memory for delayed recall.

Results and discussion. The study of the dynamics of cognitive tests depending on the EDSS score revealed a number of important patterns that confirm the close relationship between the level of neurological deficit and cognitive abilities of patients with multiple sclerosis.

As shown in Figure 1, there was a tendency that with each subsequent attempt to perform the Schulte test, the test time generally increased in most patients. An increase in the Schulte test time was observed in both groups, taking into account the EDSS score. However, when studying this trend, it became clear that the rate of increase in the Schulte test time in patients with EDSS ≥ 3.0 was higher than in patients with EDSS < 3.0 . This indicates a progressive depletion of cognitive resources during repeated attempts to perform tasks that require attention and speed of sensorimotor reaction.

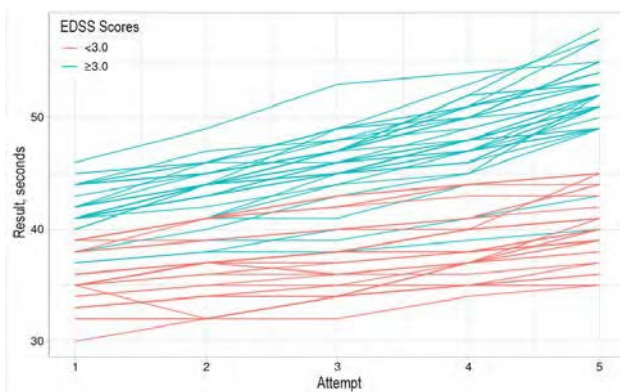


Fig. 1. Results of 5 Schulte test attempts depending on EDSS score

The medians and 25th and 75th percentiles of the Schulte test scores rose with each next attempt, confirming the progressive decline in cognitive abilities. (Figure 2). The rise in the interquartile percentiles (25th and 75th) indicates that the variability of results among patients had also increased, underscoring individual differences in the progression of cognitive decline.

A statistically significant difference was found between the results of all attempts at the Schulte test in both EDSS subgroups ($p < 0.01$). In addition, a statistically significant increase in scores on the Schulte test was noted with every attempt in both EDSS subgroups; this was confirmed by the Jonkher-Terpstra test. ($p < 0.01$).

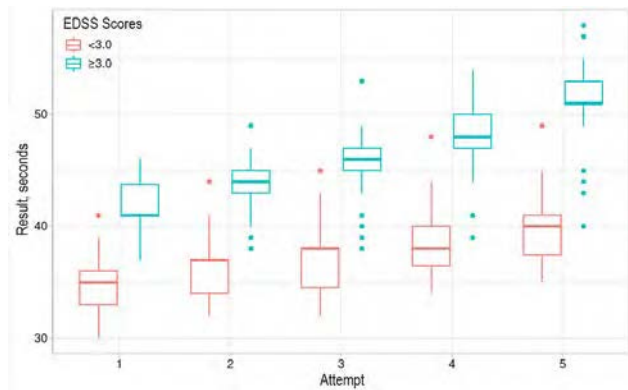


Fig. 2. Medians with 25th and 75th percentiles of the results of 5 Schulte test attempts depending on the EDSS score

Patients with an EDSS score ≥ 3.0 had an average of 4.83 seconds higher Schulte test result. Each subsequent attempt was associated with an average increase in Schulte test result of 1.12 seconds. The increase in Schulte test result with each attempt in patients with an EDSS score ≥ 3.0 was on average 1.29 seconds higher than in patients with an EDSS score < 3.0 . The t -values for all of the above indicators were > 2.6 , thus they were considered statistically significant at a significance level of $p < 0.01$ (Table 1).

Table 1

Results of a linear mixed-effects model examining the influence of EDSS score and Schulte test attempt number on test results

Parameter	Regression coefficient	Standard error	t-value
Intercept	34.11	0.35	96.91
EDSS score ≥ 3.0 (yes/no)	4.83	0.48	10.06
Attempt	1.12	0.08	14.56
EDSS score ≥ 3.0 (yes/no):Trial (interaction)	1.29	0.11	12.20

The increase in the time to complete the Schulte test with each subsequent attempt indicates the depletion of cognitive resources, especially if the task is repeated. The more pronounced rate of increase in time in the group with EDSS ≥ 3.0 confirms that the higher level of neurological deficit is associated with a limitation of attentional reserves and cognitive flexibility.

Patients with higher EDSS scores had a slower pace of task completion, which indicates a violation of the speed of information processing and sensorimotor coordination. The Schulte test was sensitive to changes in the cognitive status of patients with MS and can be used to monitor the progression of cognitive impairment associated with neurological deficit.

Analysis of the results of the 10-word Luria test in patients with MS revealed significant differences in cognitive functions depending on the level of neurological deficit on the EDSS scale.

When evaluating Figure 3 with the results of 6 attempts of the 10-word Luria test depending on the EDSS score, dependencies were observed (Figure 3). The presence of

the results of the attempt after 1 hour created a nonlinear relationship between the result and the ordinal number of the attempt. With each subsequent attempt, the difference in the median test results between the groups decreased. For patients with an EDSS score ≥ 3.0 , the decrease in the median test results after 1 hour was more significant than for patients with an EDSS < 3.0 . The median results for patients with an EDSS ≥ 3.0 were higher than in the comparison group. The differences in the medians between the groups were statistically significantly lower ($p < 0.01$). After excluding the test attempt after 1 hour, the Jonkheer-Terpstra test showed a statistically significant increase in the medians with each subsequent attempt in both groups ($p < 0.01$).

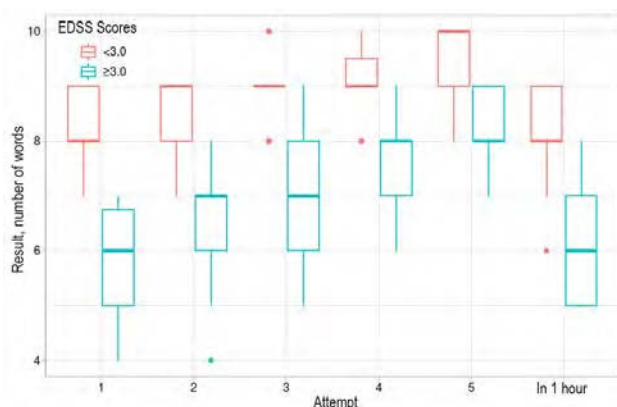


Fig. 3. Medians with 25th and 75th percentiles of the results of 6 attempts of the Luria 10-word test depending on the presence of mild dementia

Patients with an EDSS score ≥ 3.0 recalled an average of 2.72 fewer words on the 10-word Luria test compared with patients with an EDSS score < 3.0 . This suggests that patients with less neurological deficits retain the best cognitive reserves. Each subsequent attempt was associated with an increase in test score of an average of 0.35 more words recalled for patients in both groups. The increase in Luria 10-word test score with each attempt for patients with an EDSS score ≥ 3.0 was an average of 0.26 more words recalled than for patients with an EDSS score < 3.0 , indicating the ability to learn even in the presence of cognitive deficits. The t-value for all the indicators listed above was > 2.6 , meaning that they were considered statistically significant with a significance level of $p < 0.01$ (Table 2).

Patients with higher EDSS scores have marked difficulty in acquiring new information. This is reflected in both

fewer words recalled on the first attempt and a limited ability to benefit from repeated attempts. Patients with more pronounced neurological disabilities tend to exhibit greater loss of information over time, which suggests an impairment in the maintenance of verbal memory.

The Luria 10-Word Memory Test has been sensitive to changes in cognitive status, most of all in patients who manifest more severe neurological deficits. It may indicate that the patient is experiencing cognitive decline.

Both tests, Schulte and Luria, are effective in monitoring the progression of cognitive impairment among patients with multiple sclerosis, particularly when the degree of neurological deficit is substantial. For this reason, they can be recommended for monitoring purposes regarding cognitive dysfunction.

The results can also be applied to create individualized cognitive rehabilitation programs that consider the degree of cognitive impairment, as well as brain plasticity. In addition, these data may serve as a prognostic tool for the early identification of patients who are at high risk for marked cognitive decline, a possibility that would allow for much needed intervention.

Results were statistically significant ($p < 0.01$), which means that facts can neither be denied nor questioned and further research is needed to find out how the level of EDSS affects the cognitive function of patients with multiple sclerosis.

Discussion. Therefore, the results of the study of the dynamics of cognitive tests with regard to EDSS scores are in line with previous studies asserting that there exists a close relationship between the degree of neurological deficit and the cognitive abilities of patients with MS. Specifically, increased EDSS– Schulte test completion time characterizes higher-grade patients who may be confirmed by other authors as those in whom cognitive resources become progressively depleted with increasing grades of neurological deficit. Similar findings have been reported in studies that highlight heightened sensitivity to attentional demands and slowing of information processing speed under long or repetitive task conditions [12–14].

Results of the Luria 10-word memory test also corroborated the association between the extent of cognitive depletion and the degree of neurological deficit. Patients with higher EDSS scores exhibited significantly lower performance, in other studies verifiably consistent with the decline in MS patients' verbal memory and learning ability. On the other hand, the capacity to partially enhance performance (in patients with higher EDSS scores) by increasing the number of words recalled on repeated attempts suggests that some level of cognitive plasticity is preserved even in the face of considerable deficits.

In addition, statistically significant differences between EDSS groups in Schulte test time and Luria word recall ($p < 0.01$) emphasize the importance of taking into account the level of neurological deficit when assessing the cognitive status of patients with multiple sclerosis. These results also support the findings of other studies on the importance of sensitive tests that can detect early signs of cognitive decline [15, 16].

For the diagnosis of cognitive impairments in patients with multiple sclerosis (MS), neuropsychological tests such as the Brief Repeatable Battery of Neuropsychology

Table 2
Results of a linear mixed-effects model examining the influence of EDSS score and ordinal number of attempts on the Luria 10-word test results

Parameter	Regression coefficient	Standard error	t-value
Intercept	7.88	0.17	46.55
EDSS score ≥ 3.0 (yes/no)	-2.72	0.23	-11.79
Attempt	0.35	0.03	12.34
EDSS score ≥ 3.0 (yes/no):Trial (interaction)	0.26	0.04	6.72

logical (BRB-N) and the Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) are traditionally used. However, these tests have several drawbacks: their administration requires a significant amount of time (BRB-N – 45 minutes, MACFIMS – 90 minutes), and they are quite complex and exhausting for patients. Some authors use the Mini-Mental State Examination (MMSE), but this test does not assess executive and attentional functions, making it less suitable for MS patients [17, 18].

Thus, it is preferable to use rapid, accessible, and reliable methods, such as the Clock-Drawing Test, which evaluates visuospatial skills, planning, and organization of actions, as well as the Five-Word Test, which examines memory impairments (both short-term and long-term) and learning ability [19, 20].

However, it should be noted that the Luria and Schulte tests proposed in the study are more informative for assess-

ing cognitive status in MS patients. These tests allow for a more detailed and in-depth evaluation of cognitive deficits, particularly attention and information processing speed, identifying impairments at early stages and being more sensitive to the dynamics of changes in these parameters.

Conclusions. Result analysis of the Schulte and Luria cognitive tests proved that the degree of neurological deficit, measured by EDSS, is a decisive factor influencing the cognitive activity of multiple sclerosis patients. Those with higher EDSS scores demonstrated graver deficits in attention, cognitive endurance, and memory functions – a finding that indicates a progressively depleting cognitive reserve.

These findings emphasize the need to screen the cognitive status of multiple sclerosis patients on a regular basis so that any impairment can be detected early and specific cognitive rehabilitation programs can be formulated.

BIBLIOGRAPHY

1. Cuerda-Ballester M, Martínez-Rubio D, García-Pardo MP, et al. Relationship of Motor Impairment with Cognitive and Emotional Alterations in Patients with Multiple Sclerosis. *Int J Environ Res Public Health*. 2023; 20(2):1387. Published 2023 Jan 12. doi:10.3390/ijerph20021387
2. Garg N, Smith TW. An update on immunopathogenesis, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2015;5(9):e00362. doi:10.1002/brb3.362
3. Silveira SL, Cederberg KLJ, Jeng B, et al. Symptom clusters and quality of life in persons with multiple sclerosis across the lifespan. *Qual Life Res*. 2021;30(4):1061-1071. doi:10.1007/s11136-020-02689-x
4. Eshaghi A, Prados F, Brownlee WJ, et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2018;83(2):210-222. doi:10.1002/ana.25145
5. Storm FA, Nair KPS, Clarke AJ, Van der Meulen JM, Mazzà C. Free-living and laboratory gait characteristics in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2018;13(5):e0196463. Published 2018 May 1. doi:10.1371/journal.pone.0196463
6. Radetz A, Mladenova K, Ciolac D, et al. Linking Microstructural Integrity and Motor Cortex Excitability in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2021;12:748357. Published 2021 Oct 12. doi:10.3389/fimmu.2021.748357
7. Matias-Guiu JA, Cortés-Martínez A, Valles-Salgado M, et al. Functional Components of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: A Cross-Sectional Investigation. *Front Neurol*. 2017;8:643. Published 2017 Nov 28. doi:10.3389/fneur.2017.00643
8. Hankomäki E, Multanen J, Kinnunen E, Hämäläinen P. The progress of cognitive decline in newly diagnosed MS patients. *Acta Neurol Scand*. 2014;129(3):184-191. doi:10.1111/ane.12161
9. Yigit P, Acikgoz A, Mehdiyev Z, Dayi A, Ozakbas S. The relationship between cognition, depression, fatigue, and disability in patients with multiple sclerosis. *Ir J Med Sci*. 2021;190(3):1129-1136. doi:10.1007/s11845-020-02377-2
10. Core R Team. A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna: Foundation for Statistical Computing; 2024. Available from: <https://www.R-project.org>.
11. Bates D, Mächler M, Bolker B, Walker S. Fitting Linear Mixed-Effects Models Using lme4. *Journal of Statistical Software*. 2015;67(1):1-48. DOI: doi.org/10.18637/jss.v067.i01.
12. Spivak Y. Neurodegeneration and Cognitive Dysfunction in Multiple Sclerosis. *Reports of Vinnytsia National Medical University*. 2024;28(3):550-561. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2024-28(3)-29
13. Gudzenko GV. Cognitive impairments in multiple sclerosis. *Ukrains'kyi Nevrologichnyi Zhurnal*. 2020;4:37-42. doi: 10.30978/UNJ2020-4-37. (In Ukrainian).
14. Teslenko O, Tovazhnianska O. Clinical features of cognitive dysfunction in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Visnyk Kharkivs'koho Natsional'noho Universytetu imeni VN Karazina. Serii Medytsyna*. 2024;32(1(48)):28-39. doi: 10.26565/2313-6693-2024-48-03. (In Ukrainian).
15. Odintsova TA. Features of cognitive impairments in multiple sclerosis patients depending on various risk factors. *Psykhiaatria, Nevrolohiia ta Medychna Psykholohiia*. 2021;18:39-48. doi: 10.26565/2312-5675-2021-18-03. (In Ukrainian).
16. Achiron A, Chapman J, Magalashvili D, et al. Modeling of cognitive impairment by disease duration in multiple sclerosis: a cross-sectional study. *PLoS One*. 2013;8(8):e71058. doi:10.1371/journal.pone.0071058
17. Kalb R, Beier M, Benedict RH, Charvet L, Costello K, Feinstein A, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018;24(13):1665-1680. doi:10.1177/1352458518803785
18. Sehanovic A, Smajlovic D, Tupkovic E, et al. Cognitive Disorders in Patients with Multiple Sclerosis. *Mater Sociomed*. 2020;32(3):191-195. doi:10.5455/msm.2020.32.191-195
19. Potapov O, Kmyta O, Tsyndrenko O, Makeyenko I, Sumtsova K, Nikolaenko Y. Peculiarities of the course, diagnosis, and treatment of multiple sclerosis. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2022;10(4):389-398. doi.org/10.21272/eumj.2022;10(4):389-398
20. Shulga OD. Structural changes in the brain in patients with early multiple sclerosis. *Odesa Medical Journal*. 2019;2-3:35-39. Available at: https://files.odmu.edu.ua/journal/OMJ_2019.0203/m192-3_35.pdf

Надійшла до редакції 13.11.2024 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування dima.andr2016@gmail.com

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 617.7:612.398.195

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-11>

I. М. Михейцева <https://orcid.org/0000-0001-9155-6087>

Н. В. Сторожук <https://orcid.org/0009-0001-6815-0772>

М. Алобісі

ПУРИНОВІ МЕДІАТОРИ ЯК СИГНАЛЬНІ МОЛЕКУЛИ У ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЇ ОЧЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

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

УДК 617.7:612.398.195

I. М. Михейцева, Н. В. Сторожук, М. Алобісі

ПУРИНОВІ МЕДІАТОРИ ЯК СИГНАЛЬНІ МОЛЕКУЛИ У ФІЗІОЛОГІЇ ТА ПАТОЛОГІЇ ОЧЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

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

Пуринова система, і аденозин як найяскравіший її представник, бере участь у регулюванні багатьох фізіологічних процесів в організмі. Порушення балансу в роботі цієї системи можуть бути ланками патогенезу різних очних патологій. Аденозин розглядається як потенційний засіб для корегування в очах процесів очної гідродинаміки, нейропротекції, протизапальної дії. Є складний взаємозв'язок аденозину з іншою регуляторною системою ренин-ангіотензиновою, що теж має локальне представництво в очах. Ці механізми долучені до формування таких очних хвороб, у разі яких має місце ендотеліальна дисфункція судин, а саме глаукома, діабетична ретинопатія, вікова макулярна дегенерація тощо. Метою цієї статті є аналіз даних світової літератури, які присвячені дослідженням участі пуринергічної системи у фізіологічних та патологічних процесах в очах, можливості розвитку нового напрямку медикаментозного лікування в офтальмології, особливо у разі глаукоми.

Ключові слова: пуринергічна система, аденозин, ренин-ангіотензинова система, тканини ока, глаукома.

UDC 617.7:612.398.195

I. M. Mikheyitseva, N. V. Storozhuk, M. Alobisi

PURINE MEDIATORS AS SIGNALING MOLECULES IN EYE PHYSIOLOGY AND PATHOLOGY (LITERATURE REVIEW)

State Institution "The Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Odessa, Ukraine

Actuality. The purine system, and adenosine as its most prominent representative, is involved in the regulation of many physiological processes in the body. Balance disorders in the functioning of this system can be a part of the pathogenesis of various ocular pathologies. Adenosine is considered as a potential agent for correction of ocular hydrodynamics, neuroprotection, and anti-inflammatory effects in the eye. There is a complex relationship between adenosine and another regulatory system, the renin-angiotensin system, which also has local representation in the eyes. These mechanisms take part in the formation of eye diseases with endothelial vascular dysfunction, such as glaucoma, diabetic retinopathy, age-related macular degeneration, etc.

Purpose – analyze the world literature on the involvement of the purinergic system in physiological and pathological processes in the eye and the possibility of developing a new direction of drug treatment in ophthalmology, especially in glaucoma.

Materials and methods. The present article analyzes the scientometric databases of PubMed, Scopus, Web of Science, PMC free article, and Google Scholar from 1996 to 2024. A total of 41 studied sources were included, covering the world literature on the involvement of the purinergic system in physiological and pathological processes in the eye.

Research results. Literature data indicate that the adenosine system is one of the potential target systems for therapeutic approaches in glaucoma. The development of a new direction of drug treatment for glaucoma is possible due to the proven properties of purine mediators, especially for adenosine as a ubiquitous local modulator, particularly in the eye.

Keywords: purinergic system, adenosine, renin-angiotensin system, eye tissues, glaucoma.

Скорочення

АДФ – аденозиндифосфат

АТФ – аденозинтрифосфат

RGС – гангліозні клітини сітківки

ВОТ – внутрішньоочний тиск

РАС – ренин-ангіотензинова система

Вступ. Найважливішими пуриновими сигнальними молекулами в організмі є аденозин, аденозиндифосфат (АДФ) та аденозинтрифосфат (АТФ). Незважаючи на значну роль, яку відіграє пуринергічна система в регуляції діяльності внутрішніх органів, її участь у роботі ЦНС залишається предметом інтенсивного вивчення [1].

Аденозин присутній майже у всіх клітинах, залучений до багатьох біологічних процесів в організмі, включаючи біосинтез білка та клітинне дихання, також ця молекула має вазоділяторні властивості та спроможність до інгібування агрегації тромбоцитів [2].

© I. М. Михейцева, Н. В. Сторожук, М. Алобісі, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Наявні свідчення щодо складного взаємозв'язку між аденозином та ангіотензином II, які важливі у разі хронічної гіпертензії. Результати дослідження [3] показують, що аденозин може регулювати звуження судин, яке опосередковане ангіотензином II, та потенційно сприяти регуляції артеріального тиску у разі ангіотензин II-залежної гіпертензії. Автори роботи виявили, що гостра стимуляція ангіотензином II значною мірою змінила судинний тонус у брижовій артерії, який залежить від аденозинових рецепторів.

Мета – проаналізувати світову літературу щодо участі пуринергічної системи у фізіологічних і патологічних процесах в очі та можливості розвитку нового напрямку медикаментозного лікування в офтальмології, особливо у разі глаукоми.

Матеріали та методи. У статті проаналізовано наукометричні бази даних PubMed, Scopus, Web of Science, PMC free article та Google Scholar за період з 1996 по 2024 роки. Всього було включено 41 досліджене джерело, що охоплює світову літературу з питань участі пуринергічної системи у фізіологічних і патологічних процесах в очі.

Результати. Дані літератури свідчать, що аденозинова система є однією з потенційних систем-мішеней для терапевтичних підходів у разі глаукоми. Розвиток нового напрямку медикаментозного лікування глаукоми можливий завдяки доведеним властивостям пуринових медіаторів, особливо аденозину як повсюдного локального модулятора, зокрема в очі.

Метаболізм пуринів – аденозинових нуклеозидів – відповідно до досліджень останніх років може бути залучений до важливих функцій в очах, зокрема у сітківці.

Аденозин та аденозинтрифосфат – найважливіші пуринові медіатори. При цьому саме АТФ відносять до класичного нейромедіатора. Тоді як аденозин є ключовою ендogenous молекулою, яка регулює функцію тканин шляхом активації чотирьох сполучених з G-білком аденозинових рецепторів: A_1 , A_{2A} , A_{2B} , A_3 . Клітини імунної системи експресують ці рецептори і реагують на модуляторні ефекти аденозину у середовищі запалення [4]. Було показано, що АТФ і аденозин є важливими сигнальними молекулами, які беруть участь у ремоделюванні судин, функціях сітківки та нервово-судинному з'єднанні в очах ссавців. Пуринергічна регуляція відіграє суттєву роль у розвитку багатьох патологічних станів. Найвагомішою молекулою цього процесу є позаклітинний аденозинтрифосфат (АТФ). Однак механізми регуляції пуринергічної передачі сигналів в очі не досить вивчені [5; 6]. Відомо, що аномально підвищена експресія АТФ є поширеним явищем у разі багатьох ретинопатій.

Поблизу кровоносних судин сітківки є велика кількість ектонуклеотидаз АТФ, які класифікуються на три основні типи: ектонуклеотид-трифосфатдифосфогідролаза 1 (ENTPD1/CD39), ектонуклеотид-трифосфатдифосфогідролаза 2 (ENTPD2) та екто-5'-нуклеотидаза (NT5E/CD73). Таким чином, CD39 – це позаклітинний фермент, що кодується ENTPD1, який гідролізує АТФ до аденозиндифосфату (АДФ) та аденозину, співпрацюючи із CD73. А CD39 сітківки в основному виробляються мікроглією та ендотеліальними клітинами [7].

Попередні дані свідчать, що запобігання транспорту та метаболізму ендogenous аденозину в присутності інгібіторів нуклеозидного транспортера (NBТІ та дипіридамолу) або аденозиндезамінази (EHNA) зменшує гіперемію сітківки, відновлення після ішемії та спонтанну або викликану світлом активність нейрональних клітин сітківки [8; 9]. Аденозин накопичується в позаклітинному просторі у відповідь на метаболічний стрес і травматизацію клітин. Цей метаболіт вивільняється переважно через рівноважні нуклеозидні транспортери [4]. Було встановлено в експериментальних дослідженнях на трансгенних мишах, що підвищений внутрішньоклітинний метаболічний кліренс аденозину в очах впливає на циркадні ритми, що проявляється зниженням повільнохвильової активності після депривації сну [10].

Гангліозні клітини сітківки (RGC) є спеціалізованими проєкційними нейронами, які передають велику кількість візуальної інформації від сітківки до мозку. Точна причина руйнування RGC і пошкодження зорового нерву у разі глаукоми до кінця не з'ясована. Виживання і функціонування RGC значною мірою залежить від вільної енергії, переважно аденозинтрифосфату. Енергетичний метаболізм у RGC значно більш активний ніж в інших клітинах сітківки, тому ці нейрони є більш вразливими до енергетичної недостатності [11]. Субклітинні компоненти RGC значно відрізняються за структурою, функціями та позаклітинним середовищем. Потреби в енергії та розподіл кожного компонента також різні, про що свідчить нерівномірний розподіл мітохондрій і АТФ. Шлях внутрішньоклітинного пуринового циклу може бути особливо важливим для гангліозних клітин сітківки через їхню участь у циклі АТФ і високу потребу в енергії [12]. Дійсно, ці клітини здатні накопичувати [3H] – аденозин, введений внутрішньовенно [6], і є особливо чутливими до індукованого світлом впливу аденозину [13].

Позаклітинний АТФ діє на P2-пуринорецептори, включаючи ліганд-керовані іонні канали (P2X1–7) та метаботропні G-білок-зв'язані пуринергічні рецептори (P2Y1, 2, 4, 6, 11–14) [14; 15; 16], тоді як аденозин діє на P₁G-білок-зв'язані рецептори. У сітківці виявлено експресію декількох рецепторів P₁ і P₂ [17; 18].

Нещодавно стало відомо, що аденозин та його рецептори можуть грати роль у модуляції внутрішньочного тиску (ВОТ), що само по собі відбиває потенційну роль цього метаболіту в лікуванні глаукоми. Активація A_{1AR} зменшує опір відтоку та знижує внутрішньочний тиск. Антагоністи рецепторів A_3 запобігають індукованій аденозином активації Cl-каналів у непігментованих клітинах війкового епітелію, тим самим знижуючи ВОТ. Агоністи A_1 і A_{2A} можуть зменшити опір судин і збільшити приплив крові до сітківки та диска зорового нерву. Агоністи A_1 та антагоністи A_{2A} можуть покращити відновлення функції сітківки після ішемічних інсультів. Аденозин діє на рецептори A_3 і зменшує підвищення рівня кальцію та загибель гангліозних клітин сітківки, пов'язану з активацією рецепторів P2X7 [13; 14]. Відомо, що зоровий нерв є вразливим до пошкодження внаслідок оксидативного стресу та мітохондріальної дисфункції.

Аденозин модулює функцію RGC та забезпечує загальний нейропротекторний ефект через A_{1R} [19]. Діючи на A_{3R} , аденозин інгібує P2X7-індуковане підвищення рівня кальцію та апоптоз RGC [20]. В ізольованих RGC щурів аденозин (10 і 100 мкМ) значно зменшував глутамат-індукований приплив кальцію, який блокувався антагоністом A_{1R} 8-циклопентил-1,3-дипропілксантином (DPCPX) [21].

Концентрація аденозину у камерній волозі у разі очної гіпертензії збільшується у 2,5 рази, що підкреслює значну кореляцію з BOT [13]. Цей вплив аденозину на BOT є видовоспецифічним. Доведено для кроликів, мишей та мавп, що агоністи аденозину A_1 знижували BOT шляхом як зменшення притоку водянистої вологи, так і збільшення відтоку [22].

Аденозин є сильним протизапальним агентом, що діє на 4 рецептори, пов'язані з G-білком. Було виявлено, що місцеве застосування аденозину для лікування ран кінцівок у лабораторних тварин, які страждають на цукровий діабет, істотно прискорює загоєння тканин. Місцеве застосування аденозину у людини нині проходить клінічні випробування. Аденозин у сітківці також має протизапальні властивості [23; 24]. Крім того, стимуляція A_{2A} і A_{2B} рецепторів сприяє виробленню матриксу фібробластами шкіри, що є важливим етапом відновлення тканин [4; 25]. Варто зазначити, що у мишей з дефіцитом A_{2A} -рецепторів не утворюється грануляційна тканина, що вказує на те, що ендогенний аденозин відіграє центральну роль у загоєнні ран [26].

Хоча клітинна реакція на аденозин сильно залежить від концентрації аденозину на поверхні клітини, деякі інші фактори також визначають природу аденозину, наприклад, щільність рецепторів і функція внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, пов'язаних з рецепторами аденозину, є важливим визначальним фактором впливу на клітини. Підвищений рівень аденозину в місцях запалення може захищати від пошкодження клітин шляхом активації $A_{2A}R$, інгібування індукованого гіпоксією та ліпополісахаридом вивільнення TNF- α (фактор некрозу пухлини) з мікроглії та інгібування мікрогліозу [15; 27; 28]. Канабідіол, протизапальна молекула, запобігає поглиннанню аденозину і згодом активує аденозин $A_{2A}R$ для пригнічення активації мікроглії сітківки [29]. З огляду на внесок нейрозапалення в патофізіологію дегенерації сітківки лікування спрямоване на прозапальний АТФ та імуносупресивний аденозин і його рецептори, має велике значення для лікування захворювань сітківки, пов'язаних зі сліпотою [30]. Нещодавнє визнання ролі аденозину в регулюванні імунної та запальної систем імовірно призведе до потенційного використання препаратів на основі аденозинових рецепторів у лікуванні інфекційних, аутоімунних, ішемічних та дегенеративних захворювань, включаючи офтальмологічні. Крім того, потенційні препарати, які міститимуть аденозин, можуть бути ефективними щодо глаукоми, маючи в очах гіпотензивну та нейропротекторну властивості.

Оскільки аденозин це сигнальна молекула, яка стоюється також реакції клітин на стресові події, тому ішемія в тканинах ока може викликати швидке зростання в цих тканинах вмісту цього нуклеозиду [31].

Наявний складний взаємозв'язок аденозину з ренин-ангіотензиною системою (РАС). Результати дослідження на хворих з есенціальною гіпертензією передбачають, що аденозин може активувати вироблення ангіотензину II у коронарному кровообігу у пацієнтів [32]. Також доведено вплив аденозину у регуляції роботи скорочувальної функції ниркових каналців [33; 34].

Також аденозин спроможний викликати вивільнення реніну в моделях *in vitro* за допомогою активації його рецепторів A_2 . Роботою Virdis et al. 1999 доведено, що саме у пацієнтів з есенціальною гіпертензією, але не у нормотоніків, внутрішньокоронарна інфузія аденозину викликає збільшення активного реніну та ангіотензину II у коронарному кровообігу [32]. Блокування цих метаболічних наслідків може бути досягнуто внутрішньокоронарним введенням інгібітору ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) – беназепрілу.

Але відомо, що РАС є не тільки ендокринною, але і складною аутокринною системою, і в очах також присутня своя РАС. Вважається, що механізми зміни РАС долучені до патогенезу таких очних хвороб, за яких має місце ендотеліальна дисфункція судин, а саме глаукома, діабетична ретинопатія, вікова макулярна дегенерація [33–40].

З клінічної точки зору блокатори ангіотензинперетворюючого ферменту та рецептор ангіотензину II типу 1 ($AT1R$) можуть сприятливо впливати у разі очних захворювань, пов'язаних з ендотеліальною дисфункцією. Наприклад, у разі діабетичної ретинопатії було показано, що ангіотензину II типу, окисний стрес та запалення відіграють важливу патофізіологічну роль [41]. Отже, роль РАС у разі цих захворювань заслуговує на подальше вивчення.

Висновки. Таким чином, дані літератури свідчать, що аденозинова система є однією з потенційних цільових систем для терапевтичних підходів у разі глаукоми. Розвиток нового напрямку медикаментозного лікування щодо глаукоми можливий завдяки доведеним властивостям пуринових медіаторів, особливо актуально це для аденозину як повсюдного місцевого модулятора, зокрема в очах. Він регулює різні фізіологічні та патологічні функції шляхом стимуляції чотирьох мембранних рецепторів (A_1 , A_{2A} , A_{2B} та A_3), а активація або блокування цих рецепторів модулює утворення водянистої вологи, можливість відтоку, транспорт іонів у клітинах трабекулярної мережі та клітинах циліарного епітелію, забезпечуючи регулювання BOT, функції сітківки та кровотоку, а також протекцію її нейронів у разі глаукоми. Крім аденозинової, іншою таргерною системою для лікування різних, особливо дегенеративних, патологій ока є локальна система РАС, яка пов'язана з пуриною сигнальною системою багатоступінчастими метаболічними ланками і потребує детального вивчення. Осмислення їх метаболічних взаємозв'язків та дослідження можливостей впливу на ці системи терапевтичними засобами відкриє нові можливості медикаментозного лікування складних патологій ока, включаючи глаукому.

ЛІТЕРАТУРА

- Huang Z, Xie N, Illes P, et al. From purines to purinergic signalling: molecular functions and human diseases. *Signal Transduct Target Ther*. 2021; 6(1):162. doi: 10.1038/s41392-021-00553-z.
- Zimmermann H. Extracellular ATP and other nucleotides-ubiquitous triggers of intercellular messenger release. *Purinergic Signal*. 2016; 12(1):25–57. doi: 10.1007/s11302-015-9483-2.
- Yadav VR, Nayeem MA, Tilley SL, Mustafa SJ. Angiotensin II stimulation alters vasomotor response to adenosine in mouse mesenteric artery: role for A1 and A2B adenosine receptors. *Br J Pharmacol*. 2015; 172(20):4959–69. doi: 10.1111/bph.13265.
- Safarzadeh E, Jadidi-Niaragh F, Motallebnezhad M, Yousefi M. The role of adenosine and adenosine receptors in the immunopathogenesis of multiple sclerosis. *Inflamm Res*. 2016; 65(7):511–20. doi: 10.1007/s00011-016-0936-z.
- Zeiner J, Loukovaara S, Losenkova K, et al. Soluble and membrane-bound adenylate kinase and nucleotidases augment ATP-mediated inflammation in diabetic retinopathy eyes with vitreous hemorrhage. *J Mol Med (Berl)*. 2019; 97(3):341–354. doi: 10.1007/s00109-018-01734-0.
- Losenkova K, Takeda A, Ragauskas S, et al. CD73 controls ocular adenosine levels and protects retina from light-induced phototoxicity. *Cell Mol Life Sci*. 2022; 79(3):152. doi: 10.1007/s00018-022-04187-4.
- Fu X, Feng S, Qin H, Yan L, Zheng C, Yao K. Microglia: The breakthrough to treat neovascularization and repair blood-retinal barrier in retinopathy. *Front Mol Neurosci*. 2023; 16:1100254. doi: 10.3389/fnmol.2023.1100254.
- Goebel CP, Song YS, Zaitoun IS, et al. Adenosine Receptors Expression in Human Retina and Choroid with Age-related Macular Degeneration. *J Ophthalmic Vis Res*. 2023; 18(1):51–59. doi: 10.18502/jovr.v18i1.12725.
- Marín-Castejón A, Marco-Bonilla M, Terencio MC, et al. Adenosine A_{2B} receptor agonist improves epidermal barrier integrity in a murine model of epidermal hyperplasia. *Biomed Pharmacother*. 2024; 173:116401. doi: 10.1016/j.biopha.2024.116401.
- Jagannath A, Varga N, Dallmann R, et al. Adenosine integrates light and sleep signalling for the regulation of circadian timing in mice. *Nat Commun*. 2021; 12(1):2113. doi: 10.1038/s41467-021-22179-z.
- Ito YA, Di Polo A. Mitochondrial dynamics, transport, and quality control: A bottleneck for retinal ganglion cell viability in optic neuropathies. *Mitochondrion*. 2017; 36:186–192. doi: 10.1016/j.mito.2017.08.014.
- Zhu DY, Cringle SJ, Balaratnasingam C, et al. Retinal ganglion cells: Energetics, compartmentation, axonal transport, cytoskeletons and vulnerability. *Prog Retin Eye Res*. 2013; 36:217–46. doi: 10.1016/j.preteyeres.2013.07.001.
- Zhong Y, Yang Z, Huang WC, Luo X. Adenosine, adenosine receptors and glaucoma: an updated overview. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1830(4):2882–90. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.01.005.
- Shen WC, Huang BQ, Yang J. Regulatory mechanisms of retinal ganglion cell death in normal tension glaucoma and potential therapies. *Neural Regen Res*. 2023; 18(1):87–93. doi: 10.4103/1673-5374.344831.
- Jacobson KA, Delicado EG, Gachet C, et al. Update of P2Y receptor pharmacology: IUPHAR Review 27. *Br J Pharmacol*. 2020; 177(11):2413–2433. doi: 10.1111/bph.15005.
- Illes P, Müller CE, Jacobson KA, et al. Update of P2X receptor properties and their pharmacology: IUPHAR Review 30. *Br J Pharmacol*. 2021; 178(3):489–514. doi: 10.1111/bph.15299.
- Santiago AR, Madeira MH, Boia R, Aires ID, Rodrigues-Neves AC, Santos PF, Ambrósio AF. Keep an eye on adenosine: Its role in retinal inflammation. *Pharmacol Ther*. 2020; 210:107513. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107513.
- Ventura ALM, Dos Santos-Rodrigues A, Mitchell CH, Faillace MP. Purinergic signaling in the retina: From development to disease. *Brain Res Bull*. 2019; 151:92–108. doi: 10.1016/j.brainresbull.2018.10.016.
- Lu LJ, Tsai JC, Liu J. Novel Pharmacologic Candidates for Treatment of Primary Open-Angle Glaucoma. *Yale J Biol Med*. 2017; 90(1):111–118. PMID: 28356898; PMCID: PMC5369028.
- Boia R, Salinas-Navarro M, Gallego-Ortega A, et al. Activation of adenosine A₃ receptor protects retinal ganglion cells from degeneration induced by ocular hypertension. *Cell Death Dis*. 2020; 11(5):401. doi: 10.1038/s41419-020-2593-y.
- Chen X, Sun X, Ge Y, Zhou X, Chen JF. Targeting adenosine A_{2A} receptors for early intervention of retinopathy of prematurity. *Purinergic Signal*. 2024 Feb 8. doi: 10.1007/s11302-024-09986-x.
- Andrés-Guerrero V, García-Feijoo J, Konstas AG. Targeting Schlemm's Canal in the Medical Therapy of Glaucoma: Current and Future Considerations. *Adv Ther*. 2017; 34(5):1049–1069. doi: 10.1007/s12325-017-0513-z.
- Aires ID, Boia R, Rodrigues-Neves AC, et al. Blockade of microglial adenosine A_{2A} receptor suppresses elevated pressure-induced inflammation, oxidative stress, and cell death in retinal cells. *Glia*. 2019; 67(5):896–914. doi: 10.1002/glia.23579.
- Aires ID, Madeira MH, Boia R, et al. Intravitreal injection of adenosine A_{2A} receptor antagonist reduces neuroinflammation, vascular leakage and cell death in the retina of diabetic mice. *Sci Rep*. 2019; 9(1):17207. doi: 10.1038/s41598-019-53627-y.
- Chan ES, Fernandez P, Merchant AA, et al. Adenosine A_{2A} receptors in diffuse dermal fibrosis: pathogenic role in human dermal fibroblasts and in a murine model of scleroderma. *Arthritis Rheum*. 2006; 54(8):2632–42. doi: 10.1002/art.21974.
- Zhong DJ, Zhang Y, Zhang S, et al. Adenosine A_{2A} receptor antagonism protects against hyperoxia-induced retinal vascular loss via cellular proliferation. *FASEB J*. 2021; 35(9):e21842. doi: 10.1096/fj.202100414RR.
- Ibrahim AS, El-Shishtawy MM, Zhang W, Caldwell RB, Liou GI. A(2A) adenosine receptor (A(2A)AR) as a therapeutic target in diabetic retinopathy. *Am J Pathol*. 2011; 178(5):2136–45. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.01.018.
- Wang Y, Chen S, Shi W, et al. Targeted Affinity Purification and Mechanism of Action of Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Inhibitory Peptides from Sea Cucumber Gonads. *Mar Drugs*. 2024; 22(2):90. doi: 10.3390/md22020090.
- Zhou R, Zhang S, Gu X, et al. Adenosine A_{2A} receptor antagonists act at the hyperoxic phase to confer protection against retinopathy. *Mol Med*. 2018; 24(1):41. doi: 10.1186/s10020-018-0038-1.
- Ye SS, Tang Y, Song JT. ATP and Adenosine in the Retina and Retinal Diseases. *Front Pharmacol*. 2021; 12:654445. doi: 10.3389/fphar.2021.654445.

31. Fisher O, Benson RA, Imray CH. The clinical application of purine nucleosides as biomarkers of tissue Ischemia and hypoxia in humans *in vivo*. *Biomark Med*. 2019; 13(11):953–965. doi: 10.2217/bmm-2019-0049.
32. Viridis A, Ghiadoni L, Marzilli M, et al. Adenosine causes the release of active renin and angiotensin II in the coronary circulation of patients with essential hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33(6):1677–84. doi: 10.1016/s0735-1097(99)00078-9.
33. Persson AE, Lai EY, Gao X, Carlström M, Patzak A. Interactions between adenosine, angiotensin II and nitric oxide on the afferent arteriole influence sensitivity of the tubuloglomerular feedback. *Front Physiol*. 2013; 4:187. doi: 10.3389/fphys.2013.00187.
34. Gomes CP, Leão-Ferreira LR, Pinheiro AA, Gomes-Quintana E, Wengert M, Lopes AG, Caruso-Neves C. Crosstalk between the signaling pathways triggered by angiotensin II and adenosine in the renal proximal tubules: implications for modulation of Na(+)-ATPase activity. *Peptides*. 2008; 29(11):2033–8. doi: 10.1016/j.peptides.2008.07.004.
35. Mirabito Colafella KM, Bovée DM, Danser AHJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. *Exp Eye Res*. 2019; 186:107680. doi: 10.1016/j.exer.2019.05.020.
36. Nath M, Chandra P, Halder N, et al. Involvement of Renin-Angiotensin System in Retinopathy of Prematurity – A Possible Target for Therapeutic Intervention. *PLoS One*. 2016; 11(12):e0168809. doi: 10.1371/journal.pone.0168809.
37. Semba K, Namekata K, Guo X, Harada C, Harada T, Mitamura Y. Renin-angiotensin system regulates neurodegeneration in a mouse model of normal tension glaucoma. *Cell Death Dis*. 2014; 5(7):e1333. doi: 10.1038/cddis.2014.296.
38. Nagai N, Kawashima H, Toda E, et al. Renin-angiotensin system impairs macrophage lipid metabolism to promote age-related macular degeneration in mouse models. *Commun Biol*. 2020; 3(1):767. doi: 10.1038/s42003-020-01483-2.
39. Gericke A, Mann C, Zadeh JK, et al. Elevated Intraocular Pressure Causes Abnormal Reactivity of Mouse Retinal Arterioles. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019:9736047. doi: 10.1155/2019/9736047.
40. Holappa M, Vapaatalo H, Vaajanen A. Local ocular renin-angiotensin-aldosterone system: any connection with intraocular pressure? A comprehensive review. *Ann Med*. 2020; 52(5):191–206. doi: 10.1080/07853890.2020.1758341.
41. Birk M, Baum E, Zadeh JK, et al. Angiotensin II Induces Oxidative Stress and Endothelial Dysfunction in Mouse Ophthalmic Arteries via Involvement of AT1 Receptors and NOX2. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(8):1238. doi: 10.3390/antiox10081238.

Надійшла до редакції 08.10.2024 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування iradocira@gmail.com

UDC 616-08-039.76(075.8):616.89-008.441.1-08-059
DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-12>

Kh. O. Moldavska <https://orcid.org/0009-0005-5163-0875>
Ye. V. Oprya <https://orcid.org/0000-0001-5232-1891>
P. P. Yermuraki <https://orcid.org/0000-0003-1757-6826>

NEUROREHABILITATION IN THE FACE OF MODERN CHALLENGES: GLOBAL PRACTICES AND DEVELOPMENT PROSPECTS IN UKRAINE

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Kh. O. Moldavska, Ye. V. Oprya, P. P. Yermuraki

NEUROREHABILITATION IN THE FACE OF MODERN CHALLENGES: GLOBAL PRACTICES AND DEVELOPMENT PROSPECTS IN UKRAINE

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

In Ukraine, neurorehabilitation is particularly pertinent due to the ongoing military conflict and its consequences. Neurorehabilitation is an interdisciplinary branch focused on restoring the functions of the nervous system that have been lost or impaired due to injury, disease, or psycho-emotional disorders. It encompasses a wide range of interventions, including medical, psychological, social, educational, and professional components.

The aim of the study was to study the world best practices and principles of neurorehabilitation, as well as the possibilities and features of organizing the provision of such assistance in Ukraine for patients with mental problems.

Materials and methods. The present study is interdisciplinary and review-analytical, aiming to systematize and comparatively analyze approaches to neurorehabilitation in both global and national contexts. The primary objective is to identify key concepts, structural elements, and organizational models for Ukraine.

Results. Studied global experience indicates that neurorehabilitation holds a vital position at the crossroads of neurology, psychiatry, psychology, physical therapy, occupational therapy, and social work. The most effective neurorehabilitation models are rooted in multidisciplinary teams. Normative and methodological principles are proposed, according to which neurorehabilitation can be developed and standardized in Ukraine. The integration of innovative tools (virtual reality (VR), neurocomputer interfaces (NCIs), transcranial magnetic stimulation (TMS), transcranial direct current stimulation (tDCS), and computerized biofeedback simulators) with traditional methods creates significant opportunities for personalizing the recovery process and enhancing the effectiveness of rehabilitation programs for patients with mental problems.

Keywords: neurorehabilitation, mental health, PTSD, psychosocial care, multidisciplinary team.

УДК 616-08-039.76(075.8):616.89-008.441.1-08-059

Х. О. Молдавська, Є. В. Опря, П. П. Єрмуракі

НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЯ В УМОВАХ СУЧАСНИХ ВИКЛИКІВ: ГЛОБАЛЬНІ ВИКЛИКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ В УКРАЇНІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Нейрореабілітація в Україні набуває особливої актуальності у зв'язку з військовим конфліктом та пов'язаними з ним наслідками. Метою роботи було дослідження світового передового досвіду та принципів надання нейрореабілітації, а також можливостей та особливостей організації надання такої допомоги в Україні, зокрема пацієнтам із ментальними проблемами. Найефективніші моделі нейрореабілітації базуються на мультидисциплінарних командах. Запропоновані нормативно-методичні принципи, за якими може розвиватися та нормуватися нейрореабілітація в Україні. Поєднання інноваційних інструментів із традиційними методами відкриває широкі можливості для персоналізації відновлювального процесу та підвищення ефективності реабілітаційних програм.

Ключові слова: нейрореабілітація, ментальне здоров'я, ПТСР, психосоціальна допомога, мультидисциплінарна команда.

Topic Relevance. The relevance of neurorehabilitation is underscored by numerous global, regional, and national factors that collectively impact healthcare systems, economies, and the social lives of nations. At the international level, demographic changes play a pivotal role. According to the World Health Organization (WHO) and the Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), global life expectancy is steadily rising, accompanied by an increase in the elderly population. This aging demographic has led to a surge in chronic and degenerative neurological and psychiatric conditions. Development of neurorehabilitation is driven by the increasing prevalence of chronic neurological conditions such as strokes, traumatic brain injuries,

spinal cord injuries, Parkinson's disease, and multiple sclerosis. Additionally, the rising incidence of mental health disorders, including post-traumatic stress disorder (PTSD), depression, and anxiety, underscores the necessity of neurorehabilitation. Strokes, for instance, remain a leading cause of disability worldwide. WHO estimates that over 15 million people experience strokes annually, many of whom require prolonged rehabilitation to regain essential life skills.

Neurodegenerative diseases such as Parkinson's, Alzheimer's, and other dementias pose a significant challenge for healthcare systems globally. These conditions demand long-term, comprehensive care, encompassing support for daily activities and specialized rehabilitation strategies to address cognitive and motor impairments [1]. Additionally, the rising prevalence of autism spectrum disorders, cerebral palsy in children, and multiple sclerosis

© Kh. O. Moldavska, Ye. V. Oprya, P. P. Yermuraki, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



necessitates high-quality neurorehabilitation to maximize social integration and improve the quality of life for both patients and their families.

Mental health conditions, including PTSD, depression, and anxiety disorders, have increasingly been recognized as global public health crises [2]. Factors such as rapid urbanization, socio-political conflicts, terrorist threats, climate change, and economic instability create a conducive environment for psychological trauma [3]. Without adequate psychosocial rehabilitation, affected individuals often withdraw from active participation in society, placing a strain on social services and their families. Consequently, the demand for a multidisciplinary approach that integrates medical, psychological, and social interventions is growing exponentially [4]. This collaborative approach addresses every facet of the patient's life, including physical mobility, speech and cognitive skills, emotional well-being, social interactions, daily living skills, and professional competencies.

Economically, the burden of disability, reduced productivity, and the need for long-term care weigh heavily on societies [5]. The Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) reports a continuous increase in the costs associated with caring for chronically ill patients and individuals with disabilities. The absence of effective rehabilitation services exacerbates these costs, as it results in prolonged exclusion from the workforce [6]. Investments in neurorehabilitation, however, have the potential to alleviate this burden by enabling many individuals to return to active work and social life, yielding long-term economic benefits for states.

For Ukraine, the relevance of neurorehabilitation is particularly acute due to national circumstances. Ongoing military operations have led to a significant rise in cases of combat injuries, including traumatic brain injuries (TBIs), spinal and limb damage [7], and PTSD, often accompanied by comorbid mental disorders [8–11]. These individuals require not only medical and physical rehabilitation but also psychotherapeutic, social, and vocational support to regain normalcy in their lives [12]. Moreover, the prevalence of cardiovascular diseases, including strokes, high stress levels, and gaps in primary prevention add further strain to the healthcare system. Without an adequate neurorehabilitation infrastructure, these issues risk escalating into a critical mass of disabled individuals requiring long-term care.

In response to these challenges, international organizations such as WHO and the World Federation for NeuroRehabilitation (WFNR) [13] emphasize integrating rehabilitation into all levels of healthcare, from acute care following an illness or injury to long-term community-based support. These recommendations align with the broader framework of Rehabilitation 2030, a global WHO initiative aimed at expanding rehabilitation services worldwide [14]. This vision positions high-quality neurorehabilitation not only as a medical necessity but also as a strategic resource to enhance societal resilience and adaptability in the face of modern challenges.

Materials and Methods. The present study was carried out as part of the implementation of the state budget research work of the department "Complex psychosomatic rehabilitation of military and civilian groups affected by

military operation in Ukraine". This study is interdisciplinary and review-analytical in nature, aiming to systematize and comparatively analyze approaches to neurorehabilitation in both global and national contexts. The primary objective is to identify key concepts, structural elements, effective interventions, and organizational models that can be adapted and implemented within the Ukrainian healthcare system, in particular for patients with mental problems.

The material for this analysis is drawn from authoritative international documents and recommendations, including the World Health Organization's strategic framework "Rehabilitation 2030", as well as a joint document from the European Commission and the WHO Regional Office for Europe addressing mental health policy, neurorehabilitation, and the social integration of persons with disabilities [15]. Additional sources include recommendations and guidelines from professional organizations such as the International Society for Neurorehabilitation, the European Association of Rehabilitation Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation [14, 16, 17]; plus the national legal acts and official documents of Ukraine: orders of the Ministry of Health of Ukraine on the organization of rehabilitation care, implementation of rehabilitation service packages, requirements for equipment and staffing [18–22].

Articles containing original data, meta-analyses, and systematic reviews were selected based on targeted searches using keywords such as "neurological rehabilitation", "neurorehabilitation", "psychosocial rehabilitation", "multidisciplinary teams", "brain-computer interfaces in rehabilitation", "transcranial magnetic stimulation", "VR rehabilitation", "PTSD rehabilitation", "community-based rehabilitation", "rehabilitation in Ukraine", "WHO rehabilitation guidelines", and "mental health reform".

Although there are inherent limitations due to the diversity of sources and the scope of available data, the combination of a comparative analysis approach and critical interpretation facilitated the development of a comprehensive understanding of international trends in neurorehabilitation. This method also highlights opportunities for adapting these practices to meet the unique needs of Ukraine's healthcare system.

Discussion. The analysis of international practices and national realities underscores the growing recognition of neurorehabilitation as a strategically vital area within healthcare systems. An interdisciplinary approach, integrating medical, psychological, social, and vocational components, is acknowledged as optimal in most developed countries. Nevertheless, significant gaps persist between global standards and the Ukrainian context, necessitating systematic efforts and thoughtful adaptation.

In developed countries such as Germany, Sweden, and the United Kingdom, neurorehabilitation is part of an integrated network of medical and social services. Each stage – from acute hospitalization to long-term outpatient support – is clearly regulated through national strategic plans that outline priorities, standards, key performance indicators, and funding mechanisms. Implementing a similar national strategy in Ukraine could address the fragmentation of services and establish a cohesive rehabilitation

model, particularly crucial for individuals with neurological and mental disorders resulting from war-related trauma.

Multidisciplinary teams are the gold standard in countries like the United States, Canada, EU member states, and Australia. These teams provide patients with holistic support, coordinated by a physical and rehabilitation medicine doctor. Psychologists and psychotherapists focus on emotional stabilization, speech therapists and occupational therapists work on communication and daily skills, physical therapists enhance motor recovery, and social workers and counselors assist with employment, housing adaptation, and legal matters. This integrated approach prevents fragmentation of care, where patients must seek specialists independently. This is especially pertinent for Ukraine, where individuals with strokes, traumatic brain injuries, or PTSD often lack the resources or knowledge to access comprehensive care.

The global use of standardized assessment tools, such as WHO DAS, GAF, BADL, and MoCA, demonstrates their effectiveness in objectively measuring impairments and recovery progress. In Ukraine rehabilitation specialists use Order of the Ministry of Health of Ukraine dated 20.11.2024 No. 1946 "On Approval of the List of Recommended Tools for Assessing the Functioning, Disabilities and Health of a Person". So, standardization of evaluation methods would enhance the quality of rehabilitation, facilitate data collection, and support evidence-based government programs.

Advanced technologies, including NCIs, for example computerized simulators with biofeedback [23], TMS [24-29], VR [30], vagus nerve stimulation [31], cognitive behavioral therapy [32], and mindfulness techniques, are widely implemented in leading centers across Europe and North America. These innovations stimulate neuroplasticity, promote motor and cognitive recovery, and alleviate symptoms of anxiety, depression, and PTSD [2, 33]. In Ukraine, these technologies are emerging primarily in major cities, requiring significant investment in specialist training, funding, and the cultural adaptation of equipment and software for widespread use.

Structural and organizational challenges in Ukraine should also be noted. Ukraine's healthcare system is undergoing a transformation toward more flexible models of care, including outpatient, mobile, and home-based rehabilitation programs. According to the law of Ukraine "The Rehabilitation in the sphere of Healthcare" the rehabilitation specialists are: doctors of physical and rehabilitation medicine; physical therapists; occupational therapists; speech and speech therapists; prosthetists-orthotists; psychologists, psychotherapists; medical nurses for rehabilitation; assistants of physical therapists and occupational therapists. Educational programs must rely on modern standards that refer to global trends, further compounding the issue.

Infrastructure challenges also hinder effective rehabilitation. Many Ukrainian healthcare facilities lack inclusivity features such as handrails, adapted rooms, functional beds, verticalizers, and modern exercise equipment, limiting recovery opportunities. By contrast, such resources are standard in developed countries, mandated by regulations and quality standards.

Financing remains a critical challenge. While the National Health Service of Ukraine (NHSU) has implemented rehabilitation service packages, funding adequacy, distribution transparency, and cost-effectiveness remain areas for improvement. According to the Medical Guarantee Program in 2025, the following is provided for mental patients: "Psychiatric care for adults and children in inpatient conditions", "Psychosocial and psychiatric care for adults and children, organized by mental health centers and mobile multidisciplinary teams". So, it will be perspective that the existing neurorehabilitation packages in Ukraine, which are designed for the rehabilitation of neurological patients, will be modified for the purposes of the rehabilitation of patients with mental problems. It is vital to recognize that rehabilitation investment is not merely an expense but a long-term investment in human capital, reducing disability and enhancing productivity.

Universal models of neurorehabilitation need to be adapted to the realities of a wartime and post-conflict society. Ukraine faces unique challenges as a war and post-conflict society, with a significant number of military personnel and civilian victims requiring comprehensive support for physical recovery, PTSD treatment, and social reintegration [34]. International experience suggests that mobile multidisciplinary teams, proven effective in WHO pilot projects in Ukraine [35], could be an integral component of a broader strategy. Equipped with portable devices and diagnostic tools, these teams can deliver primary and secondary rehabilitation care directly to patients' homes, enhancing accessibility and continuity of care. Partnerships with local non-governmental organizations (NGOs), communities, religious organizations, and self-help groups could further improve social adaptation, particularly for patients with long-term disabilities or complex PTSD.

Despite its potential, the large-scale implementation of mobile teams in Ukraine faces logistical, financial, and human resource constraints. Geographical disparities in access to rehabilitation services are a common challenge. Australia's experience demonstrates that tele-rehabilitation – leveraging video conferencing, specialized software, and remotely controlled simulators – can effectively bridge this gap. This approach is particularly relevant for Ukraine, where remote populations and conflict conditions often impede access to healthcare facilities.

Based on the comparative analysis, several promising directions have been identified to improve the state of neurorehabilitation in Ukraine:

– **Development of a national strategy for neurorehabilitation**

A comprehensive strategy, approved at the government level, should establish priorities, define implementation stages, and identify funding sources for reforms. Collaboration with international experts and coordination with organizations such as the WHO, WFNR, and the EU can facilitate the integration of best global practices into the Ukrainian healthcare system.

– **Standardization of performance evaluation**

Implementing unified scales and assessment tools – such as MoCA, WHO DAS, GAF, and BADL – would enable the systematic monitoring of patient progress, evaluation of the efficacy of various methods and technologies,

and justification for financial investments. Standardized metrics will also support data-driven decision-making and research initiatives.

– **Development of human capital and educational programs**

The integration of rehabilitation medicine, psychology, occupational therapy, speech therapy, and innovative technologies into the curricula of medical universities, colleges, and postgraduate education institutions is essential. Opportunities for internships abroad, online learning platforms, and master classes led by international experts can expedite professionalization and skill development within the field.

– **Scaling up innovative technologies**

Technologies such as NCIs, TMS, VR, and others can become more widely accessible through the establishment of competence centers dedicated to training specialists in their application. Government grants and regional programs that stimulate innovation can address geographic inequalities in access to modern rehabilitation technologies.

– **Strengthening the role of communities and mobile teams**

Outpatient and mobile rehabilitation teams can bring services closer to patients, reduce hospital stays, lower treatment costs, and foster greater involvement of families and communities in the recovery process. Government-supported initiatives, including pilot projects and partnerships with NGOs and patient associations, can amplify the impact of these formats and contribute to comprehensive care delivery.

In the wake of Ukraine's post-conflict reconstruction, these measures will help unite the efforts of the medical, educational, social, and public sectors, laying the groundwork for sustainable development. Neurorehabilitation investments should be viewed as a means of preserving and enhancing human capital. Economic studies conducted in the EU and North America demonstrate that every dollar invested in rehabilitation yields returns through increased labor productivity, reduced strain on social welfare systems, and decreased costs for long-term care.

For Ukraine, the economic argument for neurorehabilitation is particularly compelling. With a pressing need to support large groups of individuals as they transition back to normal life, the financial feasibility of neurorehabilitation programs must be emphasized. Conducting cost-benefit analyses, calculating economic impacts, and disseminating this information to policymakers and the public can strengthen the case for prioritizing such initiatives. These efforts have the potential to convince both political leaders and investors of the strategic importance of neurorehabilitation, ensuring it becomes a cornerstone of Ukraine's recovery and development [36].

Conclusions. The study and analysis of international and national practices underscore that neurorehabilitation is a strategically vital, multidimensional, and dynamic component of the healthcare system. It transcends narrow clinical approaches, encompassing psychological, social, professional, and cultural dimensions essential for the recovery of patients with neurological and mental disorders. This field holds particular relevance for Ukraine, where the ongoing military conflict and its associated medical and social challenges have significantly heightened the demand for quality rehabilitation services.

A comparison of global best practices reveals that effective neurorehabilitation systems are founded on a multidisciplinary approach, standardized patient assessment protocols, and the integration of innovative technologies. The Ukrainian context highlights the urgent need for a comprehensive transformation of the rehabilitation sector to address challenges such as combined physical and psycho-emotional conditions, insufficiently trained personnel, outdated infrastructure and equipment, and the necessity of adapting international standards to local conditions.

Based on the material analysed, the following steps can be recommended:

– **Development of a state strategy**

A government-approved, holistic plan for the development of neurorehabilitation, complete with clear objectives, goals, and evaluation criteria, is essential. Such a strategy will guide management decisions, attract investments, and foster collaboration with international organizations.

– **Reforming the educational system**

The integration of rehabilitation medicine, psychology, occupational therapy, speech therapy, and innovative technologies into medical university and college curricula is critical. Establishing postgraduate programs, seminars, online courses, and opportunities for internships abroad will enhance the skills of specialists and professionalize the sector.

– **Improving infrastructure and funding**

Investments in modern equipment, facility adaptations for people with disabilities, and ensuring accessibility and inclusiveness are essential. Developing economic models that demonstrate the return on investment in rehabilitation, along with fostering public-private partnerships and securing international grants, will strengthen the financial sustainability of the sector.

– **Standardization of performance evaluation**

The mandatory use of standardized evaluation tools and protocols, maintaining patient registries, monitoring progress, and implementing electronic medical records and data analysis systems will establish an evidence-based foundation for policy-making, comparative research, and service improvement.

– **Tele-rehabilitation, mobile teams, and community engagement**

Developing outpatient and mobile rehabilitation teams, along with tele-rehabilitation platforms, will ensure equitable access to services across all regions of Ukraine. Collaborating with local communities, NGOs, religious organizations, and self-help groups will provide long-term support to patients and their families.

The formation of an effective neurorehabilitation system will have long-term positive outcomes:

– **Reduction in disability and increased productivity**

Enhanced neurorehabilitation systems will reduce disability rates, enabling individuals to re-enter the workforce and contribute to economic growth.

– **Improved psycho-emotional climate and social cohesion**

Effective rehabilitation will alleviate social tension, facilitate the reintegration of veterans and victims of military conflict, and foster a more cohesive society.

– **Strengthened international reputation**

By adopting modern standards and participating actively in international projects, Ukraine will elevate its

standing in the global healthcare community and create opportunities for experience exchange and partnerships.

– **Advancement of scientific research and innovation**

The development of innovative tools, techniques, and methods will spur scientific progress and open new avenues for international collaboration.

In conclusion, neurorehabilitation in Ukraine has the potential to become a driving force for improving the quality of life for hundreds of thousands of individuals, serving as an effective tool for post-conflict adaptation, social cohe-

sion, and economic development. In addition to the standards of neurorehabilitation, which are regulated and effective applied for the rehabilitation of neurological patients in Ukraine, there is a need to develop standards and packages for the rehabilitation of patients with mental problems. By integrating international guidelines, standardized methods, innovative technologies, multidisciplinary teams, and ensuring accessibility and inclusiveness, Ukraine can establish a sustainable healthcare system capable of meeting current and future challenges.

BIBLIOGRAPHY

1. Beghi E, Binder H, Birle C, et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2021 Sep;28(9):2831-2845. doi: 10.1111/ene.14936. Epub 2021 Jun 21. PMID: 34152062.
2. Maruta N, Fedchenko V. Anxious-depressive Pathology in the Structure of Adaptation Disorders (Clinics, Diagnosis, Therapy). *FMEP* [Internet]. 2020Dec.21 [cited 2025Feb.2];(5-6):23-30. Available from: <https://family-medicine.com.ua/2412-8708/article/view/224988>
3. Rosa D, Sabiston CM, Kuzmocha-Wilks D, Cairney J, Darnell SC. Group differences and associations among stress, emotional well-being, and physical activity in international and domestic university students. *J Am Coll Health*. 2023 Jan;71(1):235-241. doi: 10.1080/07448481.2021.1889564. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33759713.
4. Alessandro L, Olmos LE, Bonamico L, et al. Rehabilitación multidisciplinaria para pacientes adultos con accidente cerebrovascular [Multidisciplinary rehabilitation for adult patients with stroke]. *Medicina (B Aires)*. 2020;80(1):54-68. Spanish. PMID: 32044742.
5. Nelson NA, Bergeman CS. Daily Stress Processes in a Pandemic: The Effects of Worry, Age, and Affect. *Gerontologist*. 2021 Feb 23;61(2):196-204. doi: 10.1093/geront/gnaa187. PMID: 33186445; PMCID: PMC7717331.
6. OECD/European Commission (2024), Health at a Glance: Europe 2024: State of Health in the EU Cycle, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/b3704e14-en>
7. Lin C, Pugh MJ, Krishnamurthy V, Krishnamurthy LC, Walker WC. Editorial: Neurological and neuropsychiatric disorders affecting military personnel and veterans. *Front Neurol*. 2024 Mar 12;15:1392721. doi: 10.3389/fneur.2024.1392721. PMID: 38533412; PMCID: PMC10963390
8. Blinov O. A. Combat mental trauma: monograph. K.: Talcom, 2019. 700p. ISBN 978-617-7832-14-9
9. Shlieienkova HO, Kulyk SA, Shevchenko NS, Cherkashyn MM, Golovina OV. Results of mental health screening of children who were forced to leave Ukraine in 2022. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2024;32(1(48)):49-56. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2024-48-05>
10. Harbuzova V, Ulunova A, Mynenko S. Assessment of professional life quality and resilience of medical staff working at military treatment and rehabilitation facilities in the conditions of war in Ukraine. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024;12(3):492-504. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(3\):492-504](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(3):492-504)
11. Fitkalo OS. Effects of post-traumatic stress disorder with mental and behavioral disorders on the military's mental health. *Odesa Medical Journal*. 2024;4:29-33. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-4-5>
12. Kudlicka A, Martyr A, Bahar-Fuchs A, Sabates J, Woods B, Clare L. Cognitive rehabilitation for people with mild to moderate dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jun 29;6(6):CD013388. doi: 10.1002/14651858.CD013388.pub2. PMID: 37389428; PMCID: PMC10310315
13. Korobko O. Neurological rehabilitation of patients after stroke: Guidelines of Austrian Stroke Society 2018. *Ukrainian Neurosurgical Journal*. 2018;25(2):54–60. <https://doi.org/10.25305/unj.165374>
14. Gimigliano F, Negrini S. The World Health Organization "Rehabilitation 2030: a call for action". *Eur J Phys Rehabil Med*. 2017 Apr;53(2):155-168. doi: 10.23736/S1973-9087.17.04746-3. Epub 2017 Apr 4. PMID: 28382807.
15. European Commission (EC) A comprehensive approach to mental health https://ec.europa.eu/health/non_communicable_diseases/mental_health_en
16. Sjölund BH, (ed.). RCT Field Manual on Rehabilitation. 1:1 ed. Copenhagen: Rehabilitation and Research Centre for Torture Victims; 2007. 419 p. ISBN 13:978-87-90878-17-7.
17. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine in Europe. Introductions, Executive Summary, and Methodology. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Apr;54(2):125-155. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05143-2. PMID: 29565101
18. Nakaz MOZ Ukrainy №2083 vid 16.11.2022 «Pro zatverdzhennia Poryadku organizatsii nadannia reabilitatsiinoi dopomogy na reabilitatsiinykh marshrutah» <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1516-22#Text>
19. Nakaz MOZ Ukrainy №995 vid 31.05.2023 «Pro zatverdzhennia Prymynogo tabelu materialno-tekhnichnogo osnashchennia statsionarnykh reabilitatsiinykh viddilen, pidrozdiliv zakladiv okhorony zdorovia, yaki nadayut reabilitatsiinu dopomogu doroslym u pislidiagnostromu reabilitatsiinomu periodi» <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0995282-23#Text>
20. Zakon Ukrainy “Pro reabilitatsii u sferi okhorony zdorovia” № 1053-IX vid 03.12.2020. <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1053-20#Text>
21. Postanova MOZ Ukrainy №1268 vid 03.11.2021 «Pytannia organisatsii reabilitatsii u sferi okhorony zdorovia» <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1268-2021-%D0%BF#Text>

22. Pakety NSZU z reabilitatsii v stacionarnykh ta ambulatornykh umovakh <https://contracting.nszu.gov.ua/kontraktuvannya/kontraktuvannya-2025>
23. Sulzer J, Papageorgiou TD, Goebel R, Hendler T. Neurofeedback: new territories and neurocognitive mechanisms of endogenous neuromodulation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2024 Dec 2;379(1915):20230081. doi: 10.1098/rstb.2023.0081. Epub 2024 Oct 21. PMID: 39428881; PMCID: PMC11491839
24. Sheng R, Chen C, Chen H, Yu P. Repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: insights into the molecular and cellular mechanisms of neuroinflammation. *Front Immunol*. 2023 May 22;14:1197422. doi: 10.3389/fimmu.2023.1197422. PMID: 37283739; PMCID: PMC10239808
25. Soma FA, de Graaf TA, Sack AT. Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Neurological Diseases. *Front Neurol*. 2022 May 20;13:793253. doi: 10.3389/fneur.2022.793253. PMID: 35669870; PMCID: PMC9163300
26. Fregni F, El-Hagrassy MM, Pacheco-Barrios K, et al. Neuromodulation Center Working Group. Evidence-Based Guidelines and Secondary Meta-Analysis for the Use of Transcranial Direct Current Stimulation in Neurological and Psychiatric Disorders. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021 Apr 21;24(4):256-313. doi: 10.1093/ijnp/pyaa051. PMID: 32710772; PMCID: PMC8059493.
27. Shi S, Huang H, Zhang M, et al. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Targeting Dorsolateral Prefrontal Cortex and Orbitofrontal Cortex on Somatic Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Controlled Clinical Trial. *CNS Neurosci Ther*. 2024 Nov;30(11):e70110. doi: 10.1111/cns.70110. PMID: 39516668; PMCID: PMC11549028.
28. Qin PP, Jin M, Xia AW, et al. The effectiveness and safety of low-intensity transcranial ultrasound stimulation: A systematic review of human and animal studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024 Jan;156:105501. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105501. Epub 2023 Dec 6. PMID: 38061596.
29. Grover S, Fayzullina R, Bullard BM, Levina V, Reinhart RMG. A meta-analysis suggests that tACS improves cognition in healthy, aging, and psychiatric populations. *Sci Transl Med*. 2023 May 24;15(697):eabo2044. doi: 10.1126/scitranslmed.abo2044. Epub 2023 May 24. PMID: 37224229; PMCID: PMC10860714
30. Cieślak B, Mazurek J, Rutkowski S, Kiper P, Turolla A, Szczepańska-Gieracha J. Virtual reality in psychiatric disorders: A systematic review of reviews. *Complement Ther Med*. 2020 Aug;52:102480. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102480. Epub 2020 Jun 9. PMID: 32951730
31. Hilz MJ. Transcutaneous vagus nerve stimulation – A brief introduction and overview. *Auton Neurosci*. 2022 Dec;243:103038. doi: 10.1016/j.autneu.2022.103038. Epub 2022 Sep 27. PMID: 36201901
32. Lopes FM, Fritzen BH, Antunes GT, Marcondes MV, Mendonça BTV, Dias NM. Articulation of cognitive-behavioral therapy and neuropsychology: A scoping review. *Appl Neuropsychol Adult*. 2023 May 26:1-12. doi: 10.1080/23279095.2023.2215890. Epub ahead of print. PMID: 37232178
33. Maruta N, Kalenska G, Panko T. Integrative program of psychocorrection of mental disorders in internally displaced persons. *Ukrains'kyi Visnyk Psykhonevrolohi*, 2020;28(2):103:30-35. doi: 10.36927/2079-0325-V28-is2-2020-6.
34. Venher OP et al. Posttravmatychnyi stresovy rozlad : navchalnyi posibnyk dlia studentiv vyshchykh medychnykh navchalnykh zakladiv MOZ Ukrainy; Ternop. derzh. med. un-t im. I.Ia. Horbachevskoho MOZ Ukrainy. Ternopil : Ukrmedknyha; 2016. 260. (in Ukrainian). ISBN 978-966-673-278-4.
35. Pinchuk IYa, Yachnik IV, Ladyk-Bryzgalova AK. Community mental health teams for people with mental disorders: a pilot project in Ukraine. *Arkhiv psykhiatrii*. 2016; 22(4):6-10. http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsuh_2016_22_4_3
36. Lin C, Pugh MJ, Krishnamurthy V, Krishnamurthy LC, Walker WC. Editorial: Neurological and neuropsychiatric disorders affecting military personnel and veterans. *Front Neurol*. 2024 Mar 12;15:1392721. doi: 10.3389/fneur.2024.1392721. PMID: 38533412; PMCID: PMC10963390.

Надійшла до редакції 07.01.2025 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування yorgua@yahoo.com

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

UDC 616.5-005.98:616.321-056.3

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-13>

O. A. Borzykh¹ <https://orcid.org/0000-0003-2702-6377>

O. V. Bielan¹ <https://orcid.org/0000-0001-9818-7181>

Yu. O. Khorosh² <https://orcid.org/0009-0001-6180-5772>

L. G. Kulyk² <https://orcid.org/0009-0007-4358-878X>

T. S. Oleksenko³ <https://orcid.org/0009-0007-9716-5504>

I. A. Mormol¹ <https://orcid.org/0000-0002-1310-1607>

CLINICAL CASE OF HEREDITARY ANGIOEDEMA TYPE I WITH ATYPICAL COURSE IN ELDERLY PATIENT

¹Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

²Municipal institution "Poltava Regional Clinical Hospital named after M. V. Sklifosovsky of Poltava Regional Council", Poltava, Ukraine

³Municipal institution "City clinical hospital № 1 of Poltava City Council", Poltava, Ukraine

UDC 616.5-005.98:616.321-056.3

O. A. Borzykh¹, O. V. Bielan¹, Yu. O. Khorosh², L. G. Kulyk², T. S. Oleksenko³, I. A. Mormol¹

CLINICAL CASE OF HEREDITARY ANGIOEDEMA TYPE I WITH ATYPICAL COURSE IN ELDERLY PATIENT

¹Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

²Municipal institution "Poltava Regional Clinical Hospital named after M. V. Sklifosovsky of Poltava Regional Council", Poltava, Ukraine

³Municipal institution "City clinical hospital № 1 of Poltava City Council", Poltava, Ukraine

Introduction. The article discusses the issue of diagnostics of Hereditary Angioedema (HAE) Type I and the impact of progress achieved in the diagnosis of this rare disease and the development of treatment methods.

Goal – to discuss the difficult diagnosis of HAE and the impact of the progress in the diagnosis of this rare disease.

Research materials and methods. The material was a clinical case of HAE in a 70-year-old patient with a diagnosis of HAE using modern diagnostic methods.

Clinical case. We report a clinical case that reflects the features of the course of the disease, the clinical manifestation of HAE at an advanced age and the complicated diagnosis of the disease in a 70-year-old woman. Based on clinical data and the results of the conducted study (significantly reduced levels of the C4 complement component, and significantly reduced concentration and activity of C1-inhibitor), the patient's condition was consistent with HAE, Type I. After starting treatment following the immunologist's recommendations, which began in February 2024, the patient's condition stabilized with instances of edema syndrome occurring 1–2 times per month with mild intensity.

Discussion. The most significant obstacle to diagnosing HAE in primary care clinics and emergency units is the low initial suspicion. The clinical manifestations of the disease, whether in the form of skin or submucosal swelling or abdominal pain, are often confused with other conditions, which can significantly delay the diagnosis. In the reported clinical case, it took 2 years to establish the diagnosis. However, a high number of hospitalisations, two surgeries, numerous incorrect and unsubstantiated diagnoses, as well as unnecessary tests and invasive procedures come to the forefront. A particular feature of this clinical case is the late onset of the disease at the age of 70, which is uncommon for HAE.

Conclusions. Physicians of various specialties should be aware of hereditary angioedema to ensure early detection and referral of patients to immunologists.

Keywords: clinical case, hereditary angioedema, C1 esterase inhibitor, elderly, atypical course.

УДК 616.5-005.98:616.321-056.3

О. А. Борзих¹, О. В. Белан¹, Ю. О. Хорош², Л. Г. Кулик², Т. С. Олексенко³, І. А. Мормоль¹

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК СПАДКОВОГО АНГІОНЕВРОТИЧНОГО НАБРЯКУ І ТИПУ 3 НЕТИПОВИМ ПЕРЕБІГОМ У ХВОРОЇ ПОХИЛОГО ВІКУ

¹Полтавський державний медичний університет, м. Полтава, Україна

²Комунальне підприємство «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», м. Полтава, Україна

³Комунальне підприємство «1-а міська клінічна лікарня Полтавської міської ради», м. Полтава, Україна

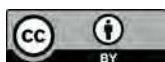
У статті розглянуто питання складної діагностики спадкового ангіоневротичного набряку (САН) та прогрес, який досягнутий у діагностиці та лікуванні хвороби. Проаналізовано клінічний випадок САН у 70-річної пацієнтки із встановленим діагнозом за допомогою сучасних методів діагностики. Виявлено особливості перебігу САН у пізньому віці та ускладнену діагностику хвороби у жінки. Після початку лікування стан пацієнтки стабілізувався, рідше випадки набрякового синдрому легкої інтенсивності. Значною перешкодою для діагностики САН є низька початкова підозра. Клінічні прояви захворювання у вигляді набряку шкіри чи підслизової оболонки або болю в животі часто плутають з іншими станами, що може значно затримати встановлення діагнозу.

Висновки. Лікарі різних спеціальностей повинні знати про САН, щоб забезпечити раннє виявлення та направлення пацієнтів до імунологів.

Ключові слова: спадковий ангіоневротичний набряк, клінічний випадок, інгібітор C1 – естерази, похилий вік, нетиповий перебіг.

© О. А. Borzykh, O. V. Bielan, Yu. O. Khorosh et al., 2025

Introduction. Hereditary angioedema (HAE) is a rare, potentially life-threatening condition characterized by recurrent swelling of the skin and mucous membranes. The clinical presentation of HAE was first described by



Стаття поширюється на умовах ліцензії

Quincke, and in 1888, Osler identified the autosomal dominant inheritance pattern of the disease.

The original name of the disorder – “angioneurotic edema” – reflected the belief that the condition arose from neurosis. However, over the past 40 years, it has been established that the underlying cause of HAE is a deficiency of functional C1 inhibitor, a protease inhibitor from the serpin superfamily (serine protease inhibitors), with bradykinin being the biological mediator of the edema. In 2000, HAE with normal levels of C1 inhibitor was described, and its molecular mechanisms are still being investigated [2; 4; 14].

HAE is a rare autosomal dominant genetic disorder with a prevalence of 1 case per 50.000 people. The main cause of HAE is a genetic defect in the synthesis and/or function of C1 esterase inhibitor (C1-INH) in the complement system, which is why HAE is considered a primary immunodeficiency.

The primary dysfunction in HAE is the deficiency of functional C1 inhibitor (due to a mutation in SERPING1 – serpin family G member 1/serine protease inhibitor, which encodes C1-INH). C1-INH regulates the activity of multiple proteases involved in the complement system and plasma contact system, as well as in coagulation and fibrinolysis processes. Within the contact cascade, C1 inhibitor inactivates plasma kallikrein, factor XIIa and factor XIIf by acting as a “molecular decoy.” When the Arg444–Thr445 bond in the reactive loop of the molecule is cleaved, a conformational change occurs, irreversibly trapping the protease within the C1 inhibitor molecule. As a result, a thermodynamically stable C1 inhibitor–protease complex is formed [2; 14].

C1-INH typically manifests in the 1st or 2nd decade of life. Symptoms can occur spontaneously, but in approximately 50% of patients, they are triggered by provoking factors such as psychological stress, minor trauma (e.g., dental procedures), menstruation, pregnancy, the use of certain medications (e.g., oral contraceptives, ACE inhibitors) and infections. Most patients experience prodromal symptoms, including mood swings, anxiety and fatigue.

Recurrent episodes of skin swelling (asymmetrical, disfiguring, non-pitting after pressure, without itching), without urticaria or a tendency for spontaneous resolution and/or pronounced abdominal symptoms (pain and swelling of the intestinal walls), should prompt the physician to consider HAE. An important aspect of the disease course is also the lack of response to antihistamines and glucocorticoids.

Despite the fact that skin and abdominal episodes are the most common signs of HAE, patients may rarely experience swelling of the genitals, bladder, muscles or joints.

The frequency of laryngeal edema is approximately 0.9% of all attacks; however, all patients with HAE are at risk of developing laryngeal edema, which occurs in more than 50% over a lifetime. A fatal episode of laryngeal edema may be the first manifestation of the disease. Trauma to the oral cavity caused by dental procedures can trigger oral swelling and increase the risk of angioedema of the throat and/or airways [1; 14].

The severity of HAE manifestations can fluctuate throughout a patient’s life and vary in severity among members of the same genetic lineage. Early onset of the disease

may be associated with a more severe course. If HAE is suspected, the patient should consult an immunologist.

To diagnose HAE, it is necessary to determine the level of the C4 complement component, the level of C1-INH, and the function of C1-INH in serum/plasma according to international guidelines (WAO/EAACI, 2017; The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline, 2019; US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema). It is the function of C1-INH that is reduced in most patients with HAE. HAE is classified into types associated with C1-INH deficiency/reduced activity: Type I – reduced concentration of C1-INH (due to an autosomal dominant inheritance mutation or a new mutation); Type II – reduced activity of C1-INH with normal C1-INH concentration. Very rarely, HAE is associated with a mutation in factor XII (autosomal dominant inheritance) and HAE with unknown etiology (manifesting in families, mutation unknown).

At the beginning of 2023, a clinical guideline titled “Hereditary Angioedema” was published (State Enterprise “SEC MOH of Ukraine,” 2022). On January 26, 2023, the standards for medical care for “Hereditary Angioedema” were approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 159. These documents contain systematized provisions developed using evidence-based medicine methodology. They are advisory documents presenting the best global medical practices for managing HAE. However, it should be emphasized that during the diagnosis of HAE with C1-inhibitor deficiency, it is crucial to maintain a high level of vigilance regarding this diagnosis [5; 11].

Goal – to discuss the difficult diagnosis of HAE and the impact of the progress achieved over the last decade in the diagnosis of this rare disease and the development of targeted therapies with the expected reduction in mortality and improvement in the quality of life of patients. The following clinical case demonstrates the pronounced positive effect of new approaches to diagnosis and treatment in clinical practice.

Research materials and methods. The material was a clinical case of HAE in a 70-year-old patient with a diagnosis of HAE using modern diagnostic methods, namely the determination of complement factor C4, C1-esterase inhibitor: concentration and activity. This study was conducted in compliance with the international principles of the ethical code.

Clinical case. We report a clinical case that reflects the features of the course of the disease, specifically the clinical manifestation of HAE at an advanced age and the complicated diagnosis of the disease in a 70-year-old woman.

The 72-year-old woman A. visited an allergist on September 22, 2023, complaining of periodically occurring swelling in the facial area, intermittent paroxysmal abdominal pain accompanied by loose stools, nausea, vomiting and sometimes a drop in blood pressure to 40/0 mmHg and loss of consciousness.

Medical history. The patient has been ill since September 2021, when she began to notice episodes of general weakness. Subsequently, paroxysmal abdominal pain occurred with a frequency of once a month, sometimes accompanied by a drop in blood pressure to 40/0 mmHg and loss of consciousness. Due to the development of the

described symptoms, the patient was repeatedly hospitalized in the surgical unit or in the Intensive Care Unit (ICU), and after a few days, she noticed swelling in the facial area, lasting 2–3 days, resistant to treatment with antihistamines and glucocorticoids. Usually, the onset of episodes was marked by attacks of pronounced general weakness.

Family history. The patient's nephew died suddenly at the age of 36 from unknown causes. Genetic testing of relatives was not conducted.

On February 24, 2022, during the next attack with abdominal pain syndrome, laparoscopic cholecystectomy was performed. During the subsequent attack, the patient presented with abdominal pain, diarrhea and general weakness accompanied by a drop in blood pressure, and was treated in the surgical unit from March 3, 2022, to March 11, 2022. The diagnosis was established as acute mesenteric thrombosis. The following surgery was performed: lower midline laparotomy, revision, sanitation and drainage of the abdominal cavity. In the postoperative period and throughout the next year, swelling was not a concern; however, the frequency of abdominal pain syndromes increased to once a week. Starting in 2023, the abdominal pain attacks decreased, but swelling in the facial area appeared with a frequency of once a month. The ineffectiveness of antihistamines was noted, while the effect of diuretics and glucocorticoids was partial.

The patient was hospitalized 13 times between 2022 and 2023. February 24–25, 2024 cholelithiasis: Acute calculous cholecystitis. March 3–11, 2022: Acute mesenteric thrombosis. April 5–7, 2022: Chronic pancreatitis, exacerbation stage. April 23–27, 2022; May 6–9, 2022; May 10–13, 2022; May 16–19, 2022; July 23–26, 2022: Chronic ischemic abdominal syndrome, painful form. May 28 – June 8, 2022: Crohn's disease? August 11–12, 2022: Acute pancreatitis. February 18–21, 2023; April 27 – May 2, 2023; June 1–5, 2023: Allergic reaction, constantly recurring, of unknown etiology.

During her hospitalization, the patient underwent clinical and laboratory tests, including CBC, biochemical blood analysis, coagulation profile, blood glucose, cortisol, ceruloplasmin, tumor markers HE4, CA125, ROMA – all within normal limits; antibodies to syphilis, HBsAg, HCV; antibodies to *H. pylori* – negative; stool examination, stool for dysbiosis – normal, stool for FOB – negative. Testing for D-dimer was conducted, which was significantly elevated. May 4, 2022: 1272 ng/mL (N 0–260); August 22, 2022: >10 mg/mL (N<5). Total Ig E: 4.71 IU/mL.

Additional instrumental examination methods. Abdominal ultrasound repeatedly showed signs of ascites and heterogeneous pancreatic tissue. Ultrasound of the lower extremity vessels, carotid arteries, abdominal organs and esophagogastroduodenoscopy – no significant findings. Echocardiogram revealed fibrous changes in the aortic and mitral valves, increased load on the right heart chambers and slight pulmonary hypertension. Ejection fraction (EF) – 57%. Pulmonary artery angiography with intravenous contrast (May 11, 2022) revealed signs of pneumofibrosis. CT scan of the abdominal cavity (January 12, 2022) with intravenous contrast revealed moderately pronounced fatty liver (hepatic steatosis), moderately pronounced hepatomegaly; chronic calculous cholecystitis, bilateral adrenal hyperpla-

sia, numerous cysts in both kidneys and a small amount of pelvic ascites. CT scan of the abdominal cavity and retroperitoneal space with intravenous contrast (April 29, 2022) revealed hepatomegaly due to the left lobe, liver cyst, kidney cysts, calculi in the right kidney, with limited effusion in the small pelvis. CT scan of the abdominal cavity and retroperitoneal space with intravenous contrast (June 16, 2022) showed no signs of mesenteric vessel thrombosis, calculi: small stones in the right kidney, dilation of the right ureter, kidney cysts.

The patient was counselled by specialists as indicated: counselling by a vascular surgeon at the O. O. Shalimov National Institute of Surgery and Transplantation in Kyiv (June 15, 2022): Abdominal ischemic syndrome? An examination was prescribed along with symptomatic treatment. Counselling by an endocrinologist at the State Institution “V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism” in Kyiv (June 15, 2022): Abdominal ischemic syndrome.

After evaluating all the data from the medical history, physical examination and previous tests, the study was conducted following the counselling with the allergist.

Immunologic blood test made on September, 26, 2023 showed hemoglobin 131 g/L, leukocytes $7.27 \times 10^9/L$, eosinophils $0.07 \times 10^9/L$ (1%), basophils 0, band neutrophils $0.07 \times 10^9/L$ (1%), segmented neutrophils $4.0 \times 10^9/L$ (56%), monocytes $0.36 \times 10^9/L$ (5%), lymphocytes $2.5 \times 10^9/L$ (34%), erythrocyte sedimentation rate (ESR) 28 mm/h, absolute lymphocyte count 2482 (800–3600), 34% (19–37); T-lymphocytes (CD2, CD3) absolute count 918 (600–1600), 37% (40–60); (CD4) absolute count 500 (400–800), 20% (30–40); T-killers (CD8) absolute count 350 (200–400), 14% (15–20); Immunoregulatory index (CD4/CD8) 1.4% (2.0–3.0); B-lymphocytes (CD22) absolute count 675 (200–400), 27% (15–30); NBT test 0.9; immunoglobulin A 4.84 g/L (1.25–2.5); immunoglobulin M 3.13 g/L (0.65–2.0); immunoglobulin G 5.79 g/L (7.5–18.0); phagocytic index 49% (40–70); natural killers absolute count 175 (7%).

Diagnosis of HAE was made on September, 28, 2023: Complement factor C4 – <0.08 g/L (normal 0.12–0.36); C1- esterase inhibitor concentration and activity: C1- esterase inhibitor concentration – 101 mg/L (210–380); C1- esterase inhibitor activity – 13% (70–130). Re-examination conducted on 30.10.2023: Complement factor C4 – <0.08 g/L; C1-esterase inhibitor concentration – 109 mg/L; C1-esterase inhibitor activity – 23%. Complement C1q circulating immune complexes autoantibody – 2.96 U/mL (N <20.0).

On October, 3, 2023 the patient was consulted by Professor A. V. Bondarenko, Doctor of Medical Sciences, an immunologist. Diagnosis: Recurrent angioedema caused by C1 complement inhibitor deficiency. The C1-inhibitor deficiency must be differentiated between hereditary (congenital) type 1 angioedema and acquired angioedema.

Based on clinical data (recurrent facial swelling, severe abdominal edema with significant drops in blood pressure) and the results of the conducted study (significantly reduced levels of the C4 complement component, and significantly reduced concentration and activity of C1-inhibitor), the patient's condition was consistent with hereditary

angioedema. Considering the late onset of the disease and the absence of a family history, additional tests were performed to exclude acquired angioedema, including oncological and autoimmune diseases, with CT and MRI scans of the chest, abdominal cavity and head, as well as tumor markers. Additionally, the concentration of C1q circulating immune complex autoantibodies was determined as a differential diagnostic marker for acquired angioedema – the result was negative.

Given the absence of a diagnosed underlying disease that could have caused the development of acquired C1-inhibitor deficiency, despite numerous examinations, and based on the results of a repeat assay for C4 complement component, C1-inhibitor activity and concentration, strong evidence of hereditary angioedema type I was obtained. Therapy was prescribed as part of the angioedema treatment programme.

The patient required dynamic monitoring for oncological diseases. During an acute episode of angioedema, including an abdominal attack, based on life-threatening indications, the patient was prescribed a single intravenous dose of 1000 IU of C1-inhibitor concentrate. This treatment is administered as needed over the course of 6 months, followed by an evaluation of its effectiveness. The patient should have at least two doses of the medication on hand at all times. In the absence of C1-inhibitor concentrate, tranexamic or aminocaproic acid should be administered at a dose of 2 g/day, divided into 3–6 doses. Until C1-inhibitor concentrate is available for long-term prevention, danazol at a continuous dose of 100 mg/day may be used. If there is no C1-inhibitor concentrate available during episodes of laryngeal edema or facial/neck swelling (due to the risk of laryngeal edema) or acute abdominal attacks, single-group fresh frozen plasma should be administered at a dose of 20 ml/kg body weight, or solvent-detergent-treated plasma. Before scheduled surgical interventions (including endoscopic procedures) or dental treatments, a dose of C1-inhibitor (1000 IU) should be administered to prevent the development of an acute episode of angioneurotic edema, or a dose of tranexamic or aminocaproic acid should be taken (though this is a less effective preventive measure). Scheduled vaccinations against hepatitis A and B, as well as annual flu vaccinations, are recommended. If possible, genetic testing for the SERPING1 gene mutation should be performed. ACE inhibitors are contraindicated, as they may increase the frequency and severity of edema.

The patient was diagnosed with hereditary angioedema, Type I. After starting treatment in accordance with the immunologist's recommendations, which began in February 2024, the patient's condition has stabilized, with instances of edema syndrome occurring 1–2 times per month with mild intensity. The level of D-dimer in the blood was within normal limits. Before triggering events, such as ophthalmologic surgery, prophylaxis is carried out according to the standards and recommendations of the immunologist.

Discussion. Given the prevalence of HAE, which is approximately 1 per 50,000 people, it can be assumed that there are at least 800 people in Ukraine who do not know about their disease and do not receive the necessary treatment [6]. To date, almost 100 people in Ukraine have been

diagnosed with HAE. Therefore, the identification, monitoring and administration of up-to-date treatment remain a relevant focus for the medical community in Ukraine [6; 11].

HAE is a rare disease, and awareness of its symptoms and diagnosis among the general medical community is low. Over the last years significant progress has been made in approaches to the diagnosis and treatment of this disease [7; 11; 14]. Nevertheless, the diagnosis of HAE is delayed by an average of 8.5 years from the initial manifestation of the disease, although some studies prove that the average delay exceeds 13–20 years [3; 4]. These delays are concerning, given the significant risk of life-threatening laryngeal angioedema in HAE patients. Therefore, timely detection of the problem is the most crucial step in combating this disease.

In the reported clinical case, it took 2 years to establish the diagnosis. However, the high number of hospitalisations (13!), two laparoscopic surgeries, many incorrect and unsubstantiated diagnoses, and unnecessary tests and invasive procedures particularly stand out. Over the course of 6 months, the patient underwent three CT scans of the abdominal and pelvic organs with intravenous contrast. The publications confirm that HAE patients are often misdiagnosed and subjected to unnecessary medical tests and procedures [6; 7; 9].

The most significant obstacle to diagnosing HAE in primary care clinics and emergency units is the low initial suspicion. The clinical manifestations of the disease, whether in the form of skin or submucosal swelling or abdominal pain, are often confused with other conditions, which can significantly delay the diagnosis [1; 7; 11]. A particular feature of this clinical case is the late onset of the disease at the age of 70, which is uncommon for HAE, but individual cases are described in literature [3]. Acquired angioedema (AAE) due to C1-inhibitor deficiency (AAE-C1-INH) is approximately 10 times less common than HAE. The edema results from increased capillary permeability in response to elevated levels of bradykinin, due to low levels of C1-inhibitor antigen (C1-INH-a) and function (C1-INH-f) and (usually) low levels of complement factor 4 (C4), which mimics HAE Type I or II but manifests for the first time in adulthood with no family history, as happened in the case with our patient. These symptoms arise from the breakdown of C1-INH by autoantibodies or its direct consumption by other diseases, rather than from a synthesis disorder.

The publications [13] report that angioedema attacks with low C1-INH levels, predominantly affecting the face and with late onset of symptoms, are strong indicators of acquired angioedema (AAE-C1-INH), even though it is approximately 10 times less common than HAE. The diagnostic delay for AAE is decreasing and becomes even shorter in cases of an underlying hematological disease as a potential cause. The use of acute and prophylactic treatments available for HAE has provided good symptom control in this cohort of AAE patients. Although diagnosing and treating the underlying (malignant) disease remains the primary goal, patients with severe AAE or those who are not considered for treatment of the primary disease can be treated with medications approved for HAE, including long-term prophylaxis, despite the costs and off-label use [13].

Given the above, the patient underwent full diagnostic and differential diagnosis procedures: the level of complement component C4, as well as the level and function of C1-INH, were assessed twice in accordance with international recommendations. Additionally, complement C1q circulating immune complexes and autoantibodies were tested.

A limitation of this study is the absence of genetic testing for the patient, specifically, the identification of the SERPING1 (PAI-1) gene due to social and financial reasons.

An increase in D-dimer levels in the patient was noted during the examination. According to the publications [10], elevated plasma D-dimer levels have been associated with acute attacks of C1-INH-HAE, particularly those involving the submucosal layer, including abdominal attacks, which were characteristic of our patient. D-dimer levels decreased after 7 days of treatment and did not affect the development of thrombotic events. After the initiation of treatment, the patient also showed a consistent normalization of D-dimer levels.

After confirming the diagnosis of HAE, the treatment is prescribed. Over the last decade, treatment options for HAE in Ukraine have expanded. Since September 2020, patients in Ukraine have finally had access to a medication used for the treatment of acute episodes, as well as for short-term and long-term prevention – C1 esterase inhibitor [11; 14].

This progress has made it possible to treat large populations in a controlled manner, taking into account modern treatment standards and in accordance with European guidelines [5; 8; 12]. The goal of HAE treatment is to improve patients' quality of life not only by reducing the frequency and severity of episodes, but also by providing easy-to-use therapy with minimal side effects.

A significant advancement in preventive care for HAE has been the approval of subcutaneous treatment methods, including plasma-derived C1-inhibitor and lanadelumab, a human monoclonal plasma kallikrein inhibitor. The better disease control achieved through these treatment methods brings closer the objective of normalizing patients' lives.

A more advanced understanding of the pathophysiology of edema in HAE has led to the development and approval of four medications for use on demand in the treatment of HAE. These include plasma-derived C1-inhibitor, recombinant human C1-inhibitor, bradykinin B2 receptor inhibitors, and plasma kallikrein inactivators. Randomized controlled trials have demonstrated that all of these medi-

cations are effective and safe for treating HAE with C1-inhibitor deficiency [2].

Short-term prophylaxis for HAE with C1-inhibitor deficiency may be indicated before medical, surgical or dental procedures, as well as in response to stress-inducing factors (such as exams or interviews), business trips or travel, which can be triggering factors for edema.

It is advisable to prefer the C1-inhibitor, which should be administered 1–12 hours (ideally no later than 2 hours) before the procedure.

In the event that the plasma-derived C1-inhibitor is unavailable, fresh frozen plasma (2 units administered 1–12 hours before the procedure) or attenuated androgen (danazol at a dose of 400–600 mg per day for 5–7 days prior to surgery) can be used. Icatibant, ecallantide and recombinant human C1-inhibitor are not recommended as short-term prophylactic agents due to their shorter half-life [1; 2].

In the past, patients with HAE often experienced anxiety, depression and difficulties in work, education and daily life. A deeper understanding of the pathophysiology of HAE and the classification of its phenotypes have helped to develop new targeted approaches for treating this condition [2; 4]. On-demand treatment has significantly enhanced patient safety and quality of life. Effective and safe prophylactic treatment for HAE is the ticket to the future. A shift in the therapeutic paradigm towards broader prevention is anticipated, which should reduce patients' fear of painful, disfiguring, or even life-threatening attacks.

Conclusions. Physicians of various specialties should be aware of hereditary angioedema to ensure early detection and referral of patients to immunologists, who carry out the diagnosis of this condition, prescribe treatment, and implement preventive measures.

Interdisciplinary collaboration and management of patients by a multidisciplinary team of specialists are key to providing quality medical care for patients with HAE. The team should include general practitioners/family medicine physicians, pediatricians, therapists, allergists, otolaryngologists, dentists, gastroenterologists, surgeons, dermatologists, pulmonologists, endocrinologists, rheumatologists, hematologists, oncologists, infectious disease specialists, neurologists, and obstetricians-gynecologists. With proper and timely diagnosis and appropriate management and treatment, the next generation of patients with HAE will view their condition differently – not as catastrophic and life-threatening, but as manageable and safe.

BIBLIOGRAPHY

- Bernstein JA, Cremonesi P, Hoffmann TK, Hollingsworth J. Angioedema in the emergency department: a practical guide to differential diagnosis and management. *Int J Emerg Med.* 2017; 10(1):15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28405953/>.
- Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary Angioedema. *N Engl J Med.* 2020; 19;382(12):1136–1148. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1808012>. PMID: 32187470. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32187470/>.
- Estaris J, Ostrokhova M. Extremely Late Diagnosis of Hereditary Angioedema Type I in an Elderly Female. *Cureus.* 2024; 16(3):e57303. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11059123/>.
- Henao MP, Kraschewski JL, Kelbel T, Craig TJ. Diagnosis and screening of patients with hereditary angioedema in primary care. *Ther Clin Risk Manag.* 2016; 12:701–11. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S86293> Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27194914/>.
- Kaydashev IP. Giperchuvstvitel'nost' k lekarstvennym preparatam. *Rukovodstvo dlya vrachey.* Kyiv: Medkniga, 2016; 288 (in Ukrainian).
- Kylymchuk V. Diahnostyka spadkovoho anhonevrotichnoho nabriaku v Ukraini: skladnyi shliakh ponevirian tryvalistiu v desiatky rokiv. (In Ukrainian). *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia».* 2021; 3(496). Available from: <https://health-ua.com/terapiya-i-semeynaya-meditsina/mizdisciplinari-problemi/64072-dagnostika-spadkovogo-anhonevrotichno-nabryaku--v-ukran-skladnij-shlyah-p>.

7. Lamacchia D, Nappi E, Marzio V, Locatelli F, Messina M, Heffler E. Hereditary angioedema: current therapeutic management and future approaches. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2024; 24(4): 257–265. <https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000992> Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38743499/>.
8. Lavrenko A, Avramenko Y, Borzykh O, Kaidashev I. Personalized desensitization with acetylsalicylic acid in patients with hypersensitivity to non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Med. and Ecol. probl.* [Internet]. 2020; 29, 24(1–2):40–3. <https://doi.org/10.31718/mep.2020.24.1-2.09> Available from: <https://ecomед-journal.org/index.php/journal/article/view/184>.
9. Lunn ML, Santos CB, Craig TJ. Is there a need for clinical guidelines in the United States for the diagnosis of hereditary angioedema and the screening of family members of affected patients? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104(3):211–14. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.12.004> Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20377110/>.
10. Reshef A, Zanichelli A, Longhurst H, Relan A, Hack CE. Elevated D-dimers in attacks of hereditary angioedema are not associated with increased thrombotic risk. *Allergy.* 2015; 70(5):506–13. <https://doi.org/10.1111/all.12587> Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25640891/>.
11. Standarty medychnoi dopomohy «Spadkovyi anhonevrotichnyi nabriak». Nakaz MOZ № HS 2023-159 vid 26.01.23 (In Ukrainian). Available from: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-26012023--159-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-spadkovij-angionevrotichnij-nabrijak>.
12. Sousa-Pinto B, Sá-Sousa A, Vieira RJ, et al. Behavioural patterns in allergic rhinitis medication in Europe: A study using MASK-air® real-world data. *Allergy.* 2022; 77(9):2699–2711. <https://doi.org/10.1111/all.15275>. PMID: 35258105. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35258105/>.
13. Trainotti S, Johnson F, Hahn Y, et al. Acquired Angioedema Due to C1-Inhibitor Deficiency (AAE-C1-INH) A Bicenter Retrospective Study on Diagnosis, Course, and Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023; 11:3772–9. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2023.09.003> Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37716525>.
14. Zuraw B, Farkas H. Hereditary angioedema (due to C1 inhibitor deficiency): General care and long-term prophylaxis. Literature review current through: Feb. 2024. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hereditary-angioedema-due-to-c1-inhibitor-deficiency-general-care-and-long-term-prophylaxis>.

Надійшла до редакції 17.10.2024 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування o.borzykh@pdmu.edu.ua

UDC 504.5:632.95.024:614.77]:634.7/635.6]]-043.2-047.77

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-14>

O. S. Bilous¹ <https://orcid.org/0000-0003-2230-9642>

N. D. Kozak¹ <https://orcid.org/0000-0001-9407-9634>

V. V. Babienko² <https://orcid.org/0000-0002-4597-9908>

S. V. Bilous¹ <https://orcid.org/0000-0003-1593-6445>

N. V. Merezhkina¹ <https://orcid.org/0000-0003-4197-2896>

ASSESSING THE POTENTIAL HEALTH RISKS OF PESTICIDES USED FOR BERRY AND MELON CROPS IN CONTAMINATION OF GROUND AND SURFACE WATERS

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 504.5:632.95.024:614.77]:634.7/635.6]]-043.2-047.77

O. S. Bilous¹, N. D. Kozak¹, V. V. Babienko², S. V. Bilous¹, N. V. Merezhkina¹

ASSESSING THE POTENTIAL HEALTH RISKS OF PESTICIDES USED FOR BERRY AND MELON CROPS IN CONTAMINATION OF GROUND AND SURFACE WATERS

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The aim: to assess the health risks of pesticides used for the berry and melon crops in case of the ground and surface waters contamination.

Materials and methods: natural hygienic experiments, during which chemical-analytical (high-performance liquid chromatography (HPLC), gas-liquid chromatography (GLC), mathematical and statistical methods were used.

Results: the research showed that according to the integral groundwater hazard contamination index (IHCI) fludioxonil, pyraclostrobin, and pendimethalin are slightly hazardous for humans (class 4); phenhexamide, boscalid, fluxapiroxad, azoxystrobin, spirodiclofen, and abamectin are moderately hazardous (class 3); cyprodinil, difenoconazole, metalaxyl-M, and glyphosate are hazardous (class 2); and within the private farming: penconazole, and abamectin refer to class 3 (moderately hazardous), difenoconazole, azoxystrobin, and metalaxyl-M to class 2 (hazardous).

Conclusions: the study revealed acceptable degree of the health risk of pesticides used for berry and melon crops, associated with consumption of contaminated water.

Keywords: herbicides, insecticides, fungicides, chemical water pollutants, risk assessment.

УДК 504.5:632.95.024:614.77]:634.7/635.6]]-043.2-047.77

О. С. Білоус¹, Н. Д. Козак¹, В. В. Бабієнко², С. В. Білоус¹, Н. В. Мережкіна¹

ОЦІНКА ПОТЕНЦІЙНОЇ НЕБЕЗПЕКИ ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДІВ, РЕКОМЕНДОВАНИХ ДЛЯ ЗАХИСТУ ЯГІДНИХ ТА БАШТАННИХ КУЛЬТУР, НА ОРГАНІЗМ ЛЮДИНИ ПРИ ПОТРАПЛЯННІ В ҐРУНТОВІ ТА ПОВЕРХНЕВІ ВОДИ

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

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Метою дослідження було оцінити потенційну небезпеку впливу пестицидів для захисту ягідних та баштанних культур на організм людини при потраплянні в ґрунтові та поверхневі води. Використовували методи натурного гігієнічного експерименту, розрахунковий, статистичні.

Виявили, що за інтегральним показником небезпечності пестицидів при надходженні досліджуваних діючих речовин у воду, при їх застосуванні в промисловому секторі, діючі речовини флудіоксоніл, піраклостробін, пендиметалін є малонебезпечними (4 клас); фенгексамід, боскалід, флуксапіроксад, азоксистробін, спіродиклофен, абамектин – помірно небезпечні (3 клас); ципродиніл, дифеноконазол, металаксил-М, гліфосат – небезпечні (2 клас); в приватному секторі: пенконазол, абамектин – 3 клас, дифеноконазол, азоксистробін, металаксил-М – 2 клас.

Висновки: ризик негативного впливу на здоров'я людей досліджуваних пестицидів при споживанні води є допустимим.

Ключові слова: гербіциди, інсектициди, фунгіциди, хімічні забруднювачі води, оцінка ризику.

Introduction. Currently, the main source of drinking water supply for the population in Ukraine is centralized systems, which utilize both surface water bodies and underground (interstratal) waters from deep aquifers.

However, centralized water supply systems cover only 22.1% of rural settlements and 86.7% of urban-type settlements in the country. Decentralized water supply remains the most problematic in Ukraine, particularly due to anthropogenic pollution, including organo-mineral and phosphate-potassium fertilizers, as well as chemical plant protection products. This issue is exacerbated by the fact that sources for decentralized water supply often lack reliable protection [1].

© O. S. Bilous, N. D. Kozak, V. V. Babienko et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Drinking water can be contaminated by pesticides, as these chemicals can enter surface or groundwater, which are commonly regarded as the main sources of drinking water. The presence of pesticides in drinking water can pose potential health risks to humans, depending on the amount and toxicity of the pesticides, as well as the frequency and duration of human exposure to the contaminated water [2].

Specialists from the U.S. Environmental Protection Agency (EPA) recommend assessing the risk of pesticide exposure to both human health and environmental health [3]. They advise mathematical models for predicting pesticide concentrations in food products, water, residential, and occupational environments [4]. Despite society's aspiration for zero risk, achieving this is impossible in the real world. Recognizing the risks associated with pesticide use leads to justified decision-making regarding acceptable levels of risk for society [5].

One third of the world's population relies on groundwater for drinking purposes. Groundwater contamination is a global issue with serious implications for human health and the environment. This necessitates deep understanding, as access to safe drinking water is a fundamental human right. However, contaminants such as hydrocarbons, toxic metals, pesticides, microplastics, and nanoparticles represent risks to human health and sustainable socio-economic development. Controlling and managing groundwater pollution and its associated health risks require the development of vulnerability, hazard, and risk maps [6].

Since the pesticides under study have not previously been used on berry and melon crops and are currently in the pre-registration testing phase for these crops, it is crucial to assess the potential health risks to the population from the contamination of surface and groundwater.

Objective. To assess the risk to the population from a water safety perspective after the contamination of groundwater and surface water by pesticides, specifically fungicides, herbicides, and insecticides, used for the protection of berry and melon crops.

Materials and Methods. Methods of natural hygiene experiments were used, involving chemical-analytical techniques such as high-performance liquid chromatography (HPLC) and gas-liquid chromatography (GLC). The obtained data were analysed using the custom software MedStat v. 5.2 [7].

The authors studied the behavior of active ingredients (AIs) of pesticides used for the protection of berry and melon crops in the agro-industrial sector (AIS) and private personal farms (PPFs). The pesticides studied included Kitch, Trinol, Amistar Gold, Switch, Signum, Topaz, Apron, Maxim, Uniform, Sercadis Plus, Ridomil Gold, Stomp Aqua, Dual Gold, Herbolox, Protect, Vertimec, and others.

The potential migration of pesticides into groundwater was predicted using the SCI-GROW indicator (Screening Concentration in Groundwater) [8]. Substances were classified due to their stability and migration capacity in the soil, according to the State Sanitary Rules and Standards 8.8.1.002-98 [9].

The potential migration of pesticides into groundwater was also assessed using the GUS index (Groundwater Ubiquity Score), calculated according to the authors according to the formula [10, 11]: $GUS = \log DT_{50} \times [4 - \log K_{oc}]$, where

DT_{50} is stability in soil, day; K_{oc} is the organic carbon sorption coefficient (organic carbon), ml/g organic carbon.

In the next stage, we calculated the following indicators: the maximum possible daily intake of pesticide from water (MPDIPW), the acceptable daily intake of pesticide from water (ADIW), and the health risk from the leaching of the active ingredients into water (R). These calculations were performed according to the defined methods [12]: $MPDIPW = SCI-GROW \times N \times V$ ($\mu\text{g/day}$); $PDIP = ADD \times M \times 1000$ ($\mu\text{g/day}$); $ADIW = PDIP \times 0.2$ ($\mu\text{g/day}$), $P = MPDIPW/ADIW$ (≤ 1 risk is permissible, > 1 risk is not permissible), where N is the maximum rate of pesticide consumption, taking into account the frequency of treatments, kg (l)/ha; V – daily rate of water consumption by a person, l (3 l – in a temperate climate, 5 – 10 l – in a hot climate); ADD – acceptable daily dose, mg/kg; M is the average weight of a person (60 kg); $PDIP$ – permissible daily intake of pesticide. The results of these studies are detailed in [13].

To assess the risk to the population from consuming contaminated groundwater and surface water, we used the following method [14]. We calculated the potential groundwater and surface water contamination index (LEACHmod).

The LEACHmod indicator assesses the solubility of the substance in water (S_w , mg/L), the field half-life of the compound in soil (T_{50} field, days), and K_{oc} (mL/g) and calculated by the formula: $LEACH_{mod} = \frac{S_w \times DT_{50} \text{ field}}{K_{oc}}$, where S_w – solubility in water, mg/L; DT_{50} field – period of half-life of substances in the base in natural conditions, day; K_{oc} – coefficient of sorption by organic carbon, mL/g of water. The T_{50} was agreed as that from literature sources [15], and we also considered the ADD (Acceptable Daily Dose) (mg/kg). These indicators (LEACHmod, T_{50} in water, ADD) were converted into scores according to the methodology, and an integrated hazard index for the pesticides in the water (IPW) according to the formula: $IHCI = LEACHmod + T_{50} + ADD$ (points) was calculated. After summing all the scores, we determined the hazard class [16].

Results. A comprehensive hygienic assessment was conducted on the persistence of pesticides in soil, specifically those used for the berry and melon crops in both the agro-industrial and private sectors. The authors predicted the potential risk of groundwater contamination by these pesticides. Field studies to detect the presence of the investigated pesticides were held across different soil-climatic zones in Ukraine in the period from 2021 to 2023. In the agro-industrial sector (Kyiv, Odesa and Cherkasy regions), boom spraying and drip irrigation methods (Kyiv region) were utilized, while in private farms (Kyiv, Vinnytsia and Poltava regions), backpack spraying was employed. In order to assess the risk to the population when drinking water from underground and surface sources, under the conditions of the use of pesticides to protect berry and melon crops, 486 soil samples were studied.

Based on the results of the conducted field studies, we reproduced a mathematical model of the behavior of pesticides in soil, and calculated indices of their persistence and human health hazards (Table 1). The analysis revealed that among the fungicide formulations used in the agro-industrial sector, difenoconazole was identified as the most hazardous (class 1A – extremely hazardous*, class 2 – hazardous**).

The hazard classification depends on whether the T_{50} parameter is derived from the water-sediment phase or the water phase alone. Pyraclostrobin was found to be the least hazardous, classified as class 3* (4**) in terms of hazard.

Among the herbicides, pendimethalin was classified under the 3* (4**) hazard class, while glyphosate was classified as 1B* (2**). For insecticides in the industrial sector, the moderately hazardous active ingredients included spiroticlofen and abamectin (classified as 1B* (3**)), azoxystrobin (classified as 2* (3**)), and metalaxyl-M (classified as 1B* (2**)).

Active ingredients recommended for use in the private farms were predominantly classified under the 1B* hazard class (2-3**, as detailed in Table 1).

Discussion. Based on the criterion of soil persistence (T_{50}) under the EU soil and climate conditions, fenhexamid, copper, glyphosate, spiroticlofen, and abamectin are classified as low-persistence substances (hazard class IV). Metalaxyl-M, fludioxonil, and S-metolachlor are classified as moderately persistent (hazard class III). Cyprodinil and pyraclostrobin are considered persistent (hazard class II). Azoxystrobin, fluxapyroxad, boscalid, difenoconazole, pendimethalin, and penconazole are classified as extremely persistent (hazard class I). These classifications indicate, in most cases, a similarity in hazard levels based on soil persistence.

The result analysis (Tables 2) indicated that, according to the GUS index, most of the studied pesticides are

unlikely to leach from the soil or have a low likelihood of leaching when used for berry and melon crops in both the agro-industrial sector and private farms. The exception is metalaxyl-M, which is likely to leach from the soil.

A comparative analysis of the values with similar indices obtained under same conditions in EU countries showed that, in most cases, the SCI-GROW index is significantly lower in EU countries than in Ukraine.

The comprehensive health risk assessment of the studied pesticides used for the berry and melon crops showed the water consumption health risk (P) to be within acceptable standards. Similar results were obtained applying other pesticides in the Ukrainian conditions. Thus, the risk to humans using pesticides with basic substance amicarbazone ranges between 7.4×10^{-4} – 1.2×10^{-3} (acceptable risk), with bicyclopypyrone – 8.3×10^{-5} – 3.2×10^{-1} (acceptable risk), with pydiflufenofen – 3.4×10^{-5} – 9.8×10^{-4} (acceptable risk) [16, 17].

The studies of the integral pesticide hazard indicator have shown that when active ingredients, used in industry, migrate into water, the following: fludioxonil, pyraclostrobin, and pendimethalin are of low hazard (class 4); fenhexamid, boscalid, fluxapyroxad, azoxystrobin, spiroticlofen, and abamectin are moderately hazardous (class 3); and cyprodinil, difenoconazole, metalaxyl-M, and glyphosate are hazardous (class 2). In the private farming: penconazole and abamectin refer to class 3 (moderately hazardous), and difenoconazole, azoxystrobin, and metalaxyl-M – class 2 (hazardous).

Table 1

Assessment of the Hazard of Pesticides Used for Berry and Melon Crops in Groundwater and Surface Water According to [16]

Acting substance	Sw	T_{50} soil, days	K_{oc}	LEACH	Points	T_{50} Water-sediment, days	Points	T_{50} Water phase, days	Points	ADD	Points	Σ IHCI*	Σ IHCI**	HC*	HC**
Agro-industrial sector															
Cyprodinil	13	29.4	2277	0.17	3	142	4	12.5	3	0.03	1	8	7	2	2
Fludioxonil	1.8	17.74	145600	0.0002	1	575	4	2.0	1	0.015	2	7	4	2	4
Fenhexamid	24	7.62	475	0.39	3	10.9	3	4.92	1	0.18	1	7	5	2	3
Cyprodinil	13	21.19	2277	0.12	3	142	4	12.5	3	0.03	1	8	7	2	2
Fludioxonil	1.8	10.8	145600	0.0001	1	575	4	2.0	1	0.015	2	7	4	2	4
Boscalid	4.6	38.1	772	0.23	3	545	4	5.0	2	0.04	1	8	6	2	3
Pyraclostrobin	1.9	33.26	9304	0.007	1	28	3	2.0	1	0.03	1	5	3	3	4
Fluxapyroxad	3.44	53.92	728	0.25	3	847	4	4.4	1	0.02	2	9	6	1B	3
Difenoconazole	15	30.08	3760	0.12	3	1053	4	3.0	1	0.002	4	11	8	1A	2
Metalaxyl-M	26000	35.18	78.9	11592.9	4	32.1	4	24.8	3	0.03	1	9	8	1B	2
Azoxystrobin	6.7	32.85	589	0.37	3	205	4	6.1	2	0.03	1	8	6	2	3
Metalaxyl-M	26000	31.14	78.9	10261.60	4	32.1	4	24.8	3	0.03	1	9	8	1B	2
Pendimethalin	0.33	37.12	17491	0.0007	1	16	3	4.0	1	0.008	2	6	4	3	4
Glyphosate	100000	7.96	1424	558.99	4	20.8	3	9.9	2	0.01	2	9	8	1B	2
Spiroticlofen	0.05	7.87	31037	0.000013	1	3.2	1	0.7	1	0.001	4	6	6	3	3
Abamectin	0.02	9.59	6631	0.000029	1	89	4	2.4	1	0.0002	4	9	6	1B	3
Private farming															
Difenoconazole	15	24.77	3760	0.099	2	1053	4	3.0	1	0.002	4	10	7	1B	2
Azoxystrobin	6.7	32.85	589	0.37	3	205	4	6.1	2	0.03	3	10	8	1B	2
Penconazole	73	30.94	2205	1.02	4	853	4	2.0	1	0.007	2	10	7	1B	3
Metalaxyl-M	26000	31.14	78.9	10261.60	4	32.1	4	24.8	3	0.03	1	9	8	1B	2
S-metolachlor	480	12.7	200.2	30.45	4	43.3	4	9.0	2	0.01	2	10	8	1B	2
Abamectin	0.02	5.89	6631	0.000018	1	89	4	2.4	1	0.0002	4	9	6	1B	3

Notes: 1. Sw – water solubility under 20°C (mg/l⁻¹); 2. IHCI* – IHCI points (regarding water-sediment DT_{50} (days); Σ IHCI** – IHCI points (regarding only water phase T_{50} (days); 3. HC* – Hazard Class* (regarding water-sediment T_{50} (days); HC** – Hazard Class **regarding only water phase T_{50} (days).

Table 2

The results of the comparison of the resistance of the studied pesticides in the soil and the probability of their leaching into the groundwater when they are used to protect berry and melon crops

Acting Substance	T_{50}^1	T_{50}^2	Reliability of Differences (t)	Hazard Class ^{1/2}	GUS ¹	GUS ²
Agroindustrial sector						
Fludioxonil	14.27±1.56	17.0±4.36 ^{F S}	-0.58*	III/III	-1.33±0.06	-1.35
Cyprodinil	25.29±20.02	51.33±25.31 ^{F B}	-1.02*	II/II	0.89±0.02	1.06
Fenhexamid	7.62±0.26	2.89±2.62 ^{UK S}	1.79*	IV/IV	1.17±0.02	-0.42
Boscalid	38.10±0.32	254.00±33.49 ^{S F}	-6.44**	II/I	1.76±0.004	2.68
Pyraclostrobin	33.26±0.99	44.30±26.89 ^{G H}	-0.41*	II/II	0.05±0.0004	0.05
Fluxapyroxad	53.92±0.63	196.8±95.89 ^{H F}	-1.49*	II/I	1.97±0.005	2.57
Difenoconazole	30.08±5.32	125.60±72.72 ^{S UK}	-1.31*	II/I	0.62±0.03	0.83
Metalaxyl-M	3.33±1.36	18.10±6.55 ^{B Gr}	2.13*	IV/III	3.19±0.03	2.42
Copper Oxychloride	10.64±0.05	3.40±3.30 ^{F H}	2.19*	IV/IV	1.03±0.002	-1.00
Azoxystrobin	37.17±1.29	154.5±70.79 ^{UK Nw}	-1.66*	II/I	1.93±0.01	3.10
Pendimethalin	37.12±1.62	109.13±42.71 ^{Nd S}	-1.68*	II/I	-0.38±0.005	-0.28
Glyphosate	7.96±0.05	7.08±3.65 ^{G S}	0.24*	IV/IV	0.76±0.002	0.21
Spirodiclofen	7.87±0.69	7.03±3.44 ^{A Nd}	0.24*	IV/IV	-0.44±0.02	-0.42
Abamectin	9.59±0.01	1.27±0.27 ^{A M}	31.2**	IV/IV	0.18±0.001	0.015
Private Farming						
Difenoconazole	24.77±1.65	125.60±72.72 ^{S UK}	-1.39*	II-III/I	0.59±0.01	0.83
Azoxystrobin	32.85±1.75	154.5±70.79 ^{UK Nw}	-1.72*	II/I	1.86±0.03	3.10
Penconazole	30.94±2.58	90.57±13.86 ^{L P}	-4.22*	II/I	0.96±0.03	0.49
Metalaxyl-M	31.14±0.76	18.10±6.55 ^{B Gr}	1.98*	IV/III	3.14±0.02	2.42
Copper Oxychloride	12.94±1.17	3.40±3.30 ^{G F}	2.42*	IV/IV	1.10±0.07	-1.00
S-metolachlor	12.70±0.19	27.47±15.2 ^{F G}	0.97*	III/III	1.87±0.01	2.32
Abamectin	5.89±0.03	1.27±0.27 ^{A M}	17.24**	IV/IV	0.14±0.001	0.015

Notes: 1. * – difference is not reliable by Student criterion (t), $p > 0.05$; 2. ** – difference is reliable by Student criterion, $p < 0.05$. 3. T_{50}^1 – period of half-destruction of pesticides in soil by authors' data (soil and climate of Ukraine). 4. T_{50}^2 – period of half-destruction of pesticides in soil by the EU authors [17–]: ^F – France, ^S – Spain, ^B – Belgium, ^{UK} – UK, ^C – Slovakia, ^G – Germany, ^H – Hungary, ^{Gr} – Greece, ^{Nw} – Norway, Nd – Netherlands, ^A – Austria, ^M – Malta, ^L – Latvia, ^P – Poland

The comparative analysis of the results regarding the risk assessment for the population [18, 19] consuming water showed that the use of fungicides of the strobilurin, anilide, phenylpyrrole, and triazole classes presents a similar risk to that found in analogous studies with other preparative forms. Triazole fungicides (difenoconazole), amide herbicides, and the analyzed insecticides of the avermectin and tetroneic acid derivative classes are less hazardous compared to pyrimidine compounds.

Risk assessment for the population in other countries showed that residual amounts of persistent pesticides are detected in water. However, the potential risk to public health did not exceed one, indicating a minimal health risk [20].

Conclusions

1. The comprehensive assessment of the health risks posed by the pesticides recommended for berry

and melon crops determined that the risk of their negative human health effect through water consumption is acceptable.

2. The hazard classes of pesticides have been established, based on the integral groundwater hazard contamination index (IHCI), when these pesticides are used in agricultural production. Fludioxonil, pyraclostrobin, and pendimethalin are classified as slightly hazardous (Class IV). Fenhexamid, boscalid, fluxapyroxad, azoxystrobin, spirodiclofen, nd abamectin are moderately hazardous (Class III). Cyprodinil, difenoconazole, metalaxyl-M, and glyphosate are hazardous (Class II). In household plots (HHP): penconazole and abamectin are Class III (moderately hazardous), while difenoconazole, azoxystrobin, and metalaxyl-M are Class II (hazardous).

BIBLIOGRAPHY

1. Korshun MM., Martianova YV. Hygienic assessment of the potential risk for public health caused by groundwater and surface water pollution by pesticides of various chemical classes. *Medicni Perspektivi*. 2022; 27 (3):149–156. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.3.265963> (In Ukrainian).
2. Li Z, Jennings A. Worldwide Regulations of Standard Values of Pesticides for Human Health Risk Control: A Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2017;14(7): 826 doi: 10.3390/ijerph14070826.
3. Regulating Pesticides through Risk Assessment. 2017 Available from: <http://npic.orst.edu/reg/risk.html>
4. Pesticide Science and Assessing Pesticide Risks. 2024 Available from: <https://www.epa.gov/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/models-pesticide-risk-assessment#atmospheric>
5. Rao K.S. Pesticide Risk Assessment. Eurofins Advinus Limited, Bangalore. Available from: <https://www.advinus.com/pesticide-risk-assessment/>
6. Karunanidhi D, Subramani T, Srinivasamoorthy K, Yang Q. Environmental chemistry, toxicity and health risk assessment of groundwater: Environmental persistence and management strategies. *Environ Res*. 2022; 214(Pt 4):113884. doi: 10.1016/j.envres.2022.113884.

7. Avtorskyi paket MedStat v. 5.2 Liakh Yu.Ie., Hurianov V.H., 2003-2019 rr.
8. SCI-GROW (Screening Concentration In GROUND Water) / Water Models / Pesticides: Science and Policy/US EPA. Available from: <https://archive.epa.gov/epa/pesticide-science-and-assessing-pesticide-risks/sci-grow-description.html>
9. Hihienichna klasyfikatsiia pestytsydiv za stupenem nebezpechnosti: DSanPiN 8.8.1.002-98 [Hygienic Classification of Pesticides by Hazard DSanPiN 8.8.1.002-98]. Kyiv; 1998: 20 p. (In Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/va002282-98#Text>
10. Gustafson DI. Groundwater ubiquity score: A simple method for assessing pesticide leachability. *Environmental Toxicology and Chemistry*. 1989; 8(4):339-357 <https://doi.org/10.1002/etc.5620080411>
11. Groundwater Ubiquity Score (GUS. National pesticide information center). 2023 Available from: <http://npic.orst.edu/envir/gus.html>
12. Vavrinevych OP., Antonenko AM., Omelchuk ST., Korshun MM., inventors; Bogomolets National Medical University, assignee. [A method of comprehensive assessment of the risk of adverse effects of pesticides on the human body by being washed into water]. Patent Ukraine 105429, MPK A61V 10/00. 2016 March 25. (in Ukrainian).
13. Bilous OS., Vavrinevych OP. Matematychni modeliuvannia povedinky pestytsydiv u hrunti ta otsinka nehatyvnogo vplyvu na orhanizm liudyny pestytsydiv u promyslovykh umovakh pry yikh nadkhodzhenni v hruntovi vody. [Mathematical modeling of the behavior of pesticides in soil and assessment of the negative impact of pesticides on the human organism in industrial conditions when they enter groundwater]. *Odesa Medical Journal*. 2023;3 (184):99–103. DOI: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-3-18> (In Ukrainian).
14. Antonenko A.M., Vavrinevych O.P., Omelchuk S.T., Bardov V.H., Shpak B.I. Model otsinky ryzyku zabrudnennia gruntovykh i poverkhnevyykh vod pestytsydamy ta prohnozuvannia nebezpeky pry yikh potraplianni v orhanizm liudyny z vodoiu. Informatsiinyi lyst № 192-2019. m. Kyiv. 2019. 4 s. (In Ukrainian).
15. PPDB: Pesticide Properties Data Base. Available from: <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/footprint/en/>.
16. Korshun, M., Martianova, Yu., Shkinder, T. Otsinka ryzyku dlia zdorovia naselennia amikarbazonu yak potentsiinoho zabrudniuvacha gruntovykh ta poverkhnevyykh vododzherel v gruntovo-klimatychnykh umovakh Ukrainy. Collection of scientific papers АООС. 2021. <https://doi.org/10.36074/logos-09.04.2021.v2.30> (In Ukrainian).
17. Korshun M., Martianova Y. Hygienic assessment of the potential risk for public health caused by groundwater and surface water pollution by pesticides of various chemical classes. *Med. perspekt*. 2023; 27(3):149-56. Available from: <https://journals.urau.ua/index.php/2307-0404/article/view/265963> (In Ukrainian).
18. Antonenko AM, Borysenko AA, Omelchuk ST, Pelo IM, Babienko VV. Hygienic assessment of the pesticides migration in soil and surface water after agricultures processing using innovative technologies and revealing of the risk of their negative impact on human health. *Odesa Medical Journal*. 2023;2:84-87. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-15>
19. Ruda TV, Korshun MM. Prohnozuvannia nebezpechnosti zabrudnennia gruntu ta pidzemnykh vod pry zastosuvanni pestytsydiv riznykh klasiv dlia zakhystu oliinykh kultur v gruntovo-klimatychnykh umovakh Ukrainy. *Ukrainian journal of modern toxicological aspects*. 2017; 1-2:109-119. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/spt_2017_1-2_12 (In Ukrainian).
20. Kruć-Fijałkowska R, Dragon K, Drożdżyński D, Górski J. Seasonal variation of pesticides in surface water and drinking water wells in the annual cycle in western Poland, and potential health risk assessment. *Sci Rep*. 2022; 12(1):3317. doi:10.1038/s41598-022-07385-z

Надійшла до редакції 27.11.2024 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування bil_os@ukr.net

UDC 615.31:547.792].015.34:612.83.014.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-1-15>

A. A. Safonov <https://orcid.org/0000-0003-2861-1826>
A. S. Gotsulya <https://orcid.org/0000-0001-9696-221X>
R. O. Shcherbyna <https://orcid.org/0000-0002-9742-0284>
O. I. Panasenko <https://orcid.org/0000-0002-6102-3455>

ANALYSIS OF THE EFFECT OF SODIUM 2-((4-AMINO-5-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO) ACETATE HIGH DOSES ON BRAIN TISSUE

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

UDC 615.31:547.792].015.34:612.83.014.2

A. A. Safonov, A. S. Gotsulya, R. O. Shcherbyna, O. I. Panasenko

ANALYSIS OF THE EFFECT OF SODIUM 2-((4-AMINO-5-(THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO)
ACETATE HIGH DOSES ON BRAIN TISSUE

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

The aim of the study is to analyze the effect of high doses of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (ASP) on brain tissue.

Material and methods. The effect of ASP high doses (1000 mg/kg and 5000 mg/kg) was studied on white outbred rats. The substance was administered intragastrically dissolved in purified water using a special metal probe. The brain tissue was fixed in a 10% formaldehyde solution for subsequent histological examination, dehydrated in alcohols of increasing concentrations, and embedded in paraffin.

Results. Analyzing the effect of different doses of ASP on brain tissue, it can be concluded that at 1000 mg/kg, vacuolar cytoplasmic degeneration is detected in many neurons and cells without nuclei are observed. This is indicated by histological evidence of selective neuronal death. At the same time, the capillary system is preserved. Partial chromatolysis of Purkinje cells is observed in the cerebellum, the layering is preserved. Against the background of moderate interstitial edema of the brain selective neuronal death with the formation of collapsed (eosinophilic) neurons is observed at 5000 mg/kg.

A dose 10 times higher than effective dose (1000 mg/kg) leads to changes in the histological structure of organ tissues. The maximum argued dose of the fourth toxicity class of 5000 mg/kg also causes more serious changes in the structure of organ tissues.

Keywords: 1,2,4-triazole, brain tissue, toxic effect.

УДК 615.31:547.792].015.34:612.83.014.2

А. А. Сафонов, А. С. Гоцуля, Р. О. Щербина, О. І. Панасенко

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ВИСОКИХ ДОЗ 2-((4-АМІНО-5-(ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)
АЦЕТАТУ НА ТКАНИНУ МОЗКУ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

Стаття присвячена дослідженню тканин мозку у разі введення високих доз (1000 мг/кг і 5000 мг/кг) 2-((4-аміно-5-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-триазол-3-іл)тіо)ацетату перорально за допомогою зонду. Доза в 10 разів більша за ефективну дозу (100 мг/кг – шури) – 1000 мг/кг уже призводить до змін гістологічної структури тканин органів. Максимальна аргументована доза четвертого класу токсичності 5000 мг/кг також викликає серйозніші зміни у структурі тканин органів.

Таким чином, наше дослідження дало докази зміненої гістологічної архітектури тканини мозку.

Ключові слова: 1,2,4-триазол, мозкова тканина, токсична дія.

Introduction. The study of the toxic effect of compounds on the tissues of internal organs is one of the main tasks in determining the toxicity of already known or newly synthesized compounds. It enables scientists to identify the target organs that have the greatest impact of the compounds being studied. One of the large lists of organs for research is the brain. Analyzing brain tissue after taking high doses of drugs can show and detect structural changes in the organ and subsequently prevent them.

In recent years, 1,2,4-triazole compounds have gained wide and promising development [1–4]. Scientists have already found substances with antimicrobial, antifungal, hepatoprotective, antiradical, antipyretic activities [5–8]. Sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (ASP) is a new generation compound that can be used as an actoprotective tool [9], and synthesized by Ukrainian scientists.

Thus, the aim of the study is to analyze the effect of toxic doses of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (ASP) on brain tissue. Brain tissue was selected as one of the objects in a comprehensive study of the toxic effects of the ASP substance. There is a large number of publications aimed at

© A. A. Safonov, A. S. Gotsulya, R. O. Shcherbyna et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



studying the effects of substances specifically on the brain [10; 11]. In the overall comprehensive study of high doses of the ASP substance, tissues of the heart, pulmonary system, spleen, gastrointestinal tract, liver, thymus, kidneys, and adrenal glands were also analyzed. Part of the research has already been published [12–14] due to the wide range of research.

Material and methods. Sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate [9] was used as the research object at doses of 1000 mg/kg (the dose that caused a change in clinical indicators, namely respiratory rate, and 10 times greater than the dose used to study pharmacological activity) and 5000 mg/kg (maximum dose of the fourth class of toxicity). These doses do not cause the death of animals – they were chosen according to the recommendations for preclinical studies of the toxicity of medicinal products [15]. The substance was administered intragastrically dissolved in purified water using a special metal probe.

Analysis of the effect of ASP toxic doses was studied on white outbred rats aged 12 months. Care, maintenance and feeding of animals was carried out in standard conditions of a stable microclimate of the vivarium at the ZSMPhU (Ukraine) under conditions of 12-hour daylight. Feeding of laboratory animals was carried out on the basis of standardized balanced feed with free access to food and water, in conditions excluding the influence of stress factors. Rats were kept in standard conventional polycarbonate cages of size 610x435x215 mm, by 4 animals in each one. Every group included 4 animals to study 1 dose of the compound. A total of 9 animals were used. Male rats were used that were available and suitable for the experiment in terms of age and weight. [16]. All stages of the research were carried out in compliance with the Directive of the European Parliament and of the Council 2010/63/EU of 22 September 2010 “On the protection of animals used for scientific purposes” and based on the OECD guidelines (Approval of the ethics committee of ZSMPhU No. 5 of 05.09.2023) [17].

The brain tissue was fixed in a 10% formaldehyde solution for subsequent histological examination, dehydrated in alcohols of increasing concentrations, and embedded in paraffin colored by hematoxylin and eosin.

The analysis of micropreparations was conducted using a Granum light microscope, and microscopic images were captured with a Granum DSM 310 digital video camera.

Result and Discussion. The study began with a visual inspection and weighing of the analyzed organ of both control animals and experimental animals. The weight of the organ in the experimental group ranged from 1.28 to 1.46 g (Table 1).

Table 1

Weight measurements of rats

Rat brain weight (dose 1000 mg/kg)	Rat brain weight (dose 5000 mg/kg)
1.36±0.045	1.375±0.05

Macroscopically, the hemispheres are light gray, swollen, furrows and gyrations are not clearly visualized, the soft meninges are gray-white, with clearly contoured full-blooded vessels. Gray and white matters are clearly differen-

tiated in the section. In the white matter of the hemispheres and in the projection of the lateral ventricles, there are small hemorrhages throughout its area (Fig. 1) and full blood vessels, the brain tissue is soft, sticking to the knife blade.

The brain of the control group of animals weighed 1.30 g. Macroscopically, the hemispheres were light gray in color, of dense elastic consistency, with clear visualization of furrows and gyrus, the soft meninges was gray-white, 0.1 mm thick, without the presence of blood vessels. The gray and white matter of homogeneous structure was clearly visualized in the section (Fig. 1).



Fig. 1. The right cerebral hemisphere with hemorrhage loci in the lateral ventricle projection (A). Brain in sagittal section in the projection of the lateral ventricles (B)

Analysis of the cerebellum and brainstem in the experimental animals and the control group revealed no macroscopic changes.

Histological analysis of the brain tissue of experimental animals (dose 1000 mg/kg) revealed the following changes: single neurons with basophilic cytoplasm and chromatolysis of nuclei, the branched system of appendages is preserved. Many neurons showed vacuolar cytoplasmic degeneration, separate groups of cells without nuclei (“shadow neurons”) pyknotically altered, basophilic (histological signs of selective neuronal death). Microglia has perineuronal and perivascular satellite formation. The capillary system is preserved, erythrocytes are detected in the capillary lumen (Fig. 2). Scientists [18] also studied the effect of high doses of organic compounds on brain tissue and noted the presence of similar pathologies.

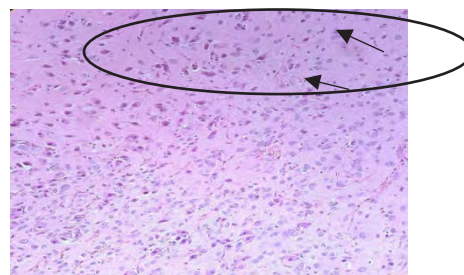


Fig. 2. Chromatolysis of neurons with the formation of “shadow cells” (the upper part of the photo) (dose 1000 mg/kg). x400

Microscopic analysis of experimental animals (dose 5000 mg/kg) revealed single neurons with eosinophilic cytoplasm and chromatolysis of nuclei. The branched system of appendages was partially preserved. In many neurons, vacuolar cytoplasmic dystrophy (more than 50%), separate groups of cells without nuclei, pyknotic, baso-

philic (histological signs of selective neuronal death) are detected. Loci of gliofibrosis, perineuronal and perivascular satellitosis are determined in microglia. The capillary system is preserved. Red blood cells are detected in the capillary lumen (Fig. 3).

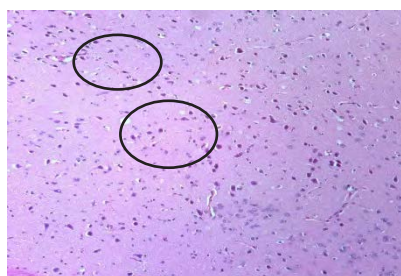


Fig. 3. Selective neuronal death with the formation of collapsed (eosinophilic) neurons, against the background of moderate interstitial brain edema (dose 5000 mg/kg). x400

Among the control group, the histoarchitectonics of the cortex has a typical structure. The histological layering of cortical structures is clearly defined. Neurons with a branched system of processes and nuclei (in single cells) vacuolar dystrophy is determined. Microglia is sufficient in its cellular structure, diffuse minimal lymphocytic infiltration of the tissue is determined. The capillary network is unchanged, erythrocytes are detected in the lumen (Fig. 4).

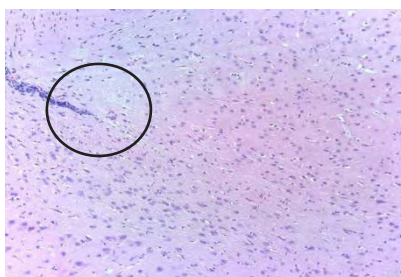


Fig. 4. Typical structure of rat brain microglia (control group). x200

Analysis of the cerebellum among rats (dose 1000 mg/kg): the histological structure and layering of the cerebellum is preserved, the granular layer is clearly defined, pear-shaped neurons (Purkinje cells) are typical histological structure (Fig. 5).

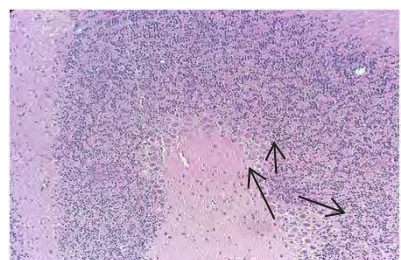


Fig. 5. Partial chromatolysis of Purkinje cells, layers preserved (dose 1000 mg/kg). x400

Analysis of the cerebellum among rats (dose 5000 mg/kg): the capillary system is preserved, and red blood cells are

detected in the capillary lumen. The histological structure and layering of the cerebellum are preserved, the granule layer is clearly defined, and Purkinje cells are of typical histological structure (Fig. 6). These changes can also be observed in brain lesions [19].

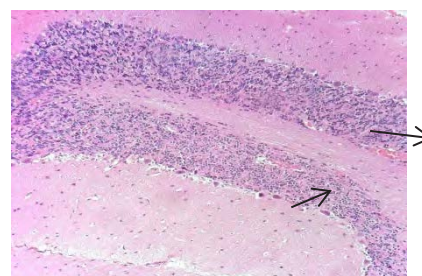


Fig. 6. Purkinje cell precipitation and chromatolysis (5000 mg/kg dose). x400

Microscopic analysis of the control group revealed that the histoarchitecture of the cerebellum has a typical structure, with a clear differentiation into gray and white matter (with a ratio 1:3). Neurons with a branched system of processes had typical structure (Fig. 7). The brainstem has a typical histological structure with sufficient distribution of microglial elements and visualization of conducting pathways with an ordered structure.

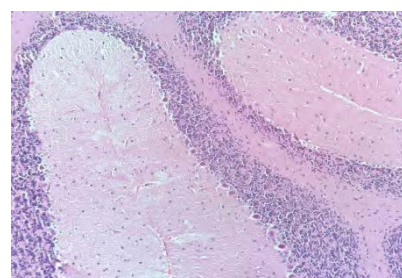


Fig. 7. Typical stratification of the rat cerebellum (control group). x400

Based on the obtained data of the histological examination and comparing with the studies of other scientists [20], it should be noted that the substance under study at a dose of 1000 mg/kg has a toxic effect on brain cells, but this effect is not as significant as at a higher dose of 5000 mg/kg. However, these doses do not lead to the death of animals.

Conclusions. Analyzing the effect of different doses of ASP on brain tissue, it can be concluded that at 1000 mg/kg, vacuolar cytoplasmic degeneration is detected in many neurons and cells without nuclei are observed. This is indicated by histological evidence of selective neuronal death. At the same time, the capillary system is preserved. Partial chromatolysis of Purkinje cells is observed in the cerebellum, the layering is preserved.

Against the background of moderate interstitial edema of the brain selective neuronal death with the formation of collapsed (eosinophilic) neurons is observed at 5000 mg/kg. There is a partial loss and chromatolysis of Purkinje cells in the cerebellum tissue.

The authors sum up that that high doses of an ASP drug have a negative effect on brain tissues and cause changes in cells. Also, based on previously conducted studies of the effect

of high doses of ASP on tissues of the heart, pulmonary system, spleen, gastrointestinal tract, liver, thymus, kidneys, and adrenal glands, as well as biochemical studies of blood serum [21], it can be concluded that high doses of ASP 1000 mg/kg and 5000 mg/kg are toxic for rats. The dose used to study the pharmacological activity (actoprotective and stress-protective activity) is 100 mg/kg. A dose 10 times higher – 1000 mg/kg already leads to changes in the histological structure of organ tissues. The maximum argued dose of the fourth toxicity class

of 5000 mg/kg also causes more serious changes in the structure of organ tissues. It should be noted that these high doses do not lead to the death of animals.

As a result, the present study provided evidence of altered histological architecture of the brain tissue. In this regard, it is not necessary to exaggerate the effective dose of the ASP substance.

Conflict of interest: The authors declare that there is no real, potential, or perceived conflict of interest for this article.

BIBLIOGRAPHY

- Sameliuk Y, Kaplaushenko T, Al Zedan F. 1,2,4-triazole derivatives in medicine and pharmacy and application prospects. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2021; 45(3):598–614. <https://doi.org/10.33483/jfpau.885888>.
- Shcherbyna R. Microwave-assisted synthesis of some new derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thioles. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2019; 43(3):220–229. <https://doi.org/10.33483/jfpau.533166>.
- Dovbnia D, Frolova Y, Kaplaushenko A. A Study of hypoglycemic activity of acids and salts containing 1, 2, 4-triazole. *Ceska a Slovenska Farmacie: Casopis Ceske Farmaceuticke Spolecnosti a Slovenske Farmaceuticke Spolecnosti*. 2023; 72(3):113–124. PMID: 37648427.
- Shcherbyna R. An investigation of the pharmacokinetics and potential metabolites of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate on rats. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2020; 44(2):233–241. <https://doi.org/10.33483/jfpau.681611>.
- Shcherbyna R, Vashchuk Y. The research of 1,2,4-triazole derivatives hepatoprotective activity under tetracycline and infectious hepatitis. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2019; 43(2):135–146. <https://doi.org/10.33483/jfpau.487173>.
- Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-methyl-1H-pyrazol-3-yl)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazole-3-thiol. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2020; 44(2):211–219. <https://doi.org/10.33483/jfpau.616116>.
- Gotsulya A, Zaika Y, Brytanova T. Synthesis, properties and biological potential some condensed derivatives 1,2,4-triazole. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2022; 46(2):308–321. <https://doi.org/10.33483/jfpau.971602>.
- Safonov A, Panasenko O. Synthesis, antimicrobial and antifungal activity of 3-(2-bromophenyl)-5-(alkylthio)-4-phenyl-4H-1,2,4-triazoles. *Current issues of pharmaceutical and medical science and practice*. 2022; 15(3):235–240. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.264691>.
- Knysh Y, Panasenko O, Safonov A. Sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, which shows actoprotective activity: patent 112619 Ukraine, 2016. [CrossRef]
- Ghanem CI, Pérez MJ, Manautou JE, Mottino AD. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacological research*. 2016; 109:119–131. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.02.020>.
- Jain S, Ahmed RS, Arora VK, Banerjee BD. Biochemical and histopathological studies to assess chronic toxicity of triazophos in blood, liver and brain tissue of rats. *Pesticide biochemistry and physiology*. 2011; 100(2):182–186. <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2011.03.00>.
- Safonov AA, Panasenko OI, Al Khalaf NA. Study of the effect of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl) thio) acetate toxic doses on rats' heart tissue. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2024; 17(2):150–153. <https://doi.org/10.14739/2409-2932.2024.2.300859>.
- Safonov A, Demianenko D, Vashchuk Y, Larianovska Y, et al. Histological study of a corrective influence of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate on the state of rats liver under conditions of acute immobilization stress. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2022; 46(2):330–341. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1012893>.
- Safonov A, Demianenko D, Vashchuk Y, Lytkin D, Polonets O, Kosareva A, Morozova L. Study of the Stress-Protective Effect of Sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *HUJPHARM*. 2024; 44(2):143–52. <https://doi.org/10.52794/hujpharm.1374871>.
- Ministry of Health of Ukraine. Guideline. Medicinal Products. Preclinical Safety Studies for Clinical Trials Involving Humans and the Registration of Medicinal Products (ST-N MOZU 42-6.0:2014). Kyiv: Ministry of Health of Ukraine. 2014. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0661282-14#Text>.
- Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington, D.C.: National Academies Press, 2011. <https://doi.org/10.17226/12910>.
- Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*. 2010; 276:33–79 [CrossRef].
- Xu L, Shao A, Zhao Y, Wang Z, Zhang C, Sun Y, Chou LL. Neurotoxicity of silver nanoparticles in rat brain after intragastric exposure. *Journal of nanoscience and nanotechnology*. 2015; 15(6):4215–4223. <https://doi.org/10.1166/jnn.2015.9612>.
- Olayode OA, Daniyan MO, Olayiwola G. Biochemical, hematological and histopathological evaluation of the toxicity potential of the leaf extract of *Stachytarpheta cayennensis* in rats. *Journal of traditional and complementary medicine*. 2020; 10(6):544–554. doi: 10.1016/j.jtcme.2019.05.001.
- Durak MA, Parlakpınar H, Polat A, Vardi N, Ekici K, Ucar M, Pasahan R. Protective and therapeutic effects of molsidomine on radiation induced neural injury in rats. *Biotechnic & Histochemistry*. 2017; 92(1):68–77. <https://doi.org/10.1080/10520295.2016.1271454>.
- Safonov AA. Synthesis, transformation, physicochemical and biological properties of 1, 2, 4-triazole derivatives containing a thiophen-2-ylmethyl substituent (Doctoral dissertation, Zaporizhzhia State Medical University), 2023 [CrossRef].

Надійшла до редакції 17.11.2024 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування 8safonov@gmail.com

І. В. Литвинчук <https://orcid.org/0000-0002-8523-5436>

О. В. Нікітін <http://orcid.org/0000-0002-2173-0796>

Г. В. Поперечний <https://orcid.org/0009-0002-0278-389X>

В. О. Гельмбольдт <http://orcid.org/0000-0001-8492-964X>

ПОХІДНІ 2-, 3-, 4-ПІРИДИНОЦТОВИХ КИСЛОТ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ КОМПОНЕНТИ ФТОРВМІСНИХ АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.1: 547.82

І. В. Литвинчук, О. В. Нікітін, Г. В. Поперечний, В. О. Гельмбольдт

ПОХІДНІ 2-, 3-, 4-ПІРИДИНОЦТОВИХ КИСЛОТ ЯК ПОТЕНЦІЙНІ КОМПОНЕНТИ ФТОРВМІСНИХ АНТИКАРІЄСНИХ АГЕНТІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Мета роботи – віртуальний аналіз біологічної активності та ліпофільності 14 похідних 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот (ПОК), що мають у своєму складі фармакофор протизапальної активності (ПЗА) і являють інтерес як компоненти нових антикарієсних агентів. Оцінювання потенційної біологічної активності було проведено з використанням програми SwissTargetPrediction, ліпофільності – програми HyperChem.

Встановлено, що для 6 похідних спостерігається очікувана підвищена ймовірність ПЗА ($P_a > 0,5$), причому значення P_a загально перевищують величини наявності ПЗА для незаміщених ПОК. Для 7 похідних виявлено підвищену ймовірність антивірусної активності, 2 похідних демонструють підвищену ймовірність знеболювальної активності. Для всіх вивчених сполук результати розрахунків свідчать про практичну відсутність ймовірності токсичних ефектів. Перспективними для створення нових антикарієсних препаратів насамперед слід вважати метилпохідні ПОК.

Ключові слова: антикарієсні агенти, похідні піридину, біологічна активність, ліпофільність.

UDC 615.1: 547.82

I. V. Lytvynchuk, O. V. Nikitin, H. V. Poperechnyi, V. O. Gelmboldt

DERIVATIVES OF 2-, 3-, 4-PYRIDINACETIC ACIDS AS POTENTIAL COMPONENTS OF FLUORINE-CONTAINING ANTICARIES AGENTS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Aim of the study. The present work performs a virtual screening of the biological activity and lipophilicity of several 2-, 3-, 4-pyridinacetic acids (PAA) derivatives. The selected compounds contain a pharmacophore of anti-inflammatory activity are commercially available and are of interest for the synthesis of potential anti-caries agents. **The objects of the study** are 14 PAA derivatives substituted with CH_3 , COOH , OCH_3 , F , Cl , Br , all of them included in the PubChem data base. Two typical anti-inflammatory drugs were chosen for comparison: diclofenac, a derivative of phenylacetic acid, and ibuprofen, a derivative of a phenylpropionic acid. The spectra of the potential biological activity of PAA derivatives were evaluated using the SwissTargetPrediction program. The LogP lipophilicity values of pyridines were calculated using the HyperChem program.

The results of the calculations indicate a high probability of anti-inflammatory activity ($P_a > 0,5$) for 6 pyridines. The estimated P_a values exceed the corresponding values ones for unsubstituted PAA. Moreover, the presence of carboxyl and methoxy groups, fluorine, chlorine, and bromine atoms in the composition of PAA leads to a decrease in the P_a values of the anti-inflammatory activity ($P_a < 0,5$), while the opposite is observed for the presence of a methyl group. The calculation data indicate an increased probability of analgesic and antiviral activity (against picornavirus, rhinovirus) for 2 and 7 of the studied pyridine derivatives, respectively. The estimated indicators of drug side effects – hepatotoxicity, nephrotoxicity, neurotoxicity, and hematotoxicity – show no increased likelihood for almost all of the studied pyridine derivatives, which is important in the context of their further possible use in the creation of new anticaries agents. 6-Methyl-2-pyridinoacetic acid, 2-methyl-4-pyridinoacetic acid, and 3-chloro-4-pyridinoacetic acid should be considered promising for the creation of new anti-carries agents based on pharmacological effects and physicochemical characteristics.

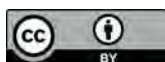
Keywords: anticaries agents, pyridine derivatives, biological activity, lipophilicity.

Вступ. Як відомо, карієс є одним із найбільш поширених хронічних захворювань, а у випадку дитячого віку ця патологія має характер пандемії [1]. Тому пошук ефективних та безпечних фармакологічних засобів лікування та профілактики карієсу є актуальним завданням для систем охорони здоров'я більшості країн світу, у тому числі й України, для якої відзначено тенденцію погіршення стоматологічного статусу населення деяких областей [2; 3]. Натеper у стоматологічній практиці

використовується широкий спектр антикарієсних препаратів з різним механізмом дії, серед яких очевидними лідерами виявляються фторидні препарати – неорганічні фториди та фториди з органічними амонієвими катіонами [4; 5]. Нагадаємо, що широке впровадження муніципальних програм фторування питної води, використання зубних паст, що містять фтор, а також інших засобів – носіїв фтору, у тому числі фторвмісних функціональних матеріалів [6; 7], призвело до зменшення випадків карієсу в багатьох країнах світу, радикального покращення здоров'я порожнини рота населення, так званої «фторидної революції» [8]. Останніми роками як нові перспективні фторвмісні антикарієсні агенти досліджуються амонієві гексафторосилікати (АГФС),

© І. В. Литвинчук, О. В. Нікітін, Г. В. Поперечний та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



зокрема солі з біологічно активними катіонами [9]. Специфіка використання АГФС як антикарієсних агентів полягає в можливості посилення карієспрофілактичної активності фторвмісного аніону за рахунок фармакологічних ефектів катіонів, зокрема протизапального та бактерицидного [9] – важливих факторів у лікуванні карієсу. Раніше [9–11] в експериментах на моделі експериментального карієсу було продемонстровано суттєву карієспрофілактичну ефективність низки АГФС із заміщеними катіонами піридину, яка в окремих випадках кратно перевищує відповідні значення для референт-препарату – натрію фториду.

Метою роботи був віртуальний скринінг спектра біологічної активності та ліпофільності низки похідних 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот, що мають у своєму складі фармакофор протизапальної активності [12], є комерційно доступними препаратами і являють інтерес як вихідні сполуки для синтезу відповідних АГФС – потенційних антикарієсних агентів.

Матеріали та методи дослідження. Об'єкти дослідження – комерційно доступні похідні піридину, що знаходяться у базі даних PubChem, містять у своєму складі фармакофор протизапальної активності – залишок оцтової кислоти (табл. 1) і не розглядалися раніше як можливі вихідні реагенти для синтезу АГФС [13]. Як препарати порівняння було вибрано типові лікарські засоби протизапальної дії – похідне фенілоцтової кислоти, диклофенак, і похідне фенілпропіонової кислоти, ібупрофен [12]. Диклофенак – «золотий стандарт» серед нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП): основою для такого статусу є численні клінічні дослідження, результати мета-аналізів та рекомендації міжнародних професійних співтовариств [14; 15]. Ібупрофен включений до переліку найважливіших лікарських засобів ВООЗ, Національного переліку необхідних лікарських засобів і також широко використовується як препарат порівняння з огляду на його встановлену безпеку та ефективність [16].

Спектри потенційної біологічної активності заміщених похідних піридину, що містять у своєму складі поряд з іншими замісниками залишок оцтової кислоти, було оцінено з використанням програми SwissTargetPrediction [17]. Значення ліпофільності $\log P$ піридинів розраховували з використанням програми HyperChem [18].

Результати дослідження та обговорення. У табл. 2 наведено деякі відомі з літературних джерел та розраховані в цій роботі фізико-хімічні характеристики досліджуваних сполук, які є важливими у контексті їх використання як компонентів АГФС. Слід зазначити, що, по-перше, з точки зору значень pK_a піридинів усі ці похідні можуть бути використані у схемі синтезу відповідних АГФС шляхом взаємодії з розчинами кремнефтороводневої кислоти [9], за винятком, можливо, 2-карбокси-3-піридиноцтової кислоти (2) з мінімальним значенням показника основності, $pK_a = 0,98$. По-друге, усі представлені у табл. 1 сполуки відповідають емпіричному «правилу п'яти» Ліпінського [19] (кількість донорів Н-зв'язку < 5 , кількість акцепторів Н-зв'язку < 10 , $M < 500$, коефіцієнт розподілу октанол-вода $\log P < 5$), для деяких з них було встановлено

високу гідрофільність, тобто вони можуть розглядатися як потенційні кандидати у лікарські засоби.

Розрахункові показники деяких фармакологічних ефектів заміщених похідних піридину за результатами комп'ютерного скринінгу наведено у табл. 3.

Як впливає з даних табл. 3, для 6 із 14 вивчених заміщених похідних піридину фіксується очікувана із загальних міркувань підвищена ймовірність наявності протизапальної активності (ПЗА) ($P_a > 0,5$), причому значення P_a для похідних **V**, **VI**, **VIII**, **X–XII** загалом перевищують (виняток – сполука **V**) відповідні величини наявності ПЗА для незаміщених ізомерних 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот ($P_a = 0,454, 0,506, 0,537$, відповідно) [13]. Результати комп'ютерного скринінгу ймовірності протизапальної активності похідних піридину наведено на рис. 1.

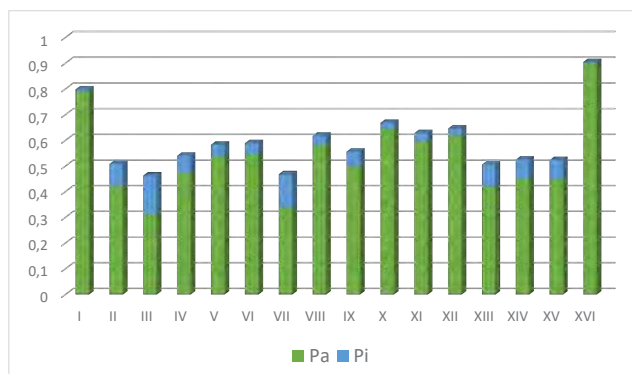


Рис. 1. Ймовірність протизапальної активності похідних піридину за результатами комп'ютерного скринінгу: P_a – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; P_i – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності

Введення до складу 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот інших замісників, крім залишку оцтової кислоти (карбоксильної групи, атомів фтору, хлору, метильної, метоксигрупи), супроводжується диференціюючим впливом на значення P_a ПЗА відповідних похідних:

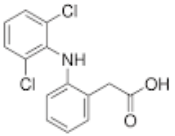
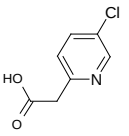
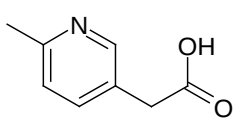
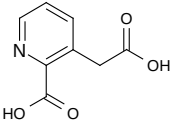
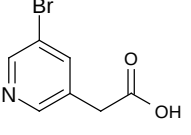
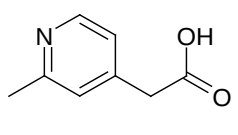
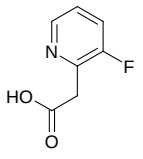
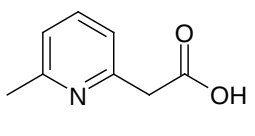
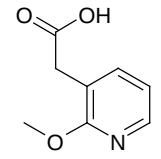
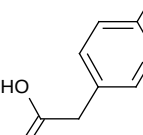
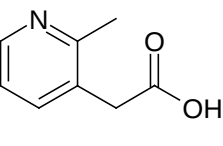
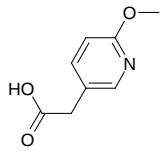
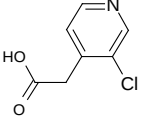
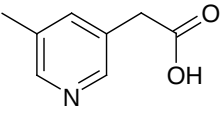
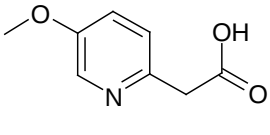
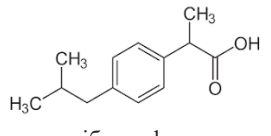
- поява у складі ізомерів піридиноцтової кислоти карбоксильної групи, атомів фтору, хлору, бром, метоксигрупи призводить до зменшення значень P_a ПЗА ($P_a < 0,5$);
- поява у складі ізомерів піридиноцтової кислоти метильної групи призводить до зростання значень P_a ПЗА ($P_a > 0,5$).

Виняток – 2-метил-3-піридиноцтова кислота (**IX**), для якої $P_a \approx 0,5$ ($P_a = 0,499$).

Слід також зазначити, що для деяких похідних піридиноцтових кислот, які за будовою моделюють нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) [12], очікується також прояв знеболювальної активності (ЗА) [12; 20]. Так, за даними табл. 3, підвищена ймовірність прояву ЗА очікується для галогеновмісних похідних **III** і **IV**.

Як відомо, галогенозаміщені бензольні фрагменти позитивно впливають на знеболюючі властивості сполук різних хімічних класів, про що свідчить наявність у структурі багатьох відомих анальгетичних препаратів цієї фармакологічної групи (рис. 2) [20].

Похідні піридину, що містять залишок оцтової кислоти

I		VI		XI	
	диклофенак		5-хлор-2-піридиноцтова кислота		6-метил-3-піридиноцтова кислота
II		VII		XII	
	2-карбоксі-3-піридиноцтова кислота		5-бром-3-піридиноцтова кислота		2-метил-4-піридиноцтова кислота
III		VIII		XIII	
	3-фтор-2-піридиноцтова кислота		6-метил-2-піридиноцтова кислота		2-метокси-3-піридиноцтова кислота
IV		IX		XIV	
	6-хлор-3-піридиноцтова кислота		2-метил-3-піридиноцтова кислота		6-метокси-3-піридиноцтова кислота
V		X		XV	
	3-хлор-4-піридиноцтова кислота		5-метил-3-піридиноцтова кислота		5-метокси-2-піридиноцтова кислота
XVI					
	ібупрофен				

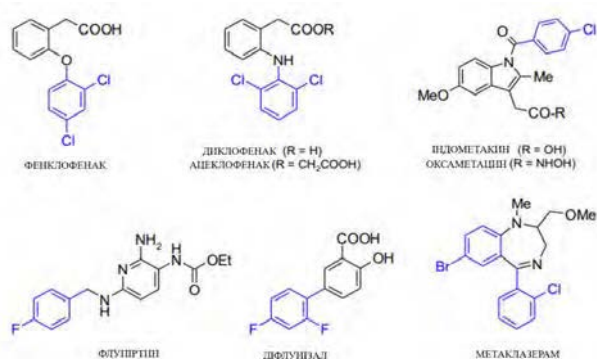


Рис. 2. Деякі відомі анальгетики, що містять у своєму складі хлор- та фторвмісні бензольні фрагменти

Що стосується можливої токсичної дії похідних **II-XV**, то наведені у табл. 4 розрахункові показники для чотирьох важливих побічних ефектів ліків (гепатотоксичність, нефротоксичність, нейротоксичність, гематотоксичність) дозволяють стверджувати про відсутність підвищеної ймовірності прояву зазначених ефектів для сполук **II-XV**. Винятки – похідні **VI, VIII, XII**, для яких фіксується незначне підвищення ймовірності прояву гепатотоксичності ($P_a = 0,520, 0,513, 0,510$, відповідно).

Графічне зображення результатів комп'ютерного скринінгу ймовірності гепатотоксичності похідних піридину наведено на рис. 3.

Таким чином, результати комп'ютерного тестування дозволяють виділити з розглянутих 14 похідних піридину декілька сполук, які цікаві як вихідні реагенти для синтезу АГФС. Насамперед це метилпохідні 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот, які за своїми фізико-хімічними

Таблиця 2

Фізико-хімічні характеристики заміщених похідних піридину

Сполука	CAS Number	Брутто формула	М. маса	LogP*	pK _a *	Розчинність у воді
II	490-75-5	C ₈ H ₇ NO ₄	181,15	0,93	0,98±0,50	–
III	1000524-32-2	C ₇ H ₆ FNO ₂	155,13	1,37	3,65±0,10	–
IV	39891-13-9	C ₇ H ₆ ClNO ₂	171,58	1,72	–	Дуже легко розчинний
V	1000553-75-2	C ₇ H ₆ ClNO ₂	171,58	1,81	–	–
VI	1000522-43-9	C ₇ H ₆ ClNO ₂	171,58	1,75	–	Дуже легко розчинний
VII	39891-12-8	C ₇ H ₆ BrNO ₂	216,03	2,09	3,86±0,10	Розчинний
VIII	92917-49-2	C ₈ H ₉ NO ₂	151,16	1,41	3,31±0,10	–
IX	179626-66-5	C ₈ H ₉ NO ₂	151,16	1,48	–	–
X	1000518-77-3	C ₈ H ₉ NO ₂	151,16	1,76	–	–
XI	19733-96-1	C ₈ H ₉ NO ₂	151,16	1,48	3,68±0,10	–
XII	147028-79-3	C ₈ H ₉ NO ₂	151,16	1,48	3,04±0,10	–
XIII	351410-38-3	C ₈ H ₉ NO ₃	167,16	1,28	3,88±0,10	–
XIV	902130-87-4	C ₈ H ₉ NO ₃	167,16	1,28	4,19±0,10	Дуже легко розчинний
XV	1214332-39-4	C ₈ H ₉ NO ₃	167,16	0,98	4,57±0,10	–

* Розраховані значення.

Таблиця 3

Розрахункові показники деяких фармакологічних ефектів заміщених похідних піридину

Сполука	Протизапальна активність		Знеболювальна активність		Противірусна активність (пікорнавірус)		Противірусна активність (риновірус)	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
I	0,791	0,007	0,501	0,038	0,427	0,089	0,389	0,104
II	0,424	0,084	–	–	0,457	0,072	0,422	0,069
III	0,313	0,150	0,766	0,005	0,379	0,128	0,493	0,027
IV	0,475	0,065	0,675	0,012	–	–	0,540	0,014
V	0,536	0,047	–	–	0,555	0,031	0,415	0,076
VI	0,545	0,044	–	–	0,470	0,065	0,563	0,010
VII	0,338	0,130	–	–	0,366	0,141	–	–
VIII	0,582	0,036	–	–	0,612	0,017	0,591	0,007
IX	0,499	0,057	0,215	0,211	0,523	0,041	0,441	0,055
X	0,644	0,024	0,325	0,111	–	–	0,456	0,045
XI	0,595	0,033	0,282	0,140	–	–	0,488	0,029
XII	0,618	0,028	0,321	0,113	0,633	0,013	0,428	0,064
XIII	0,420	0,086	–	–	0,431	0,087	0,465	0,040
XIV	0,453	0,072	0,227	0,196	0,392	0,116	0,557	0,011
XV	0,450	0,073	0,221	0,204	0,406	0,105	0,548	0,013
XVI	0,901	0,004	0,463	0,048	0,473	0,063	0,477	0,034

Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності.

Таблиця 4

Розрахункові показники деяких токсичних ефектів заміщених похідних піридину

Сполука	Гепатотоксичність		Нефротоксичність		Нейротоксичність		Гематотоксичність	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
I	0,841	0,016	0,650	0,038	0,600	0,044	0,717	0,039
II	0,441	0,101	0,452	0,093	0,429	0,082	0,539	0,080
III	0,258	0,215	0,306	0,169	–	–	0,271	0,223
IV	0,336	0,157	0,335	0,152	0,372	0,108	0,332	0,176
V	0,441	0,101	0,371	0,131	0,392	0,098	0,382	0,145
VI	0,520	0,072	0,439	0,099	0,415	0,087	0,483	0,097
VII	0,326	0,164	0,299	0,173	0,225	0,202	–	–
VIII	0,513	0,074	0,458	0,091	0,332	0,126	0,528	0,083
IX	0,398	0,122	0,385	0,125	0,398	0,095	0,390	0,141
X	0,474	0,087	0,484	0,083	0,410	0,089	0,506	0,089
XI	0,444	0,100	0,435	0,100	0,364	0,112	0,448	0,110
XII	0,510	0,075	0,409	0,113	0,481	0,070	0,440	0,114
XIII	0,256	0,216	–	–	–	–	–	–
XIV	0,254	0,218	0,234	0,231	–	–	–	–
XV	0,340	0,154	0,285	0,182	0,228	0,199	0,314	0,188
XVI	0,737	0,029	0,745	0,021	0,693	0,030	0,734	0,037

Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності.

властивостями та потенційною біологічною активністю є перспективними вихідними реагентами для синтезу нових фторвмісних антикарієсних препаратів.

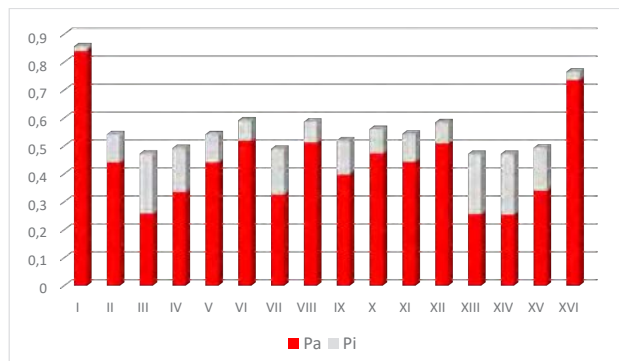


Рис. 3. Імовірність гепатотоксичності похідних піридину за результатами комп'ютерного скринінгу: Pa – розрахункові оцінки ймовірності наявності виду активності; Pi – розрахункові оцінки ймовірності відсутності виду активності

Висновки

1. З використанням розрахункових методів визначено спектри потенційної біологічної активності і значення ліпофільності 14 заміщених похідних 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот як вихідних сполук для синтезу нових фторвмісних антикарієсних агентів.

2. Встановлено, що для 6 досліджених похідних спостерігається очікувана підвищена ймовірність наявності протизапальної активності ($P_a > 0,5$), причому значення P_a загалом перевищують відповідні величини наявності протизапальної активності для незаміщених ізомерних 2-, 3-, 4-піридиноцтових кислот.

3. Для 7 вивчених похідних піридину виявлено підвищену ймовірність наявності антивірусної активності (щодо пікорнавірусу, риновірусу), 2 похідних демонструють підвищену ймовірність прояву знеболувальної активності.

4. Для всіх вивчених похідних піридину результати розрахунків свідчать про практичну відсутність ймовірності наявності гепато-, нефро-, нейро-, гематотоксичності.

5. З урахуванням фармакологічних та фізико-хімічних властивостей перспективними для створення нових антикарієсних препаратів слід вважати 6-метил-2-піридиноцтову, 2-метил-4-піридиноцтову, 3-хлор-4-піридиноцтову кислоти.

ЛІТЕРАТУРА

- Pitts NB, Zero DT, Marsh PD, et al. Dental caries. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3 (17030): 1–16. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>.
- Krut AG, Horachuk VV. The state of oral health in the population of separate regions of Ukraine. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2022; 26 (2):302–306. (in Ukrainian) doi: [https://doi.org/10.31393/reports-vnmmedical-2022-26\(2\)-22](https://doi.org/10.31393/reports-vnmmedical-2022-26(2)-22).
- Ruban OI, Yashchenko YB. Dental health of the population and priority directions of its improvement. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2023; 1(23):86–92. (in Ukrainian). [https://doi.org/10.31612/2616-4868.1\(23\).2023.12](https://doi.org/10.31612/2616-4868.1(23).2023.12).
- Duffin S, Duffin M, Grootveld M. Revisiting fluoride in the twenty-first century: safety and efficacy considerations. *Frontiers in Oral Health*. 2022; 3:873157. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.873157>.
- Sharkov N. Effects of nicomethanol hydrofluoride on dental enamel and synthetic apatites: a role for anti-caries protection. *Eur Arch Paediatr Dent*. 2017; 18: 411–418. doi: 10.1007/s40368-017-0314-8.
- Lubojanski A, Piesiak-Panczyszyn D, Zakrzewski W, et al. The safety of fluoride compounds and their effect on the human body – A narrative review. *Materials*. 2023. 16(3):1242. <https://doi.org/10.3390/ma16031242>.
- Noenko I, Karpchuk L, Gurando V, Maryan-Yovbak V, Kulish A, Mochalov I. Comparative study of prolonged fluoride ion release in contemporary dental enamel sealants. *East Ukr Med J*. 2024; 12(1): 89–98. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(1\):89-98](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(1):89-98).
- Whelton HP, Spencer AJ, Do LG, Rugg-Gunn AJ. Fluoride revolution and dental caries: evolution of policies for global use. *J Dent Res*. 2019; 98:837–846. doi: 10.1177/0022034519843495.
- Gelmboldt VO, Kravtsov VCh, Fonari MS. Ammonium hexafluoridosilicates: Synthesis, structures, properties, applications. *J Fluorine Chem*. 2019; 221(5):91–102. doi: 10.1016/j.jfluchem.2019.04.005.
- Gelmboldt VO, Lytvynchuk IV, Shyshkin IO, Khromagina LN, Kravtsov VCh, Fonari MS. Bis(2-, 3-, 4-carboxyethylpyridinium) hexafluorosilicates as potential caries prophylactic agents. *Arch Pharm*. 2022; 355(7):2200074. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200074>.
- Gelmboldt VO, Khromagina LM, Nikitin OV, Fizor NS. Biological activity of 3-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate monohydrate and 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate as candidates for anticaries agents. *Odesa Med J*. 2024; (2):75–80. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-13>.
- Bindu S, Mazumder S, Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochem Pharmacology*. 2020; 180:114147. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
- Gelmboldt VO, Lytvynchuk IV, Shyshkin IO, Ognichenko LN, Kuz'min VE. Prognosis of biological activity and lipophilicity of some pyridine derivatives as components of anti-caries agents. *Farm zhurn*. 2020; 75(2):79–85. (in Ukrainian). doi: 10.32352/0367-3057.2.20.08.
- Hoes JN, Jacobs JWG, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66:1560–1567. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.072157>.
- Kołodziejaska J, Kołodziejczyk M. Diclofenac in the treatment of pain in patients with rheumatic diseases. *Reumatologia*. 2018; 56(3):174–183. <https://doi.org/10.5114/reum.2018.76816>.
- Rainsford KD. Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacol*. 2011; 19:293–297. <https://doi.org/10.1007/s10787-011-0103-7>.

17. Програма SwissTargetPrediction. Available from: <http://www.swisstargetprediction.ch/>
18. Програма HyperChem. Available from: <https://hyperchem.software.informer.com>.
19. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 46(1–3): 3–26. [https://doi.org/10.1016/s0169-409x\(00\)00129-0](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(00)00129-0).
20. Kleemann A, Engel J, Kutscher B, Reichert D. Pharmaceutical substances: Syntheses, patents, applications of the most relevant APIs. 5th ed. Georg Thieme Verlag: Stuttgart, New York, 2009. 1800 p.

Надійшла до редакції 07.01.2025 р.

Прийнята до друку 27.03.2025 р.

Електронна адреса для листування vgelmboldt@te.net.ua

ДЛЯ АВТОРІВ

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» було засновано в 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чий імена були всесвітньо відомі вже того часу або які здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 1930-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором із часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України, лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні й зарубіжні вчені.

«Одеський медичний журнал» включений до Переліку наукових фахових видань України в категорії «А» (галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «Стоматологія», 222 «Медицина», 226 «Фармація, промислова фармація», 228 «Педіатрія» (Наказ Міністерства освіти і науки України № 1721 від 10.12.2024, додаток 6; доступ за посиланням <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/uploads/public/675/c490fe/675c490fea3a6035511617.pdf>)

Щороку в журналі друкується близько дев'яноста статей і повідомлень. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни – він занесений до Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, BASE-Search, Google Академії, «Наукової періодики України», Scopus Content Selection and Advisory Board (CSAB) розглянула заявку журналу «Одеського медичного журналу» та схвалила її для реферування в наукометричній базі Scopus 25.10.2023 р.

У серпні 2022 року наукове видання «Одеський медичний журнал» отримало тримісячну стипендію від проєкту «Підтримка українським редколегіям» (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff). SUES є ініціативою європейських установ та організацій, мета яких полягає в підтримці наукової спільноти України.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна в будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс – 48717.

Журнал виходить шість разів на рік.

ISSN 2226-2008

DOI 10.54229/2226-2008, 10.32782/2226-2008 (починаючи з № 3 (181) 2022 р.)

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних та експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт із медицини, стоматології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні та оригінальні статті загальним обсягом 7–15 сторінок, огляди – до 12–20 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, стоматологічних та фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних та прикладних проблем із таких спеціальностей: 221 – стоматологія, 222 – медицина, 226 – фармація, промислова фармація, 228 – педіатрія:

– генетика та прикладні аспекти медичної генетики;
– біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;
– роботи з новітніх клітинних технологій;

– новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

– досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

– профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) експериментальні дослідження, огляди, клінічні випадки, нові методи та технології з сучасних актуальних проблем стоматології, медицини, педіатрії та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї, матеріали з історії науки та медицини, фармації, стоматології, рецензії.

5. Стаття надсилається до редакції в електронному варіанті зі сканом першої сторінки з підписами всіх авторів. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті в журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується сканом (1) направлення до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, (2) відомостями про авторів (з декларуванням участі кожного автора з деталізацією вкладу у підготовці статті), (3) декларацією щодо оригінальності тексту наукової статті, а для

вітчизняних авторів також (4) експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію від кожної із цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього – по 2 см, правого – 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей – англійська та українська (перевага віддається англійським роботам).

10. Матеріал статті має бути викладений за такою схемою:

- а) індекс УДК – зліва, відповідно до ключових слів;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), ORCID ID кожного автора;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, тоді необхідно арабськими цифрами позначити цифровий надрядковий знак, що відповідає установі, де працює кожний з авторів; а назва установи має бути вказана з відповідним цифровим позначенням, електронна адреса (адреси), номер телефону;
- д) два резюме: українською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) та англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка). Резюме українською мовою має складатися за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти);
- е) постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- ж) формулювання мети статті (постановка завдання);
- з) матеріали і методи дослідження з описами методів дослідження, кількості та розподілу об'єктів дослідження. Має бути зазначено дотримання принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей, або принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах;
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) літературні посилання в порядку їх цитування або за алфавітом.

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включно зі вступом, метою та завданнями, методами, результатами, висновками, і містити ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальновживаними.

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, 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.

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. *Lektiny v gistokhimii* [Lektins in histochemistry]. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки – у транслітерації з перекладом англійською мовою у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок – англійською, назва видавництва – у транслітерації.

Зуважуємо: у списку латиницею потрібно зазначати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви 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 кожну додаткову 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

Відповідальні секретарі журналу – доцент Грекова Алла, тел.: +380 (97) 938 30 52, доцент Юрченко Ірина, тел.: +380 (50) 815 53 05

Контактна особа (Видавничий дім «Гельветика») – Демченко Христина, тел.: +380 (93) 035 42 60; e-mail: omj@onmedu.od.ua

Науковий редактор – Антоненко Петро, тел.: +380 (97) 587 56 36

Сторінки журналу: journal.odmu.edu.ua, journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home

25. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Середній час очікування публікації (від дня подачі до дня публікації) – 2–8 місяців (залежно від фактичної кількості поданих авторами публікацій у конкретний випуск).

ДЕКЛАРАЦІЯ щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), **(П.І.Б. автора або авторів – зазначаються всі автори наукової статті)**, декларує(мо), що у статті **(назва наукової статті)** наявний оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), **відсутні** некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не містяться елементи плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної установи.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ рукописів наукових статей, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню. Завданням рецензування є максимально об'єктивна оцінка змісту наукової статті, її відповідності вимогам журналу, аналіз її переваг та недоліків, винесення конкретних рекомендацій щодо її вдосконалення. Відповідальний секретар журналу проводить попередній аналіз статей, що надійшли до редакції, їхню відповідність тематиці та спеціалізації журналу. Рецензентів призначає головний редактор журналу. В окремих випадках за рішенням головного редактора призначення рецензента(ів) може бути доручене члену редакційної колегії або вирішене на засіданні редакційної колегії.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці – доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. У разі потреби редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Рецензенти мають відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з Наказом МОН України від 15.01.2018 № 32. Наукові статті, що надійшли до журналу, спрямовуються на рецензію одному рецензенту, за необхідності – двом рецензентам. Для всіх статей, що надходять до журналу, визначається рівень їхньої унікальності за допомогою Системи програмно-обчислювального комплексу Strikeplagiarism.com.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, переваги й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензування проводиться конфіденційно за принципом подвійного «сліпого» рецензування (ані автор, ані рецензент не знають П.І.Б. одне одного). Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

В окремих випадках на прохання рецензента та за узгодженням із редакційною колегією журналу взаємодія рецензента та автора може відбуватись у відкритому режимі. Така практика застосовується лише в тому випадку, якщо відкрита взаємодія забезпечить поліпшення викладу матеріалу роботи, що рецензується. Зазвичай рецензент робить висновок щодо можливості публікації статті протягом 14 діб.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через сім днів після одержання. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання прейрипту, у якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден із думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

У разі потреби за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.

INFORMATION ABOUT EDITION

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“Odesa Medical Journal”)

Publication information

“Odes’kij medičnij žurnal” (“Odesa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

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

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

“Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “A” (branch – medical sciences, specialties – 221 “Dentistry”, 222 “Medicine”, 226 «Pharmacy, industrial pharmacy», 228 “Pediatrics” (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1721 dated 10.12.2024, appendix 6; available at <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/uploads/public/675/c49/0fe/675c490fea3a6035511617.pdf>).

About 90 articles are published in the Journal annually.

It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory, BASE-Search, Google Academy, “Scientific Periodics of Ukraine”, “Scientific Periodics of Ukraine”. The Scopus Content Selection & Advisory Board (CSAB) has reviewed application of the Odesa Medical Journal and approved it for coverage in Scopus database 25.10.2023. In August 2022, the scientific publication “Odesa Medical Journal” received a three-month scholarship from the “Support to Ukrainian Editorial Staff” (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff) project. SUES is an initiative of European institutions and organizations, the purpose of which is to support the scientific community of Ukraine.

The Journal is distributed by subscription. The Journal can be subscribed at any subscription point. Subscription index – 48717.

ISSN 2226-2008

Frequency of the Journal: The Journal appears bimonthly.

DOI 10.54229/2226-2008, 10.32782/2226-2008 (since N 3 (181) 2022)

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“ODESA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“Odesa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, dentistry and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem and original articles with total volume of 7–15 pages, reviews – up to 12–20 pages.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, dental and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental and applied problems in 221 – dentistry, 222 – medicine, 226 – pharmacy, industrial pharmacy, 228 – pediatrics;

– genetics and applied aspects of medical genetics;

– biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

– works on modern cellular technologies;

– modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

– achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

– prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) c) experimental manuscripts, reviews, clinical cases, novel methods and technologies on current issues of dentistry, medicine, pediatrics, and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries, materials on history of science and medicine, pharmacy, dentistry, reviews.

5. The author sends to the editorial office an on-line version of the article with a scan of the first page and signatures of all authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “Odesa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of

the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal's site and in other sources.

6. An article is accompanied with a scan of (1) letter to the editorial staff, a vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, (2) information about the authors (with each author's contribution statement detailing his/her participation in the work), (3) the declaration of originality of the text of the scientific article and for the home authors also (4) by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right – 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian and English.

10. The material of the article should be placed in the following order:

a) UDC index – on the left correspondingly to key words;

b) initials and the last name of the author (authors), authors' ORCID ID;

c) the title of the article;

d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country. If there are several authors and they work in different institutions, it is necessary to indicate in Arabic numerals a digital superscript corresponding to the institution where each of the authors works; and the name of the institution must be indicated with the appropriate numerical designation, e-mail, phone number;

e) two abstracts – in Ukrainian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page). Ukrainian abstracts after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five);

f) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;

g) formulation of the aim of the article (raising a task);

h) research materials and methods with descriptions of research methods, number and distribution of the research objects. Compliance with the principles of the World Medical Association Code of Ethics (Helsinki Declaration) for human research or the principles of the EU Directive 2010/10/63 EU on animal experiments should be noted;

i) presentation of the main material of the study with a full justification of the obtained scientific results;

j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;

k) references in the citation order or after the alphabet order.

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration,

the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are inprinted or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones – by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones – with a red pencil; subscript and superscript letters – by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 10 years and only sometimes – more early publications. In the original works they quote no more than 20 sources, in the reviews – about 60. Every work in the references should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works which have not been published yet.

17. The references should be arranged in Latin alphabet according to rules below in English or transliterated according to the National Library of Medicine (NLM) standard or Vancouver style.

For articles:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

The authors' surnames and the title of the Journal are given in Latin in transliteration, the title of the article is translated into English. Transliteration can be done automatically at the site: <http://ukrlit.org/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. Ultra-structure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the work – in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English title), indicated by italic. Translation of the title into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) – in English.

For monographs and other books:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, authors; Panasyuk YN, editor. *Lektyny v gistokhimii* [Lektins in histochemistry]. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the book – in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages – in English, name of publishing house – in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. It should also not use punctuation: // and –. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

At the end of the literature source, the digital identifier DOI must be indicated (if it is present). The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of citation databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to State Standards of Ukraine 3582-97 and National State Standard 7.12-93.

Those who have no access to the full content of NSS can find it at the site of the Odesa Medical University, the bibliography examples style is presented. Available from http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. The printed materials executed with the use of computer technologies are added by computer type-setting materials and graphic in digital form.

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Rich Text Format).

The graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of line originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, halftone (pictures, etc.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals – 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

20. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision is taken whether to publish the work or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

21. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors.

22. The date of article's coming to the Journal is the day when the editorial office receives the final variant of the text.

23. After the editorial board confirms that the article has been submitted, requisite payment details are provided. The cost of publication is UAH 2,000 (up to 12 pages). Each additional page is paid separately UAH 40. The publication fee covers costs of proofreading and editing, page-planning and on-line version of the Journal. At the request the author of the article can order a printed copy of the Journal. The cost of a printed copy is UAH 800, which must be paid in addition to the publication fee. The author sends confirmation of the payment (a scanned check or its photo) to e-mail omj@onmedu.od.ua.

24. "Odesa Medical Journal" contacts:

Valikhovsky Lane, 2, Odesa National Medical University Rectorate, Odesa, 65082, Ukraine;

e-mail: redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua

Executive Secretaries – Associate Professor Alla Grekova, phone +380 (97) 938 30 52, Associate Professor Iryna Yurchenko, phone +380 (50) 815 53 05

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

№ 1 (192) 2025

Коректура • *Ірина Чудеснова*

Комп'ютерна верстка • *Марина Михальченко*

E-mail: omj@onmedu.od.ua

Сайти: <http://journals.onmedu.od.ua>, <http://journal.odmu.edu.ua>

Підписано до друку: 28.03.2025.

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.

Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 10,91. Ум. друк. арк. 11,39.

Замов. № 0525/357. 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.