

Випуск 2 (193)/2025

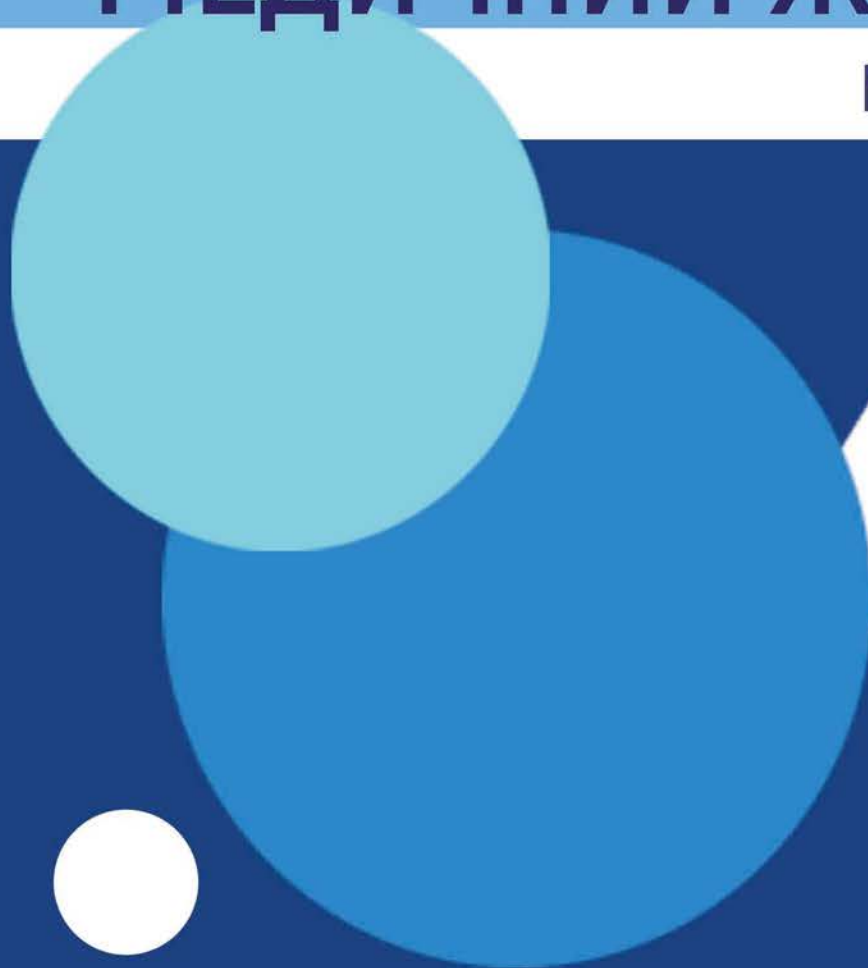
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ISSN 2226-2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (193)/2025



ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (193)



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

№ 2 (193) 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 № 9 від 15.05.2025 р.

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

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2025-2

© Одеський національний медичний університет, 2025

ISSN 2226-2008

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ODES'KIY MEDICNIJ ZURNAL

№ 2 (193)



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

№ 2 (193) 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 May 15, 2025, protocol № 9.

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

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2025-2

© The Odesa National Medical University, 2025

ЗМІСТ

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

O. M. Pryzhbylo, O. G. Kmet, I. S. Davydenko, N. V. Lisnianska CARBACETAM EFFECT ON OXIDATIVE STRESS MARKERS IN DIFFERENT GENDER RATS WITH METABOLIC SYNDROME.....	9
P. T. Muraviov, M. H. Bezpalko, D. M. Davydov THE EFFECT OF COLLAGEN HYDROLYZATE ON WOUND HEALING IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL MODELING OF THE COURSE OF THE WOUND PROCESS IN RATS.....	15
A. O. Hromadchenko, G. F. Stepanov, S. H. Kotiuzhynska VITAMIN C AND HYDROXYPROLINE AS MARKERS OF RADIATION-INDUCED CHANGES IN THE EXTRACELLULAR MATRIX.....	23

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

O. S. Salekh THE ROLE OF DOPPLEROMETRY IN THE ASSESSMENT OF LOCAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH UTERINE FIBROIDS.....	27
O. V. Guzun, O. S. Zadorozhnyy, N. V. Konovalova, N. I. Khramenko, V. A. Vasiuta, S. B. Slobodanyk REDUCTION OF THE RISK OF GLAUCOMATOUS OPTIC NEUROPATHY PROGRESSION AFTER COMPLEX NEUROPROTECTION.....	31
K. V. Hryn, M. Yu. Delva PAIN QUESTIONNAIRE “painDetect” AS A WAY TO OBJECTIFY THE NEUROPATHIC COMPONENT OF THE PAIN SYNDROME.....	38
B. I. Kokhan, O. M. Ocheredko, A. Krishna, R. O. Kartelian, O. M. Komlevoi COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF THE APPLICATION OF VARIOUS SCHEMES FOR THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA AND COPD IN A SUPRA-CLUSTER LEVEL OF CARE INSTITUTION.....	42
K. V. Shevchenko-Bitensky, V. V. Kosovsky COGNITIVE AND HALLUCINATORY-PARANOID DISORDERS IN VASCULAR DEMENTIA (CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL STRUCTURE AND DIAGNOSTIC CRITERIA).....	49
V. V. Kaminskiy, O. I. Zhdanovich, R. M. Savchuk, S. M. Korniyenko, T. V. Kolomiichenko LABORATORY MARKERS OF PERINATAL DISORDERS IN WOMEN WITH COVID-19	55
Kh. D. Haidarzhi, G. L. Lavrynenko, I. Z. Gladchuk COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF LAPAROSCOPIC ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF DEEP ENDOMETRIOSIS USING THE STANDARDIZED METHOD AND THE TRADITIONAL METHOD.....	60

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

O. O. Помпій, Е. С. Помпій СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ РОЗВИТКУ Й ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ.....	66
Д. О. Якимів, М. О. Приступок ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ТА ХРОНІЧНИХ РАН СТОП У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ. ОГЛЯД ОПУБЛІКОВАНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	74
В. О. Срібна, О. Т. Блашків, Т. Ю. Вознесенська ДОСЯГНЕННЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ В ЛІКУВАННІ ПЕРЕДЧАСНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	82

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

О. В. Бевз, О. В. Криванич, І. А. Сич, І. Ю. Стан, Н. Ю. Бевз, Л. О. Перехода СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БЕНЗАЛКОНІЮ ХЛОРИДУ У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТАХ.....	89
B. V. Prystupa, S. I. Bogatu, L. V. Eberle, Ya. V. Rozhkovsky, D. A. Vorobyov PHARMACOLOGICAL AND PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS OF PLANTS OF THE GENUS STELLARIA.....	96
A. V. Lozynskyi, Yu. T. Konechnyi, N. M. Lebyak, I. M. Yushyn, I. R. Tymechnko, R. B. Lesyk SYNTHESIS OF PYRAZOLO-PYRROLO-THIOPYRANO[2,3- <i>D</i>]THIAZOLE AS A POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUND.....	103

CONTENTS

THEORY AND EXPERIMENT

O. M. Pryzhbylo, O. G. Kmet, I. S. Davydenko, N. V. Lisnianska CARBACETAM EFFECT ON OXIDATIVE STRESS MARKERS IN DIFFERENT GENDER RATS WITH METABOLIC SYNDROME.....	9
P. T. Muraviov, M. H. Bezpalko, D. M. Davydov THE EFFECT OF COLLAGEN HYDROLYZATE ON WOUND HEALING IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL MODELING OF THE COURSE OF THE WOUND PROCESS IN RATS.....	15
A. O. Hromadchenko, G. F. Stepanov, S. H. Kotiuzhynska VITAMIN C AND HYDROXYPROLINE AS MARKERS OF RADIATION-INDUCED CHANGES IN THE EXTRACELLULAR MATRIX.....	23

CLINICAL PRACTICE

O. S. Salekh THE ROLE OF DOPPLEROMETRY IN THE ASSESSMENT OF LOCAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH UTERINE FIBROIDS.....	27
O. V. Guzun, O. S. Zadorozhnyy, N. V. Konovalova, N. I. Khramenko, V. A. Vasiuta, S. B. Slobodanyk REDUCTION OF THE RISK OF GLAUCOMATOUS OPTIC NEUROPATHY PROGRESSION AFTER COMPLEX NEUROPROTECTION.....	31
K. V. Hryn, M. Yu. Delva PAIN QUESTIONNAIRE “painDetect” AS A WAY TO OBJECTIFY THE NEUROPATHIC COMPONENT OF THE PAIN SYNDROME.....	38
B. I. Kokhan, O. M. Ocheredko, A. Krishna, R. O. Kartelian, O. M. Komlevoi COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF THE APPLICATION OF VARIOUS SCHEMES FOR THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA AND COPD IN A SUPRA-CLUSTER LEVEL OF CARE INSTITUTION.....	42
K. V. Shevchenko-Bitensky, V. V. Kosovsky COGNITIVE AND HALLUCINATORY-PARANOID DISORDERS IN VASCULAR DEMENTIA (CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL STRUCTURE AND DIAGNOSTIC CRITERIA).....	49
V. V. Kaminskiy, O. I. Zhdanovich, R. M. Savchuk, S. M. Korniyenko, T. V. Kolomiichenko LABORATORY MARKERS OF PERINATAL DISORDERS IN WOMEN WITH COVID-19	55
Kh. D. Haidarzhi, G. L. Lavrynenko, I. Z. Gladchuk COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF LAPAROSCOPIC ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF DEEP ENDOMETRIOSIS USING THE STANDARDIZED METHOD AND THE TRADITIONAL METHOD.....	60

LITERATURE REVIEW

O. O. Pompii, E. S. Pompii MODERN VIEWS ON THE ETIOLOGICAL AND PATHOGENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF GENERALIZED PERIODONTITIS.....	66
D. O. Yakymiv, M. O. Prystupiyuk TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC FOOT WOUNDS IN PATIENTS WITH DIABETES. REVIEW OF PUBLISHED STUDIES.....	74
V. O. Sribna, O. T. Blaskiv, T. Yu. Voznesenska ADVANCES IN REGENERATIVE MEDICINE IN THE TREATMENT OF PREMATURE OVARIAN FAILURE. LITERATURE REVIEW.....	82

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

O. V. Bevz, O. V. Kryvanych, I. A. Sych, I. Yu. Stan, N. Yu. Bevz, L. O. Perekhoda SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF BENZALKONIUM CHLORIDE IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS.....	89
B. V. Prystupa, S. I. Bogatu, L. V. Eberle, Ya. V. Rozhkovsky, D. A. Vorobyov PHARMACOLOGICAL AND PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS OF PLANTS OF THE GENUS STELLARIA.....	96
A. V. Lozynskyi, Yu. T. Konechnyi, N. M. Lebyak, I. M. Yushyn, I. R. Tymechnko, R. B. Lesyk SYNTHESIS OF PYRAZOLO-PYRROLO-THIOPYRANO[2,3- <i>D</i>]THIAZOLE AS A POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUND.....	103

UDC 616-008.9:612.015.11]-085.275-092.9

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-1>

O. M. Pryzhbylo¹ <https://orcid.org/0009-0006-1427-5955>

O. G. Kmet² <https://orcid.org/0000-0003-0336-1103>

I. S. Davydenko² <https://orcid.org/0000-0001-6712-3396>

N. V. Lisnianska² <https://orcid.org/0000-0002-0366-2574>

CARBACETAM EFFECT ON OXIDATIVE STRESS MARKERS IN DIFFERENT GENDER RATS WITH METABOLIC SYNDROME

¹ State Institution “Chernivtsi Regional Center of Disease Control and Prevention”, Chernivtsi, Ukraine

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

UDC 616-008.9:612.015.11]-085.275-092.9

O. M. Pryzhbylo¹, O. G. Kmet², I. S. Davydenko², N. V. Lisnianska²

CARBACETAM EFFECT ON OXIDATIVE STRESS MARKERS IN DIFFERENT GENDER RATS WITH METABOLIC SYNDROME

¹ State Institution «Chernivtsi Regional Center of Disease Control and Prevention, the Ministry of Health of Ukraine», Chernivtsi, Ukraine,

² Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Introduction. Many factors are known to influence metabolic syndrome pathology. Meanwhile, certain scientific evidence indicates that oxidative stress with chronic inflammatory conditions is the base promoting the development of metabolic diseases.

Objective of the research is to study carbacetam effect, as a GABA-receptor modulator, on pathogenic mechanisms of metabolic syndrome according to the oxidative stress markers of the hippocampus of different gender rats.

Materials and methods. The experiments were conducted on non-linear laboratory albino male and female rats. To reproduce the metabolic syndrome model, the rats were kept on a high-fat diet enriched with the addition of solid pork lard and free access to fructose solution. Carbacetam was injected into the peritoneum in the dose of 5 mg/kg during 14 days. The state of oxidative stress was estimated by the parameters of the pro-oxidant-antioxidant system.

Results. When carbacetam was administered, the activity of antioxidant protection enzymes was found to increase, and the content of products of lipid and protein peroxidation processes in the hippocampal neurons of rats of both genders with metabolic syndrome decreased.

Conclusions. Carbacetam as a modulator of GABA-receptors in rats with metabolic syndrome decreases the content of products reacting with 2-thiobarbituric acid and the products of protein oxidation modification confirmed by histochemical method; increases the activity of antioxidant protection enzymes in rats of both genders with metabolic syndrome.

Keywords: metabolic syndrome, carbacetam, lipid and protein peroxide oxidation.

УДК 616-008.9:612.015.11]-085.275-092.9

О. М. Прижбило¹, О. Г. Кмет², І. С. Давиденко², Н. В. Ліснiansька²

ВПЛИВ КАРБАЦЕТАМУ НА МАРКЕРИ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ЩУРІВ РІЗНОЇ СТАТІ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

¹ Державна установа «Чернівецький обласний центр контролю та профілактики хвороб Міністерства охорони здоров'я України», Чернівці, Україна

² Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Відомо, що окислювальний стрес у поєднанні з хронічними запальними станами є основою розвитку метаболічних захворювань. Метою дослідження було вивчення впливу карбацетаму як модулятора ГАМК-рецепторів на патогенетичні механізми метаболічного синдрому за даними маркерів окислативного стресу гіпокампа щурів різної статі. Експерименти проводили на нелінійних лабораторних білих щурах самцях і самицях, яким моделювали метаболічний синдром, утримуючи щурів на високожировій дієті, збагаченій жирами з вільним доступом до розчину фруктози. Карбацетам вводили внутрішньочеревинно дозою 5 мг/кг (14 днів).

Висновки. Модулятор ГАМК-рецепторів карбацетам зменшує вміст продуктів, що реагують із 2-тіобарбітуровою кислотою, і продуктів окислювальної модифікації білків, які підтверджено гістохімічним методом; підвищує активність ферментів антиоксидантного захисту в щурів різної статі із метаболічним синдромом.

Ключові слова: метаболічний синдром, карбацетам, перекисне окиснення ліпідів та білків.

© О. М. Pryzhbylo, O. G. Kmet, I. S. Davydenko et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Introduction. Metabolic syndrome is characterized by a number of several disorders that increase the risk of chronic cardiovascular diseases of metabolic origin including myocardial infarction, cerebral circulation disorders, diseases of the peripheral vessels, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus.

According to the latest scientific data, occurrence of the syndrome is closely associated with an increasing rate of obesity and type 2 diabetes mellitus. Metabolic syndrome, in particular, afflicts about 25% of the world population. The rates are much higher in urban regions due to consumption of high-calorie diet with a low content of nutrients as well as decreased physical activity [1].

Many factors are known to influence metabolic syndrome pathology. Meanwhile, certain scientific evidence indicates that oxidative stress with chronic inflammatory conditions is the base promoting development of metabolic diseases [2, 3]. Imbalance between oxidants and antioxidants, often in favor of oxidants, is a cause of oxidative stress. In its turn, it causes disorders of redox signal transmission and regulation, as well as molecular and cellular damage [4, 5]. Therefore, imbalance between pro-oxidant and antioxidant mechanisms is considered one of the most important pathophysiological mechanisms of chronic diseases. Available scientific evidences confirm the hypothesis that oxidative stress may be considered an early diagnostic sign in the metabolic syndrome mechanisms, but not its consequence [6, 7]. Protein peroxide oxidation products, in particular, are known to be an appropriate index to determine oxidative stress in patients with the above disorders [7].

The current scientific data present understanding of neurochemical and neuromorphological bases of the cerebral activity concerning relations between different systems of neurotransmitters. It opens wide possibilities for more specific and targeted treatment followed by less amount of side effects. In particular, it is known about the wide distribution of GABAergic receptors in the brain and their physiological significance. It is GABAergic synapses that affect the rate of glucose utilization, and in critical cases this amino acid acts as an alternative substrate in the tricarboxylic acid cycle [8]. And since carbacetam, as a modulator of GABA receptors, which in our previous studies has shown itself as a means of relieving anxiety and improving memory processing, we were interested in finding out its role in the processes of lipid and protein peroxidation in metabolic syndrome in rats of different breeds [9].

Objective of the research is to study the carbacetam effect, as a GABA-receptor modulator, on pathogenic mechanisms of metabolic syndrome according to the oxidative stress markers of the hippocampus of different gender rats.

Materials and methods. The research was conducted on non-linear laboratory albino male and female rats weighing 0.18–0.25 kg (6 groups of 7 males and 7 females per group), kept under standard vivarium conditions with a natural change of day and night. The group consisted of rats of the same sex, so pregnancy in females was excluded. The experiments were carried out keeping to the main principles of the European Convention for the Protection of

Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes (18.03.1986); the EU Directives No. 609 of 24.11.1986 and the Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009, No. 944 of 14.12.2009, No. 616 of 03.08.2012. In addition, they were confirmed by the Board on Biomedical Ethics Bukovinian State Medical University (Protocol No. 5 of 15.02.24).

To reproduce the metabolic syndrome model, the rats were kept during 60 days on a high-fat diet enriched with the addition of solid pork lard and free access to fructose solution (100 g/L) [9]. The development of the syndrome was confirmed by the fasting blood glucose concentration in the blood serum higher than 7.0 mmol/L and positive glucose tolerance test. The control group of rats was on the standard diet and free access to water. After the syndrome was confirmed, all the rats were divided into two groups by the random sampling method. The group with metabolic syndrome model including animals with metabolic syndrome injected with carbacetam into the peritoneum in the dose of 5 mg/kg during 14 days. The studied compound is a derivative of β -carbolines, is characterized by a rapid onset of action, an optimal range of therapeutic doses, and belongs to the class of low-toxic compounds. Experimental data from leading domestic scientists indicate the pronounced nootropic and antihypoxant properties of carbacetam [10, 11]. The groups of comparison included the control one and rats with the simulated pathology (7 rats in each group) injected 0.9% NaCl solution into the peritoneum.

Euthanasia of rats was performed under chloroform. The brain was immediately removed, placed on ice, and thoroughly washed with chilled 0.9% NaCl solution. The topographic boundaries of the hippocampus were determined using a stereotaxic atlas [12]. The cytoplasmic fraction was isolated by means of differential centrifugation of the hippocampus homogenates on the refrigerator centrifuge: 700 g during 10 min followed by 1400 g during 10 min (4 °C).

Lipid peroxide oxidation intensity was assessed by the content of products reacting with 2-thiobarbituric acid active products (TBA AP) [13]. TBA AP amount was calculated in μmol per 1 gram of tissue. The content of protein oxidation modification (POM) in homogenates was determined by spectrophotometric method with the wavelength of 370 and 430 nm [14]. The scientific literature evidences that protein oxidation results in aldehyde or keto derivatives of a neutral or basic character possessing different absorption spectrum ranges [15]. Neutral keto dinitrophenylhydrazines are determined with the wavelength of 370 nm. Basic aldehyde dinitrophenylhydrazines are registered with the wavelength of 430 nm respectively. POM was presented in units per gram of tissue. The state of the antioxidant defense system was estimated according to the enzymatic activity SOD [EC 1.15.1.1] and catalase [EC 1.11.1.6] [16].

Brain samples for histological examination were fixed in 10% neutral formalin solution, and after standard histological processing, the tissue was embedded into paraffin. Paraffin histological sections of cerebral cortex tissues 5 μm thick were made with a sledge microtome MC-2. Quantitative assessment of the state of proteins in histochemical

samples stained with bromophenol blue according to Mikel Calvo, was carried out by computer microspectrophotometry based on R/B ratio [17].

To process the results of the research, the arithmetic mean and its error were calculated. Differences in average tendencies were checked by means of Student's unpaired test after positive testing of the sample for normal distribution in it, by the Shapiro-Wilk test [18].

Results and discussion. The research we have conducted found that TBA AP content increased in the hippocampus of rats with metabolic syndrome of both genders (Table 1). Thus, in comparison with the control group, TBA AP content 85.4% ($p < 0.05$) and 82.3% ($p < 0.05$) increased in males and females respectively.

Analyzing the scientific data of other scientists, we can admit that the obtained results correspond to their conclusions. TBA AP content increase, in particular, is associated with the increase of highly reactive forms of oxygen to polyunsaturated fatty acids. These are the components of phospholipids of all the cellular membranes. Therefore, this index can be used as a marker of neuron membrane damage [19].

At the same time, protein peroxide oxidation processes increased in rats with metabolic syndrome with different wavelengths. Thus, POM 370 content was 81.4% ($p < 0.05$) higher than in males of the control group and 26.5% ($p < 0.05$) higher in females. POM 430 content was 35.8% ($p < 0.05$) higher in males and 53.5% ($p < 0.05$) – in females. These parameters inform about intensification of oxidation destruction of proteins, as important components

of neuronal membranes, which disrupts their functional activity [20].

Considering the increase in the activity of peroxidation processes, we were interested in the state of antioxidant protective enzymes. Based on the information that SOD and catalase are among the launching enzymes of the antioxidant defense system of the body, their activity in male and female rats was studied first. They play an important role in the intracellular protection against oxygen active forms, maintain stable concentration of superoxide radicals on an appropriate level under condition of normal metabolism, and protect cellular structures against a harmful action of oxygen and hydroxyl radicals [20].

In rats with metabolic syndrome in comparison with the control group, SOD activity in males became 28.1% ($p < 0.05$) lower, and 18.7% ($p < 0.05$) lower in females. Catalase activity decreased on an average by 31.9% ($p < 0.05$) in both groups of rats. Thus, the activity of antioxidant protection enzymes decreases in rats with metabolic syndrome, and changes are more marked in males.

After carbacetam administration TBA AP content decreased by 28.2% ($p < 0.05$) and 12.1% ($p < 0.05$) in males and females respectively. POM content decreased in males and females as well. Thus, the content of neutral keto dinitrophenylhydrazines on an average 16.9% ($p < 0.05$) decreased, and basic aldehyde dinitrophenylhydrazines – 15.4% ($p < 0.05$) decreased.

At the same time, the activity of antioxidant protection enzymes increased. Thus, SOD activity in males 44.4% ($p < 0.05$) increased, and in females – 19.7% ($p < 0.05$).

Table 1

Carbacetam effect on free radical lipid and protein oxidation in different gender rats with metabolic syndrome ($M \pm m$, $n = 7$)

Indices	Males		Metabolic syndrome + carbacetam
	Control	Metabolic syndrome	
TBA AP mcmol/g of tissue	41.097 $\pm$ 1.508	76.187 $\pm$ 2.791*	54.686 $\pm$ 1.995*,**
POM, $\lambda = 370$, units/g of tissue	20.571 $\pm$ 1.703	37.314 $\pm$ 1.081*	28.657 $\pm$ 0.824*,**
POM, $\lambda = 430$, units/g of tissue	19.429 $\pm$ 0.541	26.386 $\pm$ 0.929*	22.971 $\pm$ 0.415*,**
SOD units/mg of protein	0.327 $\pm$ 0.015	0.232 $\pm$ 0.006*	0.335 $\pm$ 0.005**
Catalase mcmol H_2O_2 /min mg of protein	175.236 $\pm$ 3.847	118.611 $\pm$ 5.292*	158.717 $\pm$ 4.269*,**
Females			
TBA AP mcmol/g of tissue	43.735 $\pm$ 2.002	79.740 $\pm$ 1.397*	70.107 $\pm$ 2.215*,**
POM, $\lambda = 370$, units/g of tissue	31.457 $\pm$ 1.362	39.8 $\pm$ 1.028*	35.529 $\pm$ 0.544*,**
POM, $\lambda = 430$, units/g of tissue	30.371 $\pm$ 0.585	46.614 $\pm$ 0.727*	38.357 $\pm$ 0.772*,**
SOD units/mg of protein	0.225 $\pm$ 0.012	0.183 $\pm$ 0.010*	0.219 $\pm$ 0.003**
Catalase mcmol H_2O_2 /min mg of protein	145.193 $\pm$ 5.678	99.403 $\pm$ 7.288*	121.219 $\pm$ 4.257*,**

Notes: * – reliability of differences compared with the control group of rats;

** – reliability of differences compared with the group of rats with metabolic syndrome.

Catalase activity 33.8% ($p < 0.05$) increased in males and – 21.9% ($p < 0.05$) in females.

After we received and processed the data, we were interested in studying the quantitative assessment of proteins in the hippocampus in the histochemical samples stained with bromophenol blue according to Mikel Calvo. The R/B ratio was the indicator of correlation between amino- and carboxyl groups in the proteins of certain localization, that is, it was a dimension for protein oxidation modification. Then arithmetic mean and its error were calculated for the R/B ratio.

The following data were obtained on the base of our research (Fig. 1A; 1B). In the control group of male rats the R/B ratio in the neurons was 1.11 ± 0.009 , in females – 1.08 ± 0.006 .

At the same time, in male rats with simulated metabolic syndrome this indicator 45.9% ($p < 0.05$) increased, and in females it 70.4% ($p < 0.05$) increased as compared to the control group (Fig. 2A; 2B).

Analysis of the obtained data showed that carbacetam administration during 14 days promoted decrease of the

indicator in comparison with the data obtained from rats with modeled pathology (Fig. 3A; 3B).

Thus, the R/B ratio in the neurons of the hippocampus of rats of both genders decreased on an average by 77.5% ($p < 0.05$). Therefore, the data of histochemical examination of proteins in the hippocampus of rats confirm biochemical changes in the neurons obtained in our studies. That is, after metabolic syndrome modeling the amino groups of proteins in the neurons of the hippocampus of rats of both genders are damaged, especially in females.

A possible pathogenic mechanism of these changes is that GABA as the main inhibiting neurotransmitter in the central nervous system decreases glutamate excretion due to induced depolarization and ischemia [21]. It is not unthinkable that effect on GABA-receptors can promote neuron hyperpolarization through the anion channels (GABA A-receptors) and pre-synaptic receptors bound with G-protein (GABA B-receptors) [22]. This hyperpolarization counteracts depolarization, which is an inductor in biochemical ischemic cascade. It should

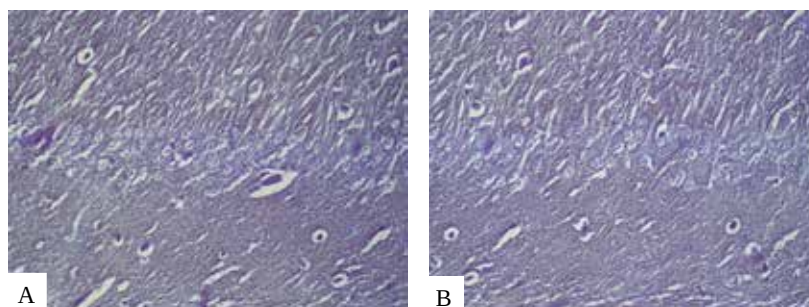


Fig. 1. Hippocampus of rats from the control group: A – male, B – female. Bromophenol blue staining of histological sections by Mikel Calvo. Obj. 40x Oc. 10x

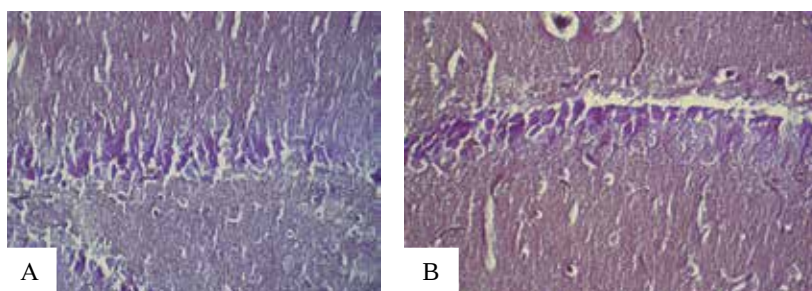


Fig. 2. Hippocampus of rats with metabolic syndrome: A – male, B – female. Bromophenol blue staining of histological sections by Mikel Calvo. Obj. 40x Oc. 10x

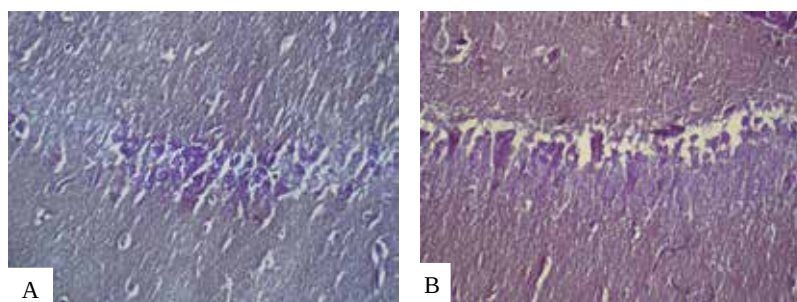


Fig. 3. Hippocampus of rats with metabolic syndrome after carbacetam administration: A – male, B – female. Bromophenol blue staining of histological sections by Mikel Calvo. Obj. 40x Oc. 10x

be kept in mind that due to activation of GABA-receptors respiratory rate decreases, optimal glucose level is maintained, acidosis decreases, and local blood circulation improves [23].

Therefore, based on the obtained results we can suggest that modulation of GABA-receptors promotes the increase of the activity of antioxidant protection enzymes and decreases the processes of lipid and protein peroxide oxidation in the hippocampal neurons of rats with metabolic syndrome. At the same time, with more pronounced changes in females than in males. Such results may be associated primarily with different hormonal backgrounds in males and females. That is, it can be assumed that females are more sensitive to metabolic disorders. At the same time, we observe positive dynamics when modulating GABA receptors with carbacetam. However, further studies are needed, such as studying the functional state of mitochondria of hippocampal neurons, in order to substantiate approaches to the prevention and treatment of negative consequences of metabolic disorders and the

development of complex pathogenetic therapy of this pathology.

Conclusions

1. Under conditions of simulated metabolic syndrome in the hippocampus of male and female rats, the content of lipid and protein peroxide oxidation products increases; the activity of catalase and superoxide dismutase decreases which indicates a weakening of the antioxidant system with more pronounced changes in females.

2. Carbacetam administration during 14 days as a modulator of GABA-receptors in rats with metabolic syndrome decreases the content of products reacting with 2- thiobarbituric acid and the products of protein oxidation modification, confirmed by histochemical method; increases the activity of antioxidant protection enzymes.

3. The results obtained are indicative of a correcting effect of carbacetam through modulation of GABA-receptors of the hippocampal neurons on the markers of oxidative stress in rats of different genders with metabolic syndrome, with better results in males.

BIBLIOGRAPHY

1. Martemucci G, Khalil M, Di Luca A, Abdallah H, D'Alessandro AG. Comprehensive Strategies for Metabolic Syndrome: How Nutrition, Dietary Polyphenols, Physical Activity, and Lifestyle Modifications Address Diabetes, Cardiovascular Diseases, and Neurodegenerative Conditions. *Metabolites*. 2024; 14(6): 327. doi.org/10.3390/metabo14060327.
2. Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, Xu Q, Griendling KK. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling. *Circ. Res.* 2018; 122: 877–902. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311401.
3. Čolak E, Pap D. The Role of Oxidative Stress in the Development of Obesity and Obesity-Related Metabolic Disorders. *J. Med. Biochem.* 2021; 40: 1–9. DOI: 10.5937/jomb0-24652.
4. Juan CA, Pérez de la Lastra JM, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. The Chemistry of Reactive Oxygen Species Revisited: Outlining Their Role in Biological Macromolecules (DNA, Lipids and Proteins) and Induced Pathologies. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 4642. doi.org/10.1007/s00204-024-03696-4.
5. Jomova K, Alomar SY, Alwasel SH, et al. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. *Arch Toxicol.* 2024; 98: 1323–1367. DOI: 10.1007/s00204-024-03696-4.
6. Leyane TS, Jere SW, Houreld NN. Oxidative Stress in Ageing and Chronic Degenerative Pathologies: Molecular Mechanisms Involved in Counteracting Oxidative Stress and Chronic Inflammation. *Int J Mol Sci.* 2022; 23(13): 7273. DOI: 10.3390/ijms23137273.
7. Masenga SK, Kabwe LS, Chakulya M, Kirabo A. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome. *Int. J. Mol. Sci.* 2023; 24: 7898. doi.org/10.3390/ijms24097898.
8. Khaitovych MV. GABAergic neuroprotection: clinical application. *Medicines of Ukraine.* 2016; 1–2: 33–37. doi.org/10.37987/1997-9894.2016.1-2(197-8).203393.
9. Pryzhbylo O, Kmet O, Hopko N. Peculiarities of behavioral response in rats of different sexes with metabolic syndrome under the conditions of carbacetam administration. *Rom. J. Diabetes Nutr. Metab. Dis.* 2024; 31(3): 312–318. doi.org/10.46389/rjd-2024-1683.
10. Ziablitzev S, Starodubskaya A, Bogza S. The effect of carbacetam on cognitive impairment in experimental brain injury, possible role of vasopressin. *Trauma.* 2022; 18(2): 53–58. doi.org/10.22141/1608-1706.2.18.2017.102559.
11. Ziablitzev SV, Zhupan DB, Dyadyk OO. The influence of a benzodiazepine receptor agonist on the state of glia in the diabetic retinopathy. *Fiziologichnyi zhurnal.* 2023; 69(6): 33–42. doi.org/10.15407/fz69.06.033.
12. George Paxinos, Charles Watson. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates. 7-th Edition. Academic Press, 2013. 472 p. <https://shop.elsevier.com/books/the-rat-brain-in-stereotaxic-coordinates/paxinos/978-0-12-391949-6>.
13. Kushnir OYu, Yaremii IM, Shvets VI, Shvets NV. Influence of melatonin on glutathione system in rats skeletal muscle under alloxan induced diabetes. *Fiziologichnyi zhurnal.* 2018; 64(5): 54–62. doi.org/10.15407/fz64.05.054.
14. Gerush IV, Bevzo VV, Ferenchuk YeO. The effect of melatonin on lipid peroxide oxidation, oxidative modification of proteins and mitochondria swelling in the skeletal muscle tissue of rats under alloxan diabetes. *Ukr. Biochem. J.* 2018; 90(3): 62–69. doi.org/10.15407/ubj90.03.062
15. Dzyubanovsky I Y, Verveha BM, Pidruchna SR, Melnyk NA, Hudyma AA. Dynamics of indicators of oxidative modification of proteins under the experimental peritonitis against diabetes mellitus. *Medical and Clinical Chemistry.* 2019; 2: 49–54. doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2019.v.i2.10293.
16. Yaremii I, Kushnir O. The influence of melatonin on the activity of the main enzymes of antioxidant protection in the heart of rats with dexamethasone diabetes. *Scientific Journal of Polonia University.* 2023; 55(6): 238–242. doi.org/10.23856/5531.

17. Ilika VV, Davydenko IS, Davydenko OM. Histochemical evaluation of the processes of protein oxidative modification in the endotheliocytes of basal lamina in placenta combined with the inflammation in the secundines and iron-deficiency anemia in gravidas. *Clin. and experim. pathol.* 2016; 15; 4(58): 54–57. DOI: 10.24061/1727-0847.15.4.2016.95.
18. Hammer O. PAST: Paleontological Statistics, Version 3.14. Reference manual / O. Hammer. – Oslo: Natural History Museum University of Oslo, 2016. 243 p.
19. Mortensen MS, Ruiz J, Watts JL. Polyunsaturated Fatty Acids Drive Lipid Peroxidation during Ferroptosis. *Cells.* 2023; 12(5): 804. DOI: 10.3390/cells12050804.
20. Saatov TS, Ikromov SA, Mustafakulov MA, Ishankhodzhaev TM. Oxidative Stress and Functional Activity of Cells in Alzheimer's Disease. *International Journal of Virology and Molecular Biology.* 2024; 13(5): 63–69. DOI: 10.5923/j.ijvmb.20241305.01.
21. Liu Bh, Pu J, Li Zq, et al. The effects of hypothermia on glutamate and γ -aminobutyric acid metabolism during ischemia in monkeys: a repeated-measures ANOVA study. *Sci Rep.* 2022; 12: 14470. doi.org/10.1038/s41598-022-18783-8.
22. Sallard E, Letourneur D, Legendre P. Electrophysiology of ionotropic GABA receptors. *Cell. Mol. Life Sci.* 2021; 78: 5341–5370. doi.org/10.1007/s00018-021-03846-2.
23. Zhou H, Rao Z, Zhang Z. et al. Function of the GABAergic System in Diabetic Encephalopathy. *Cell Mol Neurobiol.* 2023; 43: 605–619. <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01214-7>.

Надійшла до редакції 10.12.2024.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування kmet.olga@bsmu.edu.ua

UDC 617-001.4-085.32:547.96]-092.9

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-2>P. T. Muraviov^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-7733-885X>M. H. Bezpalko^{1,2} <https://orcid.org/0009-0006-1338-4236>D. M. Davydov¹ <https://orcid.org/0009-0000-3659-6764>

THE EFFECT OF COLLAGEN HYDROLYZATE ON WOUND HEALING IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL MODELING OF THE COURSE OF THE WOUND PROCESS IN RATS

¹ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine² Municipal Non-Commercial Enterprise "Odesa Regional Clinical Medical Center" of the Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine

UDC 617-001.4-085.32:547.96]-092.9

P. T. Muraviov^{1,2}, M. H. Bezpalko^{1,2}, D. M. Davydov¹

THE EFFECT OF COLLAGEN HYDROLYZATE ON WOUND HEALING IN THE CONDITIONS OF EXPERIMENTAL MODELING OF THE COURSE OF THE WOUND PROCESS IN RATS

¹ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine² Municipal Non-Commercial Enterprise "Odesa Regional Clinical Medical Center" of the Odesa Regional Council, Odesa, Ukraine

Despite the existence of multiple trends toward chronic wounds treatment, certain misunderstandings regarding the regeneration of connective tissue determine the need to address this problem.

The aim of the study was to determine the features of post-traumatic regeneration in experimental conditions of collagen hydrolysate complex applying.

Materials and methods. In the rats of the main group (13 (43.3%)), hydrolysate of collagen was applied to the treatment process, in the comparison group (17 (56.7%)), the regeneration processes took place without additional influence.

Results. Significant differences in the formation of the microcirculatory system began to be observed from the 7th day. The differences in capillary density were statistically significant. The same situation in the density of newly formed capillaries on the 14th day of the experiment was detected. In addition, on the 28th day after the injury, the main group of animals demonstrated more expressed collagen formation and more mature connective tissue development. In contrast, the comparison group of animals showed developing granulation tissue with slower maturation and a significantly higher presence of residual inflammatory infiltrate. Newly formed nerve trunks were predominantly observed in the group of animals treated with collagen.

Conclusions. The effectiveness of collagen hydrolysate to improve post-traumatic regeneration processes was demonstrated in an experimental model of induced wound process.

Keywords: rats, wound, regeneration, collagen, wound treatment.

УДК 617-001.4-085.32:547.96]-092.9

П. Т. Муравйов^{1,2}, М. Г. Беспалько^{1,2}, Д. М. Давидов¹

ВПЛИВ ГІДРОЛІЗАТУ КОЛАГЕНУ НА ЗАГОЄННЯ РАН В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРЕБІГУ РАНОВОГО ПРОЦЕСУ В ЩУРІВ

¹ Одеський національний медичний університет, Україна² КНП «Одеський обласний клінічний медичний центр» Одеської обласної ради, Одеса, Україна

У щурів основної групи в лікувальний процес було залучено гідролізат колагену, в групі порівняння процеси регенерації відбувалися без додаткового впливу. Достовірні відмінності у формуванні судинного мікроциркуляторного русла почали спостерігати із 7-ї доби спостереження. Також у щурів основної групи відмічено більш раннє закриття новоутворених судин, швидше дозрівання сполучної тканини з формуванням більш впорядкованого колагенового каркасу. Засвідчено ефективність застосування гідролізату колагену з метою поліпшення процесів післятравматичної регенерації на моделі спричиненого ранового процесу в експерименті.

Ключові слова: щури, рана, регенерація, колаген, лікування ран.

Introduction. The problem of wound healing of various etiologies in surgical patients is one of the most common and debatable issues, considering its medical, social, and economic aspects [1; 2]. The various approaches to surgical wound treatment differ in their diversity and consistently have both supporters and opponents regarding the

components of medicinal and surgical treatment [1–5]. In recent years, there have been research results on the effect of collagen hydrolysate on fibroblast proliferation, restoration of tissue basophil count, organization and maturation of collagen fibers, leading to the formation of dense connective tissue [6]. Other methods aimed at accelerating the healing of soft tissue wounds also deserve attention, including the use of biologically active substances, sorbents, nanoparticles, metal ions, homeopathic remedies, hyperbaric oxygen therapy, ozone therapy, laser therapy, and VAC

© P. T. Muraviov, M. H. Bezpalko, D. M. Davydov et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



therapy [1–3; 7]. Certain attention is given to a wide range of such methods aimed at the wound surface debridement, as biological, physicochemical, and mechanical [7–9; 10]. However, certain misunderstandings regarding the regeneration of connective tissue in focus of today's realities, concerning mine-explosive and gunshot wounds, determine the necessity of this problem solving [11; 12].

The aim of the study was to determine the features of post-traumatic regeneration in experimental conditions of collagen hydrolysate complex applying.

Materials and methods. The study of the wound healing process involved 30 one-year-old Wistar rats weighing 250–300 grams without signs of chronic or acute diseases. During the experiment, the animals underwent a 10-day quarantine period and were kept in standard vivarium conditions on a full-fledged diet with free access to water. Animal preparation, all interventions, anesthetics, and withdrawal from the experiment were carried out in full compliance with the requirements of the Guidelines of the State Pharmacological Center of the Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, 2001), as well as the GLP rules provided by the European Commission for the supervision of laboratory and other studies, by Code of Scientist of Ukraine. The injuries were inflicted in the laboratory, using a Voltran Ekol ES55 pneumatic gun that simulated a gunshot wound. The animals were fixed on a wooden board. The target site of the injury was the hind limbs, the bullet caused damage to the skin, subcutaneous fat, and muscles with minor blood loss, without bone damage. The entrance hole size was (0.3 ± 0.5) mm, the wound edges were relatively even with the surrounding tissue. The length of the wound channel was up to 1 cm. No animals died during the experiment.

The animals were divided into two groups: the main group (13 (43.3%) rats), which received collagen hydrolysate, and the comparison group (17 (56.7%) rats), in which post-traumatic tissue regeneration occurred without additional treatment. Wound healing was assessed visually and by cytological material collecting (smear marks) from the wound surface. The research methods were macroscopic, pathohistological (study of structural changes in tissues and cells, histological features of damage and regeneration in the injured zone), morphometric (study of the

microcirculatory bed), and immunohistochemical (determination of the cellular composition of the tissue regeneration zones and verification of the vascular bed). The results were processed using variational statistical methods of analysis using Microsoft Office Excel 2016 software. Statistical processing of the experimental study results was carried out by the methods of variation analysis using the Student's test. The difference was considered statistically significant at $p < 0.01$.

Results and Discussion. It was found that on the 7th day after the injury, capillaries with predominantly vertical growth relative to the wound lumen were forming in the edges of the wound channel (Fig. 1). Moreover, the number of capillaries in the walls of the wound channel was greater compared to the derma around the inlet. In some of the capillaries stasis were detected.

Besides the qualitative method of the vascular bed verifying in the edges of the experimental wounds in the rats' limbs, a quantitative assessment of the newly formed microcirculatory bed was carried out. The morphometric study of the average diameter of the newly formed vessels and capillary density provided the following results (Table 1).

The dynamics of the vascular bed changes in the edges of the wounds in the experimental animal groups were monitored until the 14th day of the experiment. It allowed to fix a substantial number of vessels in the microcirculatory bed, both in the newly formed granulation tissue (Fig. 2) and in the inlet zone tissues (Fig. 3) in both groups. Capillaries with no particular orientation relative to the course of the wound or the skin surface were predominant, and there were no signs of stasis or thrombosis in the capillary lumen.

To objectify the study of the microcirculatory bed features, a morphometric analysis was performed. The average diameter of vessels from the zone of neoangiogenesis and the density of newly formed capillaries were assessed (Table 2).

After 14 days, in the rats of the main group treated with collagen hydrolysate, the amount of purulent-necrotic exudate on the wound surface significantly reduced, and the consistence of the exudate also changed. It consisted

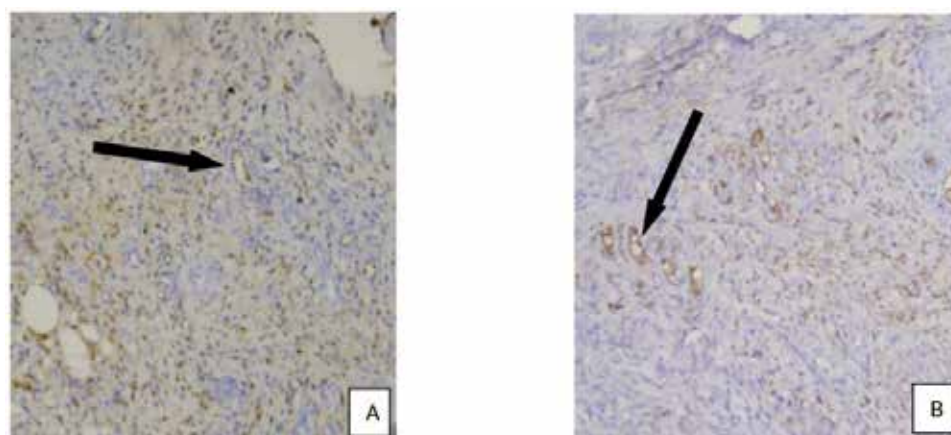


Fig. 1. Vessel density and diameter in the edges of the wounds in rats from the main group (A) and the comparison group (B) on the 7th day of the experiment. IHC reaction with CD34, H&E stain, magnification 100x

Table 1

The rats' limbs wounds wall microcirculatory bed features

Group	The average diameter of the newly formed vessels, μm	The capillary density, %
The Main group (n = 13)	15.4 ± 2.1	$18.7 \pm 1.2^*$
The comparison group (n = 17)	12.1 ± 2.4	$14.6 \pm 1.4^*$

Note: * – Differences are statistically significant ($p < 0.001$).

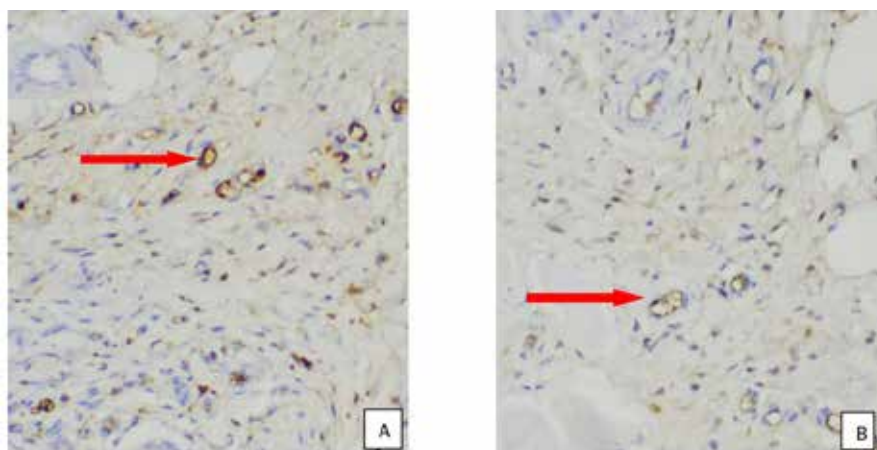


Fig. 2. Location and course of vessels in the wound wall of rats from the main group (A) and the comparison group (B) on the 14th day of the experiment. IHC reaction with CD34, magnification 100x

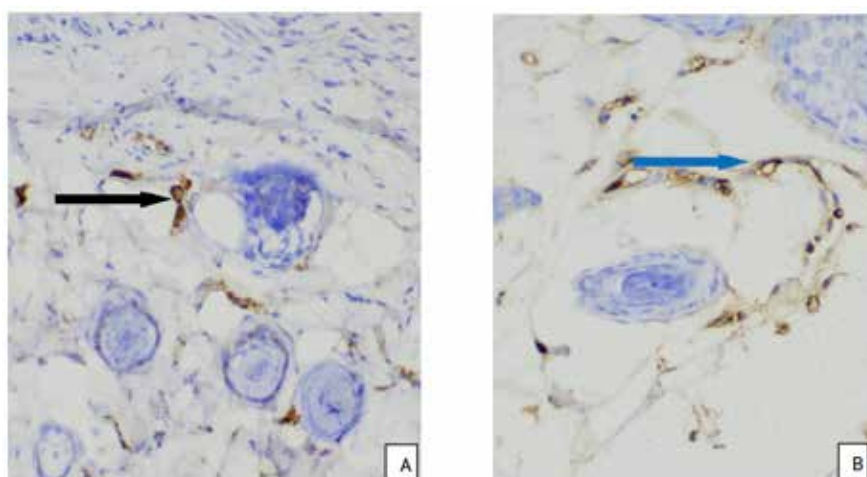


Fig. 3. Capillaries in the inlet zone derma of rats from the main group (A) and the comparison group (B) on the 14th day of the experiment. IHC reaction with CD34, magnification 100x

Table 2

The rat's wound's wall vascular bed features on the 14th day after injury

Group	The average diameter of the newly formed vessels, μm	The capillary density, %
The Main group, (n = 13)	13.1 ± 1.1	$10.5 \pm 1.1^*$
The Comparison group, (n = 17)	12.0 ± 1.4	$8.2 \pm 0.9^*$

Note: * – Differences are statistically significant ($p < 0.001$).

of fibrin and a mixture of keratinocytes, with remnants of inflammatory cells appearing as nuclear fragments, resembling grains and dust. At the same time, there were clear signs of epidermization at the edges of the wounds, both due to the regeneration of basal cell groups of the squa-

mous epithelium (Fig. 4, A) and through migration from the lateral preserved areas of the epidermis (Fig. 4, B). The newly formed multilayered squamous epithelium showed signs of dyskeratosis (uneven hyperkeratosis, parakeratosis) and consisted of 8–14 cell layers.

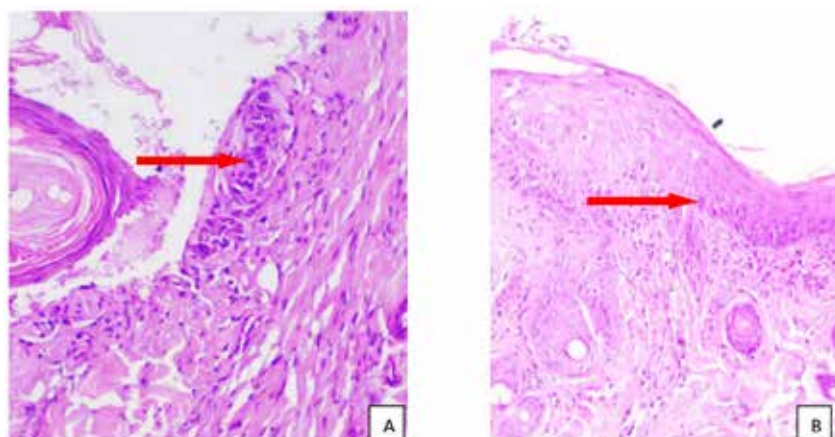


Fig. 4. Edges of the wound inlet in rats from the comparison group, 14th day of the experiment, proliferation of basal cells and formation of the growth zone (A), formation of a new layer of covering multilayered squamous epithelium (B), H&E stain, magnification 100x

The epidermis showed not only signs of dyskeratosis but also shedding of the surface layers (at the level of the granular layer). In the thickness of the epidermis, diffuse, mildly expressed inflammatory infiltration by granulocytes was detected. Distinct inflammation at the level of the dermal papillary layer had a striped pattern, and expressed edema of the derma with collagen fibers separation was also observed. It is important to note that the dermal edema was significantly more expressed than the inflammation.

The skin appendages were represented by hair follicles with uneven regenerative changes, including an expanded proliferation zone involving from 1/3 to 1/2 of the epithelial layer thickness of the hair follicle, with the formation of thin hair shafts and the appearance of several hair shafts within a single follicle.

In the comparison group changes were also documented in the exudate on the surface of wound inlet, where protein masses and fragments of hair shafts predominated, and cellular elements showed signs of breakdown and lysis. Around the wound, there was a reduction of epidermal layers number, with signs of excessive keratinization (Fig. 5). In the epidermis, the number of layers ranged from 6 to 10, but skin appendages showed no particular features.

In both experimental groups, distinct dermal edema with separation of collagen fibers was observed, though it was somewhat more expressed in the comparison group.

In the walls of the wound inlet in both groups, the inflammatory infiltrate had a lower density, but it was an uneven mixed-cellular inflammation. Regarding the vessels, capillaries, arterioles, and venules predominated, vascular dystonia in the microcirculatory bed, accompanied by venule dilation was also detected.

The partial adipocytes necrosis without a distinct cellular reaction, along with uneven, expressed edema of the intercellular substance in the wound inlet edges was also observed (Fig. 6).

Skin appendages were characterized by an increased growth zone in the hair follicles and the formation of hair shafts with a thinned hair matrix and its uneven density. Sebaceous glands were located in the peripheral zone of the wound, single in number, without signs of hyperfunction.

Collagen fibers in the derma of both experimental groups showed signs of predominantly horizontal orientation relative to the skin surface, partially circular around the skin appendages, and had a disordered structure in close proximity to the wound surface (Fig. 7).

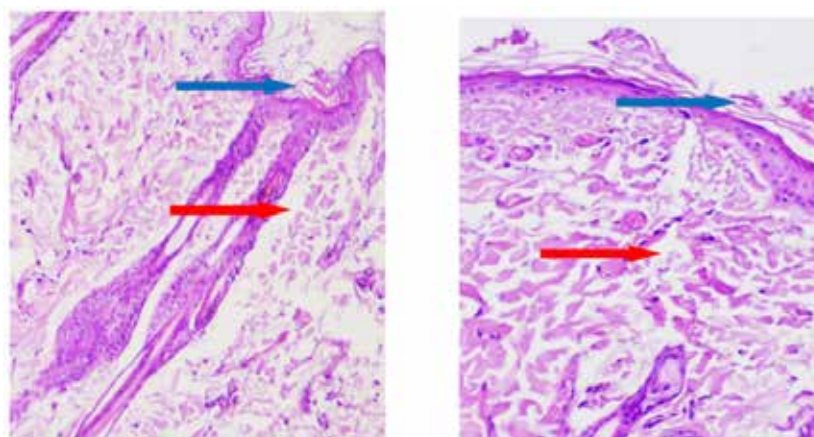


Fig. 5. Keratin scales (blue arrows) on the surface of the epidermis and expressed dermal edema (red arrows) in the edges of the wound in the control group rats, H&E stain, magnification 100x

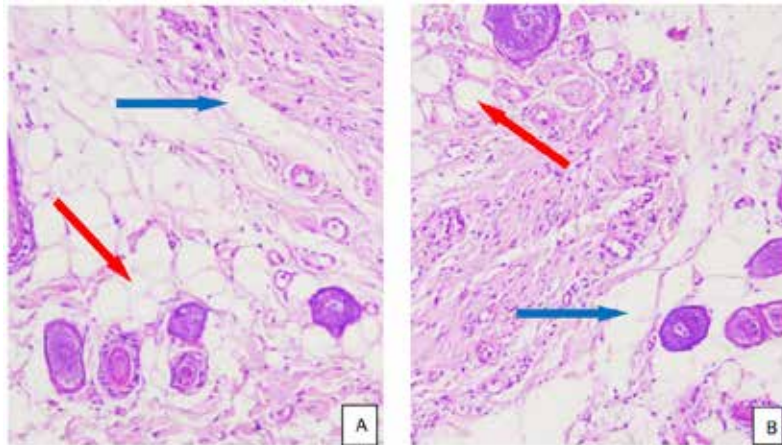


Fig. 6. Wall of the wound channel in the comparison group rat (A) and the main group rat (B), showing expressed edema of the intercellular matrix (blue arrow), focus of adipocyte necrosis (red arrow), H&E stain, magnification 100x

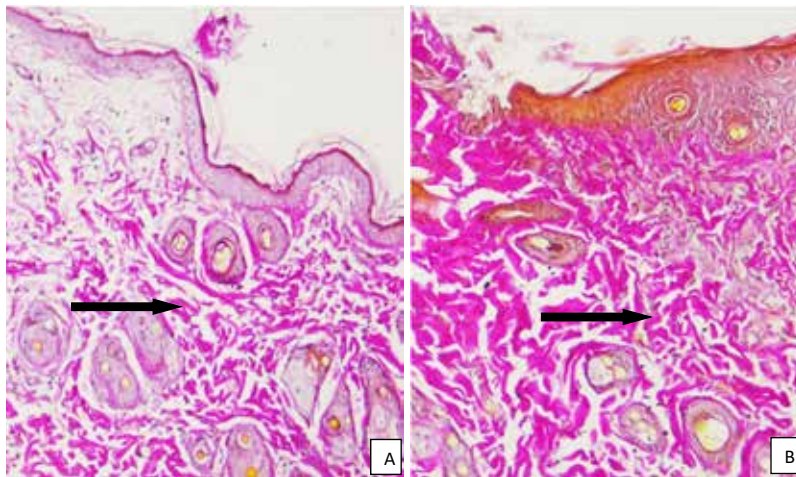


Fig. 7. Arrangement and orientation of collagen fibers in the edges of the wound inlet in the main group (A) and the comparison group (B), Van Hyson stain, magnification 100x

Upon detailed examination of the wound channel, it was evident that the formation of collagen fibers in the animals of the main group occurred through the development of finer fibers with a more organized alignment, showing signs of thickening at the peripheral part of the wound. In the comparison group of animals, collagen fibers were thicker, with a chaotic arrangement, forming thick bands and strips (Fig. 8). Additionally, the formation of a thin collagen capsule around the preserved muscle fibers was observed.

Newly formed nerve trunks were predominantly observed in the group of animals treated with collagen (Fig. 8 (A), arrows), with small-diameter nerve trunks being more common and located primarily next to the newly formed vessels.

It should be emphasized that edema of the intercellular matrix was predominantly observed in the superficial edges of the wounds, in the inlet zone derma of both groups of animals.

On the 28th day of the experiment, the wound inlet was completely closed with a pink scar, without scabbing, and surrounding tissues showed no signs of inflammation.

The peripheral part of the scar was whitish-pink, and microscopically, it was composed of connective tissue (Fig. 9), equally developed in both groups. Among the connective tissue fibers, fibrocytes and isolated histiocytes were present. The wound surface showed signs of epidermization, with a covering squamous epithelium and foci of local hyperkeratosis. The epidermal layers peeled off quite easily from the underlying tissues. The number of cell layers in the epidermis ranged from 4 to 6.

The formed connective tissue in the peripheral part of the scar became denser, with a small number of capillaries. In the edges of the fibrous tissue, skin appendages were observed.

To verify the degree of maturation of the connective tissue, we applied Van Hyson staining. It was found that in the group of rats treated with collagen, mature connective tissue had formed with wide bands of collagen fibers (Fig. 10, A), which exhibited an organized and oriented structure relative to the wound and had a high density of arrangement. In the comparison group of animals, dense connective tissue was also formed with collagen fibers, but they were thinner, and no clear orientation of the fiber

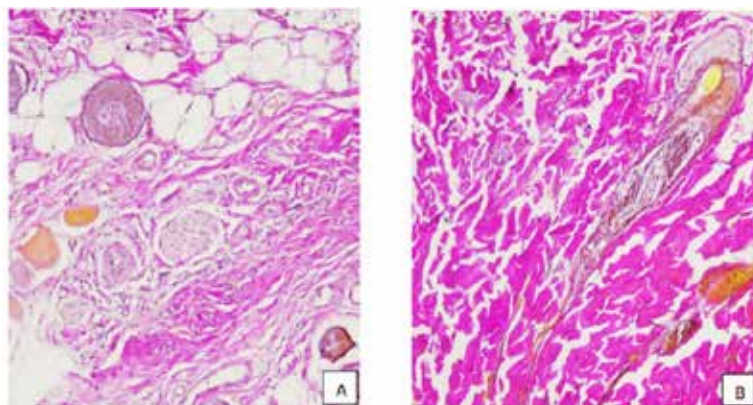


Fig. 8. Peripheral part of the wound in rats from the main group (A) and the comparison group (B), 14th day of the experiment, *Van Hyson* stain, magnification 100x

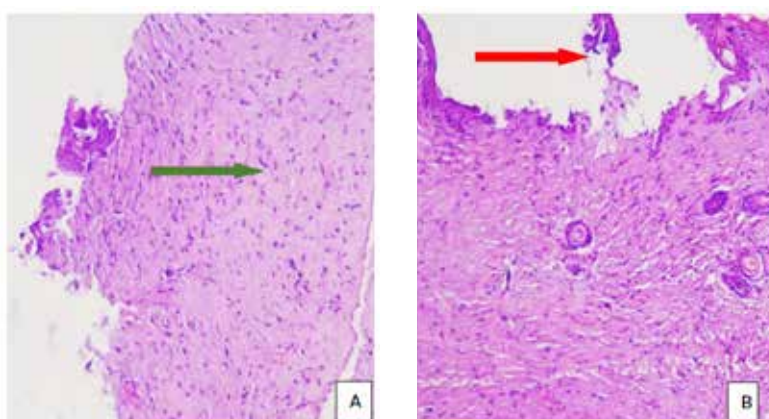


Fig. 9. The surface of the wound in rats (A – the main group, B – the comparison group) on the 28th day of the experiment, formed connective tissue (green arrow), signs of desquamation of the regenerated squamous epithelium (red arrow), *Van Hyson* stain, magnification 100x

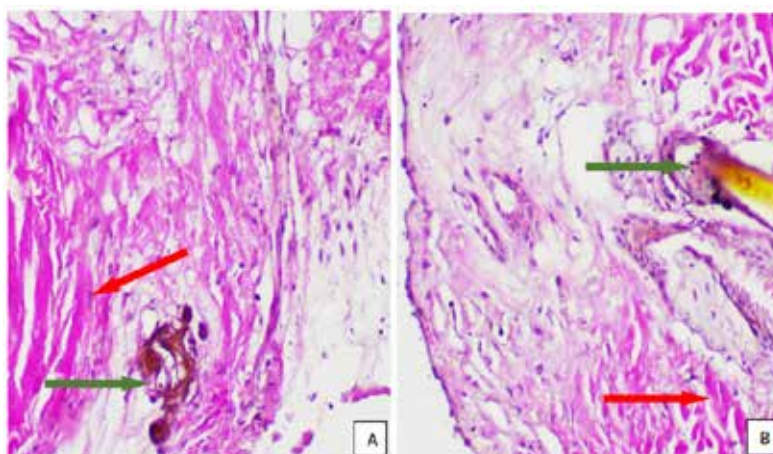


Fig. 10. Formation of collagen fibers (red arrow) in the scar of the injured limb tissue of rats on the 28th day of the experiment (A – the main group, B – the comparison group), foreign material and hair fragments in the scar (green arrow), *Van Hyson* stain, magnification 100x

alignment was observed. It should also be noted that in both groups, the formed connective tissue contained fragments of foreign bodies and damaged hair.

Upon detailed examination of the scar wall in animals from the main group, the formation of mature connective

tissue was observed beneath the epidermis, with a large number of organized collagen fibers and isolated cells (histiocytes, single macrophages). In the group without collagen treatment, the scar on the skin was also formed, but there were fewer collagen fibers, which predominantly

had a disordered alignment. A significant portion of vessels of varying calibers was also noted.

In the deep layers of the wounds in rats from both groups, a noticeable mixed-cell inflammatory infiltrate (lymphocytes, macrophages, histiocytes, plasma cells) was still present, without the presence of neutrophilic granulocytes. On both sides of the zones with inflammatory infiltrates, the formation of collagen fibers was fixed, being thinner in the center of the scar and thicker in the peripheral part (Fig. 11). Additionally, among the formed connective tissue, there were traces of foreign bodies and fragments of damaged hair.

It is evident that there was more expressed collagen formation in the animals of the main group, with more mature connective tissue observed there. In contrast, in the comparison group of animals, a developing granulation tissue was observed with slower maturation, and there was significantly more residual inflammatory infiltrate.

The study of the vascular bed was also conducted both qualitatively – using an immunohistochemical (IHC) reaction with monoclonal antibody CD34, and

quantitatively – through morphometric analysis, counting the density of capillaries and the average diameter of newly formed vessels.

It was found that in the area of the formed scar in the wound site, there were vessels of varying calibers, with a significantly smaller proportion of capillaries. They were distributed evenly in the adipose tissue and were almost absent in the areas of collagen fiber deposition in both animal groups (Fig. 12).

Conclusions

1. It was shown that the wound healing process in animals from both groups was characterized by expressed inflammation, with a predominance of neutrophilic granulocytes in the initial phase of healing. This was followed by the formation of granulation tissue and subsequent development of scar tissue, with the formation of collagen fibers and closure of most of the newly formed blood vessels.

2. The use of collagen hydrolysate led to a faster maturation of connective tissue, with the formation of a more organized collagen framework, significantly more

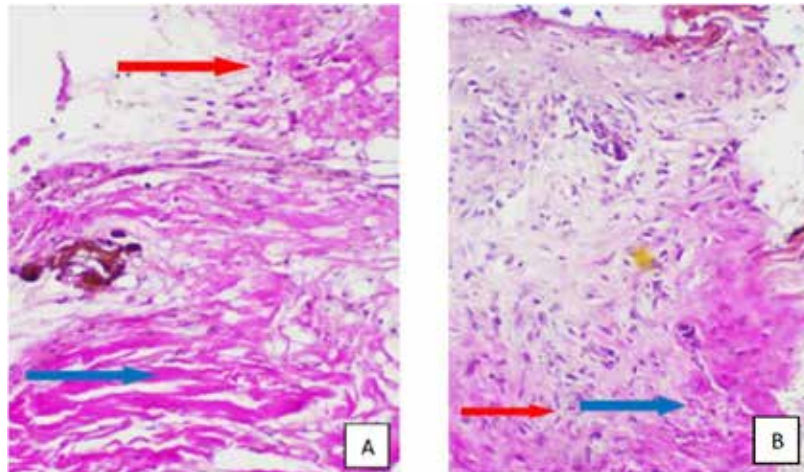


Fig. 11. Deep layer of the wound in rats on the 28th day after the injury (A – the main group, B – the comparison group): focus of inflammation surrounded by collagen fibers (blue arrow); mixed-cell inflammatory infiltrate (red arrow), Van Hysen stain, magnification 100x

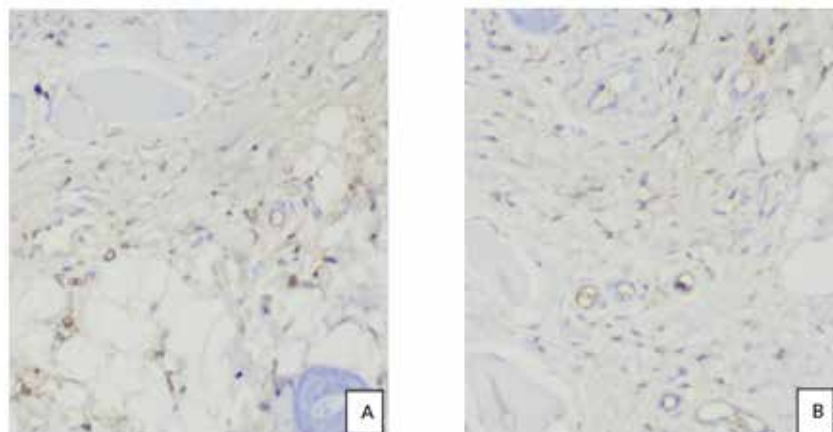


Fig. 12. Vascular bed in the scar tissue of experimental animals from the main group (A) and the comparison group (B), 28th day of the experiment. IHC reaction with CD34, Van Hysen stain, magnification 100x

Table 3

The rat's wound's wall vascular bed features on the 28th day after injury

Group	The average diameter of the newly formed vessels, μm	The capillary density, %
The Main group (n = 13)	12.0 $\pm$ 0.6	5.2 $\pm$ 0.6*
The Comparison group (n = 17)	11.0 $\pm$ 0.5	8.1 $\pm$ 0.7*

Note: * – Differences are statistically significant ($p < 0.001$).

expressed formation of the vascular microcirculatory network, and, as a result, more efficient wound cleaning. There was also earlier closure of newly formed vessels through the formation of mature connective tissue and the development of a high-quality and strong scar.

3. The highlighted pathohistological and morphometric changes indicate the effectiveness of using collagen hydrolysate improving post-traumatic regeneration processes in the experimental model of a wound-induced process.

BIBLIOGRAPHY

1. Mirhaj M, Labbaf S, Tavakoli M, Seifalian AM. Emerging treatment strategies in wound care. *Int Wound J.* 2022; 19(7): 1934–1954. DOI: 10.1111/iwj.13786.
2. Kolimi P, Narala S, Nyavandi D, Youssef A, Dudhipala N. Innovative Treatment Strategies to Accelerate Wound Healing: Trajectory and Recent Advancements. *Cells.* 2022; 11(15): 2439. <https://doi.org/10.3390/cells11152439>.
3. Farahani M, Shafie, A. Wound healing: from passive to smart dressings. *Advanced Healthcare Materials.* 2021; 10(16): 2100477. <https://doi.org/10.1002/adhm.202100477>.
4. Freedman BR, Hwang Ch, Talbot S, et al. Breakthrough treatments for accelerated wound healing. *Sci. Adv.* 2023; 9: eade7007. DOI: 10.1126/sciadv.ade7007.
5. Niculescu AG, Grumezescu AM. An Up-to-Date Review of Biomaterials Application in Wound Management. *Polymers.* 2022; 14(3): 421. <https://doi.org/10.3390/polym14030421>.
6. Sharma S, Rai VK, Narang RK, Markandeywar TS. Collagen-based formulations for wound healing: A literature review. *Life Sciences.* 2022; 297: 120436. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120436>.
7. Parizad N, Hajimohammadi K, Goli R. Surgical debridement, maggot therapy, negative pressure wound therapy, and silver foam dressing revive hope for patients with diabetic foot ulcer: A case report. *International Journal of Surgery Case Reports.* 2021; 82: 105931. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.105931>.
8. Thomas DC, Chong Li Tsu, Nain R A. The role of debridement in wound bed preparation in chronic wound: A narrative review. *Annals of Medicine and Surgery.* 2021; 71: 102876. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102876>.
9. Nowak M, Mehrholz D, Barańska-Rybak W, Nowicki RJ. Wound debridement products and techniques: clinical examples and literature review. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii.* 2022; 39(3): 479–490. <https://doi.org/10.5114/ada.2022.117572>.
10. Tran DL, Huang R-W, Chiu E, et al. Debridement: technical considerations and treatment options for the interprofessional team. *Advances in skin & wound care.* 2023; 36(4): 180–187. DOI: 10.1097/01.ASW.0000920660.07232.f7.
11. Parkhomenko K, Tsivenko O, Shmorhun V, Briukhanova T. Vacuum-therapy in the complex treatment of gunshot wounds: current aspects and prospects (review). *Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series 'Medicine'.* 2023; 46: 89–100 (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-46-10>.
12. Khomenko IP, Barkovskyi AS, Tertyshnyi SV, et al. The concept of using platelet automeso-concentrate in the complex rehabilitation of servicemen after gunshot wounds with defects of integumentary tissues. *Clinical and Preventive Medicine.* 2024; 8: 104–113 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.31612/2616-4868.8.2024.12>.

Надійшла до редакції 13.02.2025.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування gemostatik@gmail.com

UDC 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-3>A. O. Hromadchenko <https://orcid.org/0009-0001-5372-9087>G. F. Stepanov <https://orcid.org/0000-0002-8242-8689>S. H. Kotiuzhynska <https://orcid.org/0000-0001-5938-0130>

VITAMIN C AND HYDROXYPROLINE AS MARKERS OF RADIATION-INDUCED CHANGES IN THE EXTRACELLULAR MATRIX

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

A. O. Hromadchenko, G. F. Stepanov, S. H. Kotiuzhynska

VITAMIN C AND HYDROXYPROLINE AS MARKERS OF RADIATION-INDUCED CHANGES IN THE EXTRACELLULAR MATRIX

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. Despite significant scientific interest in connective tissue, the effects of radiation on its components remain insufficiently studied. Existing research primarily focuses on the effects of ionizing radiation at radiotherapeutic doses, while only a limited number of studies address changes in the connective tissue matrix under radiation exposure.

Materials and methods. An experimental study was conducted on 40 sexually mature rats exposed to radiation doses of 1.0, 3.0, and 5.82 Gy to determine the role of vitamin C and hydroxyproline in the development of connective tissue disorders following exposure to different doses of ionizing radiation.

Results. It was established that total γ -irradiation leads to a dose-dependent decrease in ascorbic acid levels, which in turn disrupts the hydroxylation of proline to hydroxyproline.

Conclusions. The impairment of hydroxylation processes with increasing radiation doses results in disturbances in the post-translational modification of collagen. This is accompanied by a decrease in total and protein-bound hydroxyproline levels, indicating a predominance of collagen degradation over biosynthetic processes, an increase in free hydroxyproline, reflecting collagen degradation processes, a rise in peptide-bound hydroxyproline, suggesting incomplete collagen breakdown and an inability to be reutilized in secondary synthesis.

Keywords: total gamma irradiation, connective tissue, ascorbic acid, fractions of hydroxyproline.

УДК 614.876:616-055.6:577.122:616-092.4

А. О. Громадченко, Г. Ф. Степанов, С. Г. Котюжинська

ВІТАМІН С ТА ОКСИПРОЛІН ЯК МАРКЕРИ РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНИХ ЗМІН У ЕКСТРАЦЕЛЮЛЯРНОМУ МАТРИКСІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

В експериментальному дослідженні на статевозрілих щурах, опромінених дозами 1,0, 3,0 та 5,82 Гр, було визначено роль вітаміну С (аскорбінової кислоти) та оксипроліну у формуванні порушень сполучної тканини у тварин після опромінення різними дозами іонізуючого випромінювання. Встановлено, що тотальне γ -опромінення призводить до дозозалежного зниження вмісту аскорбінової кислоти, що обумовлює порушення процесів гідроксилювання проліну до оксипроліну. Послаблення процесів гідроксилювання із зростанням дози опромінення тварин призводить до порушення постротрансляційної модифікації колагену і до зменшення рівня загального та білковозв'язаного оксипроліну, що свідчить про перевагу розпаду колагену над процесами біосинтезу, підвищенням вільного оксипроліну, що відображає процеси деградації колагену та пептиднозв'язаного оксипроліну, що свідчить про неповний розпад колагену й неможливість його залучення у вторинний синтез.

Ключові слова: тотальне γ -опромінення, сполучна тканина, аскорбінова кислота, фракції оксипроліну.

Introduction. Connective tissue, despite the apparent simplicity of its structure – predominantly consisting of specific amino acids and mechanisms of their hydroxylation – is characterized by a significant diversity in the extracellular matrix, collagenous, and elastic fibers. It is important to note that certain types of these structures are genetically determined, whereas others are formed under the influence of epigenetic factors. This underscores the complexity and multifaceted organization of connective tissue at both the molecular and cellular levels [1, 2].

The extracellular matrix of connective tissue is primarily composed of collagen proteins, represented by 20 different types. Some of these are true collagens, while others contain only collagen-like domains. Vitamin C (ascorbic acid) plays a crucial role in the post-translational formation of mature collagen structure; its deficiency impairs collagen synthesis, resulting in less stable and mechanically weaker collagen [3, 4].

Collagen is the only protein that contains hydroxyproline – a specific amino acid [5] which serves as a biomarker for collagen metabolism in the body [6]. Hydroxyproline levels are measured in biological substrates to assess the state of collagen metabolism. In diseases associated with connective tissue damage, an increased excretion of hydroxyproline is observed, which is due to active collagen degradation. This makes hydroxyproline a valuable indica-

© A. O. Hromadchenko, G. F. Stepanov et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



tor for diagnosing and monitoring pathological processes that affect connective tissue [7, 8].

Despite considerable scientific interest in connective tissue [9], the impact of radiation on its components remains insufficiently studied. Existing research mainly focuses on the effects of ionizing radiation in therapeutic doses, with only a few studies addressing changes in the connective tissue matrix under radiation exposure. This complicates the formation of a comprehensive understanding of the patterns of radiation response in connective tissue and highlights the need for further in-depth investigation, particularly to elucidate the mechanisms of damage and possible means of correction [10–11].

Objective. To investigate the changes in ascorbic acid and hydroxyproline levels in the blood and urine of animals following exposure to varying doses of ionizing radiation.

Materials and Methods. The study was conducted on 40 sexually mature male Wistar rats weighing 180–220 g, maintained on a standard vivarium diet. For the experiment, the animals were subjected to total-body single-dose gamma irradiation using Co⁶⁰ in special organic glass chambers, performed in the morning on an empty stomach using the “Agat” teletherapy unit. The distance to the absorption source was 75 cm, with a dose rate of 0.54 Gy/min. The absorbed doses administered were: 1.0 Gy (Group I), 3.0 Gy (Group II), and 5.82 Gy (Group III), with 10 animals irradiated in each group. A control group consisted of 10 intact (non-irradiated) animals.

Animal housing, handling, and experimental procedures were carried out in accordance with the “General Ethical Principles for Animal Experiments” adopted by the Fifth National Congress on Bioethics (Kyiv, 2013), the recommendations of the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1985), the guidelines of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine “Preclinical Drug Studies” (2001), and the regulations on humane treatment of laboratory animals approved by the Bioethics Committee of Odesa National Medical University (Protocol No. 32D dated 17.03.2016).

The animals’ biostatus was assessed based on changes in locomotor activity, feeding behavior, grooming reflex, condition of the coat, mucous membranes, and gastrointestinal function.

To determine the levels of ascorbic acid and hydroxyproline (HP) fractions in blood serum, blood samples were collected from the tail vein, and urine was collected using metabolic cages 24 hours after irradiation [12].

Ascorbic acid content was measured colorimetrically using 2,4-dinitrophenylhydrazine: in blood serum (μmol/L) and in urine (nmol/day) [13].

Connective tissue metabolism was assessed by determining the content of total hydroxyproline (THP), free hydroxyproline (FHP), peptide-bound hydroxyproline (PHP), and protein-bound hydroxyproline (PBHP). The method is based on measuring the optical density of the red chromogen formed by the oxidation of hydroxyproline molecules with chloramine B and the condensation of the oxidation products with p-dimethylaminobenzaldehyde. Reagents of analytical grade (chemically pure and for analytical use) were employed [14]. Calibration solutions of hydroxyproline were prepared using Pierce reagents (The Netherlands).

The obtained data were subjected to statistical analysis using the Student’s *t*-test and chi-squared (χ^2) test, as well as relevant statistical software. Statistical significance was accepted at $p < 0.05$.

Results and Discussion. The results of the study demonstrated that the concentration of ascorbic acid in the blood serum of animals in Group I (dose of 1.0 Gy) was 68.6 μmol/L, compared to 54.8 μmol/L in the control group (Table 1). These data indicate a non-significant increase in ascorbic acid concentration by 25.2%. Additionally, urinary excretion of ascorbic acid in Group I animals slightly exceeded that of the control group by 27.62%.

In the blood serum of animals in Group II (dose of 3.0 Gy), the ascorbic acid content significantly decreased by approximately 1.4 times compared to intact animals, accompanied by a 19.5% reduction in urinary excretion, which was not statistically significant relative to the control. Exposure of rats in Group III (dose of 5.82 Gy) resulted in the most pronounced changes in ascorbic acid concentration, with the lowest serum level observed – more than 2.3 times lower – alongside a significant decrease in urinary excretion by 34.2% compared to intact animals. Considering that urinary excretion of ascorbic acid decreased with increasing radiation dose (Groups II and III), it can be inferred that irradiated animals either exhibit reduced endogenous synthesis of this metabolite or impaired absorption of ascorbic acid in the gastrointestinal tract. Consequently, it can be assumed that the post-translational hydroxylation of proline in collagen synthesis is weakened. The reduction in ascorbic acid levels was associated with changes in the content of individual hydroxyproline fractions in the experimental animals, depending on the radiation dose (Table 2).

Table 1

Ascorbic acid content in biological fluids of experimental animals 24 hours after irradiation

Animal groups (n=40)	Ascorbic Acid	
	blood serum, μmol/L	urine, nmol/day
Control group	54.8 ± 4.2	144.8 ± 12.8
I group	68.6 ± 5.2	184.8 ± 13.6
II group	39.5 ± 3.5*	116.7 ± 11.8
III group	23.8 ± 2.4*	95.4 ± 10.1*

Note:

* – $p < 0.05$ denotes a statistically significant difference in the studied parameters compared to those in the intact control group.

Table 2

Serum collagen metabolic indicators 24 hours after irradiation

Animal groups (n = 40)	Total hydroxyproline (THP), $\mu\text{mol/L}$	Free hydroxyproline (FHP), $\mu\text{mol/L}$	Peptide-bound hydroxyproline (PHP), $\mu\text{mol/L}$	Protein-bound hydroxyproline (PBHP), $\mu\text{mol/L}$	Peptide-bound / free hydroxyproline (PHP/FHP)
Control group	119.6 ± 5.82	$11.8 \pm 0.31^*$	$8.9 \pm 0.22^*$	$98.9 \pm 3.02^*$	0.75 ± 0.03
I group	130.1 ± 6.38	$13.6 \pm 0.54^{**}$	$11.2 \pm 0.53^{**}$	105.3 ± 4.82	$0.79 \pm 0.06^*$
II group	119.4 ± 5.81	$16.2 \pm 0.52^{**}$	$24.6 \pm 1.24^{**}$	$78.6 \pm 2.43^{**}$	$1.52 \pm 0.12^{**}$
III group	111.9 ± 5.23	$16.8 \pm 1.32^{**}$	$31.7 \pm 1.68^{**}$	$63.2 \pm 1.96^{**}$	$1.89 \pm 0.14^{**}$

Note:

* – $p < 0.05$ denotes a statistically significant difference in the studied parameters compared to those in the intact control group.

** – $p < 0.05$ – statistically significant differences in the studied parameters compared to the total hydroxyproline levels in intact animals.

It should be noted that the hydroxyproline content in the blood mainly reflects the metabolism of bone collagen [15]. Our study found that the total hydroxyproline content in intact animals significantly exceeded the level of protein-bound hydroxyproline by 21%, and was more than 10 times higher than that of free hydroxyproline. Meanwhile, the ratio of peptide-bound to free hydroxyproline was significantly lower, reaching 0.75.

After exposure to a dose of 1.0 Gy, a slight increase in all hydroxyproline fractions was observed, along with a slight rise in the ratio of peptide-bound to free hydroxyproline compared to control animals.

In Group II animals, the level of total hydroxyproline did not differ significantly from that of intact rats. However, a redistribution of values among the hydroxyproline fractions occurred. The content of protein-bound hydroxyproline was more than 20% lower than in the control animals, while free hydroxyproline increased sharply, exceeding the control value by 37%. The level of peptide-bound hydroxyproline increased nearly 2.8-fold. Notably, the ratio of peptide-bound to free hydroxyproline changed significantly – doubling compared to the control. This increase in the ratio was mainly due to the sharp rise in peptide-bound hydroxyproline, more than 2.7 times higher than in intact animals. The low level of protein-bound and high level of peptide-bound hydroxyproline indicate a predominance of collagen degradation over biosynthesis.

The most significant changes in hydroxyproline fractions were observed in Group III animals compared to the control group. A sharp increase in peptide-bound hydroxyproline (more than 3.5 times) was recorded, reflecting the degree of collagen breakdown. At the same time, the free hydroxyproline level increased by more than 1.4 times. Since the free hydroxyproline content in blood serum reflects collagen degradation processes [16], its elevation indicates the dominance of collagen fiber degradation.

A significant decrease in protein-bound hydroxyproline compared to control (by nearly 1.6 times) was observed against a background of an insignificant reduction in total

hydroxyproline (by only 6.5%). The reduction in protein-bound hydroxyproline suggests impaired collagen biosynthesis.

A striking finding was the sharp increase in the ratio of protein-bound to free hydroxyproline, which rose 2.5 times compared to intact animals.

The detected changes in hydroxyproline fractions under different doses of ionizing radiation reflect damage to the extracellular matrix. It has been shown that increased levels of peptide-bound hydroxyproline in blood serum serve as a marker of incomplete collagen degradation, making it unavailable for reuse in collagen resynthesis [17].

An elevated concentration of peptide-bound hydroxyproline may indicate disruption of homeostasis at various regulatory levels, particularly in intercellular interactions. This, in turn, leads to impaired dynamics of reparative regeneration, rendering the process maladaptive and resulting in changes to collagen ultrastructure.

All of the above contributes to the disruption of biopolymer degradation, which is directly involved in connective tissue formation.

Thus, total γ -irradiation leads to a reduction in ascorbic acid content, which impairs the hydroxylation of proline to hydroxyproline. As radiation dose increases, the weakening of hydroxylation processes leads to depletion of collagen synthesis reserves and is accompanied by an insignificant decrease in total hydroxyproline levels alongside a significant decrease in protein-bound hydroxyproline in Groups II and III. This indicates a predominance of collagen breakdown over biosynthesis, an increase in free hydroxyproline reflecting collagen degradation processes, and an increase in peptide-bound hydroxyproline indicating incomplete collagen breakdown and its unavailability for secondary synthesis.

Hence, this dynamic of collagen metabolite changes reflects the development of structural, metabolic, and functional disturbances in connective tissue, the intensity of which correlates with the degree of collagen degradation.

BIBLIOGRAPHY

1. Zhao C, Xiao Y, Ling S, Pei Y, Ren J. Structure of Collagen. *Methods Mol Biol.* 2021; 2347: 17–25. DOI: 10.1007/978-1-0716-1574-4_2.
2. Siadat SM, Ruberti YW. Mechanochemistry of collagen. *Int J Acta Biomaterialia.* 2023; 20(12): 141. DOI: 10.1016/j.actbio.2023.01.025.
3. Selvaraj V, Sekaran S, Dhanasekaran A, Warriar S. Type 1 collagen: Synthesis, structure and key functions in bone mineralization. *Differentiation.* 2024 Mar-Apr; 136: 100757. DOI: 10.1016/j.diff.2024.100757.

4. William Marshall, Marta Lapsley, Andrew Day, Kate Shipman. *Clinical Chemistry*. Elsevier, 2020. 432 p.
5. Kumar Srivastava A, Kumar Negar H, Khare P. Hydroxyproline: A Potential Biochemical Marker and Its Role in the Pathogenesis of Different Diseases. *Current Protein and Peptide Science J*. 2016; 17(6): 596–602. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389203717666151201192247>.
6. Garmash O, Sokolova I, Cherepynska Y, Ryabokon E, Gubina-Vakulik G. Indicators of collagen metabolism, content of micro-and macro elements as biomarkers for predicting changes in dental status in rats with experimentally induced fetal macrosomia. *Eastern Ukrainian Medical*. 2024; 12(2): 237–249. [https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12\(2\):237-249](https://doi.org/10.21272/eumj.2024;12(2):237-249).
7. Langrock T, Hoffmann R. Analysis of Hydroxyproline in Collagen Hydrolysates. *Methods Mol Biol*. 2019; 2030; 47–56. DOI: 10.1007/978-1-4939-9639-1_5.
8. Havránková R. Biological effects of ionizing radiation. *Cas Lek Cesk*. 2020; 159(7–8): 258–260. PMID: 33445930.
9. Bondarenko LB, Kalachinskaya MM, Serhiichuk NM, Motronenko VV, Biloshytska OK. Possibilities of plant preparations use for collagen structure and metabolism disturbances correction: modern state of problem. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2023; 7(1): 3–13. <https://doi.org/10.20535/ibb.2023.7.1.275743>.
10. Chung EJ, White AO, Citrin DE. Methods to assess radiation-induced fibrosis in mice. *Methods Cell Biol*. 2023; 180: 113–126. DOI: 10.1016/bs.mcb.2023.02.013.
11. Dörr W. Radiobiology of tissue reactions. *Ann ICRP*. 2015 Jun; 44(1 Suppl): 58–68. DOI: 10.1177/0146645314560686.
12. Lumbreras-Lacarra B, Ramos-Rincón JM, Hernández-Aguado I. Methodology in diagnostic laboratory test research in clinical chemistry and clinical chemistry and laboratory medicine. *Clin Chem*. 2004; 50(3): 530–536. DOI: <https://doi.org/10.1373/clinchem.2003.019786>.
13. Polonskyi OP. Metabolizm katekholaminiv u shchuriat, narodzhenykh vid oprominenykh tvaryn: dys ... kand. med. nauk: 14.03.04. Odesa: Odesa State Medical University; 2002. 143 p. (in Ukrainian).
14. Pavlov SB. Mekhanizmy uchasti fiziologichnoi systemy spoluchnoi tkanyny u formuvanni patolohichnykh protsesiv [Mechanisms of participation of the connective tissue physiological system in the formation of pathological processes]: dys ... d-ra biol. nauk: 14.03.04. Sumy: Sumy State University; 2017. 394 p. (in Ukrainian).
15. Ferrier D. Lippincott Illustrated Reviews: Biochemistry. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. 560 p.
16. Iskiv MY. Osoblyvosti perebihu pielonefrytu u ditei z nedyferentsiovanoi dysplaziieiu spoluchnoi tkanyny [Peculiarities of pyelonephritis in children with undifferentiated connective tissue dysplasia]: dys ... kand. med. nauk: 14.01.10. Lviv: Danyla Halytskyi National Medical University; 2020. 237 p. (in Ukrainian).
17. Ejaz A, Greenberger JS, Rubin PJ. Understanding the mechanism of radiation induced fibrosis and therapy options. *Pharmacol Ther*. 2019 Dec; 204; 107399. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2019.107399.

Надійшла до редакції 25.02.2025.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування anastasiia.hromadchenko@onmedu.edu.ua

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

UDC 618.14-006.36-005-073.432.19

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-4>O. S. Salekh <https://orcid.org/0000-0002-1843-2093>

THE ROLE OF DOPPLEROMETRY IN THE ASSESSMENT OF LOCAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH UTERINE FIBROIDS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 618.14-006.36-005-073.432.19

O. S. Salekh

THE ROLE OF DOPPLEROMETRY IN THE ASSESSMENT OF LOCAL HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH UTERINE FIBROIDS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The **purpose of the study** is to evaluate the features of velocimetric hemodynamics in perinodular tissues in uterine fibroids, depending on the size of the node and the presence of degenerative changes.

Material and methods. The research was carried out in 2020–2023 at the clinical units of Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine). A clinical, instrumental, and laboratory study was conducted in 275 women of reproductive age with verified uterine fibroids.

Results. The average volume of the dominant leiomyoma node was $(84.2 \pm 0.1) \text{ cm}^3$ (corresponding to the range of $(21.5–328.0) \text{ cm}^3$). The dominant fibroid node was vascular in 226 (82.2%) patients and nonvascular in 49 (17.8%) patients. 138 (50.2%) vascular dominant myoma nodules showed only peripheral (perifibroid) vascularity, whereas 62 (44.3%) showed both peripheral and central (intrafibroid) vascularity. The average linear velocity of blood flow in the uterine arteries was $(39.6 \pm 0.4) \text{ cm/s}$ with the resistance index of 0.8 ± 0.04 and the pulsatility index of 1.4 ± 0.05 .

Conclusions:

1. The average velocity of blood flow in the largest myomatous node does not exceed $(15.6 \pm 0.8) \text{ cm/s}$ with the resistance index of 0.7 ± 0.03 and the pulsatility index of 1.2 ± 0.09 , which can be explained by a tendency to hypovascularization.

2. The main type of angioarchitectonics of myomatous nodes are nodes with peripheral vascularization, that is, with vessels that surround the myomatous node on its periphery. The angioarchitectonics of fibroids depends on the size of the nodes, their localization, the presence of changes in the adjacent endometrium.

3. Dominant nodes with both perifibroid and intrafibroid vascularity have a significantly larger ($p = 0.004$) average volume ($225.5 \pm 12.2) \text{ cm}^3$ than nodes with only perifibroid vascularity (average volume = $157.2 \pm 9.5 \text{ cm}^3$) or avascular nodes (up to 50 cm^3).

4. The degree of vascularization significantly increased with the increase in the volume of the dominant myomatous node ($r = 0.75$; $p < 0.05$).

Keywords: uterine fibroids, angioarchitectonics, vascularization, dopplerography, diagnosis.

УДК 618.14-006.36-005-073.432.19

О. С. Салех

РОЛЬ ДОПЛЕРОМЕТРІЇ В ОЦІНЦІ ЛОКАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА МІОМУ МАТКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Мета дослідження – оцінити особливості велосиметричної гемодинаміки в перинодулярних тканинах за міоми матки залежно від розміру вузла та наявності дегенеративних змін.

Показано, що середня швидкість кровотоку в найбільшому міоматозному вузлі не перевищує $(15,6 \pm 0,8) \text{ см/с}$ за індексу резистентності $0,7 \pm 0,03$ та індексу пульсації $1,2 \pm 0,09$. Домінуючі вузли мають значно більший ($p = 0,004$) середній об'єм ($225,5 \pm 12,2) \text{ см}^3$, ніж вузли лише з перифібральною васкуляристю (середній об'єм = $(157,2 \pm 9,5) \text{ см}^3$) або безсудинними вузлами (до 50 см^3). Ступінь васкуляризації вірогідно зростає зі збільшенням об'єму домінуючого міоматозного вузла ($r = 0,75$ $p < 0,05$).

Ключові слова: міома матки, ангіоархітектоніка, васкуляризація, доплерографія, діагностика.

Introduction. Ultrasound diagnostics is the first-line method of imaging in the diagnosis of uterine fibroids (UF), which usually appear as well-defined, solid, concentric, hypoechoic formations with varying numbers of acoustic shadows. With the development of myoma, the conditions

for the appearance of myometrial vessels abnormalities, including venular ectasia and an increase in the venous plexus, arterial dilatation, localized expansion of myometrial vessels and abnormal organization of vessels in the perifibrous area are formed [1–3]. Most of these changes can be visualized and evaluated using dopplerometry [4, 5].

To date, the following dopplerometric characteristics of local hemodynamics in UF have been described: a peripheral rim of vascularization in the pseudocapsule (usually covering almost three quarters of their circumference)

© O. S. Salekh, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



[1, 2] and pronounced peripheral blood flow with reduced central blood flow, and in some cases with an avascular core [1, 3]. However, velosymetric indicators of arterial blood flow in the myomatous node have not been studied in detail yet [4].

The **purpose of the study** is to evaluate the features of velosymetric hemodynamics in perinodular tissues in uterine fibroids, depending on the size of the node and the presence of degenerative changes.

Material and methods. The research was carried out in 2020–2023 at the clinical units of Odesa National Medical University (Odesa, Ukraine). A clinical, instrumental and laboratory study was conducted in 275 women of reproductive age with verified uterine fibroids. The examination programme of the patients was in accordance with current clinical protocols and ACOG recommendations [6, 7].

The study was performed in compliance with modern bioethical requirements regulated by the declaration of the World Medical Organization (Helsinki, 1964); the recommendations of the Council of International Scientific Societies (1993, 2001), the recommendations on conscientious clinical practice of the GCP; WHO recommendations (1995), EU directives on the conduct and ethical principles of clinical trials (2001) [8]. All patients signed an informed consent to participate in the study. The study design was approved by local ethical commission (Protocol No. 16 of 18.05.2020).

All patients underwent transabdominal and transvaginal ultrasound examination of pelvic organs in convex and duplex modes. The research was conducted on days 5–8 of the menstrual cycle on a Toshiba Aplio XG device (SSA-790A). The thickness of the endometrium, presence, size and localization of myomatous nodes were evaluated.

In addition to the convex sensor, color Doppler mapping was used [9, 10].

Statistical processing was performed using the methods of frequency and variance analysis using Statistica 14.0 software (TIBCO, USA) [11].

Results and discussion. The average age of the patients was (38.5 ± 0.4) years. Most of the patients (61.8%) had one myomatous node; 38.2% of patients had more than two myomatous nodes (on average 2.8 ± 0.2). The localization of nodes varied, intramural-subserosal – 48.4% and multiple hybrid localization – 20.4% were the most common. In most cases, the size of myoma was more than 7×5 cm (Fig. 1).

The average size of myomatous nodes in patients included in the study was (39.6 ± 0.5) mm x (42.4 ± 0.5) mm. Degenerative changes were observed in 101 (36.7%) cases: 62 (22.5%) patients had cystic degeneration, 33 (12.0%) had calcific degeneration, and 6 (2.2%) had cystic and calcific degeneration.

The average volume of the dominant leiomyoma node was (84.2 ± 0.1) cm³ (corresponding to the range of $(21.5–328.0)$ cm³). The dominant fibroid node was vascular in 226 (82.2%) patients and nonvascular in 49 (17.8%). 138 (50.2%) vascular dominant myoma nodules showed only peripheral (perifibroid) vascularity, whereas 62 (44.3%) showed both peripheral and central (intrafibroid) vascularity.

The average linear velocity of blood flow (ALV) along the uterine arteries was (39.6 ± 0.4) cm/s with the resistance index of 0.8 ± 0.04 and the pulsatility index of 1.4 ± 0.05 . On the other hand, the ALV in the largest node did not exceed (15.6 ± 0.8) cm/s with the resistance index of 0.7 ± 0.03 and the pulsatility index of 1.2 ± 0.09 (Fig. 2).

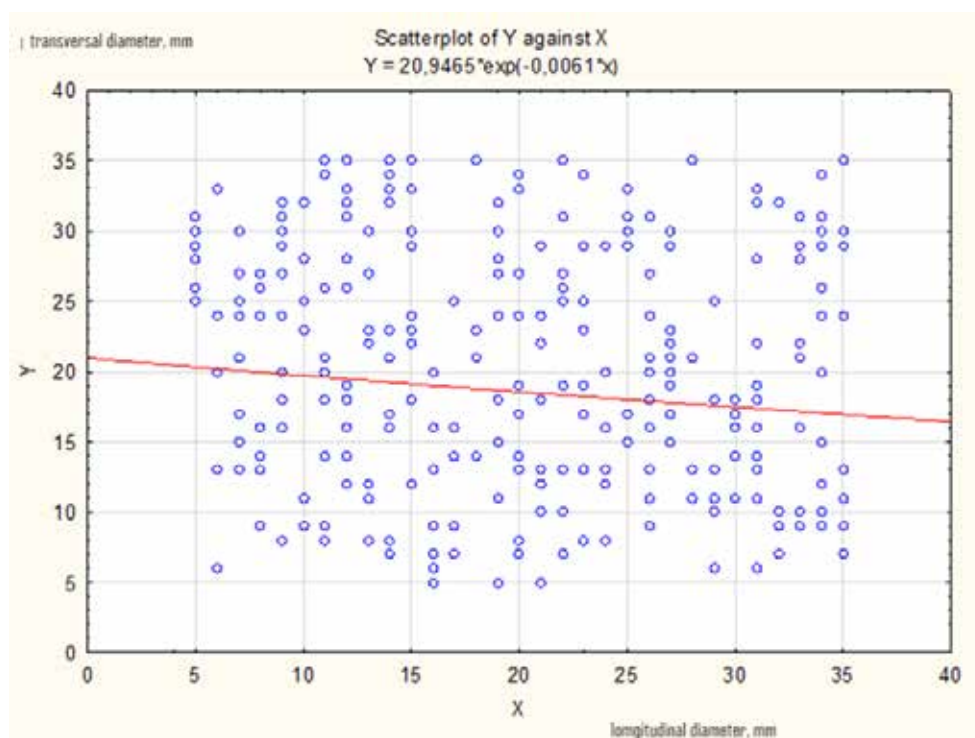


Fig. 1. Sizes of fibroid nodes

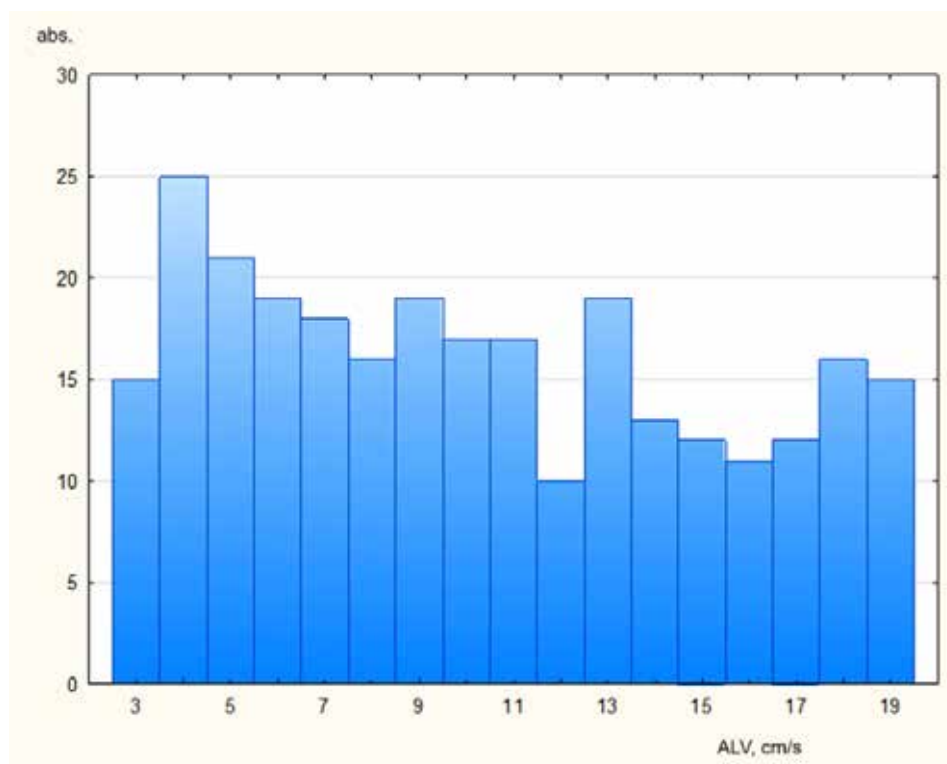


Fig. 2. Distribution of clinical cases according to the ALV in myomatous nodes

The asymmetry of the distribution of Doppler indicators is because the symptoms of UF are usually noted at later stages of the disease, and some symptoms of the disease require a certain volume of “plus-tissue”. Indeed, with the largest diameter of 12 cm, the volume of the node is 452.4 cm³, and with a diameter of 3 cm – 113.1 cm³. Such a massive node can not only cause pain syndrome, dysuric phenomena and stool disorders, but can also be dangerous for destructive changes in the myometrium perifocally.

Doppler velocity measurements were obtained from the perifibrous (capsular) and/or intrafibrous (nuclear) arteries of the dominant fibrous node when the sensor was placed at an angle of less than 60°.

The degree of vascularization significantly increased with the increase in the volume of the dominant myomatous node ($r = 0.75$; $p < 0.05$). Dominant nodes with both perifibrous and intrafibroid vascularity had a significantly larger mean volume (225.5 ± 12.2) cm³ than nodes with only perifibroid vascularity (mean volume = (157.2 ± 9.5) cm³) or avascular nodes (up to 50 cm³). These differences are statistically significant ($p = 0.004$).

No statistically significant difference was found between the degree of vascularization of fibroids with and without degenerative changes. Similarly, there was no statistically significant difference between the degree of vascularization of dominant myomatous nodes in women with different intensity of clinical manifestations of uterine fibroids. However, all Doppler parameters of perinodal arteries were significantly higher than those of intranodal arteries.

The angioarchitectonics of fibroids depended on the size of the nodes, their localization, and the presence of changes in the adjacent endometrium. According to the results of the performed dopplerometric studies, we sug-

gest considering the following types of nodes depending on their vascularization:

Type I – avascular nodes, which are characterized by the absence of blood flow in the node itself and around the periphery – in 38 (13.8%) patients.

Type II – nodes with peripheral vascularity, i.e. with vessels surrounding the myomatous node on its periphery – 195 (70.9%) patients.

Type III – nodes with mixed vascularity (presence of both enveloping and intranodal vessels) – 31 (11.3%) patients.

Type IV is characterized by nodes with central vascularity (presence of only intranodal vessels) – 11 (4.0%) patients.

In all cases, we assessed the changes in angioarchitectonics as benign.

Doppler imaging of myoma arteries is useful for monitoring the response of leiomyoma to drug treatment, differentiating leiomyoma from adenomyosis, evaluating changes in tumor size in response to uterine vessel embolization, and the use of hormonal drugs [3–5]. In addition, the degree of vascularization is thought to reflect the likely nature of tumor growth and the risk of increased bleeding during surgery.

Our studies confirm the role of ultrasonography in the assessment of local hemodynamics of intranodal and perinodal tissues in UF. At the same time, in contrast to the data of other authors (2019) [4], the size of myomatous nodes had a significant impact on vascularization and ALV. We believe that myomatous nodes, as they grow, have an increasing tendency to hypovascularization of the tumor stroma, that is, the main source of blood supply is small peripheral perinodal arteries. While uterine myoma is a product of monoclonal proliferation, further development

and growth of myomatous nodules may be determined by the peculiarities of local hemodynamics and the production of regulatory compounds by the endothelium, in particular, nitric oxide and growth factors. The obtained indicators can be examined in dynamics, and the prognostic risk of the course of myoma can be estimated based on the results of dynamic observation [12]. However, additional research is needed to test this hypothesis.

Conclusions

1. The average velocity of blood flow in the largest myomatous node does not exceed 15.6 ± 0.8 cm/s with the resistance index of 0.7 ± 0.03 and the pulsatility index of 1.2 ± 0.09 , which can be explained by a tendency to hypovascularization.

2. The main type of angioarchitectonics of myomatous nodes are those with peripheral vascularization, that is, with vessels surrounding the myomatous node on its periphery. The angioarchitectonics of fibroids depends on the size of the nodes, their localization, the presence of changes in the adjacent endometrium.

3. Dominant nodes with both perifibroid and intrafibroid vascularity have a significantly larger ($p = 0.004$) average volume (225.5 ± 12.2) cm³ than nodes with only perifibroid vascularity (average volume = (157.2 ± 9.5) cm³) or avascular nodes (up to 50 cm³).

4. The degree of vascularization significantly increased with the increase in the volume of the dominant myomatous node ($r = 0.75$, $p < 0.05$).

BIBLIOGRAPHY

1. Pallheta MS, Medeiros FDC, Severiano ARG. Reporting of uterine fibroids on ultrasound examinations: an illustrated report template focused on surgical planning. *Radiol Bras.* 2023; 56(2): 86–94. DOI: 10.1590/0100-3984.2022.0048.
2. Woźniak A, Woźniak S. Ultrasonography of uterine leiomyomas. *Prz Menopauzalny.* 2017; 16(4): 113–117. DOI: 10.5114/pm.2017.72754.
3. Baird DD, Patchel SA, Saldana TM, et al. Uterine fibroid incidence and growth in an ultrasound-based, prospective study of young African Americans. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(3): 402.e1–402.e18. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.02.016.
4. Yakovenko K, Tamm T, Yakovenko E. Study of hemodynamics of the uterine body by the method of three-dimensional energy dopplerography of patients with leiomyoma in different age periods. *ScienceRise: Medical Science.* 2019; 5(32): 18–24. <https://doi.org/10.15587/2519-4798.2019.180470>.
5. Kirschen GW, AlAshqar A, Miyashita-Ishiwata M, Reschke L, El Sabeh M, Borahay MA. Vascular biology of uterine fibroids: connecting fibroids and vascular disorders. *Reproduction.* 2021; 162(2): R1–R18. DOI: 10.1530/REP-21-0087. PMID: 34034234; PMCID: PMC8320308.
6. Taktyka vedennia patsientok z leiomiomoiu matky klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh. DEK, 2022. https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/2022_12_26_kn-lm.pdf (in Ukrainian).
7. ACOG Guideline. Management of Symptomatic Uterine Leiomyomas. 2021. <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2021/06/management-of-symptomatic-uterine-leiomyomas>.
8. Tereshkevych HT. Osnovy bioetyky ta biobezpeky. Ternopil: TDMU, 2018. 400 p. (in Ukrainian).
9. Pelvic Ultrasound Imaging: A Cased-Based Approach. Ed. by Rebecca Hall. Ph., Elsevier, 2021 240 p.
10. Gladchuk IZ, Rozhkovska NM, Saleh OS. The relationship between the expression of microrna-29b and -146a with clinical and pathological characteristics of patients with uterine fibroids. *Odesa Medical Journal*, 2023; 2: 26–30 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-4>.
11. Fetisov VS. Paket statystychnoho analizu danykh STATISTICA. Nizhyn: NDU im. M. Hoholia, 2018. 114 p. (in Ukrainian).
12. Mykytyn KV. Morphological and immunohistochemical changes of the endometrium in women with hyperproliferative pathology of the uterus and reproductive dysfunction. *Eastern Ukrainian Medical Journal*, 2022; 10(3): 241–246. [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(3\):241-246](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(3):241-246).

Надійшла до редакції 28.12.2024.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування obgyn1@onmedu.edu.ua

UDC 617.7-007.681

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-5>

O. V. Guzun¹ <https://orcid.org/0009-0003-6873-8503>
 O. S. Zadorozhnyy¹ <https://orcid.org/0000-0003-0125-2456>
 N. V. Kononova^{1,2} <https://orcid.org/0009-0001-8164-46544>
 N. I. Khramenko¹ <https://orcid.org/0009-0000-2777-037X>
 V. A. Vasiuta³ <https://orcid.org/0000-0001-8490-6704>
 S. B. Slobodanyk¹ <https://orcid.org/0000-0002-6843-6519>

REDUCTION OF THE RISK OF GLAUCOMATOUS OPTIC NEUROPATHY PROGRESSION AFTER COMPLEX NEUROPROTECTION

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

² Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

³ The State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

UDC 617.7-007.681

O. V. Guzun¹, O. S. Zadorozhnyy¹, N. V. Kononova^{1,2}, N. I. Khramenko¹, V. A. Vasiuta³, S. B. Slobodanyk¹
 REDUCTION OF THE RISK OF GLAUCOMATOUS OPTIC NEUROPATHY PROGRESSION AFTER COMPLEX NEUROPROTECTION

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

² Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

³ The State Institution “Romodanov Neurosurgery Institute, National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

The problem of glaucomatous neurodegeneration with progressive death of retinal ganglion cells (RGCs) and development of visual field defects can lead to irreversible blindness. In this regard, there is a need to search for effective strategies for neuroprotection of RGCs.

Objective. To study the risk of glaucomatous optic neuropathy (GON) progression in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) after complex neuroprotection by photobiomodulation (PBM) and nutraceutical formula AREDS2 with ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA) enhancement and resveratrol for a 12-month follow-up.

Material and methods. A total of 137 patients (137 eyes) diagnosed with early or advanced POAG were examined. The main group (group 1) included 74 patients, the control group (group 2) – 63 patients. All patients underwent PBM therapy. Patients of group 1 were additionally recommended the nutraceutical formula AREDS2, enriched with ω -3 PUFA and resveratrol 60 mg (Resvega® Forte; Théa, France; 2 capsules per day) for 12 months. Using Cox regression, the relative risk (cumulative risk function) for predicting the progression of GON was calculated.

Results. After 12 months of observation, the median POAG in group 1 exceeded the initial level by 15%. Stabilization and a tendency to improve the parameters of retinal morphometry, Humphrey computer perimetry, as well as an improvement in intraocular blood volume by 24% ($p = 0.001$) were noted. In the control group, deterioration in all parameters was noted.

Conclusions. Complex neuroprotection using PBM and taking the AREDS2 nutraceutical with ω -3 PUFA and resveratrol (60 mg) for 12 months in patients with POAG can reduce the relative risk of progression of GON by 2.27 times (95% DI 1, 38–3.75).

Keywords: glaucomatous optic neuropathy, neuroprotection, photobiomodulation, nutraceutical, resveratrol.

УДК 617.7-007.681

О. В. Гузун¹, О. С. Задорожний¹, Н. В. Коновалова^{1,2}, Н. І. Храменко¹, В. А. Васюта³, С. Б. Слободяник¹
 ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ ПРОГРЕСУВАННЯ ГЛАУКОМНОЇ ОПТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ПІСЛЯ КОМПЛЕКСНОЇ НЕЙРОПРОТЕКЦІЇ

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

² Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

³ ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова Національної академії медичних наук України», Київ, Україна

Статтю присвячено актуальній проблемі глаукомної нейродегенерації та пошуку ефективних стратегій нейропротекції. Фотобіомодуляція (ФБМ) з антиоксидантною дією ресвератролу є перспективним методом нейропротекції, що дає змогу обґрунтувати його застосування за глаукомної оптичної нейропатії (ГОН) як комплексної нейропротекторної терапії. Використання ФБМ сітківки / диска зорового нерву з 12-місячним прийманням нутрицевтика формули AREDS2, посиленого ω -3 ПНЖК і ресвератролом (60 мг), у хворих на первинну відкритокутову глаукому дає можливість у 2,27 раза знизити відносний ризик прогресування ГОН (95 % DI

© O. V. Guzun, O. S. Zadorozhnyy et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



1,38–3,75), завдяки покращенню об'ємного внутрішньоочного кровообігу, підвищенню провідності в нервових волокнах зорового нерву з покращенням загальної світлової чутливості зорового аналізатора, та стабілізувати морфометричні показники зорового аналізатора й максимально кориговану гостроту зору.

Ключові слова: глаукома оптична нейропатія, нейропротекція, фотобіомодуляція, нутрицевтик, ресвератрол.

Introduction. Primary open-angle glaucoma (POAG) is prevalent mainly among people aged 60 years and older, and one of the proven factors contributing to the progression of glaucoma is elevated intraocular pressure (IOP) [2]. Despite various methods of IOP stabilization, the death of retinal ganglion cells (RGC) continues, and glaucoma remains the main cause of irreversible vision loss. RGCs are very sensitive to ischemic and reperfusion injury [2], which leads to a decrease in the thickness of the RGC complex and the peripapillary nerve fiber layer (RNFL) [18]. Early changes in the RGC dendrites provide a gap for neuroprotective therapy and prevention of further damage [18]. To improve cell survival, reduce apoptosis, oxidative stress and restore mitochondrial function, photobiomodulation (PBM) of the retina/optic nerve is effective, with proven anti-edematous, anti-inflammatory and antioxidant effects, and PBM stimulates neurogenesis and synaptogenesis, reducing apoptosis [9, 11, 13]. These effects justify the use of PBM in complex neuroprotective therapy in the treatment of patients with glaucomatous optic neuropathy (GON) [9].

Drugs that improve retinal antioxidant defense (citicoline, resveratrol) play an important role in neuroprotective therapy [4, 7, 17]. The recommendations of the 5th edition of the European Glaucoma Society state that the goal of therapeutic treatment of glaucoma is to preserve the patient's visual field and quality of life [5].

Objective. To evaluate the risk of GON progression in patients with POAG after complex neuroprotection by using PBM and nutraceuticals of the AREDS2 formula, enhanced with ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) and resveratrol, for 12 months.

Material and Methods. The open prospective study of patients with GON was a fragment of the research work "Optimization of diagnostics, treatment and prevention of degenerative and inflammatory diseases of the organ of vision" (2020–2024; state registration number 0119U003573) of Odesa National Medical University. The basis for the study complies with the Helsinki Declaration for the Moral Regulation of Medical Research, the Council of Europe Convention on Human Rights and the laws of Ukraine. The bioethical expertise of the study was confirmed by the conclusion of the ONMU Bioethics Commission (Protocol No. 44 of May 01, 2024).

We examined 137 patients (137 eyes) with clinical signs of GON (i.e., thinning of the peripapillary nerve fiber layer, narrowed neuroretinal rim, visual field defects), with the following visits: V0 – before treatment, V1 – after 1 month, V6 – after 6 months and V12 – after 12 months. The information consent was signed by all participants.

Inclusion criteria: patients with target IOP achieved by medication (75 eyes) or surgery (63 eyes) and no neuroprotective treatment for 6 months.

Exclusion criteria: severe lens opacification, poor quality of retinal visualization according to optical coherence tomography (OCT), macular degeneration, vascular diseases of the retina and optic nerve, diabetic

retinopathy, high degree of refractive anomaly, severe somatic pathology.

Patients were divided into 2 groups: Group 1 (main) – 74 patients and Group 2 (control) – 63 patients. Both groups of patients were representative in terms of the main clinical parameters. All patients received 10 sessions of PBM of the retina and optic disc ($\lambda = 650$ nm, $W = 0.4$ mW/cm², $t = 5$ min). For 12 months, patients in Group 1 (main) were additionally recommended to take a nutraceutical of the AREDS2 formula, fortified with ω -3 PUFA and resveratrol 60 mg (Resverga® Forte; Théa, France), 2 capsules once daily. Ophthalmologic examination included maximum corrected visual acuity (BCVA), biomicroscopy, gonioscopy, Goldmann applanation tonometry, fundus examination with a VolkSuper aspheric lens, computerized static perimetry on a Humphrey 750i visual field analyzer, 30-2 SITA program; rheo-ophthalmography (ROG; Reocom, Ukraine) – to determine the characteristics of intraocular volume circulation (RQ index). Optical coherence tomography (OCT) (SOCT Copernicus OPTOPOL Technology S.A., Poland) assessed the thickness of the peripapillary nerve fiber layer (RNFL), as well as the thickness of the ganglion cell layer + inner plexiform layer (GCL-IPL). Patient adherence to the treatment and instillation regimen was noted, and the presence of side effects was clarified.

STATISTICA 10.0 (StatSoft Inc., USA) was used for calculations and MedCalc v.15.1 (MedCalc Software, Belgium) for graphical representations of the data. The normality of the continuous data distribution was tested using the Shapiro-Wilk test. Since all the variation series had a distribution other than normal, the median (Me) and the 25% and 75% quartiles (Q 25–75%) were used for descriptive statistics. Qualitative data were described with numbers and percentages using frequency tables. Comparison of predicted and observed frequencies of features was performed using the χ^2 test with Yates' correction. When comparing several independent samples, the Mann-Whitney U test was used, and the Kruskal-Wallis test was used to test the equality of the medians of several samples (V0–V12). For repeated within-group comparisons, the Wilcoxon signed-rank test was used. Using Cox regression, the relative risk (Cumulative Hazard Function) and 95% confidence interval were calculated to predict the progression of GON depending on the treatment group. The critical level of significance for testing statistical hypotheses was $p < 0.05$.

Results. The duration of glaucoma disease in the 137 patients examined ranged from 12 months to 12 years, with a median of 4 (3–6) years (Table 1). Early POAG was diagnosed in 97 eyes (mean deviation (MD) ≥ -6.00 dB) and advanced in 40 eyes ($-12.00 \leq MD < -6.00$ dB). The age of the patients was 60 (54–77) years, and 39% (54/137) were men.

At the first visit (V0), IOP was 16.5 (16.0–19.0) and 18.0 (16.0–19.0) mm Hg in groups 1 and 2, respectively. At subsequent visits (V1–V12), there were no significant

Table 1

Clinical characteristics of the study cohort (137 patients – 137 eyes)

Indications for treatment	Group 1 (main), n = 74 eyes	Group 2 (control), n = 63 eyes	p
Age (years)	62.0 (56–67)	63 (59–66)	p = 0.02 ^a
Men/women	33 (45%) / 41 (55%)	21 (33%) / 42 (67%)	p = 0.18 ^b
POAG stage: initial / advanced	45 eyes (61%) / 29 eyes (39%)	52 eyes (82.5%) / 11 eyes (17.5%)	p = 0.01 ^b
Anti-glaucoma surgery, yes	37 (50%)	25 (40%)	p = 0.23 ^b
Duration of glaucoma, year	4.0 (3–6)	3.0 (2–5)	p = 0.34 ^a
Cataract / pseudophakia	35 eyes (47.3%) / 27 eyes (36.5%)	24 eyes (38.1%) / 29 eyes (46%)	p = 0.28 ^c p = 0.26 ^b
IOP, mm Hg	16,5 (16,0–19,0)	18 (16,0–19,0)	p = 0.31 ^a
BCVA	0,65 (0,45–0,8)	0,8 (0,6–0,8)	p = 0.21 ^a
CCT, μm	527 (516–545)	532 (523–547)	p = 0.06 ^a
RNFL, μm	78 (76–87)	76 (74–83)	p = 0.03 ^a
GCL+IPL, μm	74.5 (67–79)	72 (64–78)	p = 0.04 ^a
RQ, ‰	2.1 (1.9–2.5)	2.5 (2.1–2.5)	p = 0.16 ^a
Cardiovascular pathology, yes	25 (34%) patients	34 (54%) patients	p = 0.02 ^b
Smoking, yes	18 (24%) patients	16 (25%) patients	p = 0.88 ^b
Observation time, days	338 (330–353)	330 (325–330)	p = 0.000 ^a

Note: p – the level of significance of the difference between the indicators: a – by the Mann-Whitney test with Me (Q 25–75%), b – by the Fisher's exact test with n (%).

Abbreviations: POAG – primary open-angle glaucoma; IOP – intraocular pressure; BCVA – maximum corrected visual acuity; CCT – central corneal thickness; RNFL – thickness of the peripapillary nerve fiber layer; GCL+IPL – thickness of the retinal ganglion cell complex and the inner plexiform layer; RQ – intraocular volume circulation index.

differences in IOP in the groups ($p > 0.05$). The BCVA after the PBM course (V1) increased in both groups by 15% and 16% ($p = 0.34$), at the examination at V6 in Group 1 there was a tendency to further improvement to 0.83 (0.6–1.0), while in Group 2 the BCVA was already close to the baseline data ($p = 0.001$). After 12 months of observation, it was found that the median BCVA was 0.75 (0.5–0.9) and was 15% higher than the baseline values, while in the V12 control group this indicator showed a 12.5% lower level than the baseline of 0.7 (0.55–0.7; $p = 0.02$), as shown in Figure 1.

The dynamics of static perimetry parameters after 12 months of follow-up was as follows. The deviation of the total light sensitivity (MD) in patients of Group 1 improved in 36 eyes (49%), remained unchanged in 32 eyes (43%) and worsened in 6 eyes (8%), while in the control group,

improvement was noted in 14 eyes (22.4%), remained unchanged in 33 eyes (52.2%) and worsened in 16 eyes (25.4%) ($\chi^2 = 6.32$, $p = 0.01$). The same trend was observed for the visual field index (VFI) ($\chi^2 = 9.36$, $p = 0.002$) and the local defect index (PSD) ($\chi^2 = 7.73$, $p = 0.005$) (Table 2).

A representative case. In Figure 2, a case of advanced glaucoma of the eye before treatment demonstrates a pronounced depression in the superior nasal quadrant of the nasal step type in the central 30° in the 30-2 program (Fig. 2, A). After treatment, the visual field was improved by perimetric parameters compared to the previous study (Fig. 2, B). According to OCT, the thickness of retinal nerve fibers (RNFL) in the inferior sector was outside the normal range (43 μm), and in the temporal sector was borderline (Fig. 2, E).

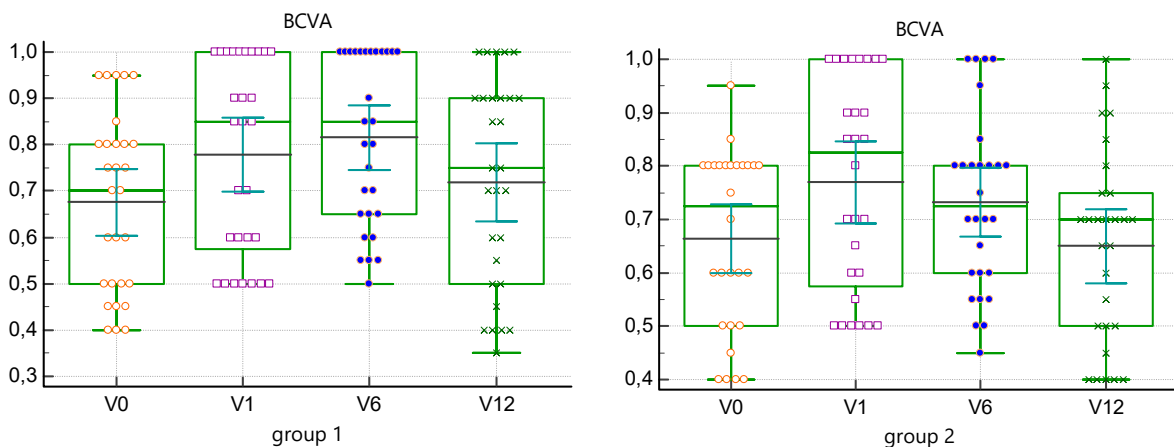


Fig. 1. Distribution of eyes with maximally corrected visual acuity, as well as the dynamics of this index during the observation period (V0-V12) in both groups

Table 2

Dynamics of computer perimetry parameters in two groups of patients with GON during the observation period

Indicator	Visit	Group 1 – main group (n = 74)	Group 2 – control (n = 63)	p
MD, dB	V0	-4.7 (-6.6; -2.7)	-4.3 (-5.8; -3.4)	p = 0.46
	V12	-4.1 (-6.3; -2.1)	-4.7 (-6.5; -3.5)	p = 0.045
VFI, %	V0	90.0 (84; 94)	90.0 (88; 92)	p = 0.54
	V12	93.0 (88; 96)	90.0 (88; 90)	p = 0.000
PSD, dB	V0	5.5 (4.3; 8.7)	5.3 (4.9; 6.5)	p = 0.62
	V12	5.1 (3.2; 7.1)	5.5 (4.6; 6.6)	p = 0.033

Note: p – level of significance of the difference between the indices of groups 1 and 2 according to the Mann-Whitney test with Me (Q 25%–75%).

Abbreviations: MD – deviation of the total light sensitivity; VFI – visual field index; PSD – index of local defects.

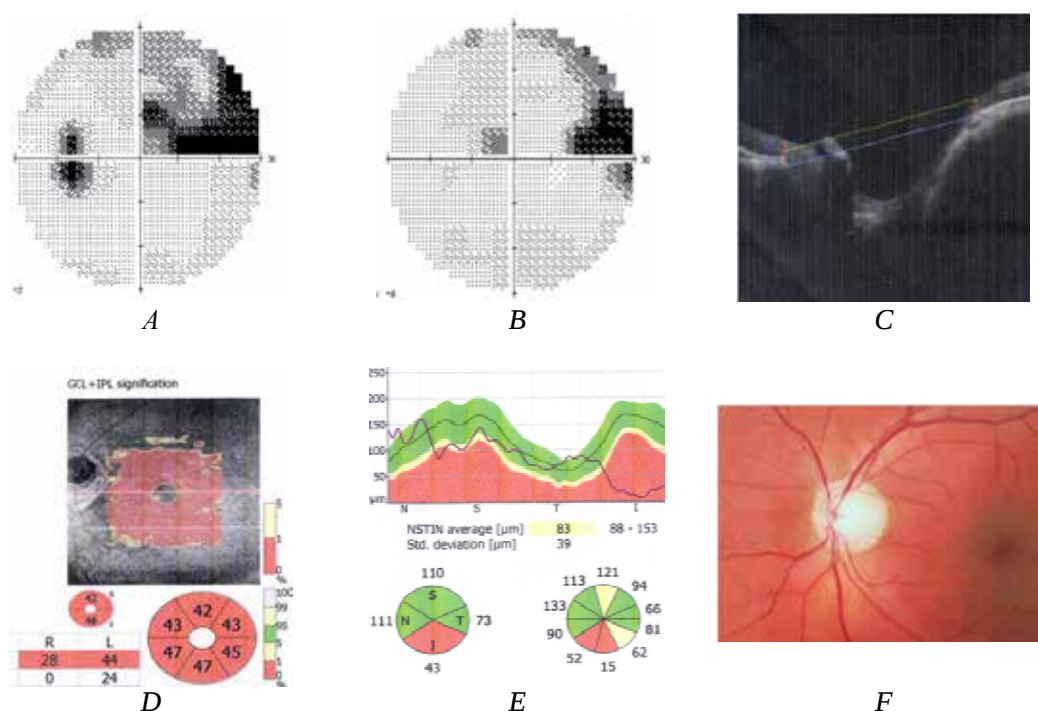


Fig. 2. Clinical data of the left eye of patient Sh., 73 years old, IOP 16 mm Hg:

A – Paracentral severe depression in the superior nasal quadrant by the type of nasal step (VFI 82%; MD -6.82 dB; PSD 10.42) before treatment; B – Paracentral severe depression in the superior nasal quadrant, improvement of visual field by perimetric parameters compared to the previous study (VFI 87%; MD -4.75 dB; PSD 7.92) after treatment; OCT before treatment: C – optic disk excavation: Area: Rim 0.31 mm² (N 1.09–2.08), Cup/Disc 0.89 (N 0.00–0.42); Volume: Cup 0.85 mm³ (N 0.00–0.22); Rim 0.10 mm³ (N 0.16–0.56); D – complex thickness map (GCL+IPL); E – RNFL; F – ocular fundus photo

During the observation period of 12 months in Group 1, an increase in the thickness of the RNFL layer was noted in 36 eyes (48.6%) by an average of $(0.88 \pm 1.4) \mu\text{m}$ ($p = 0.000$); RNFL remained unchanged in 30 eyes (40.6%) and thinning in 8 eyes (10.8%). In the control group, RNFL layer thickening was recorded in 12 eyes (19.0%), no changes were detected in 26 eyes (41.3%) with thinning by $(0.81 \pm 1.75) \mu\text{m}$ ($p = 0.000$) in 25 eyes (39.7%) ($\chi^2 = 11.83$, $p = 0.0006$) (Fig. 3). Thickening of the GCL layer + IPL in group 1 was noted in 36 eyes (48.6%) on average by $(0.58 \pm 0.89) \mu\text{m}$ ($p = 0.000$), no changes were observed in 33 eyes (44.6%) and thinning – in 5 eyes (6.8%), whereas in the control group, GCL+IPL layer thickening was recorded in 11 eyes (17.5%), unchanged in 30 eyes (47.6%), and significant thinning by $(0.37 \pm 1.68) \mu\text{m}$ in 22 eyes (34.9%) ($\chi^2 = 13.43$, $p = 0.0003$).

The intraocular volume circulation (RQ) according to ROG after the course of PBM (V1) was improved in both groups by 24% and 26% (to 2.6 (2.4–3.0) % and 3.1 (2.6–3.34) %, respectively, in groups 1 and 2; $p = 0.000$). After 6 months, the RQ score in Group 1 improved by another 23%, reaching almost normal values (3.2%), in Group 2 there was a tendency to decrease this indicator ($p = 0.000$). After 12 months, in the main group, the RQ index remained 24% higher than the baseline values, amounting to 2.6 (2.2–3.1) %, while in Group 2 it reached the values before treatment ($p = 0.001$).

A graph showing the proportion of patients with a relative risk of progression (Cumulative Hazard Function) of GON during the observation period depending on the treatment group was constructed (Fig. 4).

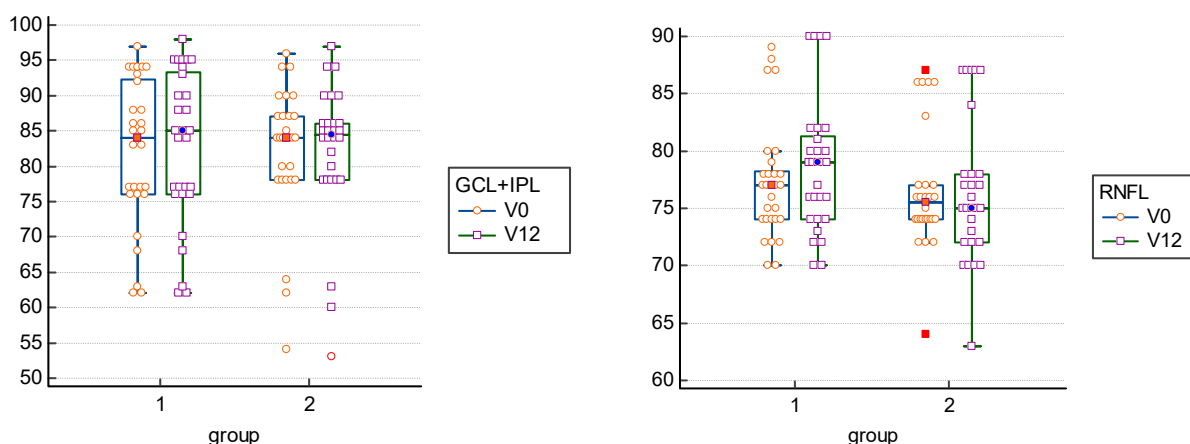


Fig. 3. Dynamics of the thickness of the ganglion cell layer + inner plexiform layer (GCL+IPL, nm) and the retinal peripapillary nerve fiber layer (RNFL, nm) in the two groups during the observation period (p – level of significance of the difference by the Mann-Whitney test between the groups after 12 months)

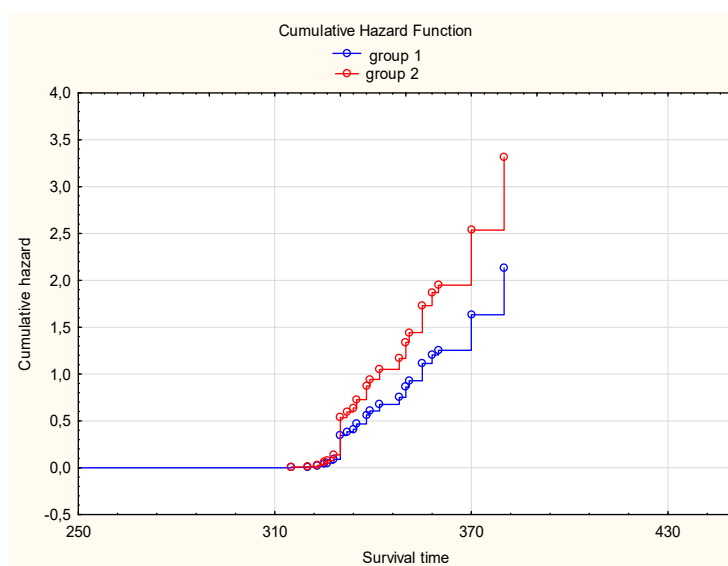


Fig. 4. Cox regression. The proportion of patients with a relative risk (Cumulative Hazard Function) of glaucomatous optic neuropathy progression after 12 months of follow-up (360 days) depending on the treatment strategy: Group 1 – on the background of complex treatment with additional intake of nutraceuticals of the AREDS2 formula with omega-3 PUFAs and resveratrol 60 mg for 12 months (HR 1.24 [95%; CI 0.921-1.70]), Group 2 (control (HR) 1.95 [95%; CI 1.22–3.11])

No side effects associated with complex medical treatment, PBM, and the use of nutraceuticals have been reported.

Discussion. The overall prevalence of POAG in the world is 2.4%, and its diagnosis is often performed in case of significant visual impairment, when the disease progresses to an advanced stage [20]. The classical dogma for glaucoma was irreversible neurodegeneration, but the state of parabiosis, in which some cells are located, provides a sufficient area for neuroregenerative therapy, which is now becoming a promising strategy for the functional recovery of damaged RGC [14]. And the complex neuroprotection with PBM [18] and the addition of the nutraceutical resveratrol is pathogenetically grounded and effective [4, 7, 8]. The GON is characterized by structural and functional damage to the visual analyzer. Functional damage can be assessed by visual field analysis. Structural damage is

detected by thinning of the inner plexiform layer of retinal ganglion cells and the peripapillary layer of retinal nerve fibers using optical coherence tomography [18].

The IOP was stabilized at all visits and the target pressure was achieved, and the median in both groups ($n = 137$) was 18 (16–19) mm Hg.

The BCVA score after the PBM course increased in both groups by an average of 15% and 16% ($p = 0.34$). However, after 12 months, the main group showed an increase in visual acuity by 15% from baseline values, and in the control group this index decreased by 12.5% ($p = 0.02$).

According to the data of computerized static perimetry, during the observation period, an increase in retinal light sensitivity, a decrease in the number, area and depth of scotomas, and an expansion of the area with normal light sensitivity in patients of the main group were noted (Table 2). After 12 months, in the control group, progression of GON

according to perimetric indices was noted 2.7 times more patients than in patients of Group 1.

Glaucoma is increasingly common in conjunction with vascular disease, as both diseases are associated with aging [15]. The analysis of blood circulation data during follow-up showed a significant improvement in RQ after the PBM course in both study groups (by 24% and 26%), which confirms the effect of PBM on the entire visual analyzer [3]. Over the next 6 months, this indicator in the main group improved further and reached the age-related norm of 3.2 (3.0–3.5) %. And the study at the last visit showed that in Group 1, the intraocular circulation volume index was 24% better than the baseline values ($p = 0.000$), and in the control group it was close to the baseline ($p = 0.64$). However, in both groups, patients with GON at 12 months had an RQ score lower than the age norm by 19% and 25%, respectively, in groups 1 and 2. Our data are confirmed by the data of other authors on the decrease in the density of peripapillary and macular vessels, which significantly affects the blood circulation of the central retina in patients with POAG [3].

The analysis of the literature shows changes in all retinal layers in the case of GON [16], with early involvement of the macular zone in the pathological process, with changes in the complex (GCL+PL) [6], which confirms the need for neuroprotective therapy. Similarly, by the end of the study, we noted significant differences in the rates of GON progression in both groups depending on the neuroprotection strategy. Studies have shown that under conditions of oxidative stress, axonal regeneration is possible, PBM improves cerebral circulation [1], and delivery of neuroprotectors to the mitochondrial membranes of the RGC [15, 12]. In our study, the thickness of the RNFL layer and the complex (GCL+PL) significantly decreased with increasing glaucoma severity, which was also noted in the results of studies by other authors [1].

According to OCT data, by the end of the 12th month, patients in the control group showed a tendency to structural

loss of the complex (GCL+IPL), and in patients who were additionally prescribed a nutraceutical, stabilization and a tendency to improve morphometric parameters were noted ($p = 0.0003$). The same trend between the groups was observed with changes in the thickness of the RNFL layer ($p = 0.0006$). However, according to other authors, it is not enough to judge the progression of glaucoma only on the basis of RNFL and GCL+IPL complex data [10]. Similarly, in our study, after 12 months in the main group, in addition to stabilization of morphometric parameters, there was also an improvement in volumetric intraocular circulation, improvement in light sensitivity according to computer static perimetry and improvement in BCVA.

Significant Spearman correlations were found between the RNFL layer thickness and the indices: BCVA ($r_s = 0.55$), RQ ($r_s = 0.42$), GCL + IPL ($r_s = 0.33$), MD ($r_s = 0.32$), visual field index (VFI; $r_s = 0.24$), and local defect score (PSD; $r_s = -0.25$). Our analysis shows significant efficacy of the proposed complex neuroprotective treatment using retinal/optic disc PBM and nutraceutical AREDS2 formula, enhanced with ω -3 PUFAs and resveratrol for 12 months in patients with POAG, which allows to reduce the relative risk of GON progression 1.6 times (HR 1.24 [95%; CI 0.92–1.70] vs. control group (HR 1.95 [95%; CI 1.22–3.11]) (Fig. 4). This emphasizes the need for continuous monitoring of trophic status, taking nutraceutical supplements, correction of vascular changes, and neuroprotective therapy.

Conclusions. Comprehensive neuroprotection using photobiomodulation and taking the nutraceutical formula AREDS2, enhanced with ω -3 PUFA and resveratrol (60 mg) for 12 months in patients with primary open-angle glaucoma can reduce the relative risk of glaucomatous optic neuropathy progression 1.6 times due to improvement of intraocular blood flow and conduction in the nerve fibers of the optic nerve, which leads to stabilization of morphometric parameters of the visual analyzer, increase in overall light sensitivity and improvement of maximum corrected visual acuity.

BIBLIOGRAPHY

1. Baik JS, Lee TY, Kim NG, et al. Effects of Photobiomodulation on Changes in Cognitive Function and Regional Cerebral Blood Flow in Patients with Mild Cognitive Impairment: A Pilot Uncontrolled Trial. *J Alzheimers Dis.* 2021; 83(4): 1513–1519. DOI: 10.3233/jad-210386.
2. Bata AM, Fondi K, Witkowska KJ, et al. Optic nerve head blood flow regulation during changes in arterial blood pressure in patients with primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol.* 2019; 97(1): e36–e41. DOI: 10.1111/aos.13850.
3. Chao LL. Effects of Home Photobiomodulation Treatments on Cognitive and Behavioral Function, Cerebral Perfusion, and Resting-State Functional Connectivity in Patients with Dementia: A Pilot Trial. *Photobiomodul Photomed Laser Surg.* 2019 Mar; 37(3): 133–141. DOI: 10.1089/photob.2018.4555.
4. Chronopoulos P, Manicam C, Zadeh JK, et al. Effects of Resveratrol on Vascular Function in Retinal Ischemia-Reperfusion Injury. *Antioxidants (Basel).* 2023 Apr 1; 12(4): 853. <https://doi.org/10.3390/antiox12040853>.
5. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol.* 2021; 105 (Suppl 1): 1–169. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines.
6. Ghita AM, Iliescu DA, Ghita AC, et al. Ganglion Cell Complex Analysis: Correlations with Retinal Nerve Fiber Layer on Optical Coherence Tomography. *Diagnostics (Basel).* 2023 Jan 11; 13(2): 266. DOI: 10.3390/diagnostics13020266.
7. Golmohammadi M, Meibodi SAA, Al-Hawary SIS, et al. Neuroprotective effects of resveratrol on retinal ganglion cells in glaucoma in rats: A narrative review. *Animal Model Exp Med.* 2024 Jun; 7(3): 195–207. DOI: 10.1002/ame2.12438.
8. Guzun OV, Khramenko NI, Slobodanyk SB, et al. Efficacy of complex neuroprotection of glaucomatous optic neuropathy [Efficiency of complex neuroprotection in glaucomatous optic neuropathy]. *J. Ophthalmol.* 2018; 5: 32–38. <https://doi.org/10.31288/oftalmolzh201853238>.
9. Hamblin MR. Mechanisms and Mitochondrial Redox Signaling in Photobiomodulation. *Photochem Photobiol.* 2018; 94(2): 199–212. DOI: 10.1111/php.12864.

10. Hu HJ, Li P, Tong B, et al. Values of macular ganglion cell-inner plexiform layer and 10-2 visual field measurements in detecting and evaluating glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2024 May 18; 17(5): 852–860. DOI: 10.18240/ijo.2024.05.09.
11. Li K, Bathini M, Raghushaker CR, Mahato KK. The Molecular Mechanisms of Action of Photobiomodulation Against Neurodegenerative Diseases: A Systematic Review. *Cell Mol Neurobiol*. 2022 May; 42(4): 955–971. DOI: 10.1007/s10571-020-01016-9.
12. Osborne NN, Núñez-Álvarez C, Joglar B, et al. Glaucoma: Focus on mitochondria in relation to pathogenesis and neuroprotection. *Eur J Pharmacol*. 2016 Sep 15; 787: 127–33. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.04.032.
13. Pang Y, Qin M, Hu P, et al. Resveratrol protects retinal ganglion cells against ischemia induced damage by increasing Opa1 expression. *Int J Mol Med*. 2020 Nov; 46(5): 1707–1720. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4711.
14. Tezel G. Multifactorial Pathogenic Processes of Retinal Ganglion Cell Degeneration in Glaucoma towards Multi-Target Strategies for Broader Treatment Effects. *Cells*. 2021 Jun 2; 10(6): 1372. DOI: 10.3390/cells10061372.
15. Van Eijgen J, Melgarejo JD, Van Laeken J, et al. The Relevance of Arterial Blood Pressure in the Management of Glaucoma Progression: A Systematic Review. *Am J Hypertens*. 2023 Feb 15; 37(3): 179–198. DOI: 10.1093/ajh/hpad111.
16. Wong D, Chua J, Lin E, et al. Focal Structure-Function Relationships in Primary Open-Angle Glaucoma Using OCT and OCT-A Measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Dec 1; 61(14): 33. DOI: 10.1167/iovs.61.14.33.
17. Ye MJ, Meng N. Resveratrol acts via the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway to protect retinal ganglion cells from apoptosis induced by hydrogen peroxide. *Bioengineered*. 2021; 12(1): 4878–4886. DOI: 10.1080/21655979.2021.1954742.
18. Zabel K, Zabel P, Kaluzna M, et al. Correlation of retinal sensitivity in microperimetry with vascular density in optical coherence tomography angiography in primary open-angle glaucoma. *PLOS ONE*. 2020; 15(7): e0235571. DOI: 10.1371/journal.pone.0235571.
19. Zadorozhnyy O, Korol A, Nasinnyk I, et al. Photobiomodulation therapy in ophthalmology. *J Ophthalmol (Ukraine)*. 2022; 5: 47–53. <http://doi.org/10.31288/oftalmolzh202254753>.
20. Zhang N, Wang J, Li Y, Jiang B. Prevalence of primary open angle glaucoma in the last 20 years: a meta-analysis and systematic review. *Sci Rep*. 2021 Jul 2; 11(1): 13762. DOI: 10.1038/s41598-021-92971-w.

Надійшла до редакції 06.01.2025.

Прийнята до друку 15.05.2025.

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

K. V. Hryn <https://orcid.org/0000-0002-8759-3560>;
M. Yu. Delva <https://orcid.org/0000-0001-5648-7506>

PAIN QUESTIONNAIRE “PAINDETECT” AS A WAY TO OBJECTIFY THE NEUROPATHIC COMPONENT OF THE PAIN SYNDROME

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

UDC 616.8-009.7-06-07

K. V. Hryn, M. Yu. Delva

PAIN QUESTIONNAIRE “painDetect” AS A WAY TO OBJECTIFY THE NEUROPATHIC COMPONENT OF THE PAIN SYNDROME

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

Introduction. The phenomenon of pain is extremely common in Ukraine today, both among military personnel and civilians. The problem of objectification and therapy of pain is multidisciplinary. Pain is multifactorial: biological, psychological and social factors contribute to the development of pain syndrome. The problem of pain disorders during martial law in Ukraine is extremely acute and relevant. The problem of diagnosing and treating pain disorders should be handled by a multidisciplinary team, with a neurologist and a specialist in the treatment of mental disorders being among the key members.

The aim of the study was to describe the diagnostic value of the painDetect questionnaire for physicians in Ukraine, to consider the possibility of using it in the Ukrainian language version, and to present our own experience of its use in the Ukrainian population for patients with neuropathic pain disorders.

Materials and methods. The study involved 62 male patients who had a history of gunshot shrapnel wounds of the extremities of various localizations and suffered from chronic pain lasting more than 3 months at the time of the examination.

Results and discussion. Based on the results of personal experience of using the painDetect questionnaire among the Ukrainian population, it was concluded that this questionnaire is a reliable and convenient tool for assessing the intensity of pain and determining the presence of a neuropathic component of pain syndrome.

Keywords: pain syndrome, chronic pain, neuropathic component, painDetect questionnaire, wound.

УДК 616.8-009.7-06-07

К. В. Гринь, М. Ю. Дельва

ОПИТУВАЛЬНИК ЩОДО БОЛЮ “painDetect” В ЯКОСТІ СПОСОБУ ОБ’ЄКТИВІЗАЦІЇ НЕЙРОПАТИЧНОГО КОМПОНЕНТУ БОЛЬОВОГО СИНДРОМУ

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

Феномен болю на сьогодні є надзвичайно поширеним явищем в Україні, як серед військовослужбовців, так і серед цивільного населення. Проблема об’єктивізації та терапії болю є мультидисциплінарною.

Метою роботи було дослідження діагностичної цінності опитувальника painDetect для лікарів в Україні, розгляд можливості його використання в україномовній версії та висвітлення власного досвіду його застосування в українській популяції для пацієнтів із нейропатичними больовими розладами. До дослідження було залучено 62 особи чоловічої статі, які перенесли в анамнезі вогнепальні осколкові непроникні поранення кінцівок різної локалізації та страждали на хронічний біль.

Отримані дані свідчать, що опитувальник painDetect є надійним і зручним інструментом для оцінки інтенсивності болю та визначення наявності його нейропатичного компонента в практиці лікарів, які не є спеціалістами з неврології чи нейрохірургії.

Ключові слова: больовий синдром, хронічний біль, нейропатичний компонент, опитувальник painDetect, поранення.

Introduction. Pain accompanies human life. Since the beginning of its existence, humanity has suffered from pain in historical, religious, cultural, social and, of course, physical contexts. Moreover, there are no prospects that the phenomenon of pain will cease to be relevant. Everyone from childhood to old age knows what pain is from their own experience. It is not possible to talk about the phenomenon of pain in an absolute, physical sense. Pain appears as a multidimensional concept, encompassing an objective and subjective approach, the concept of the brain in terms of anatomy and neurology, and a system of views on consciousness, self-awareness, and the peculiarities of sensation and perception in psychiatry. In the context of pain, one cannot separate physical and mental determinants.

According to the definition of the International Association for the Study of Pain (IASP), pain syndrome (PS) is an unpleasant subjective sensation and emotional experience associated with actual or probable tissue damage [1].

Pain is multifactorial: biological, psychological and social factors contribute to the development of pain syndrome [2]. The problem of pain disorders during martial law in Ukraine is extremely acute and relevant.

One of the tasks of medicine is to relieve people of pain. At first sight, anesthesiologists take care of the problem [3]. Anesthesia or anaesthesia (from Greek “without sensation”) is a state of controlled, temporary loss of sensation or awareness induced for medical purposes like surgical or painful procedures. It may include some or all of the

© K. V. Hryn, M. Yu. Delva, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



following: analgesia (relief from or prevention of pain), immobility (muscle relaxation), amnesia (loss of memory), and unconsciousness [4, 5].

Anesthesia as a sensory disorder is also one of the symptoms of neurological diseases [6]. An interesting and unexplored issue is psychic anesthesia, which is closely intertwined with pain and other types of sensitivity and their disorders. Psychopharmacotherapy is actively prescribed and demonstrates its high effectiveness in pain disorders of various genesis.

Therefore, it is undoubtedly anesthesiologists who are the leading specialists in pain management when surgical interventions are required. However, when it comes to diagnostic, therapeutic and rehabilitation issues related to pain, anesthesiology cannot be given a clear preference. The problem of diagnosing and treating pain disorders should be addressed by a multidisciplinary team, in which a neurologist and a specialist in the treatment of mental disorders are not the least important.

Currently, doctors have the opportunity to use a wide range of questionnaires and scales to determine various aspects of pain sensitivity. One of the most demonstrative and easy-to-use is the painDetect questionnaire, which has been translated into many languages and is relevant among doctors of various specialties to determine the neuropathic component of pain [7–10].

The aim of the study is to highlight the diagnostic value of the painDetect questionnaire for physicians in Ukraine, to consider the option of using it in the Ukrainian language version, and to present our own experience of its use among the Ukrainian population for patients with neuropathic pain disorders.

Materials and methods. No data on the translation and adaptation of the painDetect pain questionnaire into Ukrainian were found in the literature. As a result, we translated the procedure and attempted to adapt this questionnaire taking into account generally accepted recommendations regarding cross-cultural adaptation of research instruments [11, 12].

Study design. The translation of the scale and its use was carried out under the supervision and with the permission of the Biomedical Ethics Commission of Poltava State Medical University (Protocol No. 227 as of 23.05.2024) as part of the initiative research and development work “Neuro-psychological features of pain phenomena in organic lesions of the nervous system and psyche as a result of combat actions”, state registration number 0124U003351. All patients involved in this study provided informed consent to participate. The study was conducted in accordance with the requirements and principles of the World Medical Association Code of Ethics (Declaration of Helsinki).

At the beginning of the study, you need to fill out the part of the questionnaire indicating the date of the survey, the patient's last name and first name. The first part of the questionnaire contains three questions that focus on assessing pain intensity. First of all: “How would you assess your pain now, at this moment?”; second: “How strong was the most severe pain you experienced during the past 4 weeks?”; the third: “How strong was the pain during the past 4 weeks on average?”. Each question is scored on a

10-point linear scale, where “0” means no pain and is indicated by the statement “none”; “10” means maximum pain intensity “max”. This is the subjective quantitative assessment of pain by the patient.

The second part of the painDetect questionnaire contains three blocks, the questions of which are aimed at conducting a qualitative assessment of neuropathic pain. The first block contains four questions about the kind of pain with graphical modeling of pain sensations, namely: 1) persistent pain with slight fluctuations; 2) persistent pain with pain attacks; 3) pain attacks without pain between them; 4) pain attacks with pain between them. In this block, the possible number of points can vary from –1 to +2 points, depending on the selected pain visualization chart. The main task of the questions in the second block is to determine the irradiation of pain to other parts of the body with graphic interpretation, the patient is asked to shade in the picture one part of the body where he or she feels the most severe pain and indicate the presence or absence of pain irradiation to other parts of the body, as well as the direction of pain irradiation. A positive “yes” answer about the presence of pain radiation corresponds to 2 points, a negative answer indicates the absence of pain radiation to other parts of the body and corresponds to 0 points.

The third block contains a description of neuropathic pain descriptors and determines the degree of their intensity. This block is based on the patient's subjective feelings about the pain syndrome. The numerical result of this block is the derived value of the noted positive and negative symptoms of neuropathic pain, which act as verbal descriptors. Positive symptoms include sudden pain, paresthesias, and dysesthesias, with burning, tingling, piercing pain, or allodynia being the main complaints. Negative symptoms include loss of sensation, numbness, analgesia, and anesthesia. Below is a list of questions suggested to the patient to determine the descriptors of neuropathic pain: 1) Do you suffer from a burning sensation (e.g., stinging nettles) in the marked areas? 2) Do you have a tingling or prickling sensation in the area of your pain (like crawling ants or electrical tingling)? 3) Is light touching (clothing, a blanket) in this area painful? 4) Do you have sudden pain attacks in the area of your pain, like electric shocks? 5) Is cold or heat (bath water) in this area occasionally painful? 6) Do you suffer from a sensation of numbness in the areas that you marked? 7) Does slight pressure in this area, e.g., with a finger, trigger pain? All questions have the same set of answers, namely: never, which is rated 0 points; hardly noticed – 1 point; slightly – 2 points; moderately – 3 points; strongly – 4 points; very strongly – 5 points.

The total score is the sum of all the points obtained during the patient's survey. The results of the pain examination are recorded on the form. The maximum possible number of points is 38. A score of 0 to 12 points indicates that the presence of a neuropathic component of pain is unlikely (< 15%), 13–18 points are considered as “result is ambiguous, however a neuropathic pain component can be present”, a score of 19–38 points indicates “a neuropathic pain component is likely” (> 90%).

Personal experience with the painDetect questionnaire. The study group included 62 men. Participants were recruited at the Poltava Regional Clinical Hospital named

after M.V. Sklifosovsky of the Poltava Regional Council between 2022 and 2023. After filling out and signing the informed consent to participate in the study, patients were examined by a neurologist and a research physician under the supervision and with the participation of a painDetect questionnaire [9, 13] in the author's translation for the Ukrainian population after consultation with two independent experts in linguistics and native English speakers who were not familiar with the original text. Demographic information about the participants was also obtained, including their age at the time of participation in the study.

Statistical analysis of the results was performed using well-known methods of variation statistics in the SPSS22 software package (©SPSS Inc.). Reliability analysis of the author's translation of painDetect was assessed by the degree of internal consistency of the questionnaire by calculating Cronbach's alpha coefficient.

Results. A total of 62 people ($n = 62$) were included in the study, all male (100%), aged 34 to 54 years. The average age of the participants was 42.17 years. All patients had a history of gunshot shrapnel wounds of the extremities of various localizations and suffered from chronic pain lasting more than 3 months at the time of the examination: 24 patients (38.71%) had upper extremity wounds, 34 patients (54.84%) had lower extremity wounds, and 4 patients (6.45%) had combined wounds involving the upper and lower extremities (Table 1).

The range of painDetect scores ranged from 24 to 34 points, indicating the presence of a neuropathic pain component in all participants. The average total score on the questionnaire was 28.83 points. The Cronbach's alpha internal consistency coefficient was 0.82 for the questionnaire, indicating good reliability and consistency.

Discussion. Pain is a multidisciplinary problem. It is difficult to find a doctor's specialty that has not been visited by a patient complaining of pain. However, despite the great progress in diagnostic and clinical medicine, the subjective side of pain remains fundamental in its sensation and description by patients visiting doctors of different specialties – neurologist, surgeon, traumatologist, dentist, gastroenterologist [14]. This list could go on for a long time, listing different medical specialties.

When specialists dealing with the “somatic” component of pain after numerous functional and laboratory tests,

the appointment of multidirectional anti-inflammatory, analgesic and other therapies fail – then the patient is referred by them to a psychotherapist or psychiatrist, as psychosomatic, emotional and other disorders of the mental sphere are often manifested by a variety of unpleasant and painful sensations [15, 16]. Reduction of pain syndrome against the background of psychotropic therapy is another strong evidence of the presence of a psychoemotional component in the sensation of pain [17–19].

Due to the heterogeneity of pain in terms of its duration, anatomical manifestation, etiology, intensity, and pathophysiology, there are many ways to classify it. In the pathophysiological aspect Pain can be classified as nociceptive, neuropathic and central sensitization (nociplastic). According to the time parameters, acute and chronic pain (lasting more than three months) are distinguished. According to the IASP definition, acute pain occurs suddenly, begins acutely and intensely, and is a harbinger of a disease or threat to the body. It can be caused by trauma, surgery, illness, or medical interventions and usually lasts from a few minutes to three months. Acute pain usually disappears after treatment or healing of the underlying cause. Chronic pain is pain that persists or recurs for more than 3 months. Such pain often becomes the only or predominant clinical problem in some patients and may require special diagnostic evaluation, therapy, and rehabilitation. Chronic pain is a fairly common disorder that affects approximately 20% of people worldwide [20].

The painDetect questionnaire was developed and pre-validated for patients with back pain and has since become a widely used, reliable screening tool for diagnosing and predicting the likelihood of developing neuropathy. PainDetect is a convenient method of pain assessment that does not require a physical examination of the patient, which is key in the practice of doctors who are not specialists in neurology or neurosurgery. This questionnaire can be used by doctors of various specialties, including general practitioners – family medicine, psychiatrists, therapists, rheumatologists. This list can be continued for a long time, because most doctors, in the general sense of the profession, examine and treat patients with pain syndrome. The painDetect questionnaire is highly sensitive (85%) and specific (80%) [8].

Table 1

Characteristics of shrapnel wounds localization among the surveyed population

№	Level of wounding	Number of cases	%
1.	The upper limb, including:	24	38.71
	- shoulder region	17	27.42
	- regions of shoulder and forearm	6	9.68
	- region of hand	1	1.61
2.	The lower limb, including:	34	54.84
	- hip region	12	19.35
	- regions of hip and shin	7	11.3
	- knee region	3	4.84
	- shin region	9	14.52
	- regions of shin and foot	1	1.61
	- foot region	2	3.22
3.	The upper and lower limb (combined injury to the shoulder and shin)	4	6.45

Conclusions. The phenomenon of pain is extremely common in Ukraine today, both among military personnel and civilians. The problem of pain objectification and therapy is a multidisciplinary one. Based on the results of personal experience of using the painDetect pain questionnaire in the Ukrainian population, it was concluded

that this questionnaire is a reliable and convenient tool for assessing the intensity of pain and determining the presence of a neuropathic component of pain syndrome. In the future, it is planned to validate and adapt it for the Ukrainian-speaking contingent of patients suffering from pain disorders.

BIBLIOGRAPHY

1. Malik NA. Revised definition of pain by 'International Association for the Study of Pain': Concepts, challenges and compromises. *Anaesthesia, Pain & Intensive Care*. 2020; 10(24(5)): 481–483. <https://doi.org/10.35975/apic.v24i5.1352>.
2. Delva M, Delva I, Pinchuk V, Kryvchun A, Purdenko T. Prevalence and predictors of fatigue in patients with episodic migraine. *Wiad Lek*. 2022; 75(8 pt 2): 1970–1974. DOI: <https://doi.org/10.36740/WLek202208205>.
3. Verma R, Mohan B, Attri JP, Chatrath V, Bala A, Singh M. Anesthesiologist: The silent force behind the scene. *Anesth Essays Res*. 2015 Sep-Dec; 9(3): 293–297. <https://doi.org/10.4103/0259-1162.159775>.
4. Sorrenti V, Cecchetto C, Maschietto M, Fortinguerra S, Buriani A, Vassanelli S. Understanding the Effects of Anesthesia on Cortical Electrophysiological Recordings: A Scoping Review. *Int J Mol Sci*. 2021 Jan 28; 22(3): 1286. <https://doi.org/10.3390/ijms22031286>.
5. Chaudhary F, Ahmed Z, Agrawal DK. Critical Assessment of the Neurological Complications during High-Risk Anesthesia Procedures. *J Surg Res (Houst)*. 2024; 7(2): 250–266. Epub 2024 Jun 6. PMID: 38947250; PMCID: PMC11213287. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11213287/>.
6. Bailey C, Tamasauskas A, Bradley-Westguard A, et al. What are the experiences of people with motor and sensory functional neurological disorder? A systematic review and thematic synthesis of qualitative studies. *Disability and Rehabilitation*. 2024; 1–15. <https://doi.org/10.1080/09638288.2024.2333491>.
7. De Andrés J, Pérez-Cajaraville J, Lopez-Alarcón MD, et al. Cultural adaptation and validation of the painDETECT scale into Spanish. *Clin J Pain*. 2012 Mar-Apr; 28(3): 243–253. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e31822bb35b>.
8. Freynhagen R, Tölle TR, Gockel U, Baron R. The painDETECT project – far more than a screening tool on neuropathic pain. *Curr Med Res Opin*. 2016 Jun; 32(6): 1033–1057. <https://doi.org/10.1185/03007995.2016.1157460>.
9. Tampin B, Bohne T, Callan M, et al. Reliability of the English version of the painDETECT questionnaire. *Curr Med Res Opin*. 2017 Apr; 33(4): 741–748. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1278682>.
10. Hess CW, Van Orden AR, Mesaroli G, Stinson JN, Borsook D, Simons LE. Application of PainDETECT in pediatric chronic pain: how well does it identify neuropathic pain and its characteristics? *Pain Rep*. 2023 Nov 28; 8(6): e1109. DOI: 10.1097/PR9.0000000000001109. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10686590/>.
11. Arafat, SM Yasir. Cross Cultural Adaptation & Psychometric Validation of Instruments: Step-wise Description. *International journal of psychiatry*. 2016; 1(1): 4. <https://doi.org/10.33140/IJP/01/01/00001>.
12. Gjersing L, Caplehorn JR, Clausen T. Cross-cultural adaptation of research instruments: language, setting, time and statistical considerations. *BMC Med Res Methodol*. 2010 Feb 10; 10: 13. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-10-13>.
13. Freynhagen R, Baron R, Gockel U, Tölle TR. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006 Oct; 22(10): 1911–1920. <https://doi.org/10.1185/030079906X132488>.
14. Shkodina AD, Bardhan M, Chopra H, et al. Pharmacological and Non-pharmacological Approaches for the Management of Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis. *CNS Drugs*. 2024 Mar; 38(3): 205–224. <https://doi.org/10.1007/s40263-024-01072-5>.
15. Borysenko VV, Kydon PV, Kazakov OA, et al. Psychosocial maladaptation in the context of anxiety and depressive disorders under conditions of social and stressful events in Ukraine. *Azerbaijan Medical Journal*. 2023; 3: 90–95. <https://doi.org/10.34921/amj.2023.3.015>, <https://repository.pdmu.edu.ua/items/3dd55aef-f495-4283-a613-abbcd076a8f0>.
16. Boiko DI, Shkodina AD, Hasan MM, et al. Melatonergic Receptors (Mt1/Mt2) as a Potential Additional Target of Novel Drugs for Depression. *Neurochem Res*. 2022 Oct; 47(10): 2909–2924. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03646-5>.
17. Hryn KV. Depression in the Elderly: Prevalence, Clinical and Psychopathological Features. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*. 2020; 5(3(25)): 40–45. https://uajmbs.com.ua/web/uploads/journals_pdf/UJMBS_2020_No3.pdf.
18. Hryn K, Sydorenko A, Vlasova O, Kolot E, Martynenko Y. Clinical, pharmacotherapeutic and biorhythmological peculiarities of depressive disorders, comorbid with cardiovascular pathology. *Georgian Med News*. 2021 Mar; (312): 57–61. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964827/>.
19. Hryn KV, Hryn VH, Fedorchenko IL, Yushchenko YuP. The dependence of the manifestation of affective disorders on morphofunctional state of the brain after traumatic brain injury. *The world of medicine and biology*. 2018; 2(64): 29–32. DOI: 10.26724/2079-8334-2018-2-64-29-32 <https://womab.com.ua/en/smb-2018-02/7179>.
20. Raja SN, Carr DB, Cohen M, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020 Sep 1; 161(9): 1976–1982. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001939.

Надійшла до редакції 08.01.2025.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування k.hryn@pdmu.edu.ua

B. I. Kokhan¹ <https://orcid.org/0009-0001-8029-1738>
O. M. Ocheredko¹ <https://orcid.org/0000-0002-4792-8581>
A. Krishna¹ <https://orcid.org/0009-0002-5069-2749>
R. O. Kartelian² <https://orcid.org/0009-0004-9902-739X>
O. M. Komlevoi³ <https://orcid.org/0000-0002-8297-089X>

COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF THE APPLICATION OF VARIOUS SCHEMES FOR THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA AND COPD IN A SUPRA-CLUSTER LEVEL OF CARE INSTITUTION

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

² Center of Primary Health Care № 5, Vinnytsia, Ukraine

³ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.233:616.24-002(477.44)

B. I. Kokhan¹, O. M. Ocheredko¹, A. Krishna¹, R. O. Kartelian², O. M. Komlevoi³
COMPARISON OF THE EFFECTIVENESS OF THE APPLICATION OF VARIOUS SCHEMES FOR THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA AND COPD IN A SUPRA-CLUSTER LEVEL OF CARE INSTITUTION

¹ National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

² Center of Primary Health Care № 5, Vinnytsia, Ukraine

³ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Bronchial asthma and COPD are among the most common diseases with bronchoobstructive syndrome, however, the effectiveness of various treatment regimens using them is still debatable.

The aim of the study – studying the effectiveness of using different treatment regimens for the most common diseases with broncho-obstructive syndrome using the example of the pulmonology department of the tertiary care institution.

Materials and methods. A total of 203 medical histories and data from the medical information system MedAir were analyzed, followed by an evaluation of the effectiveness of applied treatment regimens using Farrell's technical efficiency index, cost-effectiveness analysis, and related factors.

Results. The analysis showed low adaptability of basic therapy regimens for patients with bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Technical effectiveness of treatment was achieved in only 5.2% of patients (5 out of 97), while the majority received excessive (69%) or insufficient (28%) doses of drugs. Overall treatment effectiveness was higher in patients with BA (78%) compared to patients with COPD (62%). Among the three analyzed treatment regimens, the first was the most effective in terms of technical parameters (84%), the second – in terms of cost-effectiveness (76%), and the third achieved the highest indicators in terms of both criteria (88% technical effectiveness and 82% cost-effectiveness). However, conclusions regarding the third regimen are limited due to the small number of observations (12 patients). Factors affecting cost-effectiveness were gender, diagnosis, and year of observation. Women responded better to the first treatment regimen (82%), while the second regimen was more effective for employed men (71%). Patients with asthma showed a higher treatment efficacy (12% more compared to COPD). Although patient compliance was positively correlated with treatment outcomes, its effect was not statistically significant.

Keywords: bronchoobstructive syndrome, effectiveness, cost-effectiveness, chronic non-communicable diseases, healthcare organization.

УДК 616.233:616.24-002(477.44)

Б. І. Кохан¹, О. М. Очередько¹, А. Крішна¹, Р. О. Картелян², О. М. Комлевої³
ПОРІВНЯННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ СХЕМ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХОЗЛ У ЗАКЛАДІ НАДКЛАСТЕРНОГО РІВНЯ ДОПОМОГИ

¹ Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

² Центр первинної медико-санітарної допомоги № 5, Вінниця, Україна

³ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Статтю присвячено вивченню ефективності застосування різних схем лікування для найбільш поширених захворювань із бронхообструктивним синдромом на прикладі пульмонологічного відділення Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М. І. Пирогова Вінницької обласної Ради». Базуючись на аналізі ефективності внаслідок обсягу, основного лікування, використання ресурсів, індексу витрати – ефективність та факторів, які суттєво модифікували критерій витрати – ефективність, виявлено, що базова терапія була ефективнішою у пацієнтів із бронхіальною астмою порівняно з ХОЗЛ. Порівняння трьох схем лікування показало перевагу першої за технічною ефективністю та другої за критерієм витрати – ефективність, тоді як



третя схема мала найвищі показники за обома критеріями, хоча висновки обмежені малою вибіркою. Вплив на ефективність мали стаття, діагноз і рік спостереження.

Ключові слова: бронхообструктивний синдром, ефективність, витрати-ефективність, хронічні неінфекційні захворювання, організація охорони здоров'я.

Introduction. Bronchoobstructive diseases, including asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD), are among the most common respiratory diseases. They have a significant impact on patients' quality of life, healthcare costs and overall mortality. Bronchoobstructive syndrome is characterized by airway obstruction caused by inflammation, bronchospasm or structural changes. Asthma is defined as a chronic inflammatory disease of the airways, accompanied by airway hyperresponsiveness and the presence of recurrent symptoms such as dyspnea, cough and wheezing [5, 14]. Whereas COPD involves progressive and irreversible airflow limitation due to chronic inflammation and remodeling of the bronchial tree, often caused by smoking [1, 16].

Global analyses have shown that the prevalence of asthma varies from 1% to over 20% in different countries, depending on geographical region, income level and access to health care [5, 12]. In China, for example, asthma affects about 4.2% of the population, with a higher incidence in men than in women (4.7% versus 3.6%) [5]. In the United States, the prevalence of asthma is about 7.7%, with women at higher risk of developing the disease than men (10.4% versus 6.3%) [12]. COPD also remains a major public health problem, with a global prevalence of 10.3% among adults over 40 years of age [1]. In low-income regions, this figure is significantly higher due to the prevalence of risk factors such as tobacco smoking and air pollution [15].

The main risk factors for asthma include genetic predisposition, exposure to allergens, air pollution and passive smoking [14]. In turn, risk factors for COPD include active smoking (the main etiological factor), long-term inhalation of dust and chemicals, and frequent respiratory infections in childhood [13, 15]. Gender differences play an important role in the development of both diseases: men are more likely to suffer from COPD, while women have a higher risk of developing asthma [4, 13].

The scale of the problem is confirmed by mortality rates. According to WHO, COPD is the third leading cause of death in the world, accounting for more than 3 million deaths annually [1]. In comparison, asthma causes about 400,000 deaths per year, especially in low- and middle-income countries [5, 14]. Effective treatment of these diseases includes the use of inhaled corticosteroids, bronchodilators, and control of risk factors. However, access to treatment often remains limited, especially in vulnerable populations [5, 15].

Thus, asthma and COPD are the leading causes of morbidity and mortality in the world. Their treatment requires a comprehensive approach, taking into account the gender and age characteristics, as well as the socio-economic conditions of patients.

The aim of the study – to compare the effectiveness of different treatment regimens for bronchial asthma and COPD using the example of a tertiary care institution.

Materials and methods of research. To achieve the set goal, we performed an analysis of 203 disease histories and data from the medical information system MedAir of

patients of the Pulmonology Department at the Communal nonprofit enterprise “Vinnytsya regional Clinical Hospital named after M.I. Pirogov Vinnytsia Regional Council”. We analyzed the recommendations of doctors after discharge and the date of the next deterioration of the patients' condition according to the medical information system. Treatment schemes were analyzed: 1. Symbicort turbobaler (manufactured by AstraZeneca AB, Sweden): Formoterol + Budesonide; 2. Seretide diskus (producer Glaxo Wellcome Production, France): Salmeterol + Fluticasone; 3. Beklazon-Eko (manufacturer Norton (Waterford) Limited, Ireland) – Beclomethasone.

Committee on Bioethics of National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya (protocol № 7 from 08.11.2022) found that the studies do not contradict the basic bioethical standards of the Declaration of Helsinki, the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977), the relevant WHO regulations and laws of Ukraine. Before starting the study, we obtained informed consent from the patients.

For statistical processing of the obtained results, we used the analytical system R, version 4.3.1 (2023-06-16) GNU GPL license v.(≥ 2) svn.rev 84548, using the “aarch64-apple-darwin20” platform, the “Benchmarking” library, “readxl”, “ggplot2”, “AER”, DEA analysis functions `eff()`, `dea()`, `cost.opt()`, `dea.boot()`, `sdea()`, `slack()`, statistical test functions `ks.test()`, `qq()`, tobit regression function `tobit()`.

Efficacy was determined by volume to establish dosing inefficiencies. The optimal doses were determined as the ratio of E indices according to CRS (Constant Returns to Scale) to those according to VRS (Variable Returns to Scale). Optimality is achieved by the value of the ratio 1. Insufficient or excessive dosage is determined by comparing the VRS index with that according to DRS (Decreasing Returns to Scale), namely if $VRS < DRS$, we have insufficient dosage, and when $VRS = DRS$ and the efficiency due to the volume is less than one we determine the excess dosage. and technical efficiency by distance to the frontier.

The study of the effectiveness of the main treatment (basic therapy) of BA and COPD was carried out on the basis of the technical efficiency of product production with constant resources, i.e. output efficiency according to the Farrell index

We also studied both the efficiency of resource use, i.e. input efficiency according to the inverse Farrell index E, and the technical efficiency of product production with unchanged resources, i.e. output efficiency according to the Farrell index (Farrell efficiency, $F \sim 1/E$). The indicated indices were determined using DEA (Data Envelopment Analysis), namely the resource efficiency index, which is sought by their (x)

$$E^0 = E((x^0, y^0); T^*) = \min\{E \in \mathbb{R}_+ | (Ex^0, y^0) \in T^*\}$$

minimization:

and the Farrell index by maximizing the produced product (days to the next exacerbation):

$$F^0 = F((x^0, y^0); T^*) = \max \{ F \in R_+ | (x^0, Fy^0) \in T^* \}$$

We determined the cost-effectiveness index, which has a scale from 0 (zero efficiency) to 1 (100% efficiency). The cost-effectiveness criterion takes into account not only the resources, the produced product, but also the prices of resources, that is, it adds a price component to the consideration, and therefore it is considered preferable. It is calculated as the ratio of optimal costs for a given frontier to those observed for the same manufactured product.

Analysis of factors that significantly modified the cost-effectiveness criterion according to treatment schemes was carried out on the basis of tobit regression ("AER" library of the international analytical system R). The analysis was performed only for the first and second schemes that had a sufficient number of patients. The basic formulation of the model works is presented below, α is the vector of model coefficients presented in the article, ε are the residuals of the model with a standard normal distribution, i.e. $\varepsilon \sim N(0, \sigma^2)$. The estimate of the scaling parameter σ , or rather the logarithm of the estimate, is presented in the last line as the effect "Log(scale)".

$$E = \begin{cases} 0, & \text{if } az + \varepsilon \leq 0 \\ az + \varepsilon & \text{if } 0 < az + \varepsilon < 1 \\ 1 & \text{if } az + \varepsilon \geq 1 \end{cases}$$

The results of the research and their discussion

Analysis of the effectiveness of treatment by input efficiency showed that the frontier of effectiveness was formed by only 5 patients out of 97 included in the analysis, which is evidence that the regimens of basic therapy are inadequately adapted to patients. The distribution by centiles is given in Table 1. It can be seen that 50% of patients were characterized by an efficiency index of less than 0.2302, and in a quarter the index did not exceed 0.1250. Analysis of effectiveness due to volume. Only in 3 of 97 patients the doses turned out to be optimal. Optimal doses are defined as the ratio of E indices by CRS (Constant Returns to Scale) to those by VRS (Variable Returns to Scale). Optimality is achieved by the ratio of 1. Insufficiency or excess of dosage is determined by comparing the VRS index with that of DRS (Decreasing Returns to Scale), namely if $VRS < DRS$, we have insufficient dosage, and when $VRS = DRS$ and efficiency due to volume less than one, we determine excess dosage. The result showed that of all

patients with efficiency due to volume less than 1, namely $97 - 3 = 94$ patients, 67 had excessive dosage, while in 27 doses were lower than optimal. Study of the effectiveness of the main treatment (basic therapy) of BA and COPD. It turned out that only 5 out of 53 patients with asthma formed the frontier of technical efficiency according to the Farrell index, i.e. had optimal prescriptions. At the same time, 4 out of 44 patients with COPD had optimal prescriptions, i.e. formed the frontier. The percentiles of the Farrell index distributions of patients with asthma and COPD are shown in Table 1.

Unlike the E index, the Farrell index has values greater than 1 proportional to lower effectiveness. From these distributions, we can conclude that the prescriptions for patients with asthma are more effective. Graphically, the cumulative distribution functions of the Farrell index values for patients with asthma and COPD are shown in Fig. 1.

A fairly tight fit of the two curves indicates the absence of significant differences, which were tested based on both the parametric Fisher's exact test (F) and the nonparametric Kolmogorov's difference of two cumulative distributions. The results of the two tests are given in Table 2. The value of the Kolmogorov test statistic $D = 0.16381$, $p\text{-value} = 0.4765$ indicates the absence of significant differences in the curves, as does the Fisher's parametric test with a test statistic of 0.79708, which is outside the 95% confidence interval of the F-distribution, namely 0.7413575–1.356138. This indicates that a significantly better effectiveness of basic therapy for patients with asthma has been established.

Comparative analysis of the effectiveness of treatment regimens based on basic therapy according to Farrell's criteria. We took into account both basic and concomitant therapy, that is, we considered treatment in a complex, although the scheme was determined by the basic therapy. Three such common schemes were found, with the corresponding number of patients 52, 19, and 5. Technical efficiency Output was studied using the Farrell criterion. Table 1 shows the centiles of the distributions of the Farrell index of patients under three treatment schemes. The advantage of the third scheme is obvious, but its advantage is compromised by the small number of observations, so the main conclusions are still based on the first and second schemes. The first scheme is clearly better, which has lower values of the Farrell index at all centiles of the distribution, which indi-

Table 1

Summary of data comparing the effectiveness of different treatment regimens for BA and COPD

	Min	25%	50%	Mean	75%	Max
Input E	0.0208	0.125	0.2302	0.2982	0.3452	1
By volume	0.1806	0.8145	1	0.8463	1	1
BA Farrell	1	1.743	2.532	2.665	3.227	6.518
COPD Farrell	1	1.560	2.518	3.090	3.741	12.435
Scheme 1 Farrell	1	1.117	1.459	1.483	1.879	2
Scheme 2 Farrell	1	1.349	2	2.341	3.766	4
Scheme 3 Farrell	1	1	1	1.158	1.320	1.472
Scheme 1 CE	0.5	0.5	0.5	0.6610	0.8678	1
Scheme 2 CE	0.25	0.2772	0.5	0.5281	0.6596	1
Scheme 3 CE	0.7074	0.8018	1	0.9018	1	1

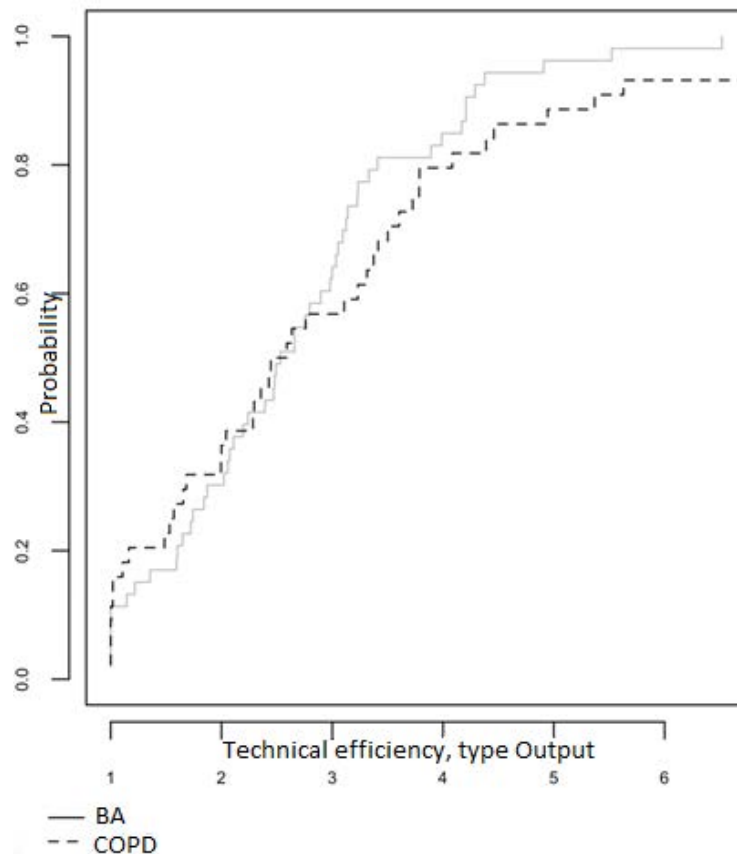


Fig. 1. Cumulative distributions of the technical efficiency of the treatment of BA and COPD

cates its regularly higher efficiency. The results of the application of the nonparametric Kolmogorov and parametric F tests are given in Table 2. There is a significant difference in efficiency between the first and second groups according to the Kolmogorov test ($D = 0.42004$, $p\text{-value} = 0.009244$), the p -level of reliability is high ($p < 0.01$), the Fisher criterion estimate is 0.3600035 and is outside the 95% confidence interval 0.6714396–1.500687. Scheme 2 also has a significantly lower Farrell efficiency compared to scheme No. 3, namely the p -level of reliability of the Kolmogorov test corresponds to 0.03091 centile of the criterion distribution density ($D = 0.68421$, $p\text{-value} = 0.03091$). The reliability of the effectiveness is also evidenced by the Fisher exact test estimate of 8.463432, which is outside the confidence interval (0.4154131–3.264267). No significant differences in Farrell efficiency were found between the first and third treatment regimens ($D = 0.48077$, $p\text{-value} = 0.1661$).

Comparative analysis of treatment regimens based on basic therapy according to cost-effectiveness (CE) criteria. Comparative analysis of treatment regimens based on basic therapy according to cost-effectiveness criteria cannot be conducted for patients with asthma and COPD, since different regimens are used for each group of nosologies. However, this can be done according to treatment regimens. We also took into account both basic and concomitant therapy, and the regimen was determined by the main therapy. Accordingly, the regimens included 52, 19, and 5 patients. It should be recalled that the cost-effectiveness index has a scale from 0 (zero efficiency) to 1 (100% efficiency). The cost-effectiveness criterion takes into account not only

resources, the product produced, but also the prices of resources, i.e. adds a price component to the consideration, and is therefore considered preferable. It is calculated as the ratio of optimal costs for a given frontier to those observed for the same product produced. As in the case of Farrell's technical efficiency, the cost-effectiveness index gives preference to the third treatment regimen (Table 1), where 3 out of 5 patients had an index value exceeding 0.999. For the first regimen, this number was 8 out of 52, for the second 3 out of 19. These differences are regular across all centiles, i.e. relate to the distributions as a whole. Statistical tests indicate that the second treatment regimen is significantly worse in terms of cost-effectiveness. Thus, the significantly lower cost-effectiveness of the second regimen compared to the first regimen was confirmed by the Kolmogorov test with statistics $D = 0.47368$, $p\text{-value} = 0.002027$ and Fisher's criterion 0.7183119. No significant differences in the distributions of the cost-effectiveness index of the first and third treatment regimens were found. The third regimen turned out to be significantly more effective than the first ($D = 0.67308$, $p\text{-value} = 0.01492$) and the second ($D = 0.73684$, $p\text{-value} = 0.01515$), the same conclusions were reached by Fisher's tests (Table 2).

Allocative efficiency of treatment regimens based on basic therapy. It turned out that all regimens have optimal allocative efficiency, that is, the best combination of the sizes of the main and accompanying therapy. Moreover, no slack was observed for any patient, i.e. there were no discrepancies in the amounts (disproportions) of the prescriptions of the main and accompanying therapies. That is,

Table 2

Data from the analysis of the effectiveness of prescribing different regimens to patients with BA and COPD

	Kolmogorov's test	F - test	95% CI
BA - COPD, Farrel	D = 0.16381, p-value = 0.4765	0.79708	0.6714396–1.500687
Scheme 1 vs 2, Farrel	D = 0.42004, p-value = 0.009244	0.3600035	0.6073806–1.759054
Scheme 1 vs 3, Farrel	D = 0.48077, p-value = 0.1661	3.046865	0.4599551–3.149015
Scheme 2 vs 3, Farrel	D = 0.68421, p-value = 0.03091	8.463432	0.4154131–3.264267
Scheme 1 vs 2, CE	D = 0.47368, p-value = 0.002027	0.7183119	0.6073806–1.759054
Scheme 1 vs 3, CE	D = 0.67308, p-value = 0.01492	3.452706	0.4599551–3.149015
Scheme 2 vs 3, CE	D = 0.73684, p-value = 0.01515	4.806694	0.4154131–3.264267

in most cases, both the main and accompanying therapies were used in excess amounts, as established above, but the excess was proportional.

Analysis of factors that significantly modified the cost-effectiveness criterion by treatment regimens. We determined the factors that significantly modified the cost-effectiveness criterion by treatment regimens, since the influence of factors may be different. These factors were: patient age and gender, place of residence (village; city), employment, length of hospital stay, diagnosis (BA; COPD), year of observation, compliance. Of all the criteria, we chose cost-effectiveness as multi-dimensional and, therefore, the most informative. The results of the

tobit regression are given for the first and second treatment regimens, respectively, in Tables 3 and 4.

From Table 3 it is clear that the included factors with a significant impact are gender, diagnosis, and year of observation. From the negative value of the regression coefficient it follows that the cost-effectiveness of the first scheme deteriorated over the years from 2019 to 2024. The coefficient was significantly better in women. The first scheme was significantly more effective in the treatment of BA. The presence of compliance increased the effectiveness, but not significantly.

Analysis of the impact of factors on the cost-effectiveness of the second treatment regimen by Tobit regression shows

Table 3

Analysis of the impact of factors on the cost-effectiveness of the first treatment regimen using tobit regression

Effect	Coefficient	Error	z	p
Constant	0.8235	0.1869	4.4067	1.05E-05
Age	-0.0006	0.0030	-0.1852	0.8531
Sex	-0.1818	0.0545	-3.3343	0.0009
Living in the village	0.0318	0.0483	0.6577	0.5108
Employment	0.0046	0.0198	0.2337	0.8152
Duration of inpatient treatment	-0.0077	0.0098	-0.7844	0.4328
Diagnosis	0.1348	0.0593	2.2715	0.0231
Year	-0.0604	0.0233	-2.5948	0.0095
Compliance	0.0650	0.0537	1.2095	0.2265
Log(scale)	-1.8008	0.0981	-18.3642	2.54E-75

Table 4

Analysis of the impact of factors on the cost-effectiveness of the second treatment regimen using tobit regression

Effect	Coefficient	Error	z	p
Constant	1.5276	0.6606	2.3125	0.0208
Age	0.0059	0.0042	1.4252	0.1541
Sex	0.4309	0.1708	2.5224	0.0117
Living in the village	-0.0877	0.1153	0.7607	0.4469
Employment	-0.1024	0.0320	3.2033	0.0014
Duration of inpatient treatment	-0.0547	0.0350	1.5659	0.1174
Diagnosis	-0.2749	0.1725	1.5939	0.1110
Year	-0.0857	0.0657	1.3052	0.1918
Compliance	0.0753	0.2088	0.3607	0.7183
Log(scale)	-1.5739	0.1622	9.7019	2.95E-22

that gender and employment had a significant impact, namely the cost-effectiveness of the second treatment regimen was better for men $\alpha = 0.4309$, $p = 0.0117$, as well as for the employed population. All other factors considered did not have a significant impact on the cost-effectiveness of the second treatment regimen. Again, the presence of compliance increased the effectiveness, but not significantly.

The treatment of asthma and COPD is associated with significant financial costs for both healthcare systems and patients. The economic burden of these diseases includes direct medical costs (drugs, hospitalization, outpatient care) and indirect costs (reduced work productivity, disability, etc.) [3, 16].

Comprehensive treatment of obesity-associated asthma is effective in both early and late-onset asthma. It was found that patients in both groups improved respiratory function, reduced inflammation, and improved asthma symptom control after treatment, while the effectiveness of interventions was somewhat lower in patients with late onset [7].

A study conducted in Italy showed that the average annual cost per patient with COPD was €2,549, with 56% of this cost attributable to hospitalization, 28% to drug therapy, and only 16% to outpatient visits [3]. Similarly, the results of the COSYCONET study in Germany showed that the direct costs of COPD were significantly higher in patients with comorbidities such as cardiovascular diseases or diabetes, ranging from €2,000 to €5,000 per year, depending on the severity of the disease [16].

For asthma, a study in the United States estimated the economic burden of the disease at \$81.9 billion annually, of which \$50.3 billion was direct medical costs and \$29 billion was indirect costs related to lost productivity due to missed work or school [10]. In the UK, the cost of treating severe refractory asthma was £29,000 per patient per year, 10 times higher than the cost of treating patients with mild asthma [11]. Cost-effectiveness studies have highlighted that early use of modern treatment regimens, including inhaled corticosteroids and bronchodilators, reduces the cost of hospitalization and treatment of complications. For example, a self-management program for patients with

COPD in the UK has been shown to be cost-effective, saving around £25 per patient per year through reduced exacerbations and hospitalizations [6]. In turn, a study conducted in Italy confirmed that optimizing medication use through individual pharmacist consultations for patients with asthma reduces overall costs by 16% [8]. In addition, demographic factors such as age and gender also affect costs. In the USA, women had higher costs for hospitalization for asthma than men (\$3,497 vs. \$3,108), which is associated with more frequent complications [17].

The combined use of hypoxic training and breathing exercises with positive end-expiratory pressure on lung ventilation function and gas exchange in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease improves external respiration and pulmonary gas exchange efficiency and reduces the cost of treatment [2].

Projected trends indicate that by 2030 the number of patients with COPD in England and Scotland could increase by 33%, which would increase overall costs to over £2.5 billion annually [9].

Conclusions. Analysis of the effectiveness of treatment of BA and COPD indicates a general non-adaptation of basic therapy regimens to the needs of patients. Only 5 out of 97 patients reached the frontier of technical effectiveness, and most of them encountered excessive (67 patients) or insufficient dosing (27 patients). The effectiveness of basic therapy was higher in patients with BA compared to COPD.

Comparison of the three treatment regimens indicates the superiority of the first regimen in terms of technical effectiveness (Farrell index) and the second in terms of cost-effectiveness. However, the third regimen had the highest indicators in both criteria, although its conclusions are limited by the small number of observations.

Analysis of the influence of factors revealed that gender, diagnosis and year of observation had a significant impact on cost-effectiveness. In women and patients with BA, the effectiveness of the first regimen was significantly better. The second regimen demonstrated higher effectiveness for employed men. Despite the positive impact of compliance, its role was not statistically significant.

BIBLIOGRAPHY

1. Adeloje D, Song P, Zhu Y, Campbell H, Sheikh A, Rudan I. Global, regional, and national prevalence of, and risk factors for, chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in 2019: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022 May 1; 10(5): 447–58. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00511-7.
2. Asanov EO, Shatilo VB, Dyba IA, Holubova YuI, Slipchenko VH, Poliahushko LH. Lung ventilation function and pulmonary gas exchange in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease during combined application of hypoxic training and respiratory training with positive end-expiratory pressure. *Clinical and Preventive Medicine*. 2024; 5: 12–20. DOI: 10.31612/2616-4868.5.2024.02.
3. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P, Tognella S, Iannazzo S. Costs of illness analysis in Italian patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an update. *ClinicoEconomics and outcomes research*. 2015 Mar 16: 153–9. DOI: 10.2147/CEOR.S77504.
4. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Prevalence of different comorbidities in COPD patients by gender and GOLD stage. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2015 Dec; 10: 1–9. DOI: 10.1186/s40248-015-0023-2.
5. Huang K, Yang T, Xu J, et al. Prevalence, risk factors, and management of asthma in China: a national cross-sectional study. *The Lancet*. 2019 Aug 3; 394(10196): 407–18. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31147-X.
6. Jordan RE, Majothi S, Heneghan NR, et al. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. *Health Technology Assessment* (Winchester, England). 2015 May; 19(36): 1. DOI: 10.3310/hta19360.
7. Kachkovska V, Kovchun A, Dudchenko I, Prystupa L. Effectiveness of complex treatment of patients with early-onset and late-onset bronchial asthma associated with obesity. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2024; 12(1): 148–159. DOI: 10.21272/eumj.2024;12(1):148-159.

8. Manfrin A, Tinelli M, Thomas T, Krska J. A cluster randomised control trial to evaluate the effectiveness and cost-effectiveness of the Italian medicines use review (I-MUR) for asthma patients. *BMC Health Services Research*. 2017 Dec; 17: 1–3. DOI: 10.1186/s12913-017-2245-9.
9. McLean S, Hoogendoorn M, Hoogenveen RT, et al. Projecting the COPD population and costs in England and Scotland: 2011 to 2030. *Scientific reports*. 2016 Sep 1; 6(1): 31893. DOI: 10.1038/srep31893.
10. Nurmagambetov T, Kuwahara R, Garbe P. The economic burden of asthma in the United States, 2008–2013. *Annals of the American Thoracic Society*. 2018 Mar; 15(3): 348–56. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201703-259OC.
11. O'Neill S, Sweeney J, Patterson CC, et al. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2015 Apr 1; 70(4): 376–8. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204114.
12. Pate CA, Zahran HS, Qin X, Johnson C, Hummelman E, Malilay J. Asthma Surveillance – United States, 2006–2018. *MMWR Surveill Summ*. 2021 Sep 17; 70(5): 1–32. DOI: 10.15585/mmwr.ss7005a1.
13. Putcha N, Drummond MB, Wise RA, Hansel NN. Comorbidities and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Influence on Outcomes, and Management. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Aug; 36(4): 575–91. DOI: 10.1055/s-0035-1556063.
14. Stern J, Pier J, Litonjua AA. Asthma epidemiology and risk factors. *Semin Immunopathol*. 2020 Feb; 42(1): 5–15. DOI: 10.1007/s00281-020-00785-1.
15. Varmaghani M, Dehghani M, Heidari E, Sharifi F, Moghaddam SS, Farzadfar F. Global prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J*. 2019 Mar 19; 25(1): 47–57. DOI: 10.26719/emhj.18.01.
16. Wacker ME, Jörres RA, Schulz H, et al. Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: results from the German COSYCONET study. *Respiratory medicine*. 2016 Feb 1; 111: 39–46. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.12.00.
17. Zein JG, Udeh BL, Teague WG, et al. Impact of age and sex on outcomes and hospital cost of acute asthma in the United States, 2011–2012. *PLoS One*. 2016 Jun 13; 11(6): e0157301. DOI: 10.1371/journal.pone.0157301.

Надійшла до редакції 25.02.2025.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронні адреси для листування freekozak1@gmail.com,
kohanb648@gmail.com

UDC 616.831-004.2-07:616.89

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-8>K. V. Shevchenko-Bitensky¹ <https://orcid.org/0000-0003-4572-3539>V. V. Kosovsky² <https://orcid.org/0000-0002-7963-2865>

COGNITIVE AND HALLUCINATORY-PARANOID DISORDERS IN VASCULAR DEMENTIA (CLINICAL AND PSYCHOPATHOLOGICAL STRUCTURE AND DIAGNOSTIC CRITERIA)

¹ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine² Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

UDC 616.831-004.2-07:616.89

K. V. Shevchenko-Bitensky¹, V. V. Kosovsky²

COGNITIVE AND HALLUCINATORY-PARANOID DISORDERS IN VASCULAR DEMENTIA (CLINICO- PSYCHOPATHOLOGICAL STRUCTURE AND DIAGNOSTIC CRITERIA)

¹ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine² Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

The aim of the study is to investigate the clinical and psychopathological structure of cognitive and hallucinatory-paranoid disorders in patients with vascular dementia (at different stages of the pathological process).

Materials and methods. The work was based on the results of the study of 75 patients with vascular dementia (VD) and hallucinatory-paranoid disorders (HPD), who made up the main group. As a control group, 63 patients with VD without predominant HPD participated in the study. The complex of research methods included clinical and psychopathological, psychometric, psychodiagnostic and mathematical statistical methods.

Results. The results of the study showed that the characteristics of HPD and cognitive disorders (CD) depend on the stage of VD development. The clinical and psychopathological structure of HPD in patients with VD in the middle stage of development (MSD) was characterized by the predominance of paranoid disorders with systematic ideas of damage, robbery, theft, which occurred in the form of paranoid delusional disorder.

In patients with HPD with VD in late stage of development (LSD), the in clinical picture hallucinations were dominated (visual, auditory and tactile), which occurred in the form of hallucinosis.

With the transition of VD from MSD to LSD, the frequency of cognitive disorders of praxis, gnosis, attention, language, orientation increased and thinking disorders deepened.

Clinical manifestations of HPD in VD were formed in the structure of cognitive disorders, the transformation of which was determined by the stage of development of the pathological process.

In this work, a categorical and dimensional analysis of HPD in patients with VD of different stages of development was carried out, their clinical, psychopathological and phenomenological structure, the interaction of cognitive and non-cognitive components, and types of courses were determined. The data obtained made it possible to form diagnostic criteria for different stages of VD development, which are the basis for increasing the VD treatment effectiveness.

Keywords: vascular dementia, hallucinatory-paranoid disorders, cognitive disorders, psychopathological structure, diagnostic criteria.

УДК 616.831-004.2-07:616.89

К. В. Шевченко-Бітенський¹, В. В. Косовський²

КОГНІТИВНІ ТА ГАЛЮЦИНАТОРНО-ПАРАНОЇДНІ ПОРУШЕННЯ ПРИ СУДИННІЙ ДЕМЕНЦІЇ (КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНА СТРУКТУРА ТА КРИТЕРІЇ ДІАГНОСТИКИ)

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна² Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

Метою дослідження було вивчення клініко-психопатологічної структури когнітивних і галюциновано-параноїдних розладів у хворих на судинну деменцію (на різних стадіях патологічного процесу).

В основу роботи покладені результати дослідження 75 пацієнтів із судинною деменцією (СД) та галюциновано-параноїдними розладами (ГПР), які становили основну групу. До контрольної групи ввійшли 63 пацієнти із СД без переважаючих ГПР.

Проведені дослідження показали, що характеристики ГПР та когнітивних розладів (КР) залежать від стадії розвитку СД. Клініко-психопатологічна структура ГПР у хворих СД на середній стадії розвитку (ССР) характеризувалася переважанням параноїдних і параноїдальних розладів. У хворих з ГПР із СД на пізній стадії розвитку (ПСР) домінували галюциновані розлади. З переходом СД із ССР у ПСР зростала частота когнітивних порушень.

Отримані дані дали змогу розробити діагностичні критерії для різних стадій розвитку СД.

Ключові слова: судинна деменція, галюциновано-параноїдні порушення, когнітивні розлади, психопатологічна структура, критерії діагностики.

© K. V. Shevchenko-Bitensky, V. V. Kosovsky, 2025



Стаття поширюється на умовах ліцензії

Introduction. Dementia is a severe neurodegenerative disorder, the mechanisms of formation of which are closely related to age, which allowed to classify this pathology as an age-related disease. According to the results of modern research, more than 50 million people in the world have dementia and their number is growing annually, and in 2050 it will reach 152.8 (130.8 to 175.6) million cases, which is associated with population growth and aging [1, 2].

The expected economic burden of dementia is estimated to be USD 2 trillion by 2030 [3]. The medical and social consequences of dementia include significant impairment of social functioning and quality of life, disability, and the impact of the disease on the family environment and caregivers [4, 5].

Dementia is caused by various diseases and injuries that cause brain damage, primarily Alzheimer's disease, vascular disease of the brain, and their mixed variants [3, 4].

Vascular dementia (VD) is the second most common subtype of dementia, accounting for approximately 20% of all dementia cases. This subtype of dementia is characterized by numerous cardiovascular risk factors (hypertension, hyperlipidemia, diabetes, atrial fibrillation, smoking) and higher mortality rates from the time of diagnosis than other variants [6–8].

In the structure of clinical manifestations of VD, cognitive and non-cognitive disorders are distinguished. Non-cognitive manifestations of VD include a wide range of psychopathological disorders of varying severity, including depression, anxiety, hallucinations, delusional disorders, agitation, and aggressive behavior [9]. The literature provides evidence that the most frequent and severe non-cognitive disorders in dementia are hallucinatory-paranoid disorders (HPD), which cause impaired social functioning and the financial burden of this pathology [10, 11].

According to modern clinical interpretations, cognitive disorders (CD) in VD are usually chronic, progressive and characterized by a complex of manifestations in the form of impaired memory, attention, thinking, gnosis, praxis, language, social functioning and a marked decrease in quality of life [12, 13].

Despite the active study of dementia, the effectiveness of treatment and rehabilitation measures for patients with VD remains extremely low, due to untimely and imperfect diagnosis, which is carried out without taking into account the clinical and psychopathological structure of HPD and CD, their mutual influence and relationship, the stage of dementia development and the rehabilitation potential of this category of patients.

Formulation of the research purpose (statement of the task). The aim of the research is to study their clinical and psychopathological structure, mutual influence and develop their diagnostic criteria based on a comprehensive assessment of cognitive and hallucinatory-paranoid disorders in patients with vascular dementia (at different stages of the pathological process).

Materials and methods of the study. The study relies on the results of the study of 75 patients with VD (F01.3) with HPD (main group: 41 patients in the middle stage of development, MSD; 34 patients in the late stage of development, LSD). As a control group, 63 patients with

VD without HPD participated in the study (34 patients in the MSD; 29 patients in the LSD).

All studies were conducted in accordance with the bioethical requirements of the Declaration of Helsinki adopted by the General Assembly of the World Medical Association for the Ethical Principles for Scientific Medical Research Involving Human Subjects (1964, with subsequent amendments, including the 2000 version), the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (1977), the relevant regulations of the World Health Organization, the International Council of Medical Scientific Societies, the International Code of Medical Ethics (1983), and the laws of Ukraine and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009. All patients who participated in the study signed an informed consent. The study was conducted on the basis of the Odesa Regional Psychiatric Hospital No 2.

The main characteristics of the patients in the main group were: female sex (in 68.0% of cases, at $p < 0.05$), average age 78.6 ± 7.3 years (at $p < 0.05$), hereditary burden of affective disorders (mainly depressive and dysthymic in 28.0% of cases, at $p < 0.01$), perinatal pathology in the anamnesis (in 20.0% of cases, at $p < 0.05$), concomitant pathology of the nervous system (history of stroke, transient ischemic attacks in 50.7% of cases, at $p < 0.05$), lack of family (unmarried, divorced, widowed, widowers in 38.7% of cases, at $p < 0.05$), poor material and living conditions (in 42.7% of cases, at $p < 0.01$), presence of chronic psychogenic factors (in 72.0% of cases, at $p < 0.05$), associated with deterioration of the financial situation (in 78.7% of cases, at $p < 0.05$), loneliness, need for love and close relationships (in 65.3% of cases, at $p < 0.01$).

Specific clinical characteristics of patients with VD and HPD were the burden of anamnesis with vascular pathology of the brain (stroke, transient ischemic attacks), perinatal pathology and the influence of chronic factors of mental trauma.

To realize the purpose and objectives of the study, a set of methods was used, which included: clinical and psychopathological, psychometric, psychodiagnostic and statistical research methods.

The clinical and psychopathological method was used to study the clinical and psychopathological structure of CD and HPD in patients with VD.

As part of the clinical and psychopathological approach, structural interviews, routine neuropsychological examinations, and scales for assessing the Clinical Dementia Rating (CDR) and severity of cognitive impairment – Global Deterioration Scale (GDS) were used.

The block of psychometric studies included the following methods: Neuropsychiatric Inventory (NPI) [14]; Behavioral Questionnaire (Bahav-AD) [15]; Non-cognitive sections of the Alzheimer's Assessment Scale (ADAS-Non Cog) [16].

A set of psychodiagnostic measures, including the Mini-Mental State Examination (MMSE) [17]; the Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCa) [18]; the Psychiatric Disability Assessment Schedule (PDAS) [19].

Statistical methods of data processing and analysis included: methods of descriptive statistics (percentage (%)), arithmetic mean (M), standard error of the arithmetic

mean (m), standard deviation (σ); methods of comparative statistics (t-test), method of sequential statistical analysis (calculations of diagnostic coefficients (DC) and Kulbak's measures of information (MI)), method of correlation analysis (Pearson's r). Statistical data processing was performed using Excel and Statistica Application, Version 10.0.1011.0, Statsoft Inc. 2017.

Results of the study. Clinical and psychopathological analysis of HDP and CD with VD showed that their structure differs depending on the stage of dementia development.

The following patterns were found in the structure of clinical and psychopathological manifestations of HPD in patients with VD in the MSD (Fig. 1):

- prevalence of paranoid disorders (in 75.6% of cases, at $p < 0.05$, hereinafter compared with patients with VD in the LSD) over perception disorders (in 36.6% of cases, at $p < 0.01$);

- the prevalence of frequent (3.3 ± 0.4 points, $p < 0.05$) delusions of material damage, robbery, theft (in 26.8% of cases, $p < 0.01$), relationships (in 21.9% of cases, $p < 0.01$) and jealousy (in 17.1% of cases, $p < 0.01$) in a moderate degree of severity (2.4 ± 0.4 points, $p < 0.05$);

- the prevalence of systematized delusions (in 70.1% of patients with delusional disorder, $p < 0.01$) over poorly developed, unsystematized and fragmentary delusions that do not tend to expand (in 29.9% of patients, $p < 0.01$);

- in 12.2% of patients with HPD in VD in the MSD, it was in the form of paranoia ($p < 0.01$); in 63.4% of patients – in the form of paranoid delusional disorder ($p < 0.01$); in 24.4% of patients – in the form of hallucinosis ($p < 0.05$);

- combination of HPD with frequent (3.4 ± 0.4 points, at $p < 0.05$, hereinafter compared with patients with VD in MSD without HPD) vagrancy (in 41.5% of cases, at $p < 0.05$) of moderate severity (2.5 ± 0.5 points) periodic (2.5 ± 0.6 points, at $p < 0.05$) verbal aggression (in 48.8% of cases, at $p < 0.01$) of moderate severity (2.3 ± 0.3 points); frequent (3.2 ± 0.2 points, at $p < 0.05$) disorders of rhythm day/night (in 78.0% of cases, at $p < 0.05$) moderate-severe severity (2.6 ± 0.4 points, at

$p < 0.05$); often (3.4 ± 0.5 points, at $p < 0.05$) low mood (in 65.9% of cases, at $p < 0.05$), which manifested itself in the form of dysphoria (in 43.9% of cases, at $p < 0.01$) of moderate severity (2.4 ± 0.3 points); fear of being left alone (in 41.5% of cases, at $p < 0.05$); with frequent (3.1 ± 0.5 points, at $p < 0.05$) states of irritability (in 36.6% of cases, at $p < 0.05$) of moderate severity (2.3 ± 0.4 points, at $p < 0.05$)

In this group, significant correlations were found between the severity of delusional disorders and the severity of dysphoria ($r = 0.69$), agitation (aggressiveness) ($r = 0.66$), and between the severity of perceptual disorders and the severity of day/night rhythm disturbance ($r = 0.72$).

Thus, the clinical and psychopathological structure of HPD in patients with VD in the MSD was characterized by the prevalence of paranoid disorders with systematized ideas of damage, robbery, and theft, which were mainly in the form of paranoid delusions. HPD in this stage of VD were accompanied by vagrancy, verbal aggression, day/night rhythm disorders, and low mood in the form of dysphoria.

The following features were found in the structure of clinical and psychopathological manifestations of HPD in patients with VD in the LSD (Fig. 2):

- predominance of hallucinatory disorders (in 82.4% of patients, at $p < 0.01$, hereinafter compared with patients with VD in the MSD) over paranoid disorders (in 55.8% of patients, at $p < 0.05$);

- the presence in the structure of perception disorders of frequent (3.2 ± 0.4 points, at $p < 0.05$) visual (in 23.5% of cases, at $p < 0.01$), auditory (in 26.5% of cases, at $p > 0.5$) and tactile (in 20.6% of cases, at $p < 0.01$) hallucinations of moderate severity (2.4 ± 0.4 points, at $p < 0.05$);

- predominance of poorly developed unsystematized and fragmentary delusions that do not tend to expand (in 84.2% of patients with delusional disorder, $p < 0.01$) over systematized delusions (in 15.8% of patients with delusional disorder, $p < 0.01$);

- the course of HPD in the form of paranoia (in 38.5% of patients with HPD, $p < 0.05$); paranoid delusional

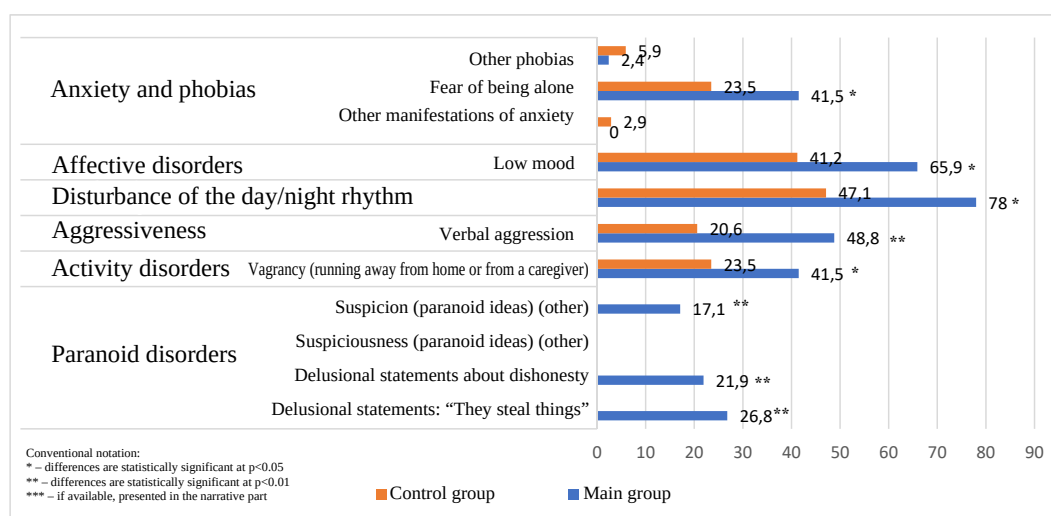


Fig. 1. Structure of clinical and psychopathological manifestations of HPD in patients with VD in the MSD

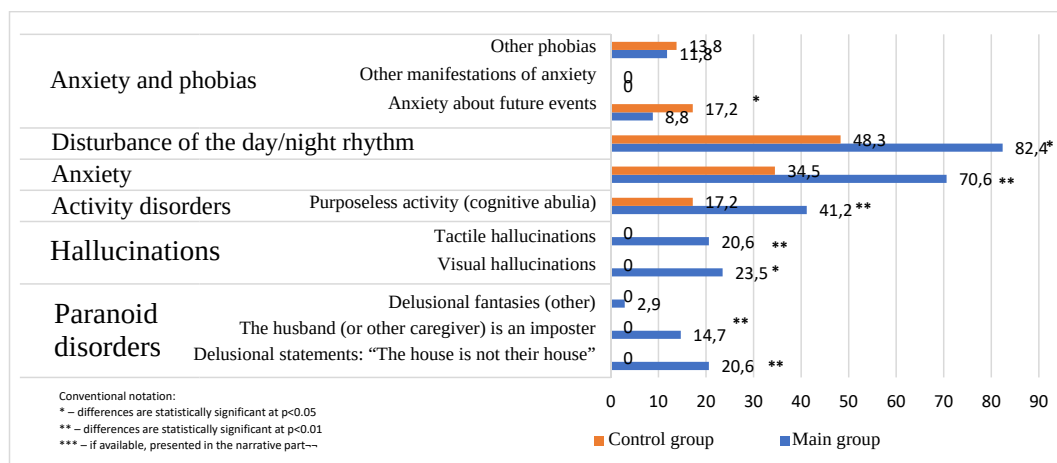


Fig. 2. Structure of clinical and psychopathological manifestations of HPD in patients with VD in the LSD

disorder (in 17.3% of patients, $p < 0.01$) and hallucinosis (44.2% of patients, $p < 0.05$);

the combination of HPD with frequent (3.5 ± 0.4 points, at $p < 0.05$, hereinafter compared with patients with VD in the LSD without HPD) aimless activity (cognitive bulimia) (in 41.2% of cases, at $p < 0.01$) moderate to severe (2.6 ± 0.4 points, at $p < 0.05$); frequent anxiety (3.4 ± 0.5 points, at $p < 0.01$) in 70.6% of cases (at $p < 0.01$) of predominantly generalized nature (55.9% of cases, at $p < 0.01$) moderate-severe (2.7 ± 0.3 points, at $p < 0.01$); frequent day/night rhythm disorders (3.5 ± 0.4 points, at $p < 0.05$) in 82.4% of cases (at $p < 0.05$) moderate-severe (2.5 ± 0.5 points, at $p < 0.05$); periodic states of disinhibition (2.5 ± 0.3 points, at $p < 0.01$) in 35.3% of cases (at $p < 0.01$) of moderate severity (2.4 ± 0.5 points, at $p < 0.05$); severe distractibility (in 73.5% of cases, at $p < 0.05$)

In these patients, there was a correlation between the severity of perceptual disorders and the severity of day/night rhythm disturbance ($r = 0.73$); the severity of delusional disorders and the severity of anxiety ($r = 0.67$).

In patients with HPD in VD in the LSD, hallucinatory disorders dominated (visual, auditory, and tactile hallucinations), which took the form of hallucinosis, HPD was accompanied by aimless activity, disinhibition, and distractibility. The severity of symptoms in this group was most often moderately severe.

According to the results of the conducted studies, HPD in VD was combined with a wide range of cognitive impairments, which had a certain specificity within the stages of development of VD.

In the structure of CD of patients with VD in MSD, numeracy disorders (errors of serial subtraction in 70.7% of cases, at $p < 0.05$) prevailed; memory (delayed reproduction associated with coding disorders in 63.4% of cases, at $p < 0.05$); attention (distraction and exhaustion in 53.7% of cases, $p < 0.05$); thinking in the form of generalization disorders (78.0% of cases, $p < 0.01$), formal logical operations (82.9% of cases, $p < 0.05$), inference (85.4% of cases, $p < 0.01$), criticism (87.8% of cases, $p < 0.01$).

In this group, a significant correlation was found between the severity of delusional disorders and the severity of delayed replay disorders associated with coding

disorders ($r = 0.66$) and between the severity of perceptual disorders and the severity of distraction and attentional exhaustion ($r = 0.73$; $r = 0.68$).

In the structure of cognitive impairments of patients with HPD in VD in the LSD, most often there were violations of praxis (visual-constructive skills in 88.2 % of cases, at $p < 0.05$; writing – in 88.2 % of cases, at $p < 0.05$); gnosis (impaired understanding of instructions, in 88.2% of cases, at $p < 0.05$); attention (inertia, in 88.2% of cases, at $p < 0.05$); speech (errors of phrase repetition, in 91.2% of cases, at $p < 0.05$); orientation in space (in 91.2 % of cases, at $p < 0.05$); own personality (in 70.6% of cases, at $p < 0.05$); dynamics of thinking (slowing down, inertia, perseveration, inconsistency) (in 91.2 % of cases, at $p < 0.05$), motivational component (paralogism, discontinuity and incoherence, in 88.2% of cases, at $p < 0.05$) and criticism (in 91.2% of cases, at $p < 0.05$).

A significant correlation was found between the severity of perceptual disorders and the severity of orientation disorders in one's own personality ($r = 0.65$) and in the location ($r = 0.68$).

The data obtained indicate that in the transition of VD from MSD to LSD, the frequency of cognitive impairment of praxis, gnosis, attention, language and orientation increased (in 70.6–91.2% of cases, at $p < 0.05$) and thinking disorders, including its dynamics, motivational component and criticism, deepened.

The most informative clinical signs in patients with HPD and CD in VD are as follows: attention deficit disorder (DC – (–2.32), MI – 0.30, at $p < 0.04$); day/night rhythm disorder (DC – (–2.25), MI – 0.36, at $p < 0.0001$); verbal forms of aggression (DC – (–3.04), MI – 0.25, at $p < 0.01$); symptoms that are unbearable for the patient and significantly disturb the caregiver (DC – (–3.04), MI – 0.25, at $p < 0.01$).

The most informative clinical signs in patients with HPD and CD in the MSD include: violation of the motivational component of thinking (DC – (–2.04), MI – 0.25, at $p < 0.02$); irritability (DC – (–4.93), MI – 0.61, at $p < 0.01$); aggressiveness in verbal form (DC – (–3.75), MI – 0.53, at $p < 0.008$); symptoms that moderately disturb the caregiver and are safe for the patient (DC – (–3.29), MI – 0.38, at

$p < 0.02$); day/night rhythm disturbance (DC – (–2.20), MI – 0.34, at $p < 0.004$).

The most informative clinical signs in patients with VD in the LSD were determined as follows: praxis disorder (DC – (–2.90), MI – 0.33, at $p < 0.04$); state of disinhibition (DC – (–5.05), MI – 0.77, at $p < 0.007$); anxiety, mainly in a generalized form (DC – (–3.11), MI – 0.56, at $p < 0.003$); aimless activity (DC – (–3.78), MI – 0.45, at $p < 0.03$); day/night rhythm disturbance (DC – (–2.32), MI – 0.40, at $p < 0.004$); distraction (DC – (–2.50), MI – 0.40, at $p < 0.008$).

Conclusions. The study of the clinical and psychopathological structure of HPD in patients with VD revealed its dependence on the stage of development of the pathological process.

In patients with VD in the MSD, frequent paranoid disorders with a systematized delusional plot of material damage, robbery, theft, relationships and jealousy of moderate severity, which occurred in the form of paranoid delusional disorder, acute paranoia and hallucinosis, dominated the structure of clinical manifestations.

In patients with VD in the LSD, the clinical and psychopathological structure of the HPD was characterized by the prevalence of frequent hallucinatory disorders in the form of visual, tactile and auditory hallucinations of moderate severity, which occurred in the form of paranoia, paranoid delusions and hallucinosis.

Clinical manifestations of HPD in VD were formed in the structure of cognitive disorders, the transformation of which was determined by the stage of development of the pathological process. In patients with HPD in VD in the MSD, the leading CD were disorders of counting; memory, attention. Thinking disorders were manifested in the form of distortion of generalization, inference, formal logical operations, and criticism.

In patients with HPD with VD in LSD, CD were recorded mainly in the form of impairments in praxis; writing; gnosis; attention; speech; orientation in space and in one's own personality. Thinking disorders in patients with HPD were characterized by impaired dynamics, motivational component, and criticism.

Thus, the clinical and psychopathological structure of HPD in patients with VD in the MSD was characterized by the prevalence of paranoid disorders with systematized ideas of damage, robbery, and theft, which were mainly in the form of paranoid delusions. HPD in this stage of VD was accompanied by vagrancy, verbal aggression, day/night rhythm disorders, and low mood in the form of dysphoria. In patients with HPD in VD in the LSD, the clinical picture was dominated by hallucinatory disorders (visual, auditory and tactile hallucinations), which occurred in the form of HPD hallucinosis, accompanied by aimless activity, disinhibition and distractibility. The symptoms in this group were most often moderately severe.

It has been established that the course of HPD in VD is complicated by an increase in the frequency of cognitive impairment (praxis, gnosis, attention, language and orientation) and a deepening of thinking disorders (dynamics, motivational component, criticism) in the transition from the middle to the late stage, which reflects the development of the neurocognitive process.

Following the conducted studies, an algorithm for the diagnosis of cognitive and non-cognitive (HPD and other) disorders at different stages of development of VD has been developed, which is based on the definition of clinical, psychopathological and neuropsychological determinants of the pathological process in the dynamics of its development, allows to improve the diagnosis and differential diagnosis of VD and to carry out timely clinical identification of VD for early intervention and increase the effectiveness of treatment.

The paper presents a categorical and dimensional analysis of HPD and CD in patients with different degrees of development of VD, determines their clinical, psychopathological and phenomenological structure, the interaction of cognitive and non-cognitive components, and types of course. It has been proved that in the structure of cognitive impairment, thinking disorders to a greater extent reflect the mechanisms of formation of HPD in VD, reproducing mainly the psychotic mechanism.

BIBLIOGRAPHY

1. Alzheimer's Disease International. Dementia statistics. <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures/dementia-statistics/> (accessed July 22, 2024).
2. Livingston G, Huntley J, Liu KY, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing commission. *Lancet*. 2024; 404: 572–628. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01296-0.
3. Nichols E, Vos T. The estimation of the global prevalence of dementia from 1990–2019 and projected prevalence through 2050: An analysis for the Global Burden of Disease (GBD) study 2019. *Alzheimer's & Dementia* 2021; 17(S10): e051496. <https://doi.org/10.1002/alz.051496>.
4. Omar SH. Unravelling the Threads: A Brief Insight into Vascular Dementia. *J. Vasc. Dis.* 2023; 2: 419–437. <https://doi.org/10.3390/jvd2040033>.
5. Borda MG, Landi F, Cederholm T et al. Assessment and management of frailty in individuals living with dementia: expert recommendations for clinical practice. *Lancet Healthy Longev.* 2025 Jan; 6(1): 100666. DOI: 10.1016/j.lanhl.2024.100666.
6. Kalashnikov VY, Stoyanov OM, Vastyanov RS, Mirzhuraev EM, Sysun LA, Kolesnik OO. Assessment of the status of cognitive functions and autoregulation of cerebral blood circulation in patients with cerebrovascular pathology against the consequences of COVID-19. *Clinical and Preventive Medicine.* 2024; 6: 58–63 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2024.08>
7. Akhter F, Persaud A, Zaokari Y, Zhao Z, Zhu D. Vascular Dementia and Underlying Sex Differences. *Front. Aging Neurosci.* 2021; 13: 720715. DOI: 10.3389/fnagi.2021.720715.
8. Liang CS, Li DJ, Yang FC, et al. Mortality rates in Alzheimer's disease and non- Alzheimer's dementias: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev.* 2021; 2: e479–e488. PMID: 36097997. DOI: 10.1016/S2666-7568(21)00140-9.

9. Shevchenko-Bitenskiy KV. Risk factors for the development of hallucinatory- paranoid disorders in patients with vascular dementia. *Medychna psykholohiia*. 2019; 2: 70–73. <https://doi.org/10.35339/ic.6.3.174-178>.
10. Shevchenko-Bitenskiy KV. Social functioning of patients with hallucinatory- paranoid disorders in severe vascular dementias. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2019; 4(1(153)): 169–173. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-4-1-153-169-173.
11. Maruta NO, Shevchenko-Bitenskiy KV. Program of comprehensive personalized psychosocial rehabilitation of patients with hallucinatory-paranoid disorders in vascular dementia. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2019; 4(2(154)): 144–149. DOI: 10.35339/ekm.2019.85.04.07.
12. Bachynskaia NYu, Kopchak OO. Cholinergic strategy in the treatment of cognitive impairment in elderly and senile patients. *Mizhnar. nevrol. zhurn*. 2014; 2: 84–92. <https://doi.org/10.22141/2224-0713.2.64.2014.80563>.
13. Maruta NA, Shevchenko-Bytenskiy KV, Kalenskaia Hlu. Therapy of psychopathological and cognitive disorders in patients with hallucinatory-paranoid disorders in vascular dementia. *Psykhyyatryia, psykhotherapyia y klynicheskaya psykholohyia*. 2020; 11(1): 213–223. DOI: 10.34883/pi.2020.11.1.021.
14. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: a comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994. Dec; 44(12): 2308–14. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308. PMID: 7991117.
15. Reisberg B, Auer SR, Monteiro IM. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale. *Int Psychogeriatr*. 1996; 8 Suppl 3: 301–8; discussion 351–4. DOI: 10.1097/00019442-199911001-00147. PMID: 9154579.
16. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1984 Nov; 141(11): 1356–64. DOI: 10.1176/ajp.141.11.1356. PMID: 6496779.
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov; 12(3): 189–98. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204.
18. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr; 53(4): 695–9. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
19. World Health Organization. WHO psychiatric disability assessment schedule (WHO/DAS: with a guide to its use. World Health Organization. Geneva; 1988: 88. <https://iris.who.int/handle/10665/40429>.

Надійшла до редакції 03.03.2025.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування konstantin.shevchenkobitenskiy@gmail.com

UDC 618.3/7-07-06:578.834:616.988.7

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-9>

V. V. Kaminskiy¹ <https://orcid.org/0000-0002-5369-5817>
 O. I. Zhdanovich¹ <https://orcid.org/0000-0001-6031-8852>
 R. M. Savchuk¹ <https://orcid.org/0009-0007-7702-8772>
 S. M. Korniyenko² <https://orcid.org/0000-0003-3743-426X>
 T. V. Kolomiichenko¹ <https://orcid.org/0000-0003-1131-3611>

LABORATORY MARKERS OF PERINATAL DISORDERS IN WOMEN WITH COVID-19

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine² Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 618.3/7-07-06:578.834:616.988.7

V. V. Kaminskiy¹, O. I. Zhdanovich¹, R. M. Savchuk¹, S. M. Korniyenko², T. V. Kolomiichenko¹
 LABORATORY MARKERS OF PERINATAL DISORDERS IN WOMEN WITH COVID-19

¹ Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine² Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. There is insufficient data in the available literature on the association of laboratory changes in pregnant women with COVID-19, in particular coagulopathy indicators, with adverse pregnancy outcomes.

The aim of the study is to identify potential laboratory markers of perinatal disorders in COVID-19 during pregnancy.

Materials and methods. The comprehensive study included: 200 pregnant women who were hospitalized with COVID-19 during pregnancy (main group) and 50 patients who did not have COVID-19 during pregnancy (control group). The main group was divided into 2 subgroups: O1 – 50 women with adverse perinatal outcomes, O2 – 150 patients with a relatively favorable course of the gestational period. Complete blood count, biochemical indicators, and individual hemostasis parameters were taken into account.

Study results. Potential risk factors for perinatal disorders in COVID-19 include anemia, thrombocytopenia, leukocytosis with increased rod-shaped neutrophils, increased liver transaminases, increased C-reactive protein, increased platelet aggregation, prothrombotic changes in hemostasis, in particular increased D-dimer, endothelial damage (increased von Willebrand factor). High activity of inflammatory processes in pregnant women with COVID-19 underlies systemic vasculitic changes and defects in blood coagulation processes, which cause damage to the maternal-fetal complex.

Conclusions. It is important to monitor blood parameters in pregnant women with COVID-19 for timely detection of deterioration of the woman's condition and possible negative impact on perinatal outcomes.

Keywords: COVID-19, pregnancy, perinatal complications, hemostasis, inflammation.

УДК 618.3/7-07-06:578.834:616.988.7

В. В. Камінський¹, О. І. Жданович¹, Р. М. Савчук¹, С. М. Корнієнко², Т. В. Коломійченко¹
 ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ ПЕРИНАТАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ ЗА НАЯВНОСТІ COVID-19 У ЖІНКИ

¹ Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна² Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

До потенційних факторів ризику перинатальних порушень за наявності COVID-19 можна віднести анемію, тромбоцитопенію, лейкоцитоз із підвищенням паличкоядрих нейтрофілів, підвищення печінкових трансаміназ, зростання С-реактивного білка, зростання агрегації тромбоцитів, протромботичні зміни гемостазу, зокрема підвищення D-димеру, пошкодження ендотелію (зростання фактора фон Віллебранда). Висока активність запальних процесів у вагітних з COVID-19 лежить в основі системних васкулітних змін і дефектів процесів згортання крові, які обумовлюють пошкодження материнсько-плодового комплексу. У разі COVID-19 у вагітних важливо проводити моніторинг показників крові для своєчасного виявлення погіршення стану жінки й можливого негативного впливу на перинатальні наслідки.

Ключові слова: COVID-19, вагітність, перинатальні ускладнення, гемостаз, запалення.

Introduction. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a viral respiratory illness caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The COVID-19 pandemic has posed an unprecedented challenge to healthcare systems worldwide.

COVID-19 can cause thrombotic disease through excessive inflammation, platelet activation, and endothelial dysfunction [1].

Common laboratory abnormalities seen in patients with COVID-19 include lymphopenia [2] and elevated inflammatory markers such as C-reactive protein, D-dimer, ferritin, and interleukin-6 (IL-6) [3], which are associated with a higher risk of requiring mechanical ventilation, intensive care unit admission, or death. IL-6 levels may correlate with disease severity and procoagulant profile [4].

Data related to other tests are less definitive and often contradictory. Disease severity may be associated with prolonged prothrombin time (PT) and increased international normalized ratio (INR) [5], as well as prolonged thrombin time (TT) [6] and a trend

© V. V. Kaminskiy, O. I. Zhdanovich, R. M. Savchuk et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



toward reduced activated partial thromboplastin time (APTT) [7].

Taken together, these hemostatic changes suggest a coagulopathy that may predispose to thrombotic events, although the exact cause is unknown. However, it is still unclear whether these hemostatic changes are a specific effect of SARS-CoV-2 or a consequence of a cytokine storm that accelerates the onset of systemic inflammatory syndrome (SIRS), as seen in other viral diseases [8]. Another consideration that has not been explored much is that the hemostatic changes observed in COVID-19 infection are related to liver dysfunction [9].

Pregnancy is a physiological prothrombotic state and therefore there is an increased risk of developing coagulopathy and/or thromboembolic complications associated with COVID-19. During viral outbreaks, pregnant women are at increased risk of respiratory infections due to changes in immune function and adaptive physiological changes such as increased oxygen consumption, upper airway mucosal edema, and diaphragmatic elevation [10, 11].

Physiological changes during pregnancy result in increased D-dimer and fibrinogen levels, as well as decreases in (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), and platelet count. In addition to altered coagulation, SARS-CoV-2 infection may lead to additional changes, represented by increased D-dimer levels and prolonged APTT and PTT [12].

Pregnant women have a four- to five-fold higher risk of venous thromboembolism (VTE) than non-pregnant women. In pregnant women with COVID-19, laboratory parameters of hemostasis may coincide with indicators of COVID-19-associated coagulopathy (CAC), disseminated intravascular coagulation (DIC), sepsis-induced coagulopathy (SIC), thrombotic microangiopathy (TMA), and HELLP syndrome [13].

Laboratory studies show that in pregnant women with COVID-19, lymphopenia and elevated C-reactive protein (CRP) are the most frequently reported changes, with a frequency of about 42% and 51%, respectively [14, 15]. Other laboratory abnormalities commonly reported in critically ill patients include elevated neutrophils, thrombocytopenia, liver and kidney function abnormalities, and elevated D-dimer, ferritin, and procalcitonin [16, 17]. Maternal DIC has been reported in association with COVID-19 infection [18]. During pregnancy, COVID-19 coagulopathy in the third trimester has been associated with either clinical manifestations that mimic normotensive HELLP syndrome, associated with thrombocytopenia and elevated liver enzymes [19], or hyperfibrinolytic coagulopathy with bleeding [20].

There is limited evidence in the available literature to investigate the association of laboratory abnormalities in pregnant women with COVID-19, particularly coagulopathy indices, with adverse pregnancy outcomes. It is worth noting only a recent study of the role of hemostasis system parameters in the assessment of preeclampsia of varying severity and their relationship with pregnancy outcomes, which included 168 patients with PE who were hospitalized in a hospital in the Chinese province of Yunnan [21].

The aim of the study is to identify potential laboratory markers of perinatal disorders in COVID-19 during pregnancy.

Materials and methods. The comprehensive study included 250 pregnant women: the main group – 200 women who were hospitalized with COVID-19 during pregnancy and the control group – 50 patients who did not suffer from COVID-19 or other acute respiratory viral diseases during pregnancy. To determine the risk factors for adverse perinatal outcomes in women with COVID-19, the main group was divided into 2 parts: subgroup O1 – 50 women with adverse perinatal outcomes (fetal distress, fetal growth retardation, premature birth, severe neonatal asphyxia, perinatal death), subgroup O2 – 150 patients with a relatively favorable course of the gestational period).

A comprehensive blood test was performed on an automatic hematology machine Mindray BC-3200 by photometric and conductometric methods with venous blood samples using reagents from the manufacturer “Mindray”. Biochemical blood parameters were studied on a biochemical analyzer Mindray BA-88A with reagents from the manufacturer “Mindray” with venous blood plasma samples. The study of hemostasis system parameters was carried out using screening coagulation tests on a semi-automatic coagulometer Helena C-2.

Statistical processing of primary data was carried out using the standard Microsoft Office Excel 2010 package and the STATISTICA 6.0 software package.

Research results and their discussion. The average values of the comprehensive blood test indicators of pregnant women with COVID-19 did not differ statistically from those of pregnant women in the control group (Table 1), however, certain changes can be noted with a more detailed analysis of the distribution of indicators in the groups. Anemia was detected in 46.0% of pregnant women in the main group versus 16.0% ($p < 0.05$) in women in the control group, and in the control group only mild anemia was noted, and in women with COVID-19, moderate anemia was recorded in 21.0% and severe anemia in 7.0%. In group O1, the frequency of anemia was more than 2 times higher than in group O2 (82.0% versus 34.0%, respectively, $p < 0.05$), and moderate anemia prevailed in the structure by severity (26.0% versus 10.7%, $p < 0.05$), and severe anemia was recorded in 16.0% of patients (versus 4.0% in subgroup O2, $p < 0.05$).

In the main group, changes in the number of leukocytes were noted: leukopenia characteristic of the onset of the disease in some patients at the time of hospitalization was replaced by leukocytosis in some patients, more pronounced in pregnant women of group O1 (32.0% versus 14.7% in group O2, $p < 0.05$). Certain changes in the blood formula were also noted. When a bacterial infection was added, a shift to the left of the leukocyte formula (an increase in the content of rod-shaped leukocytes) was observed in 36 (72.0%) and 68 (45.3%) pregnant women of groups O1 and O2 ($p < 0.05$).

Analysis of biochemical blood parameters revealed changes characteristic of pregnant women with COVID-19 (Table 2). A significant increase in transaminase levels was noted both in relation to the indicators of women in the control group and in patients in the group with perinatal losses in relation to the control and group O2. Alanine aminotransferase (ALT) was above the normative values in 110 (55.0%) women in the main group, of which

Table 1

Indicators of a comprehensive blood test for COVID-19 in pregnant women

Indicator	Main group, n = 200	Group O1, n = 50	Group O2, n = 150	Control, n = 50
Hemoglobin, g/L	96.5 ± 6.41	94.5 ± 7.6	99.7 ± 5.6	108.3 ± 7.1
Erythrocytes, x10 ¹² /L	3.6 ± 0.8	3.5 ± 0.5	3.8 ± 0.7	3.9 ± 0.4
Platelets, 10 ⁹ /L	210.7 ± 20.5	180.2 ± 17.2*	215.3 ± 19.1	234.5 ± 14.2
Hematocrit, %	36.7 ± 4.2	30.5 ± 2.6*	38.3 ± 4.1	41.3 ± 4.4
Leukocytes, 10 ⁹ /L	12.8 ± 1.8	15.1 ± 1.4*#	10.1 ± 0.7	9.7 ± 0.8
lymphocytes, %	24.7 ± 3.1	20.9 ± 2.6*	27.3 ± 2.1	29.3 ± 2.8
monocytes, %	5.2 ± 0.8	5.7 ± 1.3	5.3 ± 0.7	4.6 ± 0.7
eosinophils, %	1.8 ± 0.6	1.6 ± 0.5	1.9 ± 0.4	2.1 ± 0.4
rod neutrophils, %	5.6 ± 1.4	7.6 ± 1.6*	4.6 ± 1.5	2.9 ± 1.4
segmented neutrophils, %	58.2 ± 6.0	62.5 ± 5.8	56.4 ± 4.0	55.3 ± 4.5

Notes: * – the difference is significant compared to the indicator of women in the control group ($p < 0.05$).

– the difference is significant compared to the indicator of women in the O2 group ($p < 0.05$).

Table 2

Blood biochemistry parameters in COVID-19 in pregnant women

Indicator	Main group, n = 200	Group O1, n = 50	Group O2, n = 150	Control, n = 50
AST, U/L	36.8 ± 7.7*	45.4 ± 7.3*#	28.1 ± 6.9	21.5 ± 5.2
ALT, U/L	39.3 ± 8.1*	47.6 ± 6.4*#	27.3 ± 7.2	24.6 ± 6.5
Total bilirubin, μmol/L	12.7 ± 3.4	15.4 ± 4.2	10.6 ± 5.1	11.5 ± 3.7
Urea, μmol/L	2.8 ± 0.98	3.5 ± 0.58	2.7 ± 0.74	2.6 ± 0.72
Creatinine, μmol/L	71.9 ± 6.1	75.3 ± 7.1*	66.2 ± 6.5	54.8 ± 7.5
C-reactive protein, g/L	14.8 ± 4.4*	18.3 ± 5.1*	8.3 ± 4.7	4.5 ± 3.1

Notes: * – the difference is significant compared to the indicator of women in the control group ($p < 0.05$).

– the difference is significant compared to the indicator of women in the O2 group ($p < 0.05$).

42 (84.0%) patients in group O1 and 68 (45.3%) in group O2 ($p < 0.05$). The level of aspartate aminotransferase (AST) was also significantly increased: above the norm in 40 (80.0%) patients in group O1 and in 66 (44.0%) in group O2 ($p < 0.05$).

No differences were found between the groups in terms of total bilirubin and urea. The creatinine level was significantly increased only in group O1 relative to the control due to an increase in some cases. The level of the inflammatory marker CRP was significantly increased in the main group compared to the control group, and in group O1 its value was significantly higher compared to group O2 (18.3 ± 5.1 versus 8.3 ± 4.7 g/l, $p < 0.05$).

Analysis of hemostasis system indicators revealed a prothrombotic orientation of changes in COVID-19 in pregnant women (Table 3). Against the background of relative thrombocytopenia, an increase in ATA-induced platelet aggregation is observed (65.6 ± 4.8% versus 50.2 ± 5.8% in groups O1 and O2, $p < 0.05$). The prothrombotic orientation of changes in the hemostasis system corresponds to a slight increase in fibrinogen content and an increase in the prothrombin index, a relative decrease in activated partial thromboplastin time (APTT).

The most pronounced changes in COVID-19 in pregnant women were noted for D-dimer (271.1 ± 19.6 ng/ml in the main group versus 196.2 ± 22.7 ng/ml in women in

Table 3

Indicators of the hemostasis system in COVID-19 in pregnant women

Indicator	Main group, n = 200	Group O1, n = 50	Group O2, n = 150	Control, n = 50
ATA-induced platelet aggregation index, %	57.5 ± 5.7	65.6 ± 4.8*#	50.2 ± 5.8	47.6 ± 4.3
Fibrinogen, g/l	4.2 ± 0.9	4.5 ± 0.8	4.1 ± 0.9	3.1 ± 0.8
Prothrombin index, %	112.9 ± 8.3	120.4 ± 11.5*	107.9 ± 9.1	92.5 ± 7.8
APTT, s	30.2 ± 3.1	27.5 ± 3.1	31.1 ± 2.8	36.3 ± 2.6
INR	0.82 ± 0.07	0.79 ± 0.07	0.86 ± 0.08	0.97 ± 0.06
D-dimer, ng/ml	271.1 ± 19.6*	321.6 ± 21.3*#	242.1 ± 20.5	196.2 ± 22.7
Von Willebrand factor (VWF:AG), IU/ml	1.43 ± 0.14*	1.68 ± 0.12*	1.35 ± 0.19*	0.78 ± 0.11

Notes: * – the difference is significant compared to the indicator of women in the control group ($p < 0.05$).

– the difference is significant compared to the indicator of women in the O2 group ($p < 0.05$).

the control group, $p < 0.05$), the highest values (in three patients more than 10,000 ng/ml) were recorded in group O1 (average level 321.6 ± 21.3 versus 242.1 ± 20.5 ng/ml in patients in group O2, $p < 0.05$). In general, an increase in the indicator was observed in 42 (84.0%) pregnant women in group O1 and in 93 (62.0%) in group O2 ($p < 0.05$). The violation of endothelial function in COVID-19 is evidenced by an increase in the level of von Willebrand factor as determined by its antigen (VWF:AG) to 1.43 ± 0.14 versus 0.78 ± 0.11 IU/ml in women of the main group compared to the control group, $p < 0.05$).

Conclusions. Potential risk factors for perinatal disorders in COVID-19 include anemia, thrombocytopenia,

leukocytosis with an increase in rod-shaped neutrophils, an increase in hepatic transaminases, an increase in C-reactive protein, an increase in platelet aggregation, prothrombotic changes in hemostasis, in particular an increase in D-dimer, endothelial damage (an increase in von Willebrand factor).

High activity of inflammatory processes in pregnant women with COVID-19 underlies systemic vasculitic changes and defects in blood coagulation processes, which cause damage to the maternal-fetal complex.

With COVID-19 in pregnant women, it is important to monitor blood parameters for timely detection of deterioration of the woman's condition and possible negative impact on perinatal outcomes.

BIBLIOGRAPHY

1. Bikdeli B, Madhavan M, Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. *JACC*. 2020; 75(23): 2950–2973. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
2. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020 Mar; 579(7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
3. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229): 1054–1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
4. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2020 Jul; 506: 145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
5. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020 May; 8(5): 475–481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
6. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020 Jul; 92(7): 791–796. DOI: 10.1002/jmv. DOI: 10.1002/jmv.25770.
7. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15; 395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
8. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28; 395(10229): 1033–1034. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
9. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020 May; 5(5): 428–430. DOI: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
10. Varlas VN, Borş RG, Plotogea M, Iordache M, Mehedinţu C, Cîrstoiu MM. Thromboprophylaxis in Pregnant Women with COVID-19: An Unsolved Issue. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 20; 20(3): 1949. DOI: 10.3390/ijerph20031949.
11. Servante J, Swallow G, Thornton JG, et al. Haemostatic and Thrombo-Embolic Complications in Pregnant Women with COVID-19: A Systematic Review and Critical Analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21: 108. DOI: 10.1186/s12884-021-03568-0.
12. Frantzeskaki F, Armaganidis A, Orfanos SE. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis*. 2017; 93: 212–225. DOI: 10.1159/000453002.
13. Hadid T, Kafri Z, Al-Katib A. Coagulation and Anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev*. 2021; 47: 100761. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100761.
14. Carvajal J, Casanello P, Toso A, et al. Functional consequences of SARS-CoV-2 infection in pregnant women, fetoplacental unit, and neonate. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2023 Jan 1; 1869(1): 166582. DOI: 10.1016/j.bbdis.2022.166582.
15. Dubey P, Reddy SY, Manuel S, Dwivedi AK. Maternal and neonatal characteristics and outcomes among COVID-19 infected women: an updated systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2020; 252: 490–501. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.07.034.
16. Al-Saadi E, Abdulnabi MA. Hematological changes associated with COVID-19 infection. *J. Clin. Lab. Anal*. 2022; 36. DOI: 10.1002/jcla.24064.
17. Kaminsky V, Vorobei L, Zhdanovych O, Korniienko S, Kolomiichenko T, Fastovets O. Clinical and genetic determinants of severe course of COVID-19 in pregnant women. *Reproductive endocrinology*. 2022; 65: 38–43. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.65.38-43>.
18. Erez O, Othman M, Rabinovich A, Leron E, Gotsch F, Thachil J. DIC in Pregnancy – Pathophysiology, Clinical Characteristics, Diagnostic Scores, and Treatments. *J Blood Med*. 2022 Jan 6; 13: 21–44. DOI: 10.2147/JBM.S273047.
19. Vlachodimitropoulou Koumoutsea E, Vivanti AJ, Shehata N, et al. COVID-19 and acute coagulopathy in pregnancy. *J Thromb Haemost*. 2020; 18: 1648–1652. DOI: 10.1111/jth.14856.

20. Kadir RA, Kobayashi T, Iba T, et al. COVID-19 coagulopathy in pregnancy: critical review, preliminary recommendations, and ISTH registry-Communication from the ISTH SSC for Women's Health. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 3086–3098. DOI: 10.1111/jth.15072.
21. Peng J, Zhao Q, Pang W, Li Y, Dong X. Changes of coagulation function and platelet parameters in preeclampsia and their correlation with pregnancy outcomes. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2024 Oct; 26(10): 1181–1187. DOI: 10.1111/jch.14893.

Надійшла до редакції 09.03.2025.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування tanyakolom@gmail.com

Kh. D. Haidarzhi <https://orcid.org/0009-0008-3887-2011>

G. L. Lavrynenko <https://orcid.org/0000-0001-7545-4152>

I. Z. Gladchuk <https://orcid.org/0000-0003-2926-4125>

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF LAPAROSCOPIC ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF DEEP ENDOMETRIOSIS USING THE STANDARDIZED METHOD AND THE TRADITIONAL METHOD

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 618.1-089+618.132+618.145

Kh. D. Haidarzhi, G. L. Lavrynenko, I. Z. Gladchuk

COMPARATIVE ANALYSIS OF THE EFFECTIVENESS OF LAPAROSCOPIC ORGAN-PRESERVING TREATMENT OF DEEP ENDOMETRIOSIS USING THE STANDARDIZED METHOD AND THE TRADITIONAL METHOD

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Deep endometriosis is the most aggressive type of endometriosis with deep tissue infiltration, leading to disruption of the anatomy and functionality of vital organs and a decrease in the quality of life.

The aim of the study. To conduct a comparative analysis of intraoperative and postoperative indicators of organ-preserving surgical treatment of women with deep endometriosis accompanied by pain syndrome, using a standardized technique and a traditional laparoscopic method.

Materials and methods. A comparative study was conducted, involving 309 patients of reproductive age with pain syndrome, who underwent surgery for deep endometriosis. The main group (I clinical) consisted of 210 patients who were operated on using the standardized method proposed by us. The comparison group (II clinical) consisted of 99 patients who were operated on using the traditional laparoscopic method.

Results. Improvement of intraoperative parameters was obtained in the main group, in particular, a reduction in the duration of the operation (122.32 ± 2.61 min in the main group and 148.44 ± 3.05 min in the control group, $p < 0.001$), reduction in blood loss (136.13 ± 2.41 ml in the main group and 174.43 ± 3.23 ml in the control group, $p < 0.001$); early postoperative indicators, namely, a decrease in the duration of hospital stay (in the main group 4.17 ± 0.1 days and in the control group 5.42 ± 0.16 days, $p < 0.001$); reduction of Clavien-Dindo class I complications (cases of postoperative intestinal paresis decreased by 4.9 times, the number of cases of urination dysfunction – by 4.2 times). In both group, no difference was found in Clavien-Dindo class II, III and IV complications. A significant reduction in pain scores was obtained 6 month after surgery in both groups, with no significant difference between the groups.

Conclusions. The use of a standardized surgical intervention algorithm helps improve some intraoperative and early postoperative indicators of surgical treatment of deep endometriosis.

Keywords: deep endometriosis, surgical treatment, laparoscopic surgery, pain syndrome, #Enzian.

УДК 618.1-089+618.132+618.145

Х. Д. Гайдаржі, Г. Л. Лавриненко, І. З. Гладчук

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛАПАРОСКОПІЧНОГО ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОГО ЛІКУВАННЯ ГЛИБОКОГО ЕНДОМЕТРІОЗУ ЗА СТАНДАРТИЗОВАНОЮ МЕТОДИКОЮ ТА КЛАСИЧНИМ МЕТОДОМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Проведено порівняльне дослідження, у яке включено 309 пацієнток репродуктивного віку з больовим синдромом, прооперованих з приводу глибокого ендометріозу. Отримано покращення інтраопераційних показників в основній групі, зокрема зменшення тривалості операції ($122,32 \pm 2,61$ хв в основній групі та $148,44 \pm 3,05$ хв – у контрольній, $p < 0,001$), зменшення об'єму крововтрати ($136,13 \pm 2,41$ мл в основній групі та $174,43 \pm 3,23$ мл – у контрольній, $p < 0,001$); ранніх післяопераційних показників, а саме зменшення тривалості перебування в стаціонарі (в основній групі $4,17 \pm 0,1$ дн. та в контрольній – $5,42 \pm 0,16$ дн., $p < 0,001$); зменшення ускладнень I класу за Clavien-Dindo (випадки післяопераційного парезу кишківника зменшилися у 4,9 раза, кількість випадків лихоманки – у 3,2 раза, кількість випадків дисфункції сечовипускання – у 4,2 раза). В обох групах не отримано різниці в ускладненнях класу II, III, IV за Clavien-Dindo. Отримано суттєве зниження показників больового синдрому через 6 місяців після операції в обох групах, без достовірної різниці між групами.

Ключові слова: глибокий ендометріоз, хірургічне лікування, лапароскопічна хірургія, больовий синдром, #Enzian.

Introduction. Deep endometriosis is the most difficult to treat endometriotic formation [1–4]. It can be treated with medication, but most patients require surgical exci-

sion to relieve symptoms and improve quality of life [5–7]. To date, surgical excision of deep endometriosis is the only cytoreductive approach with promising results in alleviating symptoms, including pain [4, 6]. In addition, surgical intervention becomes inevitable in case of organ dysfunction [3, 7]. The main principles of surgical removal of endometriosis are the performance of adhesiolysis, uncomplicated resection of visualized endometrioid lesions,



aimed at restoring normal pelvic anatomy [3, 4]. However, there are no clear, regulated recommendations for the surgical treatment of DE in the world. We have developed a standardized technique for laparoscopic treatment of deep endometriosis, which includes step-by-step instructions for surgical intervention [8]. This study conducted a comparative analysis of the effectiveness of surgical treatment of patients with deep endometriosis accompanied by pain syndrome using a standardized technique and a traditional laparoscopic method.

The aim of the study. To conduct a comparative analysis of intraoperative and postoperative indicators of organ-preserving surgical treatment of women with deep endometriosis accompanied by pain syndrome, using a standardized technique and a traditional laparoscopic method.

Materials and methods. A single-center comparative study was performed at the Gynecological Department of the Multidisciplinary Medical Center of Odesa National Medical University, which included 309 women of reproductive age with deep endometriosis associated with pain syndrome. The patients were divided into two groups. Group I of patients, the main group, included 210 women who participated in a prospective study and were operated on using a standardized technique developed by us using 7 consecutive steps [8]. The second group, the comparison, consisted of 99 women who had previously undergone traditional laparoscopic surgery and were analyzed retrospectively. The study met the established standards of the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee of the Odesa National Medical University on November 14, 2022. All women consented to the processing of personal data. All patients underwent a comprehensive preoperative examination, which included a collection of complaints (manifestations and severity of pain syndrome), taking anamnesis (general, obstetric and gynecological), gynecological examination (with speculum and bimanual examination), laboratory (assessment of CA-125 level, according to indications), instrumental examination (transvaginal ultrasound was performed on all patients, MRI, ultrasound of the kidney and bladder, colonoscopy, cystoscopy, according to indications).

Examination of patients before surgery was carried out in accordance with modern international guidelines [1, 4, 5, 9]. Transvaginal sonography and MRI results are described according to the IDEA 2016 Consensus [10]. For preoperative classification of endometriosis, the #Enzian 2021 classification was used, based on TVS and MRI data [11]. The severity of pain syndrome, namely chronic pelvic pain, dysmenorrhea, dyspareunia, dyschezia, and dysuria, was assessed using a visual analog scale (VAS) (from 0 to 10, from no pain (0) to severe (10)) [12]. In the study, we compared intraoperative, early postoperative and long-term outcomes.

Postoperative complications that occurred within 30 days after surgery were described according to the Clavien-Dindo classification [13]. Data were analyzed using R software (a language and environment for statistical computing). Data distribution was tested for normality using the Shapiro-Wilk test. Data were presented as mean $\pm$ standard error of the mean. Groups were compared using unpaired t-test or one-way analysis of variance (ANOVA) followed by a posteriori analysis using Tukey's test. Categorical data were compared using the chi-square (χ^2) test (Pearson's agreement test with Yates' continuity correction where appropriate). In all cases of analysis, the critical significance level was taken to be 0.05 [14].

Results and discussion. All patients ($n = 309$) were operated on laparoscopically, there were no conversions to laparotomy. The operations were performed by a single surgeon who has experience in performing such interventions. As needed, multidisciplinary teams were created (involving a urologist and/or colorectal surgeon). In terms of clinical and anamnestic characteristics, the patients in both groups were homogeneous, as shown in Table 1.

All patients suffered from pain syndrome. This is the main inclusion criterion. The distribution of women in both groups according to the characteristics of the pain syndrome before surgery was comparable (Table 2).

As can be seen from Table 3, the distribution of patients in both groups according to the surgical procedures performed was homogeneous (Table 3).

The results of using the proposed standardized technique in patients of group I showed significant

Table 1

Clinical and anamnestic characteristics of patients in both groups ($n = 309$)

Indicator	Main group (I)		Control group (II)		p
Number, abs.	210		99		
Age (in years)	31.32 $\pm$ 0.31		31.99 $\pm$ 0.52		p = 0.252
Height (cm)	164.61 $\pm$ 0.16		165.96 $\pm$ 0.39		p < 0.001
Body weight (kg)	61.35 $\pm$ 0.39		62.25 $\pm$ 0.69		p = 0.218
BMI (kg/m ²)	22.6 $\pm$ 0.11		22.54 $\pm$ 0.17		p = 0.75
Parity, abs/ %	Abs.	%	Abs.	%	
0	124	59.2	52	52.5	p = 0.847
1	78	37.4	39	38.6	
2	7	3.4	9	8.9	
Previous hormone therapy for DE	54	26.7	21	21.2	p = 0.472
Previous surgeries for DE	15	7.3	8	8.1	p = 0.951
CA-125, U/ml.	81.6 ($\pm$ 5.8)		69.0 ($\pm$ 3.2)		p < 0.001
Infertility	108	51.3	48	48.5	p = 0.718
Associated diseases	78	37.1	34	34.34	p = 0.726

Table 2

Preoperative distribution of patients by type of pain syndrome in both groups (n = 309), VAS scores, points.

Indicator	Aбс.	%	Aбс.	%	p
Chronic pelvic pain	128	61.2	58	58.3	p = 0.648
	4.87 ± 0.28		5.1 ± 0.23		
Dysmenorrhea	208	99.3	96	97	p = 0.834
	8.46 ± 0.12		8.51 ± 0.22		
Dyspareunia	193	92	90	91.5	p = 0.863
	7.42 ± 0.18		7.47 ± 0.26		
Dysuria	44	21	15	15.2	p = 0.75
	1.2 ± 0.17		1.1 ± 0.27		
Dyschezia	51	24.5	21	21.2	p = 0.16
	1,8 ± 0,23		1,3 ± 0,26		

Table 3

Distribution of patients in both study groups according to surgical procedures performed (n = 309)

Surgical manipulation	Main group (I)		Control group (II)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
Laparoscopy	210	100	99	100	
Revision of the abdominal cavity and pelvic organs	210	100	99	100	
Adhesiolysis	199	95.1	91	91.9	p = 0.367
Ovariopexy	145	69	61	61.6	p = 0.245
Ovarian surgery	131	62.4	64	64.6	p = 0.796
Enucleation of ovarian cyst	119	91.2	86	86.9	p = 0.297
Ovarian cyst ablation	8	5.8	7	7.07	p = 0.834
Ovarian resection	3	2.3	4	4.04	p = 0.655
Oophorectomy	1	0.7	2	2.02	p = 0.503
Ablation of peritoneal endometriosis foci	51	24.3	28	28.3	p = 0.541
Focal excision of peritoneal end. f.	101	48.1	57	57.6	p = 0.152
Partial peritonectomy	89	42.4	50	50.5	p = 0.224
Complete peritonectomy	35	16.7	22	22.2	p = 0.309
Removal of deep endometriosis lesions (according to #Enzian): Compartment A	128	61	54	54.5	p = 0.345
Compartment B	152	72.4	63	63.7	p = 0.154
Ureterolysis	57	27.1	24	24.2	p = 0.687
Ureteral resection with anastomosis	4	2	2	2.02	p = 1
Ureter reimplantation	1	0.5	1	1.01	p = 1
Bladder shaving	17	8	6	6.06	p = 0.687
Bladder resection	5	2.4	2	2.02	p = 1
Rectal shaving	68	32.4	34	34.3	p = 0.832
Rectal resection	13	6.2	5	5.05	p = 0.889
Sigmoid colon resection	5	2.38	3	3.03	p = 1
Appendectomy	3	1.43	1	1.01	p = 1

advantages compared to the traditional method of surgical treatment of DE in women of group II. The duration of surgery was identified as a risk factor for postoperative complications in our study. It could be argued that complex surgical procedures with significant adhesiolysis and bowel resection require longer operative time; however, this was demonstrated as an independent factor in multivariate analysis. We observed that the duration of the operation correlated with the amount of blood loss and the duration of hospitalization and primarily depended on the complexity of the operation. The duration of surgical intervention in

our study was reduced due to the use of a standardized technique, a step-by-step surgical algorithm (Table 4).

The average duration of hospital stay in the main group was shorter than in the comparison group and was 4.17 ± 0.1 days (95% ДІ 3.97–4.37), in the comparison group – 5.42 ± 0.16 days (95% ДІ 5.12–5.73), $p < 0.001$.

Pain scores significantly decreased 6 months after surgery in both groups, but no significant difference was found between the groups (Table 5). In our series, dysmenorrhea was the most common symptom, regardless of the location of endometriosis, however, it

Table 4

Comparative characteristics of intraoperative indicators in both groups

Intraoperative indicators	Main group (I)		Control group (II)		p
Duration of operation, minutes	122.32 ± 2.61		148.44 ± 3.05		p < 0.001
Blood loss, ml	136.13 ± 2.41		174.43 ± 3.23		p < 0.001
Injury to organs and structures	Abs.	%	Abs.	%	p = 0.189
	1	0.5	3	3.03	
Other complications	–		–		
Laparotomic conversions	–		–		

should be noted that most patients had more than one symptom, therefore, such patients required safe radical excision of endometriosis foci. The intensity of chronic pelvic pain decreased by 2 times, dysmenorrhea – by 4 times, dyspareunia – by 3.3 times, dyschezia – by 3 times, and dysuria – by 3 times in both study groups. There was no statistically significant difference between the groups (Table 5). Similar encouraging results have been obtained in similar studies [16, 17]. This once again emphasizes the value of surgical treatment of symptomatic deep endometriosis, even if these operations are very complex.

Using the standardized methodology, we obtained a small number of complications of Clavien-Dindo class I–II – 11.59% and Clavien-Dindo class III–IV – 0.5% (Table 6), these results are consistent with the results of similar interventions in specialized centers [16, 17].

We think that surgery for deep endometriosis needs standardization to objectify such treatment and improve treatment outcomes. Our center has developed a standardization of surgical laparoscopic treatment of

deep endometriosis by creating an algorithm for surgical intervention, which includes 7 sequential steps to improve surgical treatment of DE [8], which is based on the analysis of deep endometriosis subtypes, variants and the frequency of their combination. These results were published in a previous retrospective study [15]. First, simpler steps are performed. This makes it easier to perform the subsequent more complex stages of the operation. Given the presence of painful symptoms, one should strive for complete removal of endometrioid lesions. The first steps are aimed at facilitating subsequent surgical procedures.

Our standardization of surgical treatment of DE includes the following steps: 1) revision of the abdominal cavity and pelvic organs, 2) visceral adhesiolysis and “second-look” revision, 3) ovarian surgery (oophorectomy and/or treatment of endometriomas), 4) lateral, central, posterior partial or total peritonectomy and removal of DE foci of this localization (in compartments A and B according to #Enzian 2021), 5) surgical manipulations on hollow organs, 6) hemostasis and checking the integrity of structures and organs, 7) evacuation of macropreparations [10].

Table 5

Pain syndrome indicators according to the VAS scale in both groups of patients 6 months after surgery (n = 309), points

Indicator	Main group (I)	Control group (II)	p
Chronic pelvic pain	2.41 ± 0.21	1.91 ± 0.23	P = 0.14
Dysmenorrhea	2.08 ± 0.12	2.4 ± 0.1	p = 0.141
Dyspareunia	2.22 ± 0.23	2.26 ± 0.31	p = 0.914
Dysuria	0.4 ± 0.12	0.25 ± 0.1	p = 0.44
Dyschezia	0.6 ± 0.14	0.39 ± 0.13	p = 0.351

Table 6

Comparative characteristics of postoperative complications according to Clavien-Dindo (n = 309)

Grade	Type of complication	Main group (I)		Control group (II)		p
		Абс.	%	Абс.	%	
I	Postoperative intestinal paresis	3	1.43	7	7.07	p = 0.023
	Fever	10	4.7	15	15.15	p = 0.068
	Urinary tract infection	5	2.6	8	8.08	p = 0.194
	Urinary dysfunction	3	1.43	6	6.06	p = 0.058
II	Pelvic hematoma	2	0.95	4	4.04	p = 0.814
	Pelvic abscess	1	0.48	2	2.02	p = 0.503
III, IV	Rectal bleeding	–	–	1	1.01	p = 0.7
	Intestinal anastomosis failure	–	–	–	–	
	Anastomotic stenosis	1	0.5	–	–	p = 1
	Rectovaginal fistula	–	–	–	–	
	Vesicovaginal fistula	–	–	–	–	

Surgical treatment of deep endometriosis does not always require the use of all seven steps. It depends on the subtype and extent of endometrioid lesions in each individual patient. Surgery for deep endometriosis is a very difficult task and can have serious consequences for the patient, therefore, in our opinion, there should be an algorithm for surgical intervention that the surgeon will follow. This will facilitate the work of the surgeon himself, structure the surgical intervention, and make such intervention more complete and radical. In our methodology for standardizing the surgical treatment of deep endometriosis, we apply all generally accepted techniques for the surgical treatment of endometriosis, which are fully consistent with the review of current literature. The novelty of our research is the creation of a step-by-step algorithm for surgical intervention, avoiding chaos during the operation. [4, 5, 7, 8]. Certainly, a standardized technique must be adapted to each specific patient.

Our results demonstrate that structuring and standardization of surgical treatment of deep endometriosis, contribute to improving treatment outcomes for patients with deep endometriosis. There is no doubt that the course of the intra- and postoperative period directly depends, among other factors, on the surgical technique used, the level of

surgical technique, and the conditions of performance. The standardization of surgical laparoscopic treatment of deep endometriosis proposed by us allows reliably reduce the duration of surgical intervention by 1.2 times ($p < 0,001$), reduce intraoperative blood loss by 1.3 times ($p < 0,001$), reduce the length of hospital stay by 1.3 times ($p < 0,001$), reduce the incidence of Clavien-Dindo class I complications, in particular, cases of postoperative intestinal paresis decreased by 4.9 times ($p = 0,023$), the number of cases of urinary dysfunction decreased by 4.2 times ($p = 0,058$) in the main group compared to the control group.

Conclusions. Thus, these results demonstrate that our method for standardizing surgical laparoscopic treatment of deep endometriosis, is an improved surgical procedure that helps optimize the stages of the operation, greatly facilitating the surgeon's work, has better clinical results, helps reduce the duration of the operation, as well as reducing blood loss and some complications, and the length of hospital stay. Regarding the improvement of long-term outcomes – pain syndrome and disease recurrence – more research is needed. Since there is no consensus and standard recommendations for the treatment of DE, our study aims to provide a structured framework for such treatment.

BIBLIOGRAPHY

1. Zaporozhan V, Gladchuk I, Rozhkovska N, Haidarzi KD. Deep endometriosis: overview of current recommendations and own data. *Sci Dig Assoc Obstet Gynecol Ukr*. 2022; 2(50): 26–36 [https://doi.org/10.35278/2664-0767.2\(50\).2023.274979](https://doi.org/10.35278/2664-0767.2(50).2023.274979).
2. Pedro do Valle Varela J, Berzoini Albuquerque AC, Pickert FS, et al. Surgical approach in the treatment of deep endometriosis. *Health Soc*. 2025; 5(1): 36–45. <https://doi.org/10.51249/hs.v5i01.2384>.
3. Frumkin N, Schmäddecker R, Isermann R, Keckstein J, Ulrich UA. Surgical Treatment of Deep Endometriosis. *Geburtshilfe Und Frauenheilkd*. 2023; 83(01): 79–87. <https://doi.org/10.1055/a-1799-2658>.
4. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2022; 2: hoac009. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac009>.
5. Keckstein J, Becker CM, Canis M, et al. Recommendations for the surgical treatment of endometriosis. Part 2: deep endometriosis. *Hum Reprod Open*. 2020; 1: hoaa002. <https://doi.org/10.1093/hropen/hoaa002>.
6. D'Alterio MN, Saponara S, D'Ancona G, et al. Role of surgical treatment in endometriosis. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021; 73: 317–32. DOI: 10.23736/S2724-606X.21.04737-7.
7. Burghaus S, Schäfer SD, Beckmann MW, et al. Diagnosis and Treatment of Endometriosis. *Geburtshilfe Und Frauenheilkd*. 2021; 81(04): 422–46. <https://doi.org/10.1055/a-1380-3693>.
8. Haidarzi KhD, Hladchuk IZ. Standartization of organ-preserving laparoscopic treatment of women with pain syndrome associated with deep endometriosis. *Akt. pytannia pediatrii, akusherstva ta hinekolohii*. 2025; 2: 38–47 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2024.2.15083>.
9. Keckstein J, Hoopmann M, Merz E, et al. Expert opinion on the use of transvaginal sonography for presurgical staging and classification of endometriosis. *Arch Gynecol Obstet*. 2023; 307: 5–19. <https://doi.org/10.1007/s00404-022-06766-z>.
10. Guerriero S, Condous G, van den Bosch T, et al. Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Amp Gynecol*. 2016; 48(3): 318–32. <https://doi.org/10.1002/uog.15955>.
11. Keckstein J, Saridogan E, Ulrich UA, et al. The #Enzian classification: A comprehensive non-invasive and surgical description system for endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021; 100: 1165–1175. <https://doi.org/10.1111/aogs.14099>.
12. Bourdel N, Alves J, Pickering G, Ramilo I, Roman H, Canis M. Systematic review of endometriosis pain assessment: how to choose a scale? *Hum Reprod Update*. 2014; 21(1): 136–52. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmu046>.
13. Metzmaekers J, Bouwman L, de Vos M, et al. Clavien-Dindo, comprehensive complication index and classification of intraoperative adverse events: a uniform and holistic approach in adverse event registration for (deep) endometriosis surgery. *Hum Reprod Open*. 2023; 2: hoac019 <https://doi.org/10.1093/hropen/hoac019>.
14. Leng L. Statistical Computing With R: (2nd ed.). *Journal of the American Statistical Association*. 2023; 115(531): 1557–1558. <https://doi.org/10.1080/01621459.2020.1801280>.
15. Gladchuk I, Haidarzi KD. Subtypes of deep endometriosis according to laparoscopic revision. *Sci. Dig. Assoc. Obstet. Gynecol. Ukr*. 2023; 1(51): 5–10. [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(51\).2023.294837](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(51).2023.294837).

16. Larraín D, Buckel H, Prado J, Abedrapo M, Rojas I. Multidisciplinary laparoscopic management of deep infiltrating endometriosis from 2010 to 2017: A retrospective cohort study. *Medwave*. 2019; 19(11): e7750. <https://doi.org/10.5867/medwave.2019.11.7750>
17. Donnez O, Roman H. Choosing the right surgical technique for deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection? *Fertil Steril*. 2017; 108(6): 93142. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2017.09.006>.

Надійшла до редакції 08.03.2025.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування kristinagaydarzhi@ukr.net

УДК 616.311.2-002-022.7:001.891.3

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-11>О. О. Помпій <https://orcid.org/0000-0001-7993-8744>Е. С. Помпій <https://orcid.org/0000-0002-9388-3599>

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ РОЗВИТКУ Й ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Державний заклад «Луганський державний медичний університет», Рівне, Україна

УДК 616.311.2-002-022.7:001.891.3

О. О. Помпій, Е. С. Помпій

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЕТІОЛОГІЧНІ ТА ПАТОГЕНЕТИЧНІ ЧИННИКИ РОЗВИТКУ Й ПЕРЕБІГУ ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ

Державний заклад «Луганський державний медичний університет», Рівне, Україна

В оглядовій статті наведені актуальні погляди на етіологічні та патогенетичні фактори розвитку й особливості клінічного перебігу генералізованого пародонтиту. Представлені результати сучасних мікробіологічних, імунологічних і біохімічних досліджень складу назубних біоплівки, ротової рідини та сироватки крові пацієнтів з ураженнями тканин пародонта порівняно з відповідними показниками осіб зі здоровим пародонтом. Описані експериментальні роботи науковців щодо особливостей перебігу пародонтиту у тварин залежно від штамів мікроорганізмів, що індукували захворювання, та змін в імунологічних і біохімічних показниках сироватки крові. Висвітлені нові біомаркери, які можна використовувати для діагностики захворювання на ранніх стадіях. У роботі зазначені перспективні методи подальшого вивчення патогенетичних особливостей пародонтиту й напрями удосконалення протоколів лікування та профілактики.

Ключові слова: генералізований пародонтит, етіологічні фактори, клінічний перебіг, біоплівка, мікробіом.

UDC 616.311.2-002-022.7:001.891.3

О. О. Pompii, E. S. Pompii

MODERN VIEWS ON THE ETIOLOGICAL AND PATHOGENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT AND COURSE OF GENERALIZED PERIODONTITIS

State Establishment "Lugansk State Medical University", Rivne, Ukraine

Introduction. Generalized periodontitis is considered one of the most common dental diseases with numerous etiological factors, modifying factors, and pathogenetic characteristics of its course.

The aim of the study is to investigate the etiological and pathogenetic factors of generalized periodontitis and their influence on the clinical course of the disease through the analysis of modern scientific literature.

Materials and methods. For the purpose of the study, a literature search was conducted using open-access scientometric databases, including PubMed, Google Scholar, and ResearchGate. For the analysis, scientific publications were selected that presented the results of original laboratory and clinical studies of various aspects of the course of generalized periodontitis depending on the presumed etiological factor and taking into account specific pathogenetic components, as well as systematic reviews and meta-analyses of literature sources.

Research results. Generalized periodontitis in otherwise healthy patients is considered a polyetiological disease with various pathogenetic reactions. The main etiological factors of this disease are considered to be dysbiosis of dental biofilms, which triggers the immune and inflammatory responses of the body. Oxidative stress, which leads to rapid bone resorption, plays an equally important role in the pathogenesis of periodontitis. The implementation of advanced diagnostic methods for periodontal lesions and consideration of their results during patient rehabilitation will help break the pathogenetic chains of periodontitis development and improve the effectiveness of diagnosis and treatment of this dental pathology.

Keywords: generalized periodontitis, etiological factors, clinical course, biofilms, microbiome.

Вступ. Одним із поширених патологічних станів у ротовій порожнині людини називають генералізований пародонтит (ГП) – дистрофічно-запальний процес у тканинах пародонта, що призводить до прогресуючої втрати епітеліального прикріплення ясен, утворення пародонтальних кишень, резорбції кістки альвеоляр-

них відростків щелеп, рухливості та подальшої втрати зубів. Незворотність зазначених симптомів, наявність великої кількості випадків безуспішного лікування, висока вартість і тривалість реабілітації хворих на ГП, значна поширеність цього стану пояснюють підвищений інтерес науковців до вивчення етіологічних і патогенетичних механізмів розвитку цього захворювання.

Поширеність захворювань пародонта в дорослих жителів різних регіонів України коливається від 85 до 98 %, водночас, за підсумками роботи експертів ВООЗ, 2019 року у світі аналогічний показник був у межах

© О. О. Помпій, Е. С. Помпій, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



від 90 до 98 % [1, 2]. Високу поширеність ГП вважають наслідком багатофакторності цього захворювання. Основними чинниками розвитку ГП традиційно називають генетичну схильність, незадовільну гігієну ротової порожнини, порушення загальносоматичного стану здоров'я пацієнтів, наявні системні захворювання, шкідливі звички, травматичну оклюзію, нераціональне стоматологічне лікування тощо. Значна кількість подібних факторів призводить до суттєвих утруднень під час діагностування таких пацієнтів і призначення етіотропного лікування [3, 4].

Привертає увагу велика різноманітність клінічних проявів ГП, зокрема швидкість прогресування, поширеність ураження тканин пародонта та схильність до загострень. Зазначені відмінності в перебігу захворювання та зниження ефективності класичних методів реабілітації пацієнтів із ГП можна обґрунтувати участю нових, малодосліджених чинників у розвитку цього захворювання, зокрема більш патогенних штамів мікроорганізмів, резистентних до звичних антибактеріальних препаратів, викривлення імунних реакцій організму пацієнтів, виникнення певних загальносоматичних захворювань, що обтяжують перебіг ГП.

Визначення ключових етіологічних факторів і патогенетичних компонентів ГП дасть можливість запропонувати актуальні напрями майбутніх лабораторних і клінічних досліджень, запровадити новітні методи діагностики та прогнозування, удосконалити наявні протоколи комплексного лікування пацієнтів, розробити індивідуальні та групові заходи профілактики.

Мета дослідження. Шляхом аналізу сучасної наукової літератури дослідити етіологічні й патогенетичні фактори розвитку генералізованого пародонтиту та їхній вплив на клінічний перебіг захворювання.

Матеріали та методи. З метою дослідження здійснили пошук наукової інформації у відкритих наукометричних базах даних, зокрема PubMed, GoogleScholar та ResearchGate. Для пошуку використовували такі ключові слова в різних комбінаціях: «генералізований пародонтит», «етіологічні фактори», «мікробіом», «біоплівка», «імунні реакції», «біомаркери пародонтиту», «оксидативний стрес», «клінічні особливості». Загалом було відібрано 50 опублікованих у період з 1 січня 2020 року до 1 липня 2024 року статей, що містили результати оригінальних лабораторних і клінічних досліджень різних аспектів перебігу ГП залежно від передбачуваного етіологічного чинника та з урахуванням певних патогенетичних компонентів, систематичні огляди й метааналізи літературних джерел.

Результати дослідження та їх обговорення. Тривалий час тригерним фактором для виникнення ГП називали появу в складі назубних бляшок певних типів пародонтопатогенних мікроорганізмів, а саме: *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* та *Treponema denticola* [5]. На сьогодні основним чинником розвитку ГП в практично здорових пацієнтів вважають виникнення дисбіозу мікрофлори ротової порожнини, що призводить до розвитку імунних і запальних реакцій організму з подальшим руйнуванням тканин пародонта [3, 6, 7]. Водночас такі чинники, як генетична схильність, паління, травматична оклюзія,

особливості харчування та стрес, вважають модифікаційними факторами, що опосередковано впливають на перебіг ГП [6, 8]. Отже, деструкція тканин пародонта не виникає як результат патогенної дії конкретних штамів мікроорганізмів, а розвивається внаслідок синергічної дії мікробних асоціацій, що утворюються завдяки імбалансу в складі назубних біоплівок. Конкретні особливості змін у мікробіологічному спектрі біоплівок, що здатні запускати дистрофічно-запальний процес у пародонті, залишаються доволі контроверсійними [1, 5, 9].

Оральні біоплівки на поверхнях зубів містять значну кількість штамів мікроорганізмів, зафіксованих у неорганічній або органічній матриці [6]. З використанням сучасних методів вивчення складу мікробіомів, зокрема 16S рРНК-секвенування, науковцями зареєстровано від 573 до 2192 оперативних таксономічних одиниць (ОТО) бактерій у назубних біоплівках і слині пацієнтів різного віку, статі й етнічної приналежності [10, 11, 12].

У клінічному дослідженні проаналізували структуру мікробіому ротової порожнини в осіб зі здоровим пародонтом і хворих на ГП. Відповідно до отриманих результатів було встановлено, що 1846 ОТО мікроорганізмів збігалися в пацієнтів обох груп, водночас 290 ОТО та 346 ОТО бактерій були унікальними для пацієнтів із ГП та здорових осіб відповідно. У тій групі, де було діагностовано ураження пародонта, основними типами бактеріальної мікрофлори визначили *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, *Actinobacteria* та *Fusobacteria*, водночас серед родового складу мікроорганізмів переважали *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Barnesiella*, *Coprobacter*, *Parabacteroides*, *Tannerella* та *Treponema* [11]. Проте відомі результати систематичного огляду клінічних досліджень мікробіому, які демонструють значно меншу різноманітність видового складу мікрофлори в порожнині рота; зокрема, автори дійшли висновку, що тільки 700 видів бактерій можливо зафіксувати в ротовій рідині та лише 200 штамів збігаються у пацієнтів зі здоровими тканинами пародонту та хворих на ГП [12].

В іншому дослідженні визначили 573 види мікроорганізмів у слині пацієнтів середнього віку та з'ясували, що переважання в мікробіомі штамів *Streptococcus oralis* і *Streptococcus sanguinis* асоційовано зі здоровими тканинами пародонта, водночас збільшення в структурі мікрофлори частки бактерій *T. forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*, *Filifactor alocis* та *Dialister invisus* корелює з пародонтологічними захворюваннями [10, 13].

Спостерігаючи за видовим складом мікробіому в процесі розвитку ГП, було встановлено, що в осіб зі здоровим пародонтом у масі мікробіому фіксували переважно грампозитивні бактерії з незначною кількістю грамнегативних, зокрема *F. nucleatum*, *Veillonella spp.* та *Capnocytophaga spp.*, однак з появою клінічних ознак гінгівіту частка грамнегативних штамів, а саме *F. nucleatum*, *Selenomonas spp.* та *Prevotella spp.*, збільшувалась. Для мікрофлори ясенної рідини пацієнтів, у яких уже виникли пародонтальні кишечі та інші клінічні ознаки ГП, характерне виявлення мікроорга-

нізмів типу *Spirochaetes* та підвищення кількості бактерій червоного комплексу: *T. denticola*, *P. Gingivalis*, *T. Forsythia* [8].

Активність *F. nucleatum* і *P. gingivalis* вважають предикторами виникнення, стадії перебігу й ефективності лікування ГП [14, 15, 16]. Штам *F. nucleatum* відповідальний за створення зв'язків між бактеріями роду *Streptococcus*, які перші колонізують матрикс назубної біоплівки, та анаеробними мікроорганізмами, що приєднуються згодом, зокрема *P. gingivalis* [17, 18, 19].

Ліпополісахарид (ЛПС), що синтезує *P. gingivalis*, підвищує рівень фактору некрозу пухлини- α (TNF- α), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-8 (IL-8), інтерлейкіну-11 (IL-11), інтерлейкіну-17 (IL-17) та інтерлейкіну-1 β (IL-1 β) у кривікулярній рідині [4, 17, 18]. У дослідженні продемонстрували успішне закриття пародонтальних кишень у тих пацієнтів, у яких концентрація *P. gingivalis* у ясенній рідині була нижче за 3630 копій/мл, а *F. nucleatum* – 48 053 копій/мл [20]. Додатково описаний вплив *P. gingivalis* на мітохондрії клітин пародонта, а саме ініціацію мітохондріальної дисфункції шляхом ураження метаболізму мітохондрій із подальшим вивільненням кисневих радикалів та апоптозом клітин. Крім того, патогенний мікроорганізм активує фібробласти, які сприяють міграції лейкоцитів, секретують білкові гідролізуючі ферменти та запускають диференціювання остеокластів після взаємодії з лігандом рецептора активатора ядерного фактора κ B (RANKL), що забезпечує руйнування кісткового й колагенового матриксу [18].

Концентрація в біоплівках *T. forsythia* й *T. denticola* натомість впливає на інтенсивність прогресування ГП та ступінь втрати епітеліального прикріплення [14, 21]. Глікозильований антиген клітинної поверхні *T. forsythia* запускає продукцію цитокінів у макрофагах і дендритних клітинах через CD14- і TLR2-залежні механізми, до того ж зазначений патоген виробляє ЛПС, який індукує запальну відповідь у макрофагах. Ці реакції були посилені в експерименті за додаткової стимуляції макрофагів ЛПС *P. gingivalis* або *T. denticola*, що призвело до значного підвищення рівнів IL-1 β і TNF- α [22].

У недавньому клінічному дослідженні 136 пацієнтам із ГП віком від 20 років провели аналіз складу біоплівок методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та встановили значну чисельність бактерій роду *Capnocytophaga*, зокрема *C. ochracea* та *C. sputigena* в 67,6 і 83,1 % пацієнтів відповідно. Відносний показник наявних назубних бляшок був достовірно ($p < 0,05$) вищим в осіб – носіїв *C. ochracea* та становив у середньому $21,0 \pm 4,3$ %, а в пацієнтів, які не мали цього штаму в біоплівках, – $14,0 \pm 3,2$ %. Хворі з позитивним результатом щодо *C. sputigena* аналогічно демонстрували достовірно ($p < 0,05$) вище середнє значення наявних бляшок – $21,2 \pm 3,7$ %, на відміну від негативних осіб щодо цієї бактерії – $15,2 \pm 3,2$ %. Ці мікроорганізми вважають належними до зеленого комплексу, адже вони беруть участь у ранній колонізації назубних біоплівок, що пояснює збільшену кількість назубних бляшок у пацієнтів із ГП [21].

Нерідко в осіб із ГП у складі біоплівок виявляють *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* – мікроорга-

нізм зеленого комплексу пародонтопатогенної мікрофлори, здатний продукувати лейкотоксин, що спричиняє деструкцію нейтрофілів. Зазначений штам гальмує синтез імуноглобулінів (Ig) і продукує фермент каталазу, що допомагає уникнути токсичного впливу перекису водню та стимулює розвиток інших анаеробів [19]. Крім того, *A. actinomycetemcomitans* може експресувати циклічний дистенційний токсин (CDT), що пошкоджує ДНК клітин місцевого імунітету, зупиняє клітинний цикл і спричиняє апоптотичну загибель клітин [23]. Створення асоціацій *A. actinomycetemcomitans* із *S. gordonii* значно підвищує патогенність біоплівки щодо кісткової тканини щелеп, що продемонстрували в експериментальному дослідженні перебігу ГП в мишей. У групі тварин, яких інфікували комплексом *A. actinomycetemcomitans* із *S. gordonii*, середнє значення втрати об'єму кісткової тканини альвеолярних відростків щелеп через 30 днів дорівнювало $30,4 \pm 5,0$ % та достовірно ($p < 0,05$) перевищувало аналогічний показник у мишей із ГП, індукованим суто *A. actinomycetemcomitans* – $15,7 \pm 7,5$ % [24].

В іншій роботі науковці за допомогою спектрофотометра підраховали чисельність колонієутворювальних одиниць (КУО) визнаних пародонтопатогенів у біоплівках здорових пацієнтів і хворих із пародонтитом. Автори встановили достовірне підвищення середньої кількості *F. nucleatum* до $3,06 \pm 0,07 \times 10^3$ КУО ($p < 0,014$), *T. denticola* до $1,88 \pm 0,08 \times 10^3$ КУО ($p < 0,039$), *P. gingivalis* до $1,68 \pm 0,09 \times 10^3$ КУО ($p < 0,041$), *Staphylococcus aureus* до $3,71 \pm 0,02 \times 10^3$ КУО ($p < 0,015$), *Haemophilus parainfluenzae* до $3,40 \pm 0,01 \times 10^3$ КУО ($p < 0,003$), *A. actinomycetemcomitans* до $1,37 \pm 0,08 \times 10^3$ КУО ($p < 0,023$) щодо пацієнтів без клінічних ознак ГП [25].

Відповідно до результатів метааналізу в пацієнтів із ГП фіксують значні спектри бактеріальної мікрофлори, але тільки п'ять видів доведено здатні ініціювати захворювання, а саме: *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *T. forsythia*, *Prevotella intermedia* та *F. nucleatum*. Зміни в мікробіомі призводять до переходу від синбіотичної мікрофлори до дисбіотичної, зокрема факультативні бактерії типів *Actinomyces* і *Streptococcus* змінюються на анаеробні типи, як-от *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Spirochaetes*, *Bacteroidetes* та *Synergistetes*, що й запускають запальний процес [13].

Невід'ємною складовою патогенезу ГП називають викривлення імунної відповіді організму на компоненти мікробіому, оскільки відомі випадки швидкого прогресування захворювання пародонта в осіб з контрольованими біоплівками після оптимізації гігієни порожнини рота [8]. Як індикатор ризику виникнення ГП рекомендують застосовувати індекс системної імунної запальної реакції організму – показник, що розраховують за співвідношенням різних формених елементів крові. У п'ятирічному клінічному дослідженні, яке провели із залученням 10 366 пацієнтів, встановили, що в осіб з індексом вище за 978×10^9 /Л ризик виникнення ГП достовірно ($p = 0,005$) вищий, ніж в обстежених людей із меншим показником індексу [3].

У відповідь на пародонтопатогенну діяльність мікробіому біоплівок в організмі підвищується рівень

прозапальних цитокінів та С-реактивного білка (СРБ). У клінічному дослідженні зафіксовано, що в пацієнтів з агресивним перебігом ГП середній рівень СРБ на 50 % вищий, ніж у здорових осіб [8].

У патогенезі пародонтиту важливу роль відіграють порушення місцевих і системних факторів імунітету, накопичення прозапальних цитокінів, а саме: IL-1 β та TNF- α . У клінічному дослідженні в пародонтологічних хворих зафіксували підвищення середніх значень IL-1 β й TNF- α до рівнів $594,1 \pm 9,6$ пг/мл і $362 \pm 9,2$ пг/мл відповідно, що було в 9,1 раза та 6,1 раза вищим за параметри пацієнтів контрольної групи. Середній рівень інтерлейкіну-4 (IL-4) у сироватці крові становив $21,7 \pm 3,0$ пг/мл і, навпаки, був нижчим в 1,9 раза щодо здорових пацієнтів. Аналогічно реєстрували зниження рівнів імуноглобулінів класів А (IgA) та М (IgM) у 3,1 раза та 1,9 раза [26]. У пацієнтів із ГП прогнозовано зафіксували підвищення рівня IL-6, який стимулює диференціювання остеокластів, резорбцію кісткової тканини, але гальмує ремоделювання кістки, що має ключове значення для прогресування ГП [27].

У схожій роботі вивчили відмінності в середніх показниках імунологічних біомаркерів ГП в слині здорових осіб, пацієнтів із пародонтитом I–II стадій і хворих з пародонтитом III–IV стадій. Автори зафіксували достовірне підвищення рівнів IL-6 ($p = 0,003$) та IL-1 β ($p = 0,006$) у пацієнтів із ГП порівняно зі здоровими особами. Достовірно ($p = 0,048$) вищими також виявилися середні значення IL-6 у пацієнтів з III–IV стадіями порівняно з хворими на ГП I та II стадій. Крім того, науковці встановили, що співвідношення концентрацій IL-1 β та антагоніста рецептора інтерлейкіну-1 (IL-1RA) у ротовій рідині пацієнтів також відрізняється залежно від стану пародонтальних тканин. Так, середній індекс IL-1 β /IL-1RA в пацієнтів із ГП I та II стадій достовірно ($p = 0,004$) перевищував аналогічний показник у здорових осіб, водночас був достовірно ($p = 0,046$) меншим за середнє значення цього ж індексу в пацієнтів із ГП III–IV стадій. Показники інших прозапальних цитокінів, як-от TNF- α та інтерферон- γ (IFN- γ), на відміну від результатів попереднього дослідження, між групами пацієнтів відрізнялись недостовірно [28].

У подібній роботі також оцінили специфічність маркерів запалення в слині здорових осіб і хворих на ГП. Автори спостерігали достовірно ($p = 0,006$) вищий середній рівень IL-1 β в пацієнтів із III–IV стадіями ГП – $1866,25 \pm 1152,15$ пг/мл порівняно з особами контрольної групи – $913,25 \pm 418,20$ пг/мл. Хворі з ГП I–II стадій також мали вищий середній показник IL-1 β – $1429,38 \pm 1037,22$ пг/мл щодо здорових осіб, хоча без статистично значущих відмінностей. У цьому дослідженні середні значення RANKL у пацієнтів із ГП III–IV та I–II стадій дорівнювали $49,14 \pm 19,55$ пг/мл та $37,10 \pm 10,88$ пг/мл відповідно, що достовірно ($p < 0,001$) перевищували середній показник осіб зі здоровим пародонтом – $28,18 \pm 9,68$ пг/мл [29]. У схожому дослідженні також зафіксували достовірне ($p < 0,001$) зростання середнього рівня іншого прозапального цитокіна – IL-17 до позначки $21,3$ пг/мл, на відміну від аналогічного середнього показника – $8,3$ пг/мл у здорових осіб [30].

Інші науковці після забору слини в пацієнтів, які брали участь у клінічному дослідженні, визначили підвищення середнього рівня IL-1 β з $92,2 \pm 31,9$ пг/мл у здорових осіб до $162,2 \pm 55,9$ пг/мл у хворих на ГП [31].

У багатьох роботах, що вивчали імунологічну складову патогенезу ГП, спостерігали значний діапазон середніх значень того самого показника, що можливо пояснити різними методиками збору матеріалів та їхнього аналізу. Сучасні методи дослідження, як-от РНК-секвенування, дають змогу більш детально проаналізувати механізми імунної відповіді пацієнтів на дисбіоз біоплівки, визначаючи участь різних груп клітин у розвитку запальної реакції в тканинах пародонта. Так, у хворих на ГП в ясенній рідині реєструють підвищену активність макрофагів, нейтрофілів і природних клітин-кілерів (NK-клітин). Водночас дендритні клітини таких пацієнтів знижують власну активність, що призводить до компенсаторного синтезу прозапальних та остеорезорбтивних факторів, а саме IL-1 β , IL-17 та RANKL. Крім того, авторами зафіксовано підвищення в середньому на 10 % кількості CD8 $^{+}$ Т-клітин в осіб з діагностованим ГП [32].

Подвійну роль у розвитку ГП відіграють макрофаги: зокрема, макрофаги I типу (M1) забезпечують прогресування захворювання, а макрофаги II типу (M2) сприяють регенерації тканин пародонта. Пародонтопатогенні бактерії стимулюють вивільнення M1 прозапальних цитокінів TNF- α , IL-1 β та IL-12. Крім того, макрофаги M1 беруть участь у резорбції альвеолярної кістки через механізми, опосередковані Toll-подібними рецепторами TLR і TLR2. Водночас M2 шляхом продукування судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), трансформівного фактора росту- β (TGF- β), аргінази-1 та IL-10 зменшують інтенсивність запальної відповіді, інгібують диференціювання остеокластів і швидкість резорбції кісткової тканини [33].

Не менш важливими маркерами розвитку ГП вважають біохімічні показники оксидативного стресу й радикального окислення ліпідів, що визначають у крові та слині пацієнтів [20, 26]. Відмінності в параметрах ліпопероксидації та антиоксидантного статусу були проаналізовані в клінічному дослідженні, за результатами якого визначили, що в осіб із ГП рівні малонового альдегіду й гідроперекисів ліпідів були підвищені в 3,9 раза та 2 раза, а показники супероксиддисмутази й каталази були знижені у 2,8 раза та 3,4 раза відповідно [26]. У пацієнтів із ГП в крові середній рівень тригліцеридів дорівнював усереднено $0,088 \pm 0,009$ мг/мл, ліпази – $4,90 \pm 0,29$ Од/л [34].

Багато досліджень підкреслюють роль активних форм кисню (АФК) у патогенезі ГП. Оксидативний стрес спричиняє низку шкідливих реакцій, включно з перекисним окисленням ліпідів, білків і пошкодженням ДНК клітин пародонта, що призводить до резорбції альвеолярної кістки, деградації сполучної тканини й запалення пародонта. АФК надмірно продукуються нейтрофілами під час ГП та не можуть бути сповільнені антиоксидантною системою. Окислені білки, медіатори запалення й перекиси ліпідів утворюються в надлишку під час руйнування тканин пародонта. Ці продукти збільшують виробництво АФК шляхом

подальшої активації нейтрофілів, фібробластів і макрофагів. Відбувається деградація міжклітинного матриксу внаслідок руйнування гіалуронових кислот, колагенолізу, активації прозапальних цитокінів від макрофагів і моноцитів та стимуляції простогландину E2 (PGE2), що також завершується поступовою резорбцією кісткової тканини [35].

Деградація позаклітинного матриксу (ПКМ) відбувається внаслідок активації матриксних металопротеїназ (ММП) [36, 37]. Відомі результати дослідження, у яких зафіксували підвищення середньої концентрації ММП-9 у слині до рівня 388,9 нг/мл, на відміну від аналогічного показника в здорових осіб – 198,0 нг/мл [30]. В іншій роботі зафіксували підвищення середнього рівня ММП-8 у слині із $435,8 \pm 180,6$ нг/мл в осіб з клінічно незмінним пародонтом до $657,1 \pm 279,8$ нг/мл. Маркер деградації колагену I типу (ICTP) також був вищим у пацієнтів із ГП – $789,7 \pm 246,8$ пг/мл, на відміну від показника здорових осіб – $528,8 \pm 141,1$ пг/мл [21].

Нещодавно відкритий білковий гормон лептин (адипокін) регулює енергетичний баланс, імунну запальну відповідь і метаболізм у кістковій тканині [38]. Лептин функціонує як гормон, знижуючи апетит, та як цитокін аналогічно IL-6. Він стимулює продукцію інтерлейкінів і TNF- α моноцитами, ініціює хемотаксис еозинофілів, звільняючи IL-1 β , IL-6, IL-8, та синтезує моноцитарний хемоатрактант протеїн-1, що активує M1-макрофаги. З іншого боку, лептин затримує вивільнення протизапального IL-10 [39, 40]. Таким чином, підвищення рівня цього гормону в крові призводить до загострення ГП, що підтверджено результатами експериментальної роботи на тваринах [4].

Новітнім аспектом патогенезу ГП вважають високий рівень гомоцистеїну (ГЦ) у крові та слині пацієнтів під впливом прозапальних цитокінів або внаслідок гіповітамінозу вітамінів B6, B12 і фолієвої кислоти. Надлишок цієї амінокислоти, яка утворюється під час метаболізму метіоніну, активує оксидативний стрес, що сприяє деструкції тканин пародонта через ураження ендотелію судин, та активацію RANKL. Фактор RANKL є одним із ключових у розвитку ГП, адже він стимулює синтез прозапальних цитокінів, активує синтазу окису азоту (NO), циклогігеназу-2 (ЦОГ-2) та молекули адгезії лейкоцитів до стінок судин, підвищуючи цитотоксичність лейкоцитів [41, 42, 43]. Вплив ГЦ на перебіг ГП був продемонстрований в експериментальному дослідженні на щурах із ГП, розділених на дві групи залежно від концентрації ГЦ в їхній крові. У тварин із гіпергомоцистеїнемією встановили зниження рівня лужної фосфатази й індексу мінералізації кісткової тканини в гомогенаті тканин пародонта на 52,7 та 49,6 %, водночас у контрольній групі тварин ці параметри зменшились на 40,1 та 49,6 % відповідно [2].

Одним із перспективних показників для діагностики ГП визнано рівень глутатіон-S-трансферази (GST) – детоксикаційного ферменту, що руйнує екзотоксини та інактивує вільні кисневі радикали. Доведено, що кількість GST в сироватці крові хворих на ГП знижена порівняно зі здоровими особами, а поліморфізм гена глутатіону підвищує ризик розвитку ГП.

Крім того, іншим визначенням у цій же роботі перспективним біомаркером для оцінки ступеня запального процесу й ефективності лікування назвали протизапальний білок анексин-1 (AnxA1); зокрема, було зафіксовано зниження його рівня в 7,1 раза в пародонтологічних хворих порівняно зі здоровими. Клінічні ознаки стабілізації ГП спостерігали тоді, коли рівень ММП ставав нижчим за 5023 пг/мл, а концентрація GST та AnxA1 – вищою за 2155 пг/мл та 4,14 нг/мл відповідно [20]. Загалом кількість наукових робіт, спрямованих на вивчення зв'язку концентрації GST та AnxA1 на перебіг ГП, на сьогодні є невеликою, що потребує подальших досліджень.

У пацієнтів із ГП визначено порушення кісткового ремоделювання через підвищення активності кісткової резорбції та сповільнення остеогенезу. Резорбція кістки виникає внаслідок порушення балансу між процесами остеогенезу й остеорезорбції в бік останньої, що регулюється шляхом комплексного запального остеокластогенезу, який включає рецептори RANK та його ліганду RANKL, IL-1 β , IL-6 і TNF- α [5, 44, 45]. Зазначені процеси можна проаналізувати за допомогою маркерів метаболізму кісткової тканини, зокрема активності лужної та кислої фосфатази, індексу їхнього співвідношення. Лужна фосфатаза синтезується остеобластами й відповідає за новоутворення кісткової тканини, водночас кисла фосфатаза – лизосомальний фермент, що виникає внаслідок руйнування кісткової тканини [2].

Новий біомаркер резорбції кістки в пацієнтів з ГП – β -СТх – виявили в клінічному дослідженні, у якому середнє значення концентрації біомаркера було прогнозовано підвищене в пацієнтів із ГП та дорівнювало $3,85 \pm 0,2$ нг/мл, що достовірно ($p < 0,05$) перевищувало відповідний показник у здорових пацієнтів. Середнє значення остеокальцину, навпаки, було достовірно ($p < 0,05$) нижчим у пацієнтів із ГП – $11,5 \pm 0,2$ нг/мл щодо такого ж середнього показника в пацієнтів контрольної групи – $18,9 \pm 0,5$ нг/мл [26].

Отже, сучасні погляди на етіологію та патогенез ГП залишаються доволі суперечливими. Актуальні молекулярні методи мікробіологічних досліджень розширили перелік вірогідних пародонтопатогенів, водночас новими можливими збудниками ГП називають грампозитивні штами, як-от *Filifactor alocis* і *Peptoanaerobacter stomatis*, та грамнегативні бактерії родів *Dialister*, *Megasphaera*, *Selenomonas*, *Desulfobulbus* і *Synergistes* [23, 46]. За винятком недосліджених штамів, що утворюють біоплівки, певний інтерес для подальшого вивчення становлять шляхи взаємодії цих мікроорганізмів із компонентами імунної системи пацієнтів.

З іншого боку, запальні реакції в яснах під час гінгівіту безпосередньо провокують дисбіоз мікрофлори назубних біоплівок, що може стимулювати розвиток або загострення ГП. Для переривання цієї ланки патогенезу захворювання можна модулювати склад біоплівки різними агентами, наприклад пробіотиками, синбіотиками тощо [47, 48]. Вивчення впливу пробіотиків на перебіг ГП стає особливо актуальним і в контексті профілактики захворювання в здорових пацієнтів.

ентів та в осіб, яким уже провели реабілітацію щодо захворювань пародонта, з метою збереження їхнього стоматологічного здоров'я [49, 50].

Важливим напрямом для подальшого аналізу патогенезу ГП залишається вплив певних хемокинів, зокрема CCL5 (RANTES), на запальну й імунну відповідь організму, адже цей хемокін залучає імунні клітини до уражених тканин пародонта. Наявні результати метааналізу демонструють суперечливі результати щодо зміни рівня CCL5 у кривікулярній рідині й сироватці крові пацієнтів з ураженнями пародонта та здорових осіб [8].

Необхідним шляхом дослідження перебігу ГП вважається вивчення регуляторного впливу макрофагів на його перебіг, аналіз співвідношення M1 і M2 фракцій у пацієнтів з ураженнями тканин пародонта різних ступенів та розроблення методів лікування, спрямованих

на підвищення кількості M2 макрофагів із метою пригнічення інтенсивності запальних реакцій.

Висновки. Генералізований пародонтит у практично здорових пацієнтів вважають поліетіологічним захворюванням із різними ланками патогенетичних реакцій. Основними етіологічними чинниками розвитку цього стану називають дисбіоз назубних біоплівки, що запускає комплексні імунні й запальні відповіді організму. Не меншу роль у патогенезі пародонтиту відіграють оксидативний стрес і порушення радикального окислення ліпідів, що призводить до стрімкої резорбції кісткової тканини. Упровадження новітніх методів діагностики уражень пародонту й урахування їх результатів під час реабілітації пацієнтів дасть можливість перервати патогенетичні ланки розвитку пародонтиту та підвищити ефективність діагностики й лікування цієї стоматологічної патології.

ЛІТЕРАТУРА

1. Savielieva NM. Osoblyvosti kliniky, diahnostryky, likuvannia i profilaktyky heneralizovanoho parodontytu u khvorykh z parazytarnoiu invaziieiu [Clinical features, diagnosis, treatment, and prevention of generalized periodontitis in patients with parasitic invasion] [dissertation on the Internet]. Odesa: State Institution "Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery NAMS Ukraine"; 2017. 398 p. (in Ukrainian). Available from: <https://www.instom.od.ua/images/dissertations/pdf/%D0%94%D0%B8%D1%81%D0%B5%D1%80%D1%82%D0%B0%D1%86%D1%96%D1%8F-%20%D0%A1%D0%B0%D0%B2%D1%94%D0%BB%D1%8C%D1%94%D0%B2%D0%B02.pdf>.
2. Khudan R, Krynytska I, Marushchak M, Korda M. Influence of chronic hyperhomocysteinemia on the features of bone metabolism in the case of lipopolysaccharide-induced periodontitis. *Dent Med Probl.* 2022; 59(2): 255–261. DOI: 10.17219/dmp/143948.
3. Guo J, Xu R, Liu R, et al. Association between the systemic immune inflammation index and periodontitis: a cross-sectional study. *J Transl Med.* 2024; 22(1): 96. DOI: 10.1186/s12967-024-04888-3.
4. Guo Z, Peng Y, Hu Q, Liu N, Liu Q. The relationship between leptin and periodontitis: a literature review. *PeerJ.* 2023; 11: e16633. DOI: 10.7717/peerj.16633.
5. Cecoro G, Annunziata M, Iuorio MT, Nastri L, Guida L. Periodontitis, low-grade inflammation and systemic health: a scoping review. *Medicina (Kaunas).* 2020; 56(6): e272. DOI: 10.3390/medicina56060272.
6. Ziemyte M, Lopez-Roldan A, Carda-Dieguez M, et al. Personalized antibiotic selection in periodontal treatment improves clinical and microbiological outputs. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023; 13: e1307380. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1307380.
7. Lamont RJ, Kuboniwa M. The polymicrobial pathogenicity of *Porphyromonas gingivalis*. *Front Oral Health.* 2024; 5: e1404917. DOI: 10.3389/froh.2024.1404917.
8. Barczak K, Drozdziak A, Bosiacki M, et al. CCL5's role in periodontal disease: a narrative review. *Int J Mol Sci.* 2023; 24: e17332. DOI: 10.3390/ijms242417332.
9. Nakao R, Takatsuka A, Mandokoro K, et al. Multimodal inhibitory effect of matcha on *Porphyromonas gingivalis*. *Microbiology Spectrum.* 2024; 12: e0342623. DOI: 10.1128/spectrum.03426-23.
10. Regueira-Iglesias A, Suarez-Rodriguez B, Blanco-Pintos T, et al. The salivary microbiome as a diagnostic biomarker of periodontitis: a 16S multi-batch study before and after the removal of batch effects. *Front Cell Infect Microbiol.* 2024; 14: e1405699. DOI: 10.3389/fcimb.2024.1405699.
11. Ma Z, Jiang Z, Dong H, et al. Microbial communities and functional genes in periodontitis and healthy controls. *Int Dent J.* 2024; 74(3): 638–646. DOI: 10.1016/j.identj.2024.01.012.
12. Jamieson LM. Oral microbiome research – a call for equity and inclusion. *Community Dent Health.* 2024; 41(1): 65–66. DOI: 10.1922/CDH_IADR24JamiesonIntro02.
13. Kozak M, Pawlik A. The role of the oral microbiome in the development of diseases. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(6): e5231. DOI: 10.3390/ijms24065231.
14. Mizgalska D, Malicki S, Golda A, Chruscicka-Smaga B, Potempa J. Screening and characterization of aptamers recognizing the periodontal pathogen *Tannerella forsythia*. *FEBS open bio.* 2024; 14: 498–504. DOI: 10.1002/2211-5463.13772.
15. Parga A, Pose-Rodriguez JM, Muras A, et al. Do concurrent peri-implantitis and periodontitis share their microbiotas? A pilot study. *Dent J (Basel).* 2024; 12(4): e113. DOI: 10.3390/dj12040113.
16. Bhandary R, Venugopalan G, Ramesh A, Tartaglia GM, Singhal I, Khijmatgar S. Microbial symphony: navigating the intricacies of the human oral microbiome and its impact on health. *Microorganisms.* 2024; 12(3): e571. DOI: 10.3390/microorganisms12030571.
17. Murai H, Kuboniwa M, Kakiuchi M, Matsumura R, Hirata Y, Amano A. Curcumin inhibits growth of *Porphyromonas gingivalis* by arrest of bacterial dipeptidyl peptidase activity. *J Oral Microbiol.* 2024; 16(1): e2373040. DOI: 10.1080/20002297.2024.2373040.
18. Luo S, Xu T, Zheng Q. Mitochondria: an emerging unavoidable link in the pathogenesis of periodontitis caused by *Porphyromonas gingivalis*. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(2): e737. DOI: 10.3390/ijms25020737.

19. Danko EM, Panto VV. Rol mikroflory porozhnyny rota u vynyknenni zakhvoriuvan tkanyn parodontu (ohliad literatury) [The role of the oral microflora in the occurrence of periodontal diseases (literature review)]. *Stomatological Bulletin*. 2024; 51(1): 216–220 (in Ukrainian). DOI: 10.35220/2078-8916-2024-51-1.36.
20. Al-Sharqi AJ, Abdulkareem A. Microbiological and salivary biomarkers successfully predict site-specific and whole-mouth outcomes of nonsurgical periodontal treatment. *J Clin Med*. 2024; 13(14): e4256. DOI: 10.3390/jcm13144256.
21. Shigeishi H, Hamada N, Kaneyasu Y, Niitani Y, Takemoto T, Ohta K. Prevalence of oral Capnocytophaga species and their association with dental plaque accumulation and periodontal inflammation in middle-aged and older people. *Biomed Rep*. 2024; 20(6): e99. DOI: 10.3892/br.2024.1787.
22. Schaffer C, Andrukhov O. The intriguing strategies of Tannerella forsythia's host interaction. *Front Oral Health*. 2024; 5: e1434217. DOI: 10.3389/froh.2024.1434217.
23. Liu S, Wang S, Zhang N, Li P. The oral microbiome and oral and upper gastrointestinal diseases. *J Oral Microbiol*. 2024; 16(1): e2355823. DOI: 10.1080/20002297.2024.2355823.
24. Rocha CM, Kawamoto D, Martins FH, et al. Experimental inoculation of Aggregatibacter actinomycetemcomitans and Streptococcus gordonii and its impact on alveolar bone loss and oral and gut microbiomes. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(15): e8090. DOI: 10.3390/ijms25158090.
25. Mangalekar S, Sultana M, Mulay A, et al. Analysis of microbiological profiles of Indian patients with peri-implantitis and periodontitis. *Bioinformation*. 2024; 20(6): 615–619. DOI: 10.6026/973206300200615.
26. Mashchenko IS, Hudarian OO, Kucherenko TO. Klinichni, imunolohichni ta metabolichni osoblyvosti zahostrenoho i shvydko prohresuiuchoho variantiv heneralizovanoho parodontyta [Clinical, immunological and metabolic features of accelerated and quickly progressing options of generalized periodontitis]. *Suchasna stomatolohiia*. 2020; 4: 26–32 (in Ukrainian). DOI: 10.33295/1992-576X-2020-4-26.
27. Mazurek-Mochol M, Bonsmann T, Mochol M, Poniewierska-Baran A, Pawlik A. The role of interleukin 6 in periodontitis and its complications. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(4): e2146. DOI: 10.3390/ijms25042146.
28. Relvas M, Mendes-Frias A, Goncalves M, et al. Salivary IL-1 β , IL-6, and IL-10 are key biomarkers of periodontitis severity. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(15): e8401. DOI: 10.3390/ijms25158401.
29. Relvas M, Silvestre R, Goncalves M, et al. Analysis of salivary levels of IL-1 β , IL17A, OPG and RANK-L in periodontitis using the 2017 Classification of periodontal diseases – an exploratory observational study. *J Clin Med*. 2023; 12(3): e1003. DOI: 10.3390/jcm12031003.
30. Costantini E, Sinjari B, Piscopo F, et al. Evaluation of salivary cytokines and vitamin D levels in periodontopathic patients. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(8): e2669. DOI: 10.3390/ijms21082669.
31. Zhang Y, Kang N, Xue F, et al. Evaluation of salivary biomarkers for the diagnosis of periodontitis. *BMC Oral Health*. 2021; 21(1): e266. DOI: 10.1186/s12903-021-01600-5.
32. Zhang M, Liu Y, Afzali H, Graves DT. An update on periodontal inflammation and bone loss. *Front Immunol*. 2024; 15: e1385436. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1385436.
33. Peng S, Fu H, Li R, et al. A new direction in periodontitis treatment: biomaterial-mediated macrophage immunotherapy. *J Nanobiotechnology*. 2024; 22(1): e359. DOI: 10.1186/s12951-024-02592-4.
34. Dankevych-Kharchyshyn IS, Rybert YuO, Bandrivska NN. Dynamika lipidnykh ta imunolohichnykh parametriv pid chas kuratsii heneralizovanoho parodontytu pochatkovoho – I stupenia u khvorykh na ateroskleroz [Dynamics of lipid and immunological parameters during the management of generalised periodontitis of the initial stage in patients with atherosclerosis]. *Stomatological Bulletin*. 2023; 50(4): 10–15 (in Ukrainian). DOI: 10.35220/2078-8916-2023-50-4.2.
35. Patil RT, Dhadse PV, Salian SS, Punse SD. Role of Oxidative Stress in Periodontal Diseases. *Cureus*. 2024; 16(5): e60779. DOI: 10.7759/cureus.60779.
36. Yang L, Fang S, Zhang R, Xia R. Associations between different triglyceride glucose index-related obesity indices and periodontitis: results from NHANES 2009-2014. *Lipids Health Dis*. 2024; 23(1): e213. DOI: 10.1186/s12944-024-02192-z.
37. Meng Z, Zheng W, Meng X, Xu H. The association of composite dietary antioxidant index with periodontitis in NHANES 2009-2014. *Front Immunol*. 2024; 15: e1384272. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1384272.
38. Xu J, Zhang R, Lin S, et al. Association between periodontitis with the all-cause and cause specific mortality among the population with hyperlipidemia. *BMC Oral Health*. 2024; 24(1): e1246. DOI: 10.1186/s12903-024-05055-2.
39. Chen Y, Jin X, Wang Q, Hu S, Huang X. Causal role of immune cells in chronic periodontitis: a bidirectional Mendelian randomization study. *BMC Oral Health*. 2024; 24(1): e806. DOI: 10.1186/s12903-024-04592-0.
40. Ma KS, Chiang CH, Chen ST, et al. Periodontitis is an immune-related adverse event associated with immune checkpoint inhibitors: A multi-center cohort study. *Cancer Lett*. 2024; 598: e217100. DOI: 10.1016/j.canlet.2024.217100.
41. Shen Z, Zhang R, Huang Y, et al. The spatial transcriptomic landscape of human gingiva in health and periodontitis. *Sci China Life Sci*. 2024; 67(4): 720–732. DOI: 10.1007/s11427-023-2467-1.
42. Cao R, Li C, Geng F, Pan Y. J-shaped association between systemic immune-inflammation index and periodontitis: Results from NHANES 2009-2014. *J Periodontol*. 2024; 95(4): 397–406. DOI: 10.1002/JPER.23-0260.
43. Bi J, Mo C, Li S, et al. High concentrations of NaF aggravate periodontitis by promoting M1 polarization in macrophages. *Int Immunopharmacol*. 2024; 140: e112830. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.112830.
44. Neurath N, Kesting M. Cytokines in gingivitis and periodontitis: from pathogenesis to therapeutic targets. *Front Immunol*. 2024; 15: e1435054. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1435054.
45. Ren Z, Xue Y, Zhang H, et al. Systemic immune-inflammation index and systemic inflammation response index are associated with periodontitis: evidence from NHANES 2009 to 2014. *Int Dent J*. 2024; 74(5): 1033–1043. DOI: 10.1016/j.identj.2024.03.019.

46. Benahmed AG, Tippairote T, Gasmi A, et al. Periodontitis continuum: antecedents, triggers, mediators, and treatment strategies. *Curr Med Chem*. 2024; 31(41): 6775–6800. DOI: 10.2174/0109298673265862231020051338.
47. Wei X, Qian S, Yang Y, Mo J. Microbiome-based therapies for periodontitis and peri-implantitis. *Oral Dis*. 2024; 30(5): 2838–2857. DOI: 10.1111/odi.14782.
48. Chen H, Peng L, Wang Z, He Y, Zhang X. Exploring the causal relationship between periodontitis and gut microbiome: Unveiling the oral-gut and gut-oral axes through bidirectional Mendelian randomization. *J Clin Periodontol*. 2024; 51(4): 417–430. DOI: 10.1111/jcpe.13906.
49. Razzouk S. Single-cell sequencing, spatial transcriptome ad periodontitis: rethink pathogenesis and classification. *Oral Dis*. 2024; 30(5): 2771–2783. DOI: 10.1111/odi.14761.
50. Baima G, Ferrocino I, Del Lupo V, et al. Effect of periodontitis and periodontal therapy on oral and gut microbiota. *J Dent Res*. 2024; 103(4): 359–368. DOI: 10.1177/00220345231222800.

Надійшла до редакції 01.11.2024.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування stifler2637@gmail.com

Д. О. Якимів <https://orcid.org/0009-0008-3305-0449>
М. О. Приступюк <https://orcid.org/0000-0001-7725-1498>

ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ТА ХРОНІЧНИХ РАН СТОП У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ. ОГЛЯД ОПУБЛІКОВАНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

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

УДК 616.379-002.44

Д. О. Якимів, М. О. Приступюк
ЛІКУВАННЯ ГОСТРИХ ТА ХРОНІЧНИХ РАН СТОП У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ. ОГЛЯД
ОПУБЛІКОВАНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

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

Метою нашого дослідження було оцінити ефективність гіпербаричної оксигенотерапії (ГБО) як допоміжного методу лікування діабетичних виразок стопи на основі огляду сучасних літературних джерел. Проведено систематичний огляд рандомізованих контрольованих досліджень, відібраних із баз даних PubMed, Cochrane та Scopus за ключовими словами, пов'язаними з ГБО і діабетичними виразками. Основними критеріями включення були наявність контрольної групи, якість дослідження та відповідність темі. Результати аналізу показали, що частина досліджень підтверджує позитивний вплив ГБО на загоєння ран, зокрема скорочення площі виразок і зниження частоти ампутацій, тоді як інші роботи не виявили суттєвих переваг.

Висновок: ГБО має потенціал для покращення результатів лікування, але потрібні додаткові дослідження для більш точного підтвердження її ефективності.

Ключові слова: діабетична виразка стопи, гіпербарична оксигенотерапія, загоєння ран, ішемія, гіпоксія.

UDC 616.379-002.44

D. O. Yakymiv, M. O. Prystupniuk
TREATMENT OF ACUTE AND CHRONIC FOOT WOUNDS IN PATIENTS WITH DIABETES. REVIEW OF
PUBLISHED STUDIES

Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Diabetic foot ulcers (DFU) are a significant global health burden, often leading to severe complications, including infection, gangrene, and amputation. Despite the available treatment protocols, these complications persist, emphasizing the need for more effective interventions.

The aim of the study is to analyze the current treatment approaches for diabetic foot ulcers, with a particular focus on the use of hyperbaric oxygen therapy (HBOT) and its effectiveness.

Materials and methods. A systematic review was conducted by selecting literature based on specific keywords from scientific databases such as PubMed, Scopus, and Web of Science. Criteria for inclusion were studies focused on the treatment of DFUs, especially those exploring hyperbaric oxygen therapy and topical oxygen treatment. The exclusion criteria were articles not peer-reviewed or lacking specific results on the healing of DFUs. Eighteen studies were included in the analysis, with particular attention paid to three double-blind randomized controlled trials (RCTs).

The results demonstrated mixed outcomes. While one RCT found no significant difference in healing outcomes when using HBOT, the other two studies showed promising improvements in wound healing and a reduction in ulcer size. Emerging therapies, such as topical oxygen application, were also discussed, with recent research suggesting positive effects, though more data are needed. Overall, despite some inconsistencies in results, the review indicates that HBOT and newer oxygen-based treatments may contribute to better wound healing, especially in ischemic or hypoxic wounds.

In conclusion, although evidence supports the benefits of HBOT in certain cases of diabetic foot ulcers, further research is needed to solidify its position within standard treatment protocols. Future studies should focus on larger populations and include consistent methodologies to provide more conclusive evidence.

Keywords: diabetic foot ulcer, hyperbaric oxygen therapy, wound healing, ischemia, hypoxia.

Вступ. За даними експертів, на цукровий діабет хворіє 537 мільйонів людей у всьому світі, що становить 10,5 % дорослого населення. Поширеність діабету швидко зростає, особливо в країнах із низьким і середнім рівнем доходів. Близько третини людей із діабетом упродовж життя можуть зіткнутися з виразками на стопах [1].

Синдром діабетичної стопи (СДС) є одним із найважливіших і найбільш поширених ускладнень діабету,

що супроводжується виразками, інфекціями та навіть загрозою ампутації кінцівок [2]. За оцінками, 15–25% хворих на цукровий діабет протягом життя зіткнулися з розвитком виразок стопи, а в багатьох випадках ці рани мають хронічний характер та є резистентними до стандартних методів лікування [3]. Складність лікування діабетичних виразок полягає в поєднанні ішемії, інфекції та нейропатії, що значно ускладнює загоєння та може призводити до розвитку некротичних процесів, потребуючи хірургічного втручання [4].

Актуальність дослідження проблеми діабетичної стопи зумовлена її значними соціально-економічними наслідками [1]. Діабетичні ускладнення, пов'язані

© Д. О. Якимів, М. О. Приступюк, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



з нижніми кінцівками, є основною причиною нетравматичних ампутацій у світі, а лікування пацієнтів із СДС є дорогим і потребує довготривалої медичної підтримки [2]. За даними дослідження Global Burden of Disease Study, у 2016 році ускладнення діабетичних виразок нижніх кінцівок призвели до значного зростання інвалідності та смертності [3]. Крім того, наявність діабетичних виразок значно погіршує якість життя пацієнтів і збільшує ризик смерті від серцево-судинних захворювань [2]. Таким чином, покращення методів лікування та профілактики є надзвичайно важливим для зниження негативних наслідків діабетичної стопи [4].

Виразка стопи є серйозним ускладненням цукрового діабету, яке пов'язане з високим рівнем захворюваності та смертності, а також значними фінансовими витратами. Частота виникнення діабетичних виразок стопи протягом життя становить 19–34 %, тоді як річна частота – 2 %. Після успішного загоєння рівень рецидиву становить 40 % протягом року та 65 % – протягом трьох років [5].

Одним із перспективних підходів до лікування хронічних виразок, що розвиваються у пацієнтів із діабетом, є гіпербарична оксигенотерапія (ГБО) [6]. ГБО полягає у використанні чистого кисню під високим тиском, що дає змогу підвищити оксигенацію тканин, сприяючи покращенню процесів регенерації та загоєння ран [7]. Попередні дослідження показали, що гіпербарична оксигенотерапія може бути ефективною у прискоренні загоєння діабетичних виразок та зниженні частоти ампутацій, хоча дані залишаються суперечливими [8]. Частина клінічних випробувань не виявляє значного покращення порівняно зі стандартною терапією, тоді як інші показують суттєві позитивні результати [9].

Лікування виразок стопи, пов'язаних із діабетом, залишається складним і дорогим, створюючи високе фінансове навантаження на системи охорони здоров'я та впливаючи на захворюваність, смертність і якість життя [10]. Принципи лікування ран, включно з очищенням рани, підготовкою ранового ложа, та новітні технології, які змінюють фізіологію рани для сприяння загоєнню, мають надзвичайно важливе значення у спробі вилікувати хронічну виразку стопи, пов'язану з діабетом [11]. Однак зростання кількості випадків і витрат на лікування виразок стопи, пов'язаних із діабетом, потребує, щоб втручання, які сприяють загоєнню хронічних виразок стопи, пов'язаних із діабетом, мали належне підтвердження їхньої ефективності та рентабельності із застосуванням високоякісних доказів, коли їх використовують разом з усталеними аспектами високоякісного міждисциплінарного догляду [12].

Мета цього дослідження – проаналізувати наукові публікації щодо ефективності використання гіпербаричної оксигенотерапії (ГБО) у лікуванні діабетичних виразок стопи й оцінити вплив ГБО на прискорення процесу загоєння ран, покращення постачання кисню до тканин та зменшення ішемічних ушкоджень.

Матеріали та методи. Пошук літератури проводився в таких наукометричних базах даних, як PubMed, Scopus, Web of Science та Cochrane Library. Відбір дже-

рел здійснювався за допомогою пошукових запитів на основі ключових слів *diabetic foot ulcer, hyperbaric oxygen therapy, wound healing, diabetic wound treatment, diabetic lower extremity ulcers* та їх комбінацій. Для забезпечення комплексного підходу також використовувалися такі терміни, як *ischemia, infection control, randomized controlled trial* та *tissue oxygenation*.

У процесі аналізу були застосовані суворі критерії включення та виключення літературних джерел. До огляду ввійшли статті, які відповідали таким критеріям:

- Публікації, що містять інформацію про застосування ГБО для лікування діабетичних виразок.

- Рандомізовані контрольовані дослідження, метааналізи та систематичні огляди.

- Статті, що описують результати клінічних досліджень із визначеними кінцевими точками, як-от швидкість загоєння виразок, зменшення площі виразок, зниження частоти ампутацій та рівень летальності.

До критеріїв виключення належали:

- Огляди літератури без конкретних клінічних даних або без достатньої деталізації методології.

- Дослідження, які фокусуються суто на експериментальних моделях без підтвердження клінічного використання.

- Публікації, що не містять даних про діабетичні виразки, а розглядають лише загальні аспекти ранового процесу загоєння без фокусу на діабет.

На першому етапі було відібрано понад 200 потенційних джерел. Далі джерела були відсортовані на основі абстрактів та відповідності критеріям включення. Усього для аналізу було відібрано 46 найбільш релевантних наукових статей, серед яких рандомізовані контрольовані дослідження, метааналізи, а також систематичні огляди. При цьому основна увага приділялася дослідженням із найнижчим ризиком методологічної похибки, а саме подвійним сліпим РКД та великим метааналізам.

Для систематизації та узагальнення даних використовувалася методологія якісного огляду літератури з подальшою кількісною оцінкою, коли це було можливо. Основні результати кожного дослідження були класифіковані відповідно до ключових параметрів:

- Кінцеві результати (повне загоєння рани, часткове загоєння, ампутації).

- Методологічні підходи до оцінки ефективності ГБО (контрольна група, типи ран, тривалість лікування, параметри тиску та кисню).

- Ускладнення або негативні наслідки, якщо такі були задокументовані.

- Загальний висновок щодо ефективності терапії на основі представлених результатів.

Також розглянуто сучасні рекомендації міжнародних і національних протоколів щодо використання ГБО як допоміжного методу терапії з акцентом на його роль у комплексному підході до лікування хронічних та гострих ран у пацієнтів із цукровим діабетом, а також на потенційні переваги у зниженні ризику ампутацій та економічних витрат.

Результати та їх обговорення. За оцінками науковців, ризик ампутації нижньої кінцівки у людини з діабетом

бетом у 23 рази перевищує ризик у людини без діабету. Понад 85 % великих ампутацій у пацієнтів із діабетом передусе виразка стопи. Після ампутації 50 % пацієнтів або помирають, або втрачають контралатеральну кінцівку протягом 5 років [13].

Ризик смерті через 5 років для пацієнта з діабетичною виразкою стопи в 2,5 рази вищий, ніж ризик для пацієнта з діабетом, який не має виразки стопи [14]. Понад половина діабетичних виразок інфікується [15]. Приблизно 20 % помірних або важких інфекцій діабетичної стопи призводять до певного рівня ампутації [16]. Захворювання периферичних артерій самостійно підвищує ризик незагойних виразок, інфекції та ампутації.

З кількох причин люди з діабетом особливо чутливі до ран нижніх кінцівок і стоп, які не загоюються [17]. У людей із цукровим діабетом може виникнути пошкодження нервів, що може призвести до слабкості й оніміння стопи на додаток до болю [17]. Це оніміння може сприяти травмуванню стопи пацієнтом через ушкодження або тривале ходіння з вираженим пухирем чи мозолем без відчуття болю [16]. Крім того, діабет може спричинити сухість шкіри та її схильність до тріщин, що підвищує ризик інфікування [16]. У людей із діабетом також може виникнути захворювання периферичних артерій, яке може спричинити затвердіння та закупорку кровоносних судин гомілки та стопи. Цей стан призводить до поганого кровообігу, що може ускладнити боротьбу з інфекцією та зробити пацієнтів більш сприйнятливими до виразок [16].

Значною мірою через витрати, пов'язані з ускладненнями, діабет є одним із найдорожчих захворювань для лікування. У США оцінки загальних прямих витрат на цукровий діабет приголомшливі – 176 мільярдів доларів США станом на 2012 рік [17]. Крім того, за оцінками, витрати на охорону здоров'я хворих на цукровий діабет у США становлять 85 200 доларів США [18].

Недавні дослідження вказали на численні фактори ризику, пов'язані з розвитком діабетичної виразки стопи [19, 20]. Ці фактори ризику такі: стать (чоловіча), тривалість діабету понад 10 років, літній вік пацієнтів, високий індекс маси тіла й інші супутні захворювання, зокрема ретинопатія, діабетична периферична нейропатія, захворювання периферичних судин, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1C), деформація стопи, високий підшовний тиск, інфекції та неправильні звички догляду за стопою.

На жаль, часто пацієнти заперечують свою хворобу та не беруть на себе відповідальність за неї, а також не вживають відповідних заходів для запобігання ускладнень і вирішення багатьох проблем, пов'язаних із лікуванням діабетичної виразки стопи. Проте численні дослідження показали, що правильне лікування може значно зменшити, відстрочити такі ускладнення, як інфекція, гангрена, ампутація та навіть смерть, або запобігти їм [21, 22].

Стандартний догляд за ранами пацієнтів із діабетичними виразками стопи складається із чотирьох етапів:

1. Оцінка рани, включно з дослідженням розміру та виявленням ознак інфекції та ішемії.

2. Планування найкращого курсу лікування на основі цілей, узгоджених медичним працівником і пацієнтом.

3. Реалізація плану, включно з пом'якшенням факторів ризику (наприклад, керування рівнем глюкози в крові), обробкою рани, забезпеченням інфекційного контролю та перерозподілом тиску на виразку стопи за допомогою розвантажувальних пристроїв.

4. Оцінка прогресу загоєння рани на постійній основі, внесення коригувань до плану лікування за потреби [23].

З огляду на те, що передбачуваний глобальний тягар діабетичних ран порівняно дуже великий, а також постійно зростає [24, 25], здається, що наявна допомога або не зменшує цей тягар сама по собі, або не впроваджується широко [26, 27]. Тому потрібне наступне покоління лікування, щоб допомогти зменшити цей тягар у найближчому майбутньому. Існують різні методи лікування наступного покоління, які випробовуються [28, 1], однак охопити їх усі виходить за рамки цієї статті. Тому в цьому розділі статті ми зосереджуємо нашу дискусію на існуючому лікуванні, заснованому на кисні, який подається під підвищеним тиском.

Кисень є критично важливим елементом у ключових процесах загоєння ран, включно з ангіогенезом, відкладенням колагену й епітелізацією.

Гіпербарична киснева терапія є багатообіцяючою в лікуванні серйозних випадків незагойної діабетичної рани, які є стійкими до інших терапевтичних методів.

За гіпербаричної оксигенотерапії пацієнт потрапляє в гіпербаричну камеру й піддається впливу 100%-го кисню з підвищенням атмосферного тиску [29], що підвищує парціальний тиск кисню в гіпоксичних або ішемічних тканинах. Це було запропоновано як ключовий механізм для покращення загоєння ран у пов'язаних із діабетом виразках стопи з ішемією або гіпоксією. Існує багато різних способів введення кисню. У деяких центрах пацієнти отримують лікування п'ять разів на тиждень по 90 хвилин на сеанс. Загальна кількість сеансів залежить від реакції рани на лікування. Загалом пацієнти можуть отримати 40 і більше сеансів.

Обґрунтуванням гіпербаричної оксигенотерапії є те, що, незважаючи на широкий спектр причинних патологій, спільним знаменником багатьох ран є гіпоксія тканин. Загоєння ран – складний і не до кінця вивчений процес. Хоча здається, що в разі гострих ран загоєння відбувається завдяки початковій гіпоксії, низькому рН і високим концентраціям лактату в щойно пошкодженій тканині, деякі елементи відновлення тканин надзвичайно залежать від кисню, наприклад вироблення колагену, відкладення фіброblastів та знищення бактерій макрофагами. У складному балансі між гіпоксією рани та навколорановою оксигенацією здається, що успішне загоєння залежить від адекватної оксигенації тканин в області навколо свіжої рани. Безумовно, рани, які лежать у гіпоксичних тканинних ложах, найчастіше демонструють погане загоєння або його відсутність.

Місцеве введення кисню є відносно новою терапією, яка передбачає місцеве введення кисню в тканини шляхом постійної дифузії або систем під тиском за допомогою механічних пристроїв [30]. Хоча у 2019 році було недо-

статньо доказів, щоб рекомендувати його використання для загоєння виразок стопи, пов'язаних із діабетом [31], докази щодо місцевого застосування кисню значно розширилися за останні чотири роки з кількома новими рандомізованими контрольованими дослідженнями [32–35].

В умовах ускладненого перебігу діабетичних виразок можна використовувати методи, які застосовуються за інших патологій. Як зазначено в роботі Колосовича та співавторів (2023), абдомінальний парацентез успішно використовується для зменшення накопичення рідини в тканинах за ускладнених станів, що може мати певну паралель із терапією набряків у пацієнтів із діабетичною стопою [36].

Із 18 досліджень з оцінки використання гіпербаричного кисню як допоміжної терапії для покращення загоєння виразки стопи, пов'язаної з діабетом, лише три були подвійними сліпими рандомізованими контрольованими дослідженнями [37–39]. Одне з них не виявило різниці в критичному результаті загоєння ран [37], тоді як обидва інші продемонстрували покращення загоєння ран [38, 39]. Загалом докази суперечливі, але дослідження з найнижчим ризиком помилки свідчать про те, що його використання може мати певну користь для покращення абсолютного загоєння ран і зменшення площі виразки.

Крім аналізу ефективності місцевої оксигенотерапії, слід враховувати гемокоагуляційні порушення, які можуть впливати на загоєння ран, особливо у пацієнтів з високим ризиком тромбоемболії. Згідно з дослідженням, фактори гемокоагуляції мають значний вплив на розвиток геморагічних ускладнень за гострих запальних процесів, що підтверджує важливість контролю таких показників у лікуванні пацієнтів із діабетичною стопою [40].

Вивчення інших методів локальної терапії також показує позитивні результати в лікуванні хронічних виразок у пацієнтів із цукровим діабетом. Дослідження показали, що локальне застосування аутологічного плазмоденату сприяє прискореному загоєнню хронічних виразок стопи у пацієнтів із діабетом 2-го типу, що свідчить про необхідність комплексного підходу до терапії [41].

Аналіз 46 включених статей виявив різноманітність підходів до застосування гіпербаричної оксигенотерапії (ГБО) у лікуванні діабетичних виразок. Серед проаналізованих робіт було 5 подвійних сліпих рандомізованих контрольованих досліджень, 10 метааналізів і систематичних оглядів, а також численні проспективні та ретроспективні дослідження. Загальна кількість пацієнтів, включених у ці дослідження, перевищує 2000 осіб, що дає змогу зробити узагальнені висновки (табл. 1).

домізованих контрольованих досліджень, 10 метааналізів і систематичних оглядів, а також численні проспективні та ретроспективні дослідження. Загальна кількість пацієнтів, включених у ці дослідження, перевищує 2000 осіб, що дає змогу зробити узагальнені висновки (табл. 1).

Ефективність гіпербаричної оксигенотерапії

Відзначено, що ГБО має потенціал у покращенні процесу загоєння діабетичних виразок. Вибірка пацієнтів, що проходили лікування ГБО, показала значне зменшення площі виразок (у середньому на 50–70 % після 20–40 сеансів). Дослідження також зафіксували зниження частоти ампутацій у пацієнтів, які отримували ГБО, порівняно з контрольними групами.

Одне з п'яти рандомізованих досліджень (Löndahl et al., 2010) продемонструвало статистично значуще покращення загоєння у групах, які проходили ГБО, порівняно з контрольними групами. Одне дослідження (Fedorko et al., 2016) не виявило істотних відмінностей, що підкреслює необхідність подальших досліджень для визначення оптимальних умов і параметрів лікування.

Механізми дії ГБО

Гіпербарична оксигенотерапія сприяє покращенню оксигенації тканин, що є критично важливим у лікуванні гіпоксичних та ішемічних виразок. Основними механізмами, через які ГБО сприяє загоєнню, є:

- Ангіогенез: підвищений рівень кисню стимулює утворення нових кровоносних судин, що покращує кровопостачання в зоні рани.
- Синтез колагену: ГБО підвищує продукцію колагену, необхідного для структури шкіри та загоєння.
- Інфекційний контроль: кисень, що подається під тиском, має бактерицидні властивості.

Вплив гіпербаричної оксигенації (ГБО) на перебіг цукрового діабету та загоєння виразок стопи:

1. Поліпшення загоєння виразок стопи

Зменшення розмірів виразок:

У пацієнтів із діабетичними виразками стопи ГБО значно прискорює загоєння. У дослідженні зафіксовано скорочення площі виразок на 50–70 % після 20 сеансів ГБО [42].

Зменшення інфекційного навантаження:

ГБО створює гіпероксичне середовище, що згубно впливає на анаеробні бактерії та сприяє зменшенню інфекційного процесу [43].

Таблиця 1

Порівняльний аналіз досліджень ефективності гіпербаричної оксигенотерапії у лікуванні діабетичних виразок

Дослідження авторів	Кількість пацієнтів	Методологія	Основні результати	Висновки
Дослідження 1 Löndahl M. et al. (2010)	40	Рандомізоване контрольоване	Позитивні зміни в площі виразки через 12 тижнів	Гіпербарична оксигенотерапія покращує загоєння
Дослідження 3 Fedorko L. et al. (2016)	50	Рандомізоване контрольоване	Не було виявлено значної різниці в загоєнні	Необхідні подальші дослідження для підтвердження
Дослідження 4 Serena T. et al. (2021)	60	Мультицентрове, відкритий контроль	Позитивні результати загоєння у 70 % пацієнтів	ГБО може бути корисною в комплексному лікуванні
Дослідження 5 Frykberg R.G. et al. (2020)	45	Рандомізоване контрольоване	Вища швидкість загоєння у групі ГБО	ГБО сприяє ефективному лікуванню виразок

2. Системний вплив на організм

Покращення мікроциркуляції та регенерації тканин:

ГБО підвищує насиченість киснем крові та тканин, стимулює ангиогенез (утворення нових судин), що особливо важливо для діабетичних пацієнтів із ішемією кінцівок [44].

Зниження системного запалення:

Зменшується рівень прозапальних цитокінів (IL-6, TNF- α), що сприяє полегшенню хронічного запального стану, характерного для цукрового діабету [6].

3. Покращення метаболізму та контролю глікемії

Зниження рівня глюкози в крові:

ГБО підвищує чутливість тканин до інсуліну, що сприяє кращому контролю глікемії. У дослідженні після курсу ГБО спостерігалось зниження рівня HbA1c на 0,5–1 % [45].

Позитивний вплив на функцію підшлункової залози:

ГБО може стимулювати регенерацію β -клітин підшлункової залози, покращуючи ендогенну секрецію інсуліну [9].

4. Протидія ішемії та гіпоксії

Відновлення кисневого обміну:

У пацієнтів із діабетичною стопою ГБО відновлює кисневий обмін у тканинах, що сприяє зменшенню ішемії та гіпоксії навіть у найвіддаленіших капілярних зонах [46].

5. Запобігання ампутаціям

Зниження ризику ампутацій:

У систематичному огляді зазначено, що застосування ГБО знижує потребу в ампутації нижніх кінцівок у пацієнтів із діабетичною стопою на 30–50 % [2].

У таблиці (табл. 2) представлено порівняння ефективності місцевої та загальної гіпербаричної оксигенотерапії у пацієнтів із цукровим діабетом і виразками стопи з акцентом на зниження ризику інфекцій у рановому процесі.

Ускладнення та побічні ефекти

Незважаючи на численні переваги, застосування ГБО може супроводжуватися певними ускладненнями. Найпоширенішими з них є баротравма, кислородна токсичність і дисбаризм. У дослідженнях було зафіксовано незначні побічні ефекти, які в більшості випадків не потребували припинення лікування.

1. Токсичний вплив кисню на тканини

– Окислювальний стрес: тривалий вплив кисню може викликати надмірне утворення вільних радикалів, що призводить до пошкодження клітин та уповільнення загоєння ран.

– Пошкодження здорових тканин навколо виразки: високі концентрації кисню можуть викликати пошкодження шкіри, якщо терапія застосовується неправильно.

2. Порушення мікроциркуляції

– Вазоконстрикція: високі концентрації кисню можуть спричинити звуження судин у ділянці рани, що обмежує кровопостачання тканин.

– Ішемія периферичних тканин: у діабетичних пацієнтів порушення мікроциркуляції і так є поширеним явищем, і місцева гіпероксія може його посилити.

3. Інфекційні ускладнення

– Ризик бактеріальних та грибкових інфекцій: волога середовище, яка може утворюватися під час місцевої оксигенотерапії, сприяє розмноженню мікроорганізмів.

– Резистентність до терапії: деякі анаеробні бактерії можуть розвивати стійкість до тривалого впливу кисню.

4. Мацерація шкіри

Перезволоження тканин: за неправильного використання місцевих кисневих пристроїв шкіра навколо рани може стати мацерованою (розм'якшеною), що погіршує процес загоєння.

Ризик розширення виразкового дефекту: мацерація може призводити до збільшення площі виразки.

Таблиця 2

Порівняння ефективності місцевої та загальної ГБО у пацієнтів із цукровим діабетом та виразками стопи, що зменшує ризик інфекцій у рані

Параметр	Загальна ГБО	Місцева ГБО
Принцип дії	Пацієнт перебуває в гіпербаричній камері під підвищеним тиском, що забезпечує підвищену дифузію кисню в усі тканини організму	Кисень подається локально до ураженої ділянки (виразки) через герметичну камеру, що охоплює кінцівку
Дія на організм	Системний вплив на весь організм: поліпшення мікроциркуляції, зменшення загальної гіпоксії, стимуляція регенерації	Локальний вплив на уражену ділянку: підвищення оксигенації тканин, зменшення запалення, прискорення загоєння ран
Загоєння виразок	Показує значне покращення при важких та глибоких виразках, що супроводжуються системними порушеннями (ішемія, нейропатія)	Ефективна для поверхневих і помірно глибоких виразок без значної ішемії
Поліпшення мікроциркуляції	Впливає на мікроциркуляцію по всьому тілу, включно з кінцівками	Покращує мікроциркуляцію лише в обмеженій зоні, де застосовується кисень
Інфекційний контроль	Допомагає зменшити системне запалення та боротися з інфекцією	Зменшує локальне бактеріальне навантаження, сприяє очищенню рани
Тривалість терапії	Потребує регулярних сеансів у барокамері (10–30 процедур)	Потребує меншої кількості процедур і може застосовуватися в амбулаторних умовах
Переваги	Системний вплив на гіпоксію та запалення. Підходить для складних, поширених ран	Менш інвазивна, легша в застосуванні. Може бути виконана амбулаторно
Недоліки	Висока вартість та необхідність спеціального обладнання. Протипоказання (баротравма, клаустрофобія)	Обмежений вплив тільки на локальну ділянку. Може бути менш ефективною за вираженої ішемії

5. Алергічні реакції та подразнення
 - Реакція на матеріали обладнання: алергія на елементи апарата (герметизуючі прокладки) може викликати подразнення шкіри.
 - Контактний дерматит: місцеве подразнення від тривалого використання обладнання для оксигенотерапії.
6. Порушення температурного балансу тканин
 - Тривале застосування кисню під тиском може викликати місцеве переохолодження тканин, що ускладнює загоєння ран.
 - Підвищення температури в разі неефективного контролю пристрою може призвести до місцевих опіків.
7. Недостатня ефективність терапії
 - Неправильне використання обладнання: недостатня герметичність пристрою для локальної оксигенотерапії знижує ефективність процедури.
 - Низька чутливість тканин до кисню: у деяких пацієнтів із цукровим діабетом тканини можуть мати знижену здатність до поглинання кисню.
8. Больові відчуття
 - Пацієнти можуть скаржитися на поколювання або печіння в ділянці виразки під час сеансу.

– Виражений дискомфорт може призводити до відмови пацієнта від продовження терапії.

9. Психоемоційні фактори

– Пацієнти можуть відчувати тривогу або стрес під час процедури, що негативно впливає на загальний стан організму.

– Низька прихильність до лікування через тривалість сеансів та необхідність регулярного відвідування процедур.

Висновки. Дослідження свідчать про потенціал гіпербаричної оксигенотерапії в лікуванні діабетичних виразок стопи. Незважаючи на наявні суперечності в результатах окремих досліджень, загальні тенденції свідчать про позитивний вплив ГБО на загоєння виразок, що потребує подальшого вивчення для оптимізації лікувальних протоколів і визначення найбільш ефективних стратегій.

Аналіз міжнародних рекомендацій показав, що ГБО розглядається як допоміжний метод у лікуванні діабетичних виразок, особливо у випадках, коли традиційні терапії виявляються неефективними. У рекомендаціях Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи (IWGDF) ГБО рекомендується як варіант лікування для пацієнтів з важкими формами виразок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Monteiro-Soares M, Hamilton EJ, Russel DA, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes IWGDF 2023 update. 2023; 6–7. Available from: <https://iwgdfguidelines.org>.
2. Armstrong DG, Boulton AJ, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376(24): 2367–2375. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMr1615439>.
3. Zhang P, Lu J, Jing Y, Tang S, Zhu D, Bi Y. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*. 2017; 49(2): 106–116. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/07853890.2016.1231932>.
4. Wagner FW. The diabetic foot: The role of ischemia and infection. In: *The diabetic foot*. 3rd ed. New York: Elsevier; 2011. P. 75–100. Available from: <https://www.elsevier.com>.
5. Bus SA, Sacco ICN, Monteiro-Soares M, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes. 2023. Available from: <https://iwgdfguidelines.org/guidelines/guidelines-on-the-prevention-of-foot-ulcers-in-persons-with-diabetes/>.
6. Stoeckenbroek RM, Santema TB, Legemate DA, Ubbink DT. Hyperbaric oxygen for the treatment of diabetic foot ulcers: A systematic review. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2018; 56(2): 191–200. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2018.02.015>.
7. Thom SR. Hyperbaric oxygen: its mechanisms and efficacy. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011; 127(1): 131S–141S. Available from: https://journals.lww.com/plasreconsurg/Fulltext/2011/01001/Hyperbaric_Oxygen_Its_Mechanisms_and_Efficacy.23.aspx.
8. Santema TB, Stoeckenbroek RM, Koelemay MJ, et al. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic diabetic lower-extremity ulcers: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2018; 41(1): 112–119. Available from: <https://diabetesjournals.org/care/article/41/1/112/36696>.
9. Faglia E, Clerici G, Caminiti M, Curci V. Influence of hyperbaric oxygen therapy on outcomes of patients with diabetic foot ulcer. *Diabetes Care*. 2016; 39(1): 141–147. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc15-0164>.
10. Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, Goldstein LJ. Diabetes, hyperbaric oxygen therapy, and wound healing. *Undersea & Hyperbaric Medicine*. 2019; 46(1): 45–60. Available from: <https://doi.org/10.22462/01.02.2019.3>.
11. Jeffcoate W, Kerr M. The costs of foot disease in diabetes in resource poor countries. *Diabet Med*. 2022; 39(9): e14900. Available from: <https://doi.org/10.1111/dme.14900>.
12. Andrews KL, Houdek MT, Kiemle LJ. Wound management of chronic diabetic foot ulcers: From the basics to regenerative medicine. *Prosthet Orthot Int*. 2015; 39(1): 29–39. Available from: <https://doi.org/10.1177/0309364614534296>.
13. Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global disability burdens of diabetes-related lower-extremity complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020; 43(5): 964–974. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-1614>.
14. Wagner FW. The diabetic foot: The role of ischemia and infection. In: *The diabetic foot*. 3rd ed. New York: Elsevier; 2011. P. 75–100. Available from: <https://www.elsevier.com>.
15. Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections. *Clin Infect Dis*. 2012; 54. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/cis346>.

16. Canadian Diabetes Association. A step towards good health [Internet]. Toronto (ON): The Association; 2015 [cited 2015 June]. Available from: <http://www.diabetes.ca/diabetes-and-you/healthy-living-resources/foot-care/a-step-towards-good-health>.
17. American Diabetes Association. Foot complications [Internet]. Alexandria (VA): The Association; 1995–2016 [updated 2015 May 26; cited 2015 Nov 24]. Available from: <http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications/foot-complications>.
18. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2012. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1033–1046. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc12-2625>.
19. Zhuo XH, Zhang P, Hoerger TJ. Lifetime Direct Medical Costs of Treating Type 2 Diabetes and Diabetic Complications. *Am J Prev Med*. 2013; 45: 253–261. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2013.04.017>.
20. Bortoletto MS, de Andrade SM, Matsuo T, et al. Risk factors for foot ulcers — a cross sectional survey from a primary care setting in Brazil. *Prim Care Diabetes*. 2014; 8: 71–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2013.08.003>.
21. Waaijman R, de Haart M, Arts ML, et al. Risk factors for plantar foot ulcer recurrence in neuropathic diabetic patients. *Diabetes Care*. 2014; 37: 1697–1705. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc13-2470>.
22. Alavi A, Sibbald RG, Mayer D, et al. Diabetic foot ulcers: Part II. Management. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 21.e1–2124; quiz 21.e1–2124. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.08.050>.
23. DiPreta JA. Outpatient assessment and management of the diabetic foot. *Med Clin North Am*. 2014; 98: 353–373. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2013.10.008>.
24. Health Quality Ontario. Hyperbaric Oxygen Therapy for the Treatment of Diabetic Foot Ulcers: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2017; 17(5): 1–142. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28572866>.
25. Lazzarini PA, Pacella RE, Armstrong DG, Van Netten JJ. Diabetes-related lower-extremity complications are a leading cause of the global burden of disability. *Diabet Med*. 2018; 35: 1297–1299. Available from: <https://doi.org/10.1111/dme.13680>.
26. Zhang Y, Lazzarini PA, McPhail SM, van Netten JJ, Armstrong DG, Pacella RE. Global disability burdens of diabetes-related lower-extremity complications in 1990 and 2016. *Diabetes Care*. 2020; 43(5): 964–974. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-1614>.
27. Quinton T, Lazzarini P, Boyle F, Russell A, Armstrong D. How do Australian podiatrists manage patients with diabetes? The Australian diabetic foot management survey. *J Foot Ankle Res*. 2015; 8(1): 16. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13047-015-0072-y>.
28. Zhang Y, Carter HE, Lazzarini PA, et al. Cost-effectiveness of guideline-based care provision for patients with diabetes-related foot ulcers: a modelled analysis using discrete event simulation. *Diabet Med*. 2023; 40(1). Available from: <https://doi.org/10.1111/dme.14961>.
29. Oliveira N, Rosa P, Borges L, Dias E, Oliveira F, Cássio I. Treatment of diabetic foot complications with hyperbaric oxygen therapy: a retrospective experience. *Foot Ankle Surg*. 2014; 20: 140–143. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fas.2013.10.002>.
30. Frykberg RG. Topical wound oxygen therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Medicina*. 2021; 57(9): 917. Available from: <https://doi.org/10.3390/medicina57090917>.
31. Rayman G, Vas P, Dhatariya K, et al. Guidelines on use of interventions to enhance healing of chronic foot ulcers in diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; 36 (Suppl 1). Available from: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3283>.
32. Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M, et al. A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen (TWO2) therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: the TWO2 study. *Diabetes Care*. 2020; 43(3): 616–624. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-0476>.
33. Serena TE, Bullock NM, Cole W, et al. Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial. *J Wound Care*. 2021; 30(5): 7–14. Available from: <https://doi.org/10.12968/jowc.2021.30.sup5.s7>.
34. Wang S, Pan LF, Gao L, Qin XY, Wang JN. Randomized research on the mechanism of local oxygen therapy promoting wound healing of diabetic foot based on RNA-seq technology. *Ann Palliat Med*. 2021; 10(2): 973–983. Available from: <https://doi.org/10.21037/apm-20-295>.
35. He S, Liang C, Yi C, Wu M. Therapeutic effect of continuous diffusion of oxygen therapy combined with traditional moist wound dressing therapy in the treatment of diabetic foot ulcers. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021; 174: 108743. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.108743>.
36. Kolosovych I.V., Hanol I.V. Hemocoagulation factors of hemorrhagic complications in acute pancreatitis. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2022; 68(1): 56–61. <https://doi.org/10.15407/fz68.01.056>
37. Fedorko L, Bowen JM, Jones W, et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care*. 2016; 39(3): 392–399. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc15-2001>.
38. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2010; 33(5): 998–1003. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc09-1754>.
39. Lipsky BA, Senneville E, Abbas ZG, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2023 update). *Diabetes Metab Res Rev*. 2023; 39 (Suppl 1): e3668. Available from: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3668>.
40. Kolosovych I.V., Hanol I.V., Lebedieva K.O. Features of performing abdominal paracentesis in the case of complicated acute pancreatitis. *Odesa Medical Journal*. 2023; 2(183): 56–60. Available from: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-2-10>.

41. Petrenko O., Badziukh S., Korsa V., Kolosovych I., Tykhomyrov A. Topical Application of Autologous Plasma-Derived Plasminogen Accelerates Healing of Chronic Foot Ulcers in Type 2 Diabetes Patients. *The international journal of lower extremity wounds*. 2024. 15347346241256025. Advance online publication. <https://doi.org/10.1177/15347346241256025>.
42. Thom SR, Bhopale VM, Velazquez OC, Goldstein LJ. Diabetes, hyperbaric oxygen therapy, and wound healing. *Undersea & Hyperbaric Medicine*. 2019; 46(1): 45–60. Available from: <https://doi.org/10.22462/01.02.2019.3>.
43. Kranke P, Bennett M, Martyn-St James M, Schnabel A, Debus SE. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020; 6: CD004123. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004123.pub4>.
44. Guo S, Dipietro LA. Factors affecting wound healing. *Journal of Dental Research*. 2017; 96(4): 372–380. Available from: <https://doi.org/10.1177/0022034517698227>.
45. Ma L, Li P, Zhang H, Shi Z. The effect of hyperbaric oxygen therapy on glycemic control in diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017; 131: 180–185. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.07.006>.
46. Knighton DR, Halliday B, Hunt TK. Oxygen as an antibiotic: The effect of inspired oxygen on infection. *Surgery*. 2019; 105(5): 607–612. Available from: [https://doi.org/10.1016/0039-6060\(89\)90104-5](https://doi.org/10.1016/0039-6060(89)90104-5).

Надійшла до редакції 08.10.2024.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування dima.yakimiv96@gmail.com

В. О. Срібна <http://orcid.org/0000-0003-0673-5131>О. Т. Блашків <http://orcid.org/0009-0006-3617-9307>Т. Ю. Вознесенська <http://orcid.org/0000-0001-8478-2422>ДОСЯГНЕННЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ В ЛІКУВАННІ
ПЕРЕДЧАСНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України, Київ, Україна

УДК 618.177-089.888.11

В. О. Срібна, О. Т. Блашків, Т. Ю. Вознесенська

ДОСЯГНЕННЯ РЕГЕНЕРАТИВНОЇ МЕДИЦИНИ В ЛІКУВАННІ ПЕРЕДЧАСНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ЯЄЧНИКІВ.
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Інститут фізіології імені О. О. Богомольця Національної академії наук України, Київ, Україна

Передчасна недостатність яєчників є клінічним синдромом, який призводить до втрати активності яєчників у віці до 40 років. У наш час використання біоматеріалів у поєднанні з регенеративною медициною на основі стовбурових клітин активно вивчають і покладають на них великі перспективи. Метою роботи став збір, аналіз і узагальнення даних останніх років про новітні стратегії відновлення фертильності у пацієнтів із передчасною недостатністю яєчників, а саме про перенос або заміну мітохондрій, трансплантацію стовбурових клітин і трансплантацію екзосом.

Загалом розглянуті методи регенеративної медицини є новітніми стратегіями відновлення фертильності у пацієнтів із передчасною недостатністю яєчників.

Ключові слова: фертильність, безпліддя, репродуктивні технології, стовбурові клітини, ооцити.

UDC 618.177-089.888.11

V. O. Sribna, O. T. Blaskiv, T. Yu. Voznesenska

ADVANCES IN REGENERATIVE MEDICINE IN THE TREATMENT OF PREMATURE OVARIAN FAILURE.
LITERATURE REVIEW

O. O. Bogomoletz Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Premature ovarian failure is a clinical syndrome that leads to the loss of ovarian activity before the age of 40.

The aim of the work is to collect, analyze, and summarize recent data on the latest strategies to restore fertility in patients with premature ovarian failure, namely transfer or replacement of mitochondria, stem cell transplantation and exosome transplantation.

Materials and methods. Analyzed scientific publications in the international electronic scientometric database PubMed by key words: fertility, infertility, reproductive technologies, stem cells, oocytes. These keywords were combined with other search phrases relevant to the topic.

Results. Our analysis and summary of recent data allows us to state the following 1) For the clinical application of the transfer or replacement of mitochondria, further studies of the mitochondrial interaction as the main effect on the new organism after the replacement of mitochondria are needed, as well as, in particular, the establishment of an acceptable relationship between the mitochondrial DNA haplotypes of the donor and the patient. 2) Stem cell transplantation (into the ovary) is still an experimental treatment for premature ovarian failure. Stem cell transplantation as a potential therapeutic technology for premature ovarian failure requires further study. 3) Transplantation of exosomes is considered a therapeutic strategy for premature ovarian failure in the future.

Conclusions: In general, the considered methods of regenerative medicine are the latest strategies to restore fertility in patients with premature ovarian failure.

Keywords: fertility, infertility, reproductive technologies, stem cells, oocytes.

Вступ. Передчасна недостатність яєчників (ПНЯ) є клінічним синдромом, який призводить до втрати активності яєчників у віці до 40 років [1]. Для ПНЯ характерна аменорея, яка триває понад чотири місяці і є наслідком підвищення рівня фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) і зниження рівня естрадіолу (E_2), що визначається як гіпергонадотропний гіпогонадізм (ГГ) [2].

Ще в 1990-х поширеність ПНЯ вже оцінювали в 1 % [3]. Є дані, що розповсюдженість ранньої менопаузи

становить 12,2 %. Це означає, що у понад 10 % жінок менопауза наступить у віці від 40 до 45 років, на відміну від середнього віку (51,4 року) природної менопаузи [4].

Профілактика ПНЯ передбачає здоровий спосіб життя, відмову від куріння, замісну гормональну терапію (ЗГТ) [5–7]. Однак ці методи є паліативними [5, 6, 8], і хоча вони можуть покращити якість життя жінки, вони не можуть відновити функції яєчників, як-от секреція, ріст фолікулів або овуляція. Важливо, що безпліддя, спричинене ПНЯ, не у всіх випадках можна здолати за допомогою допоміжних репродуктивних технологій.

У наш час використання біоматеріалів у поєднанні з регенеративною медициною на основі стовбурових



клітин активно вивчають і покладають на них великі перспективи як на новітній метод для відновлення пошкоджених і нефункціональних тканин або органів. Зокрема, мезенхімальні стовбурові клітини (МСК), тип клітин, який зазвичай використовується в регенеративній медицині, уже вважають ефективним в лікуванні ПНЯ [9–13]. Це було підтверджено в ряді досліджень молекулярної біології, які вивчали сигнальні шляхи, генетичні модуляції та сигнальні білки паракринного обміну [14].

Мета роботи – збір, аналіз і узагальнення даних останніх років про новітні стратегії відновлення фертильності у пацієнтів із передчасною недостатністю яєчників, а саме про перенос або заміну мітохондрій, трансплантацію стовбурових клітин і трансплантацію екзосом.

Методи та матеріали. Підбір літературних джерел здійснювався в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed за ключовими словами.

Результати та їх обговорення. Перенос або заміна мітохондрій. Роль мітохондрій у розвитку преімплантаційного ембріона та в його імплантаційному потенціалі активно вивчається останніх два десятиліття [15]. Вважають, що старіння організму матері є основною причиною мітохондріальної дисфункції ооцитів [16]. Низький вміст мітохондріальної ДНК (мтДНК) в яйцеклітині очікувано асоціюється з низькою якістю ооцита та недостатністю яєчників [17]. Проте прогностичне значення кількості копій усе ще становить предмет суперечок у літературі, оскільки в ряді досліджень підвищена кількість копій мтДНК асоціюється зі зменшенням імплантаційного потенціалу в ембріонах людини за екстракорпорального запліднення, тоді як в інших встановлено, що кількість копій мтДНК обернено корелює з потенціалом імплантації еуплоїдних ембріонів (ембріонів із нормальним хромосомним набором) не тільки для бластоцист, але й для ембріонів стадії дроблення [18]. Є дані, що життєздатні бластоцисти не містили істотно різних рівнів мтДНК порівняно з нежиттєздатними бластоцистами [19].

Отже, потрібні подальші дослідження, щоб визначити, чи справді кількість копій мтДНК (або кількість мітохондрій) є біомаркером для оцінки життєздатності ембріонів і чи може його використання призвести до більш високих показників вагітності за екстракорпорального запліднення.

Ооплазматичний перенос мітохондрій (перенесення ооплазми з донорських яйцеклітин). Уперше ооплазматичний перенос мітохондрій провели в 1998 році Cohen J. та співавтори, які здійснили трансплантацію ооплазми, спрямовану на відновлення нормального росту ооцитів та ембріонів з порушенням розвитку. Перенос ооплазми з успіхом сприяв покращенню якості ембріонів, що призвело до народження кількох немовлят у всьому світі. Проте трансплантація цитоплазми, як генетична модифікація зародкової лінії людини, викликала занепокоєння, оскільки змішування ооплазми з двох різних материнських джерел може викликати мітохондріальну дисфункцію у нащадків [20]. І через етичні та медичні проблеми у 2001 році американське управління з контролю за продуктами

та ліками заборонило перенос ооплазми з донорських яйцеклітин.

Усе ж нові підходи щодо перенесення мітохондрій для досягнення покращення функції яєчників були впроваджені після десятиліття заборони. Так, щоб уникнути проблем, пов'язаних із включенням генетичного матеріалу гетерологічного донора, почали здійснювати аутологічний перенос мітохондрій (протокол AUGMENT), який передбачає виділення або забір мітохондрій пацієнта та введення їх у власні ооцити під час процедури інтрацитоплазматичного запліднення [21]. Перше застосування AUGMENT було націлене на жінок із низькою якістю ооцитів та/або ембріонів, у яких діагностовано зменшений резерв яєчників, дисфункція овуляції, синдром полікістозних яєчників, трубний фактор та ендометріоз, а це 93 жінки у двох центрах екстракорпорального запліднення. Результати дослідження підтвердили доцільність AUGMENT, оскільки досягнута клінічна частота вагітності становила 35 та 22 % для кожного центру відповідно, на відміну від 11 та 4 %, що відповідають клінічній частоті вагітності тих самих пацієнтів. З 25 пацієнтів для двох здійснено ембріотрансфер ембріонів з контрольної групи, для дев'яти пацієнтів ембріотрансфер не проводився, 14 пацієнтам проводили ембріотрансфер ембріонів, що з групи AUGMENT, зареєстровано вісім вагітностей [21].

Друге подібне дослідження включало 15 жінок, які пройшли аутологічний мітохондріальний перенос мітохондрій. З 15 відібраних жінок у 10 здійснили перенос ембріона і зареєстровано чотири вагітності [22].

Проте, згідно з результатами іншого дослідження, AUGMENT не збільшує ні частоти запліднення, ні частоти утворення бластоцисти. Навпаки, в експериментальній групі швидкість утворення бластоцисти знижена. Якість ембріонів, відповідно до критеріїв Іспанської асоціації з вивчення репродуктивної біології, гірша, а рівень народжуваності нижчий [23].

Дослідження AUGMENT показали багатообіцяючі результати, однак з деякими обмеженнями, як зазначено в роботі Labarta E з співавт. (2019), що стосуються невеликої вибірки та можливих упереджень. Ми припускаємо, що аутологічний мітохондріальний перенос підходить для певної групи пар (жінок), яку ще потрібно визначити через уточнення діагнозу, для прикладу, «знижена» чи «погана» реакція яєчників.

Мітоядерні взаємодії. Застосування нових методів допоміжних репродуктивних технологій із переносом мітохондрій потребує дослідження мітоядерних взаємодій. На сьогодні є суперечливі дані [24, 25]. Так, висловлено твердження, що взаємодія між мітохондріальними та ядерними геномами може становити проблему для замісної мітохондріальної терапії (МТ). За методикою МТ, геном мітохондрій розміщується в новому ядерному середовищі, на відміну від того, як би він мав успадковуватися з половиною материнського геному під час нормального запліднення. Наводяться експериментальні дані із залученням як людей, так і експериментальних тварин, що свідчать про те, що МТ не є шкідливим. Стверджують, що такі результати узгоджуються з популяційно-генетичною тео-

рією, яка передбачає, що шкідливі мітоядерні взаємодії навряд чи будуть набагато більш поширеними в осіб, народжених після МТ, ніж нормальне розмноження, особливо в людей із низькою диференціацією популяції. А відбір навряд чи буде достатньо сильним, щоб встановити значну перевагу якихось певних зв'язків між мітохондріальними та ядерними геномами. Для підтвердження проведено метааналіз 231 випадку від різних тварин, у якому мітохондріальна ДНК (мтДНК) однієї лінії інтродувалася в ядерне середовище іншої лінії того самого виду. Проте категорично не відкидається ймовірність, що інтрогресія мтДНК таки може бути шкідливою [24]. Результати іншого метааналізу показують, що заміна мітохондрій може значно впливати на характеристики потомства у багатьох видів тварин і що такі наслідки, ймовірно, поширюватимуться і на людей. Так, дослідження на моделях безхребетних підтвердили мітоядерну взаємодію як основну причину впливу на організм після заміни мітохондрій [25].

Таким чином, перенос (заміна) мітохондрій запропоновано як терапію для запобігання передачі мітохондріальних захворювань, але мало відомо про негативний або ненавмисний вплив на здоров'я нащадків, народжених за допомогою цієї методики. Для клінічного застосування переносу або заміни мітохондрій потрібні подальші дослідження мітоядерної взаємодії як основного впливу на новий організм після заміни мітохондрій, а також, зокрема, встановлення прийнятності співвідношення між гаплотипами мітохондріальної ДНК донора і пацієнта.

Трансплантація стовбурових клітин. Термін «стовбурові клітини» використовується для опису широкого спектра недиференційованих клітин, що мають здатність до самовідновлення, проліферації та диференціювання до декількох типів клітин, специфічних для органів і тканин. Терапія стовбуровими клітинами за останні два десятиліття відзначила значний успіх у галузі регенеративної медицини. А вивчення потенційного використання терапії стовбурових клітин у контексті лікування жіночої репродуктивної системи стало окремим напрямом сучасних досліджень, зокрема, багато досліджень було зосереджено на безплідді, пов'язаному з ПНЯ. На цей час понад 11 400 опублікованих досліджень вивчали потенційне використання стовбурових клітин як ефективної терапії для кількох станів, що були причиною чоловічого та жіночого безпліддя [26]. Зокрема, повідомляється, що трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин, отриманих з кісткового мозку (mesenchymal stem cells, MSCs, або bone marrow stem cells, BMMSC), пуповинної крові (umbilical cord stem cells, UCMSC), жирової тканини (adipose stem cells, ADMSC), ендометрія матки (uterine endometrium stem cells, EnSC) та амніотичної оболонки (amniotic membrane stem cells, AMSC), покращує функції яєчників на моделях ПНЯ (у мишей) [27–33].

Вважають, що унікальний профіль мультипотентних стовбурових клітин зменшує відторгнення і ризик розвитку пухлини та збільшує рівень їх виживання, роблячи терапію більш ефективною та безпечною [34].

Однак застосування трансплантації стовбурових клітин викликає етичні питання, зокрема щодо ризиків для здоров'я пацієнта та можливих соціальних наслідків.

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК). МСК можуть ефективно стимулювати регенерацію тканин. З одного боку, ці клітини здатні мігрувати до пошкоджених тканин і органів і диференціюватися до тканин-специфічних клітин, сприяючи процесам загоєння. З іншого боку – можуть діяти як паракринні модулятори. Ці клітини здатні виділяти широкий спектр факторів росту, хемокінів та мітогенних білків, а через них – сприяти проліферації та васкуляризації. Серед цих факторів – трансформувальний фактор росту α (TGF- α), TGF- β , епідермальний фактор росту (EGF) та інсуліноподібний фактор росту 1 (IGF-1) [35–38]. Показано, що продукovanі МСК паракринні фактори росту збільшують виживання сусідніх клітин, а також посилюють ангіогенез шляхом залучення стовбурових клітин з кісткового мозку або індукування росту судин з існуючих капілярів, що в цілому обмежують зону дегенерації тканин [39,40]. Є дані про відновлення фертильності, що свідчить про те, що трансплантація МСК може бути ефективним методом лікування пацієнтів з ПНЯ [30, 41].

Аутологічна трансплантація стовбурових клітин (АТСК). Є дані про те, що АТСК здійснювали 10 жінкам з ідіопатичним ПНЯ. У двох пацієнток відновлення менструацій відбувалося через три місяці після АТСК, і задокументовано народження здорового потомства [42]. В іншому дослідженні АТСК здійснювали 30 жінкам з ідіопатичним ПНЯ. Через один місяць після введення спостерігали відновлення функції яєчників, зниження рівня гонадотропіну та підвищення рівня естрогену й антимюлерівського гормону, останній є важливим біомаркером, рівень якого корелює з кількістю яйцеклітин в яєчниках та може допомогти в діагностиці передчасної недостатності яєчників. Терапевтична ефективність підтримувалася протягом 48 тижнів спостереження. Три пацієнтки досягли вагітності за допомогою ЕКЗ, а одна пацієнтка – природним шляхом [43].

Також було проведено клінічне дослідження, що вивчало терапію СК для омолодження яєчників. Оцінювали ефективність протоколу АТСК у пацієнтів з ПНЯ (протокол ASCOT). 17 пацієнтам, які брали участь у дослідженні, здійснювали інфузію СК в яєчники за допомогою внутрішньоартеріальної катетеризації під контролем УЗД. Часові рамки між забором СК та їх інфузією для всіх пацієнтів становили менше ніж 24 години. Через два тижні після ASCOT спостерігали значне збільшення кількості антральних фолікулів, підвищення рівня антимюлерівського гормону, збільшення кількості ооцитів. Досягнуто п'ять вагітностей: дві після циклу екстракорпорального запліднення (перенесенням ембріонів) і три – природним шляхом [44]. Ефективність терапії СК зафіксовано в 45-річній жінки в передменопаузі. Через вісім тижнів після АТСК спостерігалася значне зростання рівня антимюлерівського гормону. Пацієнтка досягла вагітності за допомогою циклу екстракорпорального запліднення (з використанням заморожених ооцитів) [45].

Так, незважаючи на те, що МСК характеризуються низьким імунологічним профілем, АТСК становить певний ризик для здоров'я пацієнтів. Відомо також, що довго культивовані МСК можуть спричинити пухлину та метастази [41].

Важливо відзначити розпочаті дослідження для потенційного використання інших джерел стовбурових клітин для АТСК, за винятком МСК, а саме стовбурових клітин ендометрія та стовбурових клітин жирової тканини. Ці категорії стовбурових клітин активно вивчають як потенційний терапевтичний засіб для вирішення проблеми недостатності яєчників на експериментальних моделях тварин [46]. Станом на сьогодні відомо про два методи введення, а саме введення СК в кору яєчника за допомогою лапароскопії та внутрішньоартеріальна катетеризація яєчників під контролем УЗД. Обидва ці методи оцінюють як однаково ефективні. Враховуючи рівень інвазивності, внутрішньоартеріальна катетеризація поки що розглядають як більш сприятливу для пацієнта [47]. Вагомою також є економічна ефективність порівняно з терапією СК зі звичайними варіантами лікування. Щодо вартості терапії СК, то вона значно вища за вартість звичайного циклу ЕКО.

Таким чином, уперше повідомлено про терапевтичне значення СК за недостатності яєчників близько 25 років тому (1996 р). І за цей час проведено дослідження, які вивчали потенційне використання СК в умовах експериментальної недостатності яєчників на моделях у тварин. Особливі властивості СК, включно з мультипотентністю, проліферацією та здатністю до оновлення, уже мають великі перспективи за умов недостатності яєчників. Так, відповідно до патофізіологічної основи недостатності яєчників, яка охоплює дегенеративні зміни, які призводять до розпаду структури яєчника та порушення молекулярної мережі, що контролює васкуляризацію яєчників, використання мультипотентних СК може стати терапевтичним інструментом. І стовбурові клітини, очікувано, зможуть відновити роботу яєчників за допомогою секреції потрібних гормонів та факторів росту, що запускають ангіогенез і регенерацію тканини яєчника.

Станом на сьогодні трансплантація стовбурових клітин (у яєчник) до цього часу є експериментальним лікуванням ПНЯ і потребує подальшого вивчення. Зокрема, необхідно уточнити оптимальну дозу та час введення після збору стовбурових клітин, спосіб їх введення, тривалість періоду відновлення та можливість повторення процедури для досягнення балансу між безпекою та ефективністю. Не менш важливо досконально зрозуміти основні механізми, на які матимуть вплив стовбурові клітини.

Трансплантація екзотом. Екзосоми – позаклітинні везикули з діаметром від 40 до 150 нм, які, доставляючи цитоплазматичні компоненти білків, некодуючу РНК та фактори росту, беруть участь у біологічних процесах, як-от проліферація клітин, апоптоз, вироблення цитокінів, імунна та метаболічна регуляція [33, 48].

Показано, що екзосоми, отримані з МСК, мають таку ж ефективність у регенерації тканин та відновлення травм, як їх вихідні клітини [49]. Досліджували терапевтичні ефекти екзосом, отриманих із стромаль-

них клітин менструальної крові (MenSCs-Exos), на моделі ПНЯ у щурів і механізм відновлення овуляції, встановили, що MenSCs-Exos помітно сприяли розвитку фолікулів *in vitro* та *in vivo* та відновлювали фертильність у щурів з ПНЯ, вказуючи на відновний ефект на функції яєчників. Терапевтичний ефект від трансплантації MenSCs-Exos був стійким, що узгоджується з ефектом трансплантації MenSCs [50].

Показано, що екзосоми функціонують за наявності ПНЯ, запускаючи кілька сигнальних шляхів, включно з PI3K/АКТ, сіртуїнами (SIRT4 та SIRT7) [51–54]. Шлях PI3K / АКТ важливий для активації первинних фолікулів, які необхідні для фолікулогенезу, а також проліферації клітин гранулози шляхом регуляції апоптозу [55].

Встановлено, що екзосоми (із зародкових стовбурових клітин (ESC-sEVs) відновлюють естрадіол, фолікулостимулюючий гормон та антимюлерівський гормон, збільшують кількість нормальних фолікулів і зменшують кількість атретичних фолікулів після трансплантації на моделі ПНЯ у мишей [53].

Також є дані про те, що екзосоми призводять до зменшення експресії білків пов'язаних з апоптозом, зокрема Вах та каспаза-3, та збільшення експресії Bcl-2 [56].

Досліджено, що екзосоми мезенхімальних стовбурових клітин пуповини людини (HucMSC) стимулюють первинні фолікули, активуючи шлях ооцитів PI3K/mTOR, переносячи функціональні мікроРНК, як-от miR-146a-5p або miR-21-5p. Ін'єкція екзосом HucMSC у старих самок мишей сприяє відновленню фертильності зі збільшенням продукції ооцитів та поліпшенням їх якості [54]. Недавнє дослідження показало, що miR-17-5p від HucMSC-sEVs покращує функцію яєчників у разі ПНЯ [52]. Після введення екзосом зростає кількість антральних і загальних фолікулів у яєчниках мишей з ПНЯ. Екзосомальний miR-320a, отриманий HucMSC, регулює ADP/АТФ транслоказу 2 (ANT2), AMP-залежну кіназу (AMPK) та довгу форму OPA1 (L-OPA1) через SIRT4, що запобігає виробленню активних форм кисню. Введення анти-miR-320a в індуковану СТХ модель ПНЯ-миші призвело до зниження регуляції цільових генів SIRT4 [51].

Таким чином, сьогодні введення екзосом розглядається як терапевтична стратегія в лікуванні ПНЯ в майбутньому.

Висновки. Наш аналіз і узагальнення даних останніх років дає підстави стверджувати, що:

1) перенос (заміна) мітохондрій запропонована як терапія для запобігання передачі мітохондріальних захворювань, але мало відомо про негативний або ненавмисний вплив на здоров'я нащадків, народжених за допомогою цієї методики. Для клінічного застосування переносу або заміни мітохондрій потрібні подальші дослідження мітоядерної взаємодії як основного впливу на новий організм після заміни мітохондрій, а також, зокрема, встановлення прийняттого відношення між гаплотипами мітохондріальної ДНК донора і пацієнта;

2) трансплантація стовбурових клітин (у яєчник) усе ще є експериментальним лікуванням передчасної недостатності яєчників. Потребує подальшого вивчення

трансплантація стовбурових клітин як потенційної терапевтичної технології лікування ПНЯ. Зокрема, необхідно уточнити оптимальну дозу та час введення після збору стовбурових клітин, спосіб їх введення, тривалість періоду відновлення та можливість повторення процедури для досягнення балансу між безпекою та ефективністю. Не менш важливо досконально зрозуміти основні механізми, на які матимуть вплив стовбурові клітини;

3) трансплантація екзосом розглядається як терапевтична стратегія в лікуванні ПНЯ в майбутньому.

Загалом розглянуті в цьому літературному огляді методи переносу / заміни мітохондрій, трансплантації стовбурових клітин, трансплантації екзосом є новітніми стратегіями відновлення фертильності у пацієнтів з передчасною недостатністю яєчників.

ЛІТЕРАТУРА

- Webber L, Davies M, Anderson R, et al. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum. Reprod.* 2016; 31(5): 926–937. DOI: 10.1093/humrep/dew027.
- Wu X, Cai H, Kallianpur A, et al. Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One.* 2014; 9(3): e89597. DOI: 10.1371/journal.pone.0089597.
- Golezar S., Ramezani Tehrani F., Khazaei S., Ebadi A., Keshavarz Z. The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric.* 2019; 22(4): 403–411. DOI: 10.1080/13697137.2019.1574738.
- Zhang S, Zhu D, Mei X, et al. Advances in biomaterials and regenerative medicine for primary ovarian insufficiency therapy. *Bioact Mater.* 2020; 6(7): 1957–1972. DOI: 10.1016/j.bioactmat.2020.12.008.
- Mikami Y, Kanemaru K, Okubo Y, et al. Nitric oxide-induced activation of the type 1 ryanodine receptor is critical for epileptic seizure-induced neuronal cell death. *EBioMedicine.* 2016; 11: 253–261. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.08.020.
- Wang S, Sun M, Yu L, Wang Y, Yao Y, Wang D. Niacin inhibits apoptosis and rescues premature ovarian failure. *Cell. Physiol. Biochem.* 2018; 50(6): 2060–2070. DOI: 10.1159/000495051.
- He L, Ling L, Wei T, Wang Y, Xiong Z. Ginsenoside Rg1 improves fertility and reduces ovarian pathological damages in premature ovarian failure model of mice. *Exp. Biol. Med.* 2017; 242(7): 683–691. DOI: 10.1177/1535370217693323.
- Jang H, Na Y, Hong K, et al. Synergistic effect of melatonin and ghrelin in preventing cisplatin-induced ovarian damage via regulation of FOXO3a phosphorylation and binding to the p27Kip1 promoter in primordial follicles. *J. Pineal Res.* 2017; 63(3). DOI: 10.1111/jpi.12432.
- Sheikhansari G, Aghebati-Maleki L, Nouri M, Jadidi-Niaragh F, Yousefi M. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 102: 254–262. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.03.056.
- He Y, Chen D, Yang L, Hou Q, Ma H, Xu X. The therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure. *Stem Cell Res. Ther.* 2018; 9(1): 263. DOI: 10.1186/s13287-018-1008-9.
- Chen H, Liu Y, Li P, Zhu D. Novel role of FBXW7 circular RNA in repressing glioma tumorigenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2018; 110(3): 304–315. DOI: 10.1093/jnci/djx166.
- Tang JN, Cores J, Huang K, et al. Concise review: is cardiac cell therapy dead? Embarrassing trial outcomes and new directions for the future. *Stem Cells Transl Med.* 2018; 7(4): 354–359. DOI: 10.1002/sctm.17-0196.
- Herraiz S, Pellicer N, Romeu M, Pellicer A. Treatment potential of bone marrow-derived stem cells in women with diminished ovarian reserves and premature ovarian failure. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2019; 31(3): 156–162. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000531.
- Huhtaniemi I, Hovatta O, La Marca A, et al. Advances in the molecular pathophysiology, genetics, and treatment of primary ovarian insufficiency. *Trends Endocrinol. Metabol.* 2018; 29(6): 400–419. DOI: 10.1016/j.tem.2018.03.010.
- Yildirim RM, Seli E. The role of mitochondrial dynamics in oocyte and early embryo development. *Semin Cell Dev Biol.* 2024; 159–160: 52–61. DOI: 10.1016/j.semdb.2024.01.007.
- Smits MAJ, Schomakers BV, van Weeghel M, et al. Human ovarian aging is characterized by oxidative damage and mitochondrial dysfunction. *Hum Reprod.* 2023; 38(11): 2208–2220. DOI: 10.1093/humrep/dead177.
- Zhang W, Wu F. Effects of adverse fertility-related factors on mitochondrial DNA in the oocyte: a comprehensive review. *Reprod Biol Endocrinol.* 2023; 21(1): 27. DOI: 10.1186/s12958-023-01078-6.
- Seli E. Mitochondrial DNA as a biomarker for in-vitro fertilization outcome. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016; 28(3): 158–163. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000274.
- Victor AR, Brake AJ, Tyndall JC, et al. Accurate quantitation of mitochondrial DNA reveals uniform levels in human blastocysts irrespective of ploidy, age, or implantation potential. *Fertil Steril.* 2017; 107(1): 34–42. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.028.
- Barritt J, Brenner C, Malter H, Cohen J. Mitochondria in human offspring derived from ooplasmic transplantation. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2001; 16(3): 513–516. DOI: 10.1093/humrep/16.3.513.
- Fakih MH, El Shmouy M, Szeptycki J, et al. The AUGMENTS treatment: physician reported outcomes of the initial global patient experience. *JFIV Reprod. Med. Genet.* 2015; 3: 3. DOI: 10.4172/2375-4508.1000154.
- Oktay K, Baltaci V, Sonmezer M, et al. Oogonial precursor cell-derived autologous mitochondria injection to improve outcomes in women with multiple IVF failures due to low oocyte quality: a clinical translation. *Reprod Sci.* 2015; 22(12): 1612–1617. DOI: 10.1177/1933719115612137.
- Labarta E, de Los Santos MJ, Herrera S, et al. Autologous mitochondrial transfer as a complementary technique to intracytoplasmic sperm injection to improve embryo quality in patients undergoing in vitro fertilization—a randomized pilot study. *Fertil Steril.* 2019; 111(1): 86–96. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.09.023.
- Eyre WA. Mitochondrial Replacement Therapy: are mito-nuclear interactions likely to be a problem? *Genetics.* 2017; 205(4): 1365–1372. DOI: 10.1534/genetics.116.196436.

25. Dobler R, Dowling DK, Morrow EH, Reinhardt K. A systematic review and meta-analysis reveals pervasive effects of germline mitochondrial replacement on components of health. *Hum Reprod Update*. 2018; 24(5): 519–534. DOI: 10.1093/humupd/dmy018.
26. Fazeli Z, Abedindo A, Omrani MD, Ghaderian SMH. Mesenchymal stem cells (MSCs) therapy for recovery of fertility: a systematic review. *Stem Cell Rev Rep*. 2018; 14(1): 1–12. DOI: 10.1007/s12015-017-9765-x.
27. Te L, Yongyi H, Jian Z, et al. Transplantation of human menstrual blood stem cells to treat premature ovarian failure in mouse model. *Stem Cells Dev*. 2014; 23(13): 1548–57. DOI: 10.1089/scd.2013.0371.
28. Rongxia L, Xiaoyu Z, Zhenhai F, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells improve the follicular microenvironment to recover ovarian function in premature ovarian failure mice. *Stem Cell Res Ther*. 2019; 10(1): 299. DOI: 10.1186/s13287-019-1315-9.
29. Penghui F, Pingping L, Tan J. Human menstrual blood-derived stromal cells promote recovery of premature ovarian insufficiency via regulating the ECM-dependent FAK/AKT signaling. *Stem Cell Rev Rep*. 2019; 15(2): 241–55. DOI: 10.1007/s12015-018-9867-0.
30. He Y, Dongmei C, Lingling Y, et al. The therapeutic potential of bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure. *Stem Cell Res Ther*. 2018; 9(1): 263. DOI: 10.1186/s13287-018-1008-9.
31. Wang Z, Wang Y, Yang T, Jing L, Yang X. Study of the reparative effects of menstrual-derived stem cells on premature ovarian failure in mice. *Stem Cell Res Ther*. 2017; 8(1): 11. DOI: 10.1186/s13287-016-0458-1.
32. Lai D, Wang F, Yao X, et al. Human endometrial mesenchymal stem cells restore ovarian function through improving the renewal of germline stem cells in a mouse model of premature ovarian failure. *J Transl Med*. 2015; 13: 155. DOI: 10.1186/s12967-015-0516-y.
33. Chon S, Umair Z, Yoon M. Premature Ovarian Insufficiency: Past, Present, and Future. *Front Cell Dev Biol*. 2021; 9: 672890. DOI: 10.3389/fcell.2021.672890.
34. Mirzaei H, Sahebkar A, Sichani LS, et al. Therapeutic application of multipotent stem cells. *J Cell Physiol*. 2018; 233(4): 2815–2823. DOI: 10.1002/jcp.25990.
35. Fu YX, Ji J, Shan F, Li J, Hu R. Human mesenchymal stem cell treatment of premature ovarian failure: new challenges and opportunities. *Stem Cell Res Ther*. 2021; 12(1): 161. DOI: 10.1186/s13287-021-02212-0.
36. Mohamad Yusoff F, Higashi Y. Mesenchymal Stem/Stromal Cells for Therapeutic Angiogenesis. *Cells*. 2023; 12(17): 2162. DOI: 10.3390/cells12172162.
37. Liang X, Ding Y, Zhang Y, Tse HF, Lian Q. Paracrine mechanisms of mesenchymal stem cell-based therapy: current status and perspectives. *Cell Transplant*. 2014; 23(9): 1045–59. DOI: 10.3727/096368913X667709.
38. Liu J, Zhang H, Zhang Y, et al. Homing and restorative effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells on cisplatin injured ovaries in rats. *Mol Cells*. 2014; 37(12): 865–872. DOI: 10.14348/molcells.2014.0145.
39. Shafei AE, Ali MA, Ghanem HG, et al. Mesenchymal stem cell therapy: A promising cell-based therapy for treatment of myocardial infarction. *J Gene Med*. 2017; 19(12). DOI: 10.1002/jgm.2995.
40. Wang J, Chen Z, Sun M, et al. Characterization and therapeutic applications of mesenchymal stem cells for regenerative medicine. *Tissue Cell*. 2020; 64: 101330. DOI: 10.1016/j.tice.2020.101330.
41. Yoon SY. Mesenchymal stem cells for restoration of ovarian function. *Clin Exp Reprod Med*. 2019; 46(1): 1–7. DOI: 10.5653/cepm.2019.46.1.1.
42. Edessy M, Hosni HN, Shady Y, et al. Autologous stem cells therapy, The first baby of idiopathic premature ovarian failure. *Acta Medica Int*. 2016; 3(1): 19. DOI: 10.5530/ami.2016.1.7.
43. Gabr H, Wael A, Ahmed EG. Autologous stem cell transplantation in patients with idiopathic premature ovarian failure. *J Tissue Sci Eng*. 2016; 7(3). DOI: 10.4172/2157-7552.C1.030.
44. Herraiz S, Romeu M, Buigues A, et al. Autologous stem cell ovarian transplantation to increase reproductive potential in patients who are poor responders. *Fertil Steril*. 2018; 110(3): 496–505. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.025.
45. Gupta S, Lodha P, Karthick MS, Tandulwadkar SR. Role of autologous bone marrow-derived stem cell therapy for follicular recruitment in premature ovarian insufficiency: review of literature and a case report of world's first baby with ovarian autologous stem cell therapy in a perimenopausal woman of age 45 year. *J Hum Reprod Sci*. 2018; 11(2): 125–130. DOI: 10.4103/jhrs.JHRS_57_18.
46. Sfakianoudis K, Rapani A, Grigoriadis S, et al. Novel Approaches in Addressing Ovarian Insufficiency in 2019: Are We There Yet? *Cell Transplant*. 2020; 29: 963689720926154. DOI: 10.1177/0963689720926154.
47. Sfakianoudis K, Simopoulou M, Nitsos N, et al. Autologous platelet-rich plasma treatment enables pregnancy for a woman in premature menopause. *J Clin Med*. 2018; 8(1):1. DOI: 10.3390/jcm8010001.
48. Bidarimath M, Khalaj K, Kridli RT, et al. Extracellular vesicle mediated intercellular communication at the porcine maternal-fetal interface: A new paradigm for conceptus-endometrial cross-talk. *Sci Rep*. 2017; 12: 7: 40476. DOI: 10.1038/srep40476.
49. Isabel HD, Chen Yu Z, Antonio VP. Extracellular vesicles: novel mediators of cell communication in metabolic disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2017; 28(1): 3–18. DOI: 10.1016/j.tem.2016.10.003.
50. Zhang S, Huang B, Su P, et al. Concentrated exosomes from menstrual blood-derived stromal cells improves ovarian activity in a rat model of premature ovarian insufficiency. *Stem Cell Res. Ther*. 2021; 12(1): 178. DOI: 10.1186/s13287-021-02255-3.
51. Ding C, Qian C, Hou S, et al. Exosomal miRNA-320a is released from hAMSCs and regulates SIRT4 to prevent reactive oxygen species generation in POI. *Mol. Ther. Nucleic Acids*. 2020; 21: 37–50. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.05.013.
52. Ding C, Zhu L, Shen H, et al. Exosomal miRNA-17-5p derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells improves ovarian function in premature ovarian insufficiency by regulating SIRT7. *Stem Cells*. 2020; 38 : 1137–1148. DOI: 10.1002/stem.3204.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

53. Liu H, Wei X, Sha Y, et al. Whole-exome sequencing in patients with premature ovarian insufficiency: early detection and early intervention. *J. Ovarian Res.* 2020; 13: 114. DOI: 10.1186/s13048-020-00716-6.
54. Yang W, Zhang J, Xu B, et al. HucMSC-derived exosomes mitigate the age-related retardation of fertility in female mice. *Mol. Ther.* 2020; 28: 1200–1213. DOI: 10.1016/j.ymthe.2020.02.003.
55. Chen C, Li S, Hu C, et al. Protective effects of puerarin on premature ovarian failure via regulation of Wnt/ β -catenin signaling pathway and oxidative stress. *Reprod. Sci.* 2021; 28: 982–990. DOI: 10.1007/s43032-020-00325-0).
56. da Silveira JC, Andrade GM, Del Collado M, et al. Supplementation with small-extracellular vesicles from ovarian follicular fluid during in vitro production modulates bovine embryo development. *PLoS One.* 2017; 12(6): e0179451. DOI: 10.1371/journal.pone.0179451.

Надійшла до редакції 26.11.2024.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування valia-z@ukr.net

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

УДК 542.8-543.4

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-2-14>

*О. В. Бевз*¹ <https://orcid.org/0000-0002-7695-3612>
*О. В. Криванич*² <https://orcid.org/0000-0001-5787-6482>
*І. А. Сич*¹ <https://orcid.org/0000-0001-9540-7038>
*І. Ю. Стан*² <https://orcid.org/0000-0001-8404-936X>
*Н. Ю. Бевз*³ <https://orcid.org/0000-0002-7259-8908>
*Л. О. Перехода*³ <https://orcid.org/0000-0002-8498-331X>

СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БЕНЗАЛКОНІУ ХЛОРИДУ
У ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТАХ¹ ТОВ «БЕРКАНА+», Харків, Україна² ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна³ Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 542.8-543.4

*О. В. Бевз*¹, *О. В. Криванич*², *І. А. Сич*¹, *І. Ю. Стан*², *Н. Ю. Бевз*³, *Л. О. Перехода*³
 СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ БЕНЗАЛКОНІУ ХЛОРИДУ В ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРЕПАРАТАХ

¹ ТОВ «БЕРКАНА+», Харків, Україна² ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Ужгород, Україна³ Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Статтю присвячено розробці спектрофотометричної методики кількісного визначення бензалконію хлориду як основного й допоміжного інгредієнта у складі фармацевтичних препаратів у формі супозиторій, спрею для носа та гелю екстемпорального виготовлення. Запропоновано як середовище розчинення використовувати воду, підкислену 0,1 М розчином хлористоводневої кислоти до рН 4,0. Експериментальним шляхом для проведення кількісного визначення вибрано аналітичну довжину хвилі за 263 нм. Методика була апробована на зразках супозиторій, гелю та спрею для носа та характеризується правильністю, прецизійністю, лінійністю з межами визначення та кількісного визначення бензалконію хлориду на рівні 0,5 мкг/мл та 2,0 мкг/мл відповідно, а також екологічність, що демонструє її придатність для завдань фармацевтичного аналізу.

Ключові слова: бензалконію хлорид, абсорбційна спектрофотометрія в ультрафіолетовому діапазоні, валідаційні характеристики, аналітичний калькулятор зеленості (AGREE).

UDC 542.8-543.4

*О. В. Бевз*¹, *О. В. Криванич*², *І. А. Сич*¹, *І. Ю. Стан*², *Н. Ю. Бевз*³, *Л. О. Перехода*³

SPECTROPHOTOMETRIC DETERMINATION OF BENZALKONIUM CHLORIDE IN PHARMACEUTICAL PREPARATIONS

¹ LLC "BERKANA+", Kharkiv, Ukraine² State University "Uzhhorod National University", Uzhhorod, Ukraine³ National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine

Benzalkonium chloride is a quaternary ammonium compound widely used in the manufacture of pharmaceuticals. Revised quality requirements and an expanding range of benzalkonium chloride products lead to a review of existing analysis methods and the development of optimal ones for each manufacturer.

The aim of the study is to optimize and validate a spectrophotometric method for the quantitative determination of benzalkonium chloride in pharmaceutical preparations such as suppositories, nasal sprays and extemporaneously prepared gels.

Materials and methods. Benzalkonium chloride was determined in samples using UV spectrophotometry on a SHIMADZU-2600 spectrophotometer (Shimadzu, Japan) with UV-Probe 2.33 software. For method development, a 10% benzalkonium chloride solution was used, with testing samples prepared in water acidified to pH 4.0 with 0.1 M hydrochloric acid. The validation of the method was performed according to ICH Q2R guidelines and the State Pharmacopoeia of Ukraine. The method was tested on "PHARMATEX" vaginal suppositories, "Zinc Oxide Gel 10%", and "Aqua Di Mare Sea Water" nasal spray.

Results The absorption spectra of benzalkonium chloride water acidified with 0.1M hydrochloric acid solution to pH 4.0 displayed characteristic peaks at 257 nm, 263 nm, and 268 nm. The most linear and reproducible results were observed at 263 nm. The validated method

© О. В. Бевз, О. В. Криванич, І. А. Сич та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



demonstrated high correlation coefficients ($r > 0.9995$) across a concentration range of 1.6–2.4 $\mu\text{g/ml}$ of benzalkonium chloride. Analytical performance met all acceptance criteria for accuracy and precision. The method proved effective for determining benzalkonium chloride concentrations in pharmaceutical formulations with minimal sample preparation.

The developed spectrophotometric method is simple, cost-effective, and reliable for routine benzalkonium chloride determination in pharmaceutical products. It ensures compliance with regulatory standards and safeguards patient safety.

Keywords: benzalkonium chloride, UV-spectrophotometry, validation parameters, analytical greenness calculator (AGREE).

Вступ. Бензалконію хлорид (алкілбензилдиметиламонію хлорид, бензил С8-18-алкілдиметил хлориди) є четвертинною амонієвою сполукою (рис. 1), що належить до класу катіонних поверхнево-активних речовин і має широкий спектр антибактеріальної дії щодо грам-позитивних і грамнегативних мікроорганізмів, також проявляє протигрибкові та противірусні властивості [1].

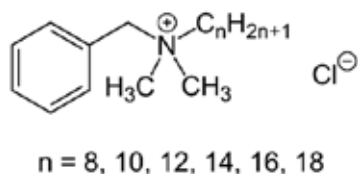


Рис. 1. Структурна формула бензалконію хлориду

Бензалконію хлорид використовується в медичній практиці з 1935 року і міститься у складі рецептурних і безрецептурних фармацевтичних препаратів. Значна кількість виробників вибирають бензалконію хлорид завдяки його стабільності, високій антибактеріальній активності й використовують як консервант у лікарських засобах, медичних виробках та засобах профілактично-гігієнічних у формі очних крапель, спреїв назальних, гелів, мазей, кремів, супозиторій тощо [2, 3].

Однак, як і багато інших речовин, бензалконію хлорид не позбавлений побічних дій. Доведено, що компонент безпечний як антимікробний засіб у концентраціях до 0,1 %. Проте завищені концентрації цієї речовини можуть викликати подразнення слизових оболонок, алергічні реакції та токсичні ефекти, що особливо небезпечно в разі тривалого застосування препаратів із цим активним фармацевтичним інгредієнтом. Згідно з Регламентом Європейського Парламенту та Ради (ЄС) № 1272/2008, четвертинні амонієві сполуки, бензил С8-18-алкілдиметил хлориди належать до 4-го класу гострої токсичності, 1%-й розчин субстанції здатен викликати гостру токсичність за перорального застосування та ерозію / подразнення шкіри за дермального використання [4]. На сьогодні бензалконію хлорид використовується як допоміжна речовина у складі 70 % офтальмологічних засобів і може спричиняти цитотоксичне пошкодження епітеліальних клітин кон'юнктиви та рогівки, що призводить до появи ознак і симптомів захворювання поверхні ока [5]. У назальних препаратах ця речовина може призводити до сухості слизової оболонки, порушення функції війчастого епітелію та медикаментозного риніту [6]. Важливо також враховувати, що і разі частого застосування можливе всмоктування бензалконію хлориду в системний кровообіг, що підвищує ризик системної токсичності [7]. У зв'язку із цим контроль концентрації бензалконію хлориду є критично важливим для забезпечення ефективності та безпеки лікарських засобів. Недостатня увага до цього аспекту

може спричинити серйозні наслідки для пацієнтів, особливо серед уразливих груп, як-от діти чи люди із хронічними захворюваннями та поважного віку.

Для визначення бензалконію хлориду в розчині провідні фармакопей світу (Європейська фармакопея [8] та Британська фармакопея [9]) рекомендують метод двофазного йодометричного титрування в середовищі метиленхлориду або хлороформу. Цей метод характеризується багатостадійністю, і в разі перенесення його в аналіз фармацевтичних препаратів інші складові можуть вносити вклад в отримані результати. Відповідно до монографії на розчин бензалконію хлориду у Фармакопії США [10], кількісне визначення активного компонента проводять методом рідинної хроматографії. Крім цих методів, науковцями розроблені методики газової хроматографії [11], хромато-мас-спектрометрії [12], водного та неводного капілярного електрофорезу [13], надвисокоєфективної рідинної хроматографічної квадрупольної / електростатичної польової орбітрапної мас-спектрометрії високої роздільної здатності [14] та різні варіації спектрофотометричних визначень [15].

Таким чином, існує гостра потреба у створенні валідованих методик, які дадуть можливість точно визначати вміст бензалконію хлориду у складі фармацевтичних препаратів відповідно до нормативних вимог і для мінімізації потенційних побічних ефектів. Це новий виклик для лабораторій контролю якості, особливо підприємств, які займаються виготовленням продукції партіями 1000–3000 упаковок, оскільки велика кількість зразків для аналізу створює додаткові затрати. Тому виникає потреба у використанні, з одного боку, простих і дешевих, а з іншого – точних і коректних методів аналізу.

Мета дослідження – підібрати, оптимізувати та валідувати спектрофотометричну методику кількісного визначення бензалконію хлориду в зразках фармацевтичних препаратів у формі супозиторій, гелю та спрею для носа з погляду доступності, специфічності й екологічності.

Матеріали та методи дослідження. Проведення визначення бензалконію хлориду в зразках проводили методом спектрофотометрії в ультрафіолетовому діапазоні на спектрофотометрі SHIMADZU-2600 (Shimadzu, Японія) з програмним забезпеченням UV-Probe 2.33. Усі вимірювання абсорбції проводили за +20 °С.

Наважки зразків зважували на електронних вагах Radwag AS 120.R2 (Radwag, Польща). рН розчинів доводили до потрібного значення з використанням рН-метра ADWA AD1030 з рН-електродом AD1131B (ADWA, Угорщина).

Розчини готували із застосуванням лабораторного посуду класу точності А.

Для розробки методики використовували СЗ бензалконію хлорид (10%-й розчин (PHR1371, Sigma-

Aldrich). Для приготування випробовуваних зразків як середовище розчинення використовували воду, підкислену 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до pH 4,0. Характер спектра вивчали в діапазоні 220 нм – 280 нм на тлі води, підкисленої 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до pH 4,0.

Валідацію спектрофотометричної методики кількісного визначення бензалконію хлориду в об'єктах дослідження проводили відповідно до статті 5.3.N.2. «Валідація аналітичних методик і випробувань» Державної Фармакопеї України [16] за такими параметрами: правильність, прецизійність, специфічність, межа виявлення, межа кількісного визначення, лінійність та діапазон застосування.

Методика була апробована на зразках фармацевтичного препарату «ФАРМАТЕКС», супозиторії вагінальні (с. U431B, «Юнітед Ліквід Мануфактурінг», Франція), екстемпорального засобу «Гель цинку оксиду 10 %» (дата виготовлення 16.10.2024, ТОВ «Аптека Павлова», Україна) та засобу гігієнічно-профілактичного «Аква Ді Маре Морська Вода», спрей для носа (с. 130324, ТОВ «БЕРКАНА+», Україна).

Результати дослідження та їх обговорення. На першому етапі вивчення спектральних характеристик бензалконію хлориду в середовищі води, підкисленої 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої, були приготувані розчини в діапазоні концентрацій 0,5–5,0 мкг/мл (рис. 2).

Встановлено, що абсорбційні спектри поглинання розчинів бензалконію хлориду в кислому середовищі характеризуються наявністю трьох максимумів за довжини хвиль 257, 263 та 268 нм. Наявність саме таких специфічних максимумів Європейська фармакопея [8] та Британська фармакопея [9] рекомендують використовувати для ідентифікації бензалконію хлориду (максимуми повинні спостерігатися за (257 ± 2) нм, (263 ± 2) нм, (269 ± 2) нм).

Для вибору аналітичної довжини хвилі було вивчено підпорядкованість розчинів бензалконію хло-

риду в зазначених максимумах основному закону світлопоглинання (рис. 3).

Як аналітичну довжину хвилі вибрано максимум за довжини хвиль 263 нм, за якого спостерігається найкраща підпорядкованість основному закону світлопоглинання ($R^2 = 0,9997$).

Вибрані об'єкти дослідження містять бензалконію хлориду в концентраціях від 0,2 до 18,9 мг/мл залежно від його призначення – або у складі засобу як діючої речовини, або як допоміжний антимікробний консервант. Для зменшення пробопідготовки та невизначеності результату запропоновано проводити одне розведення досліджуваних засобів 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до pH 4,0, до отримання 2,0 мкг/мл розчину бензалконію хлориду, за якого оптична густина становитиме на рівні 0,460.

Тому для перенесення методики для аналізу об'єктів досліджень було вивчено лінійність модельних випробовуваних розчинів у середовищі води, підкисленої 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до pH 4,0 в межах діапазону концентрації бензалконію хлориду від 1,6 до 2,4 мкг/мл (рис. 4, табл. 1).

Високе значення коефіцієнта кореляції (r) бензалконію хлориду задовольняє вимогам критерію прийнятності ($r = 0,9981$) і підтверджує лінійність залежності між взятою і знайденою кількістю речовини в діапазоні концентрацій від 80 до 120 % відносно її номінального вмісту у випробовуваних розчинах препаратів.

Оцінку правильності та прецизійності досліджували на розчинах з концентраціями бензалконію хлориду, які відповідають 80 %, 85 %, 90 %, 95 %, 100 %, 105 %, 110 %, 115 % і 120 % від їх номінальної концентрації у випробовуваному розчині (табл. 2).

Як видно з даних, представлених у таблиці 3, вимоги до внутрішньолабораторної прецизійності для методики кількісного визначення бензалконію хлориду в модельних розчинах усіх об'єктів дослідження виконуються. Методика кількісного визначення бензалконію хлориду характеризується достатньою правиль-

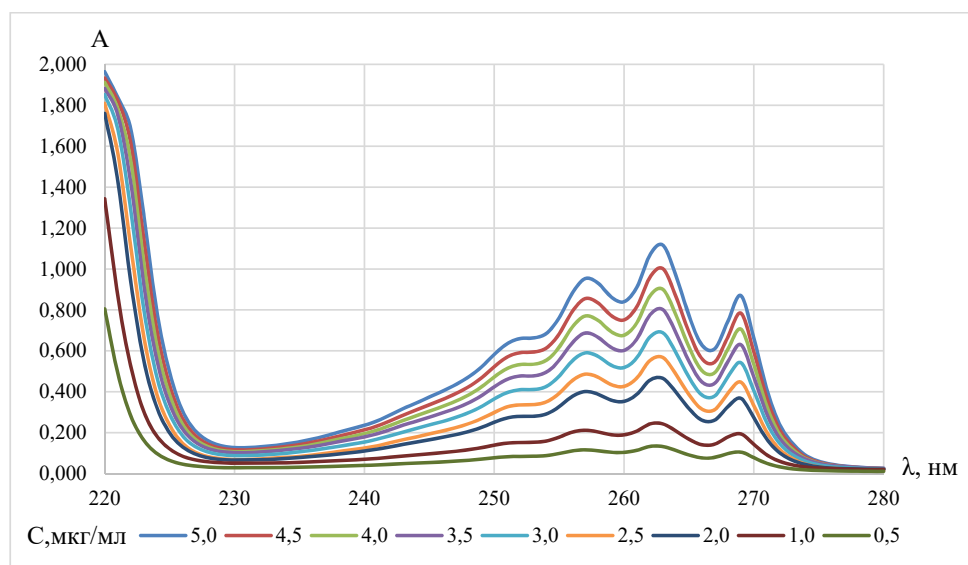
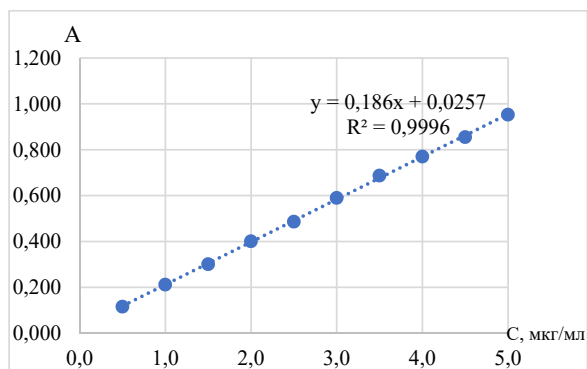
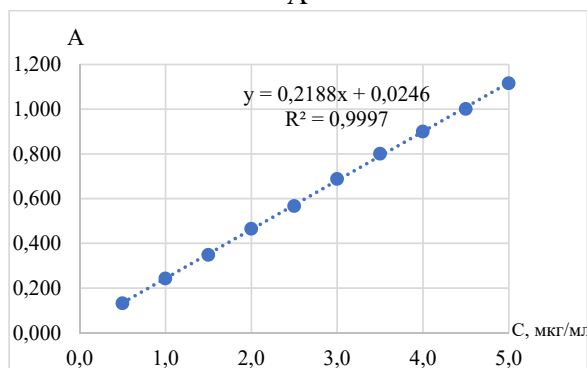


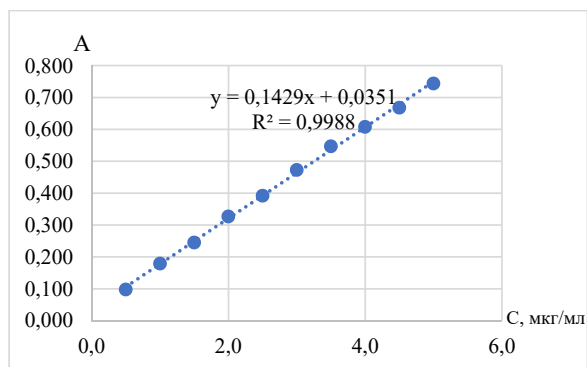
Рис. 2. Електронні спектри розчинів 0,5–5,0 мкг/мл бензалконію хлориду в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої (pH 4,0)



А



Б



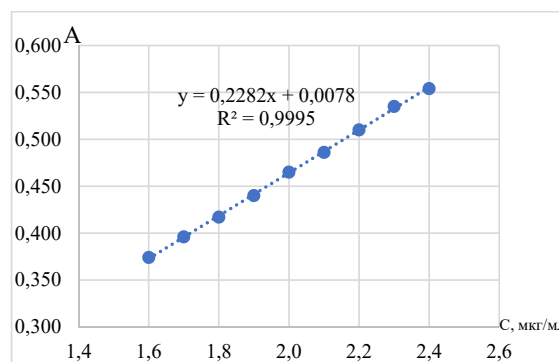
В

Рис. 3. Підпорядкованість досліджуваних розчинів бензалконію хлориду основному закону світлопоглинання в максимумах світлопоглинання: А – за 257 нм, Б – за 263 нм, В – за 268 нм

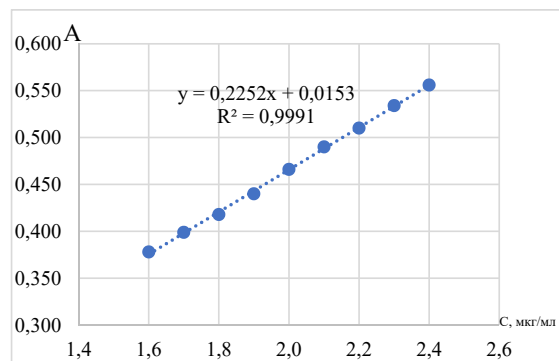
ністю та збіжністю (прецизійністю) в усьому діапазоні концентрацій (від 80 до 120 %) і є коректною.

Підтвердження робастності здійснювали зміною рН середовища ($\pm 0,3$), часу між приготуванням розчину та проведенням визначення (до 60 хв), температури (± 5 °C). Було визначено, що розчини є стабільними впродовж 60 хв та вивчені змінні не впливають на характер спектра та достовірність отриманих результатів.

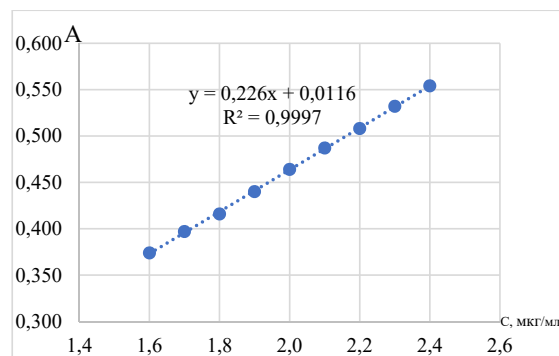
За результатами проведених досліджень визначено межу визначення бензалконію хлориду на рівні 0,5 мкг/мл та межу кількісного визначення – 2,0 мкг/мл у середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої з рН 4,0.



А



Б



В

Рис. 4. Графік лінійної залежності абсорбції від концентрації розчинів бензалконію хлориду в модельних розчинах в середовищі 0,1 М розчину кислоти хлористоводневої: А – фармацевтичного препарату «ФАРМАТЕКС», супозиторії вагінальні, Б – екстемпорального засобу «Гель цинку оксиду 10 %», В – засобу гігієнічно-профілактичного «Аква Ді Маре Морська Вода», спрей для носа

Також методика характеризується надзвичайною екологічністю (рис. 5) порівняно з фармакопейними методиками.

Як демонструють результати дослідження, запропонована методика спектрофотометричного визначення бензалконію хлориду підходить для завдань фармацевтичного аналізу для визначення компонента у складі супозиторій, гелю та спрею назального, також може бути використана для інших лікарських форм після вивчення відповідних валідаційних

Таблиця 1

Метрологічні характеристики лінійної залежності знайденої концентрації бензалконію хлориду від його введеної концентрації в нормалізованих координатах

Параметри	Значення	Критерій прийнятності	Висновки
Фармацевтичний препарат «ФАРМАТЕКС», супозиторії вагінальні			
b	0,9892		
S _b	0,0067		
a	0,8124	≤ 2,60	Відповідає критерію
S _a	0,6729		
S ₀	0,2585	≤ 0,845	Відповідає критерію
r	0,9998	> 0,9981	Відповідає критерію
Екстемпоральний фармацевтичний препарат «Гель цинку оксиду 10 %»			
b	0,9685		
S _b	0,0104		
a	2,2975	≤ 2,60	Відповідає критерію
S _a	1,0471		
S ₀	0,4022	≤ 0,845	Відповідає критерію
r	0,9995	> 0,9981	Відповідає критерію
Засіб гігієнічно-профілактичний «Аква Ді Маре Морська Вода», спрей для носа			
b	0,9720		
S _b	0,0064		
a	2,4851	≤ 2,60	Відповідає критерію
S _a	0,6451		
S ₀	0,2478	≤ 0,8450	Відповідає критерію
r	0,9998	> 0,9981	Відповідає критерію

Таблиця 2

Результати кількісного визначення бензалконію хлориду в модельних розчинах досліджуваних зразків

№	Концентрація бензалконію хлориду в досліджуваному розчині, мкг/мл	Абсорбція за 263 нм	Введено вміст, %	Знайдено вміст, %
Фармацевтичний препарат «ФАРМАТЕКС», супозиторії вагінальні				
1	1,6	0,372	80,00	80,00
2	1,7	0,395	85,00	84,95
3	1,8	0,417	90,00	89,68
4	1,9	0,440	95,00	94,62
5	2,0	0,465	100,00	100,00
6	2,1	0,486	105,00	104,52
7	2,2	0,510	110,00	109,68
8	2,3	0,535	115,00	115,05
9	2,4	0,554	120,00	119,14
Екстемпоральний фармацевтичний препарат «Гель цинку оксиду 10 %»				
1	1,6	0,378	80,00	81,29
2	1,7	0,399	85,00	85,81
3	1,8	0,418	90,00	89,89
4	1,9	0,440	95,00	94,62
5	2,0	0,466	100,00	100,22
6	2,1	0,490	105,00	105,38
7	2,2	0,510	110,00	109,68
8	2,3	0,534	115,00	114,84
9	2,4	0,556	120,00	119,57
Засіб гігієнічно-профілактичний «Аква Ді Маре Морська Вода», спрей для носа				
1	1,6	0,374	80,00	80,43
2	1,7	0,397	85,00	85,38
3	1,8	0,416	90,00	89,46
4	1,9	0,440	95,00	94,62
5	2,0	0,464	100,00	99,78
6	2,1	0,487	105,00	104,73
7	2,2	0,508	110,00	109,25
8	2,3	0,532	115,00	114,41
9	2,4	0,554	120,00	119,14

Результати перевірки правильності та прецизійності

Параметр	Значення	Вимоги до статистичної незначущості	Вимоги до практичної незначущості	Виконання критерію
Фармацевтичний препарат «ФАРМАТЕКС», супозиторії вагінальні				
$ \bar{Z} - 100 $	0,04	$\leq 0,35$	$\leq 0,51$	Виконується за двома критеріями
Δ_{intra}	0,49	$\leq 1,6$	–	Виконується
Екстемпоральний фармацевтичний препарат «Гель цинку оксиду 10 %»				
$ \bar{Z} - 100 $	0,27	$\leq 0,35$	$\leq 0,51$	Виконується за двома критеріями
Δ_{intra}	1,29	$\leq 1,6$	–	Виконується
Засіб гігієнічно-профілактичний «Аква Ді Маре Морська Вода», спрей для носа				
$ \bar{Z} - 100 $	0,12	$\leq 0,35$	$\leq 0,51$	Виконується за двома критеріями
Δ_{intra}	0,88	$\leq 1,6$	–	Виконується

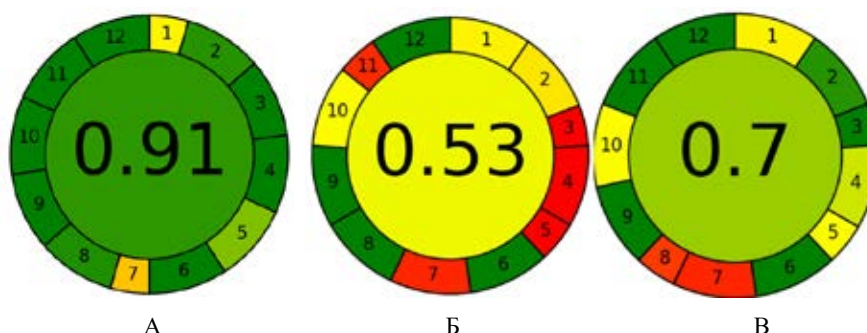


Рис. 5. Аналітична шкала AGREE дослідження бензалконію хлориду: А – запропонованою спектрофотометричною методикою, Б – титриметричним методом згідно з монографією Європейської фармакопеї [8] та Британської фармакопеї [9], В – методом рідинної хроматографії за методикою монографії Фармакопеї США [10]

характеристик. Методика є доступною, екологічною, не потребує спеціальних реактивів і дороговартісного обладнання.

Висновки. Запропоновано умови проведення визначення бензалконію хлориду як активного та допоміжного компонента фармацевтичних препаратів у формі супозиторій, гелю та спрею назального, що спрямовані на забезпечення ефективності та безпеки досліджуваних об'єктів шляхом запровадження в рутинний аналіз об'єктів дослідження.

Як середовище розчинення запропоновано використовувати воду, підкислену 0,1 М розчином кислоти хлористоводневої до рН 4,0, за якого спектр характеризується наявністю трьох характерних максимумів абсорбції за (257 ± 2) нм, (263 ± 2) нм, (269 ± 2) нм, що

можна використовувати для ідентифікації компонента у складі фармацевтичних препаратів.

Для кількісного визначення обґрунтовано вибір проведення дослідження за 263 нм, здійснено апробацію методики на зразках фармацевтичного препарату «ФАРМАТЕКС», супозиторії вагінальні, екстемпорального засобу «Гель цинку оксиду 10 %» та засобу гігієнічно-профілактичного «Аква Ді Маре Морська Вода», спрей для носа. Методика характеризується правильністю, прецизійністю, лінійністю з межами виявлення та кількісного визначення бензалконію хлориду на рівні 0,5 мг/мл та 2,0 мг/мл відповідно, а також екологічністю, що демонструє її придатність для проведення кількісного визначення бензалконію хлориду у складі фармацевтичних препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

- Vereshchagin AN, Frolov NA, Egorova KS, Seitkalieva MM, Ananikov VP. Quaternary Ammonium Compounds (QACs) and Ionic Liquids (ILs) as Biocides: From Simple Antiseptics to Tunable Antimicrobials. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(13): 6793. DOI: 10.3390/ijms22136793.
- Merchel B, Tagkopoulou I. Benzalkonium Chlorides: Uses, Regulatory Status, and Microbial Resistance. *Appl Environ Microbiol.* 2019; 85(13): e00377–19. DOI: 10.1128/AEM.00377-19.
- Pelexh I, Dilai N, Bilous S, Vildanova R, Shulha O. The study of PS biocomplex as a promising antimicrobial preservative in compositions of medicinal and cosmetic products. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*, 2017; 3(7): 11–14. DOI: 10.15587/2519-4852.2017.103442.
- Regulation (EC) № 1272/2008 of the European Parliament and of the Council of 16 December 2008 on classification, labelling and packaging of substances and mixtures, amending and repealing. Directives 67/548/EEC and 1999/45/EC,

- and amending Regulation (EC) № 1907/2006 (Text with EEA relevance). *Official Journal of the European Union*, 2008: L353/1-L353/1355. Available from: <https://www.reach-compliance.eu/english/legislation/docs/launchers/CLP/launch-CLP-2008-1272-EC-ANNEX-VI.html> (appeal dated 16.01.2025).
5. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, Tran T, Vantipalli S. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond)*. 2022; 36(2): 361–368. DOI: 10.1038/s41433-021-01668-x.
 6. Choi HY, Lee YH, Lim CH, et al. Assessment of respiratory and systemic toxicity of Benzalkonium chloride following a 14-day inhalation study in rats. *Part Fibre Toxicol*. 2020; 17(1): 5. DOI: 10.1186/s12989-020-0339-8.
 7. Hedengran A, Steensberg AT, Virgili G, Azuara-Blanco A, Kolko M. Efficacy and safety evaluation of benzalkonium chloride preserved eye-drops compared with alternatively preserved and preservative-free eye-drops in the treatment of glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020; 104(11): 1512–1518. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2019-315623.
 8. European Pharmacopoeia. 10th ed. Vol. III. Starbourg: Council of Europe, 2020. P. 2161–2162. <https://www.webofpharma.com/2021/03/ep-10-european-pharmacopoeia-10th.html> (appeal dated 07.01.2025).
 9. British Pharmacopoeia. 11th ed. London: TSO, 2023. 3445 p. <https://www.edqm.eu/en/web/edqm/european-pharmacopoeia-ph-eur-11th-edition> (appeal dated 07.01.2025).
 10. The United States Pharmacopoeia. Maryland: North Bethesda, 2023. 1820 p.
 11. Smolinska M, Ostapiv R, Yurkevych M, et al. Determination of Benzalkonium Chloride in a Disinfectant by UV Spectrophotometry and Gas and High-Performance Liquid Chromatography: Validation, Comparison of Characteristics, and Economic Feasibility, *International Journal of Analytical Chemistry*, 2022: 2932634. DOI: 10.1155/2022/2932634.
 12. Bertuzzi T, Pietri A. Determination of Benzalkonium Homologues and Didecyldimethylammonium in Powdered and Liquid Milk for Infants by Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography–Mass Spectrometry. *Food Analytical Methods*. 2014; 7(6): 1278–1284. DOI: 10.1007/s12161-013-9745-y.
 13. Yao K, Jiang R, Wang P, Zhang J, Shao B, Ding X. Comparison of aqueous and non-aqueous capillary electrophoresis for the determination of four benzalkonium chloride homologues in compound chemical disinfectants. *Heliyon*. 2024; 10(11): e31797. DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e31797.
 14. Dong Huijun, Ma Tianyi, Li Yi, Bai Xueshan, Dong Jianfang, Zhang Lu. Determination of Three Benzalkonium Chloride Homologues in Environmental Water by Ultra High Performance Liquid Chromatography – Quadrupole/Electrostatic Field Orbitrap High Resolution Mass Spectrometry. *Rock and Mineral Analysis*, 2022; 41(6): 1050–1059. DOI: 10.15898/j.cnki.11-2131/td.202201190015.
 15. Smolinska M, Ostapiv R, Yurkevych M, et al. Determination of Benzalkonium Chloride in a Disinfectant by UV Spectrophotometry and Gas and High-Performance Liquid Chromatography: Validation, Comparison of Characteristics, and Economic Feasibility. *Int J Anal Chem*. 2022: 2932634. DOI: 10.1155/2022/2932634.
 16. State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. 2nd ed. Supp. 7 (Vol. 2). Kharkiv: State Enterprise Ukrainian Scientific Pharmacopoeial Center of Medicines Quality. 2024. 424 p. (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 07.01.2025.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування bevz.helen@gmail.com

B. V. Prystupa <http://orcid.org/0000-0002-9100-0860>
S. I. Bogatu <http://orcid.org/0000-0002-7979-8232>
L. V. Eberle <http://orcid.org/0000-0002-3466-8653>
Ya. V. Rozhkovsky <http://orcid.org/0000-0002-3650-9701>
D. A. Vorobyov <https://orcid.org/0009-0006-8972-6220>

PHARMACOLOGICAL AND PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS OF PLANTS OF THE GENUS STELLARIA

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 581.4:615.322

B. V. Prystupa, S. I. Bogatu, L. V. Eberle, Ya. V. Rozhkovsky, D. A. Vorobyov
PHARMACOLOGICAL AND PHARMACOGNOSTIC ANALYSIS OF PLANTS OF THE GENUS STELLARIA
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. The study of medicinal plants remains a crucial area of scientific research due to their long-standing use as safe and effective therapeutic agents. Plants of the genus *Stellaria* are particularly significant, given their historical application in traditional medicine for addressing inflammatory conditions, skin infections, gastrointestinal disorders, bronchitis, asthma, and obesity.

The purpose. To analyze scientific data from sources such as PubMed and Google Scholar, summarizing the botanical characteristics, chemical composition, and medicinal properties of *Stellaria* species.

Materials and methods. A literature search (2014–2024) using relevant keywords identified over 3,000 publications. After removing duplicates and applying predefined criteria, 60 sources were selected for analysis. Non-pharmacological studies, mechanistic research, editorials, commentaries, and conference abstracts were excluded.

Results. Plants of the *Stellaria* genus are characterized by a rich chemical composition, which includes flavonoids, saponins, alkaloids, phenolic compounds, tannins, and triterpenoids. These bioactive components account for a wide range of pharmacological activities, including anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic, anxiolytic, antifungal, and antiparasitic properties.

Despite their extensive traditional use and diverse chemical profile, the therapeutic potential of *Stellaria* species remains underexplored. This article summarizes the available scientific data on the botanical characteristics, pharmacochemical composition, and pharmacological activity of plants from this genus and highlights the need for further research to expand their application in modern medicine.

Keywords: *Stellaria media*, *Stellaria nemorum*, *Stellaria holostea*, *Stellaria graminea*, Caryophyllaceae family.

УДК 581.4:615.322

Б. В. Приступа, С. І. Богату, Л. В. Еберле, Я. В. Рожковський, Д. А. Воробйов
ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ ТА ФАРМАКОГНОСТИЧНИЙ АНАЛІЗ РОСЛИН РОДУ STELLARIA
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Оглядова стаття присвячена дослідженню ботанічної характеристики, фармакохімічного складу та фармакологічної дії рослин роду *Stellaria*. Представники цього роду мають довгу історію використання в народній медицині для лікування різноманітних захворювань, включно із запальними процесами, шкірними інфекціями, шлунково-кишковими розладами, бронхітами, астмою та ожирінням.

Рослини роду *Stellaria* характеризуються багатим хімічним складом, до якого входять флавоноїди, сапоніни, алкалоїди, фенольні сполуки, дубильні речовини та тритерпеноїди. Ці біоактивні компоненти забезпечують широкий спектр фармакологічної активності, зокрема протизапальні, антиоксидантні, антимікробні, антидіабетичні, анксіолітичні, антигрибкові та антипаразитарні властивості.

Ключові слова: *Stellaria media*, *Stellaria nemorum*, *Stellaria holostea*, *Stellaria graminea*, Зірочник.

Introduction. The study of medicinal plants is an extremely important area of scientific research, since they have long been used as a safe and effective means of treatment [1–3]. According to the recommendations of the World Health Organization, phytotherapy is considered an alternative method for the treatment of a wide range of diseases, including inflammatory processes, cardiovascular diseases, diabetes, and others [4]. Due to their low level of side effects, medicinal plants have gained widespread popularity in various countries around the world [5–7].

One of the promising plant genera is *Stellaria*, which is commonly found in regions with temperate and cold climates [8].

Given their extensive use in folk and traditional medicine, these plants are applied for the treatment of gastrointestinal disorders, respiratory diseases, as well as for reducing swelling and accelerating bone healing. The bioactive compounds of *Stellaria* species, such as saponins, alkaloids, fatty acids, and other components [9–11], exhibit significant pharmacological activities, including anti-inflammatory [12], antioxidant [13], antimicrobial, anti-hematoma, anxiolytic properties [14, 15], as well as the ability to combat diabetes mellitus [16].

Despite their numerous beneficial properties, the phytochemical composition and mechanisms of action of these

© B. V. Prystupa, S. I. Bogatu, L. V. Eberle et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



plants remain insufficiently studied that creates a need for further scientific research. *Stellaria* has significant potential for the development of new phytopreparations that can contribute to improving health and treating various diseases. Further research on this plant will open new prospects in medicine and the pharmaceutical industry.

The aim of the study is to conduct an analysis of scientific sources and data from authoritative databases such as PubMed and Google Scholar to summarize information on the botanical characteristics, chemical composition, and medicinal properties of *Stellaria* species.

Materials and methods of the study. The literature search was implemented using relevant keywords and their combinations related to the research topic, including: *Stellaria*, *Stellaria media*, anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, pharmacological activity, secondary metabolites, flavonoids, saponins, ethnopharmacology, and medicinal plants. The analysis covered the period from 2014 to 2024. Over 3,000 publications were identified during the search. After removing duplicates, additional selection was carried out according to predefined criteria. A total of 60 sources were selected for further systematic analysis. Publications that were not related to pharmacological topics, as well as mechanistic studies, editorial articles, short commentaries, and conference abstracts, were excluded from consideration.

Research results and discussion

Botanical characteristics of the genus *Stellaria*

Stellaria is a genus of annual herbaceous plants belonging to the *Caryophyllaceae* family. It comprises approximately 120 to 190 species, depending on the classification system. These plants are characterized by creeping stems that can grow up to 30 cm in length, oval pointed leaves, and small white star-shaped flowers.

During the summer period, they can germinate several times, even after drying, and bloom continuously. A single plant can produce up to 25,000 seeds, facilitating its active spread [17].

Stellaria media is widely distributed in fields, gardens, and orchards across Ukraine, including steppe zones, mountainous regions, urban areas, and agricultural fields. It infests various crops, including cereals, perennial grasses, vegetable beds, and fallow lands. The plant thrives best in shaded areas, such as potato fields, cucumber beds, and greenhouses with tomatoes and peppers [18].

Stellaria media has a broad geographical distribution, occurring in various parts of the world, including Asia, North America, Africa, and Europe. This species can be found in coastal areas, rocky and gravelly shores, and as a weed in cultivated fields and wastelands. It propagates both by seeds (self-seeding) and vegetatively, through rooting at leaf nodes along the stem. Its shallow fibrous root system allows for easy manual removal [19–21].

Botanical analysis of *Stellaria media* raw materials is crucial for accurate identification of its morphological characteristics and differentiation from other species. As a representative of the *Caryophyllaceae* family, *Stellaria* exhibits distinctive traits – thin, creeping stems, small oval leaves, the presence of fine hairs growing along one side of the stem and white flowers forming umbel-like inflorescences.

Special attention is given to characteristics such as leaf shape and size, flower structure, and the morphology of fruits and seeds, which are key to differentiating *Stellaria media* from closely related species. These aspects are critical for the proper collection of medicinal raw materials, ensuring high pharmaceutical quality and enhanced therapeutic efficacy [22].

In the studied plants *Stellaria motuoensis*, the stem is weak, succulent, pale green, slightly swollen, covered with hairs that change sides at the places of leaf attachment. On the transverse section of the stem, thick-walled epidermal cells, collenchyma, 2–3 layers of pigmented cells, endoderm and annularly arranged vascular bundles are revealed. In young stems, the core consists of parenchymatous cells of a round or oval shape, and in mature stems it turns into a hollow slit [23].

The leaves of *Stellaria* are opposite, pale green, succulent, entire, and generally almost glabrous, sometimes ciliate at the base. Lower leaves are ovate or broadly ovate, measuring 3–20 mm in length, petiolate, with a pointed apex and a truncated or rounded base. Upper leaves can reach up to 25 mm in length, are broadly elliptical or ovate, and sessile. A cross-section of the leaf reveals the upper and lower epidermis with a distinct cuticle and anomocytic stomata. The mesophyll consists of a single-layered palisade parenchyma and 3–4 layers of spongy parenchyma with intercellular spaces. The vascular bundle has an arc shape, surrounded by a compact layer of parenchymal cells, with xylem directed toward the upper epidermis and phloem toward the lower epidermis [24].

The flowers of *Stellaria* are white, small, star-shaped, hermaphroditic, and arranged in terminal dichasia. The flower diameter ranges from 3.0 to 6.5 mm. The sepals are ovate-lanceolate, 3–5 mm long, with a narrow membranous margin and glandular hairs. The petals are deeply cleft, usually shorter than the sepals, while the stamens have reddish-purple anthers. The plant forms an ovoid-elongated capsule fruit, 5–7 mm long, which splits into six segments. The seeds are small, reddish-brown, 0.8–1.3 mm in diameter, covered with rounded or conical tubercles, with an air-dry mass of 0.67 mg [25].

The root system is shallow and fibrous, consisting of a thin taproot with a fragile texture, allowing for easy manual removal. In the powdered plant material, rosette and prismatic calcium oxalate crystals, epidermal fragments, and leaf blade elements have been identified. Thick-walled fibers, trichomes, diacytic stomata, and vessels of annular and spiral types are present in the powdered material [26].

Stellaria media demonstrates high adaptability due to its specific anatomical structure, ensuring efficient nutrient transport and mechanical stability. It thrives in various ecological conditions, particularly in moist, shaded areas where it reproduces both by seeds and vegetatively. Whereas the other species mentioned – such as *Stellaria nemorum*, *Stellaria holostea*, *Stellaria graminea*, *Stellaria uchiyamana*, *Stellaria dichotoma*, and *Stellaria alsine* – either belong to distinct evolutionary lineages or fall outside the core *Stellaria* genus entirely. For example, *Stellaria nemorum* and *Stellaria holostea* are not closely related to the American *Stellaria* species and are excluded from the core genus based on molecular data. *Stellaria*

graminea and its close relatives form a separate clade with narrower leaves and more prominent petals, while *Stellaria uchiyamana* and *Stellaria dichotoma* represent parallel evolutionary developments rather than true genetic affinity.

A particularly notable case is *Stellaria alsine*, which was revealed to be polyphyletic – some specimens cluster with European taxa, while others align with species from Asia and North America. This suggests that similar morphology has evolved independently in different lineages, underlining the role of parallel evolution within the genus. In contrast to *Stellaria media*, these species reflect the complex phylogenetic structure of *Stellaria* and challenge traditional classifications based solely on morphology [27].

The study by Wan and Liu (2017) offers a detailed comparative analysis of pollen morphology across 60 species and four varieties of *Stellaria*, using scanning electron microscopy. This large-scale sampling enabled, for the first time, a comprehensive characterization of pollen types within the genus, revealing both shared traits and significant morphological diversity. The results showed that pollen grains are predominantly spheroidal or spheroidal-polyhedral, ranging in size from 21.36 to 38.38 μm , and are pantoporate with 10–22 pores. Ornamentation of the exine surface was classified into three main types: microechinate-perforate, microechinate-punctate, and microechinate-punctate-perforate.

Among the analyzed species, *Stellaria uchiyamana* stood out by lacking granules on the operculum of the pores – a unique trait not observed in the other taxa studied. This feature, alongside specific trichome morphology and scandent growth, further distinguishes it from related species. In addition, the study highlights the morphological similarity between *Stellaria* and the monotypic genus *Myosoton* (commonly known as *Myosoton aquaticum*). The nearly identical pollen structure between these genera supports previous molecular data and taxonomic treatments that advocate for merging *Myosoton* into *Stellaria*. Thus, the findings not only clarify internal variation within *Stellaria* but also strengthen phylogenetic links between closely related taxa, contributing to a more natural classification of the group [28].

Phytochemical Characterization of the Genus *Stellaria*

Phytochemical analysis of extracts and fractions from various parts of *Stellaria media* allowed the identification of approximately 50 biologically active metabolites. During the study of chemical components, various crude and purified fractions obtained through bioanalysis were used. The majority of registered metabolites belong to phenolic compounds and saponins. Previous phytochemical studies of ethanol, ethyl acetate, methanol, chloroform, and aqueous extracts confirmed the presence of alkaloids, saponins, cardiac glycosides, fatty acids, tannins, terpenoids, and phenolic compounds. Meanwhile, phlobatannins and anthraquinones were not detected [29, 30]. The gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) method enabled the identification five compounds as apigenin 6-C-beta-D-galactopyranosyl-8-C-alpha-L-arabinopyranoside, apigenin 6-C-alpha-L-arabinopyranosyl-8-C-beta-D-galactopyranoside, apigenin 6-C-beta-D-galactopyranosyl-8-C-beta-L-arabinopyranoside, apigenin 6-C-beta-

D-glucopyranosyl-8-C-beta-D-galactopyranoside, apigenin 6, 8-di-C-alpha-L-arabinopyranoside [31]. The study of the chemical composition of the aerial part of *Stellaria media* led to the identification of three new compounds: 1 – (2,4,5,7-tetramethyloctane), 2 – (6-methylheptyl-3'-hydroxy-2'-methylpropanoate), and 3 – (2,2,4-trimethyloctan-3-one). Their structures were elucidated using spectroscopic methods such as ^1H NMR, ^{13}C NMR, mass spectrometry, UV, and IR analysis [32].

The flavonoid composition of *Stellaria nemorum* and *Stellaria holostea* was studied in detail, revealing both novel and known compounds. In *Stellaria nemorum*, researchers identified one new C-glycosylflavone – 6-C-[(α -arabinopyranosyl)-(1 $\rightarrow$ 2)-O- β -xylopyranosyl]apigenin, and four previously known C-glycosides (schafotoside, vicianin-3, and related apigenin derivatives). These flavonoids were isolated for the first time from this species, enriching phytochemical knowledge of *Stellaria nemorum*, which had not been previously studied in this context.

In *Stellaria holostea*, five known flavonoids were identified, including schafotoside, isoorientin, orientin, diosmetin-6-C- β -glucopyranoside, and 3,5,7-trihydroxy-3',5'-dimethoxyflavone – the last three being reported for the first time in this plant. The presence of both apigenin and luteolin derivatives supports the trend observed in other *Stellaria* species, indicating that flavone C-glycosides are common and potentially characteristic secondary metabolites in the genus. Although the crude extracts of both species showed antibacterial activity against *Staphylococcus aureus*, none of the isolated flavonoids exhibited significant bioactivity, suggesting that the observed effects may result from synergistic interactions or other components in the extracts [33].

Leaf extracts of *Stellaria media*, analyzed by GC-MS, revealed valuable dietary supplements primarily classified as lipids, including fatty acid esters (e.g., methyl stearate, hexacosanyl palmitate), phytosterols (β -sitosterol), waxy hydrocarbons (e.g., 6,7-dimethylheptacosane, triacontanoic acid, hentriacontane), and long-chain alcohols such as tricentanol and pentacosanol [34]. These compounds are typically associated with plant stress responses and may vary depending on environmental conditions.

The leaves of *Stellaria* plants also contain trace amounts of essential microelements such as zinc and nickel [35], likely reflecting adaptive accumulation under stress. However, no data were provided regarding the presence of other minerals or heavy metals, which highlights the need for further phytochemical and environmental assessments. They are also rich in essential amino acids such as glycine, alanine, lysine, thymine, uracil, aspartic and glutamic acids, serine, proline, thymidine, tyrosine, histidine, γ -aminobutyric acid, and threonine [36]. The analysis of *Stellaria dichotoma* medicinal raw materials at the age of three years revealed mature morphological traits, the highest methanol extract content (32.44%), and the peak accumulation of total sterols (2.33 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) and total flavonoids (2.22 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) [36]. A total of 1,586 metabolites were identified, classified into 13 major classes and over 50 sub-classes, including lipids (331), organic acids and derivatives (327), organoheterocyclic compounds (201), phenylpropanoids and polyketides (170), and benzenoids (168). These classes exhibited significant variability in con-

tent depending on the plant's age. In particular, lipids predominated in younger plants (1–2 years), while alkaloids, benzoids, and phenolic compounds were more abundant at 3–5 years of growth.

Furthermore, cluster analysis demonstrated that 3-year-old *Stellaria dichotoma* showed the highest diversity and abundance of secondary metabolites, including rutin, cucurbitacin E, and isorhamnetin-3-O-glucoside. This highlights the third year as the optimal harvest time, combining high yield and peak biochemical content. These findings justify the preference for harvesting at three years and support the selection of metabolic biomarkers for quality evaluation. [37]. Phytochemical analysis of *Stellaria dichotoma* extracts confirmed the presence of a significant diversity of secondary metabolites. A total of 10 compounds were isolated from root extracts, including flavonoids, phenolic compounds, and terpenoids. Among them, luteolin (6.3 mg/kg), apigenin (7.9 mg/kg), and chrysin (11.3 mg/kg) were the most abundant flavonoids. In total, seven flavonoids were identified, six of which were reported from this species for the first time, suggesting a notable accumulation of these bioactive compounds in *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* [38, 39]. Important mineral elements identified in *Stellaria media* include nickel, zinc, copper, sodium, cobalt, magnesium, iron, manganese, as well as traces of cadmium and mercury [40].

The practice of using Stellaria genus plants in folk and official medicine

A decoction of *Stellaria media* leaves is widely used in traditional medicine across various countries. In regions of Asia and tropical Africa, this decoction is employed to treat acute gastrointestinal and respiratory diseases. Dried leaves are often processed into tablets, powders, or infusions used for treating skin infections, limb edema, heart diseases, hyperthyroidism, and hemorrhoids [41]. In India, the decoction is used to treat deep wounds, stop bleeding, and reduce tumors. Crushed plant parts (leaves, stems, roots) are applied as compresses for the treatment of sprains and swelling. The entire plant finds application in the treatment of asthma, bronchitis and lung diseases [42].

The decoction of *Stellaria media* also has moisturizing and soothing properties, making it suitable for relieving skin itching, alleviating menstrual pain, and treating scabies [43]. A mixture of different plant parts (leaves, stems, flowers, and roots) is often used to regulate psychological disorders [44].

The pharmacological efficacy of *Stellaria* species is attributed to the presence of several biologically active compounds, including flavonoids (apigenin, luteolin, chrysin, orientin), phytosterols (e.g., β -sitosterol), saponins, and polyphenolic acids. These compounds are responsible for the plant's anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial, antidiabetic, anxiolytic, and antileishmanial effects, as confirmed in pharmacological and ethnobotanical studies [34–36, 38, 39].

Among the tested Mongolian medicinal plants, *Stellaria dichotoma* exhibited moderate antifungal activity, particularly against *Candida* spp. ($MIC_{50} = 97 \mu\text{g/mL}$), but was less effective against *Malassezia furfur* and *dermatophytes* ($MIC_{50} > 256 \mu\text{g/mL}$). The highest activity was recorded in the methanol extract of *Scutellaria scor-*

difolia ($MIC_{50} = 22\text{--}64 \mu\text{g/mL}$). Chemical analysis by HPTLC identified rutin in *Stellaria dichotoma* and *Hyoscyamus niger*, and flavones such as apigenin and luteolin in *Stellaria scordifolia*, which are likely responsible for the antifungal effect. Thus, while *Stellaria dichotoma* shows potential, its antifungal efficacy is lower compared to other species tested, and further studies are needed to confirm its therapeutic relevance against fungal infections [45].

The antimicrobial activity of *Stellaria media* leaf extracts (aqueous, methanolic, and ethanolic) was evaluated against a range of bacterial strains, including *Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*, and *Klebsiella pneumoniae*. The extracts effectively inhibited the growth of both gram-positive and gram-negative bacteria, with the strongest effects observed against the aforementioned species. Additionally, peptides such as genpro-SmAMP2 and the β -actin gene product from *Stellaria media* demonstrated significant inhibitory activity against bacterial isolates, while Sm-AMP-X showed antifungal effects against phytopathogenic fungi [46].

Studies of the antimicrobial activity of crude extracts of *Stellaria nemorum* and *Stellaria holostea*, revealed their effectiveness against *Staphylococcus aureus*, whereas none of the individual isolated compounds showed antimicrobial activity [33].

An ethanolic extract of *Stellaria media*, studied in Bangladesh in 2019, demonstrated hypoglycemic and hypolipidemic effects on mice, particularly reducing fasting blood sugar and cholesterol levels. Other studies have explored the anti-inflammatory properties of methanolic leaf extracts in animal models, showing significant inflammation reduction after administering various doses of the extract [47].

The hypolipidemic and antidiabetic potential of *Stellaria media* extracts was also demonstrated in mice with alloxan-induced diabetes. Alcoholic extracts significantly reduced blood sugar levels, serum transaminases, and HbA1c (–48.4%), inhibited pancreatic β -glucosidase and α -amylase activity, decreased liver and adipose tissue weight, and improved triglyceride and cholesterol levels [48].

Experiments with methanolic leaf extracts of *Stellaria alsine* revealed pronounced anti-inflammatory properties. In tests on rats with different body weights (100 mg/kg, 300 mg/kg, and 500 mg/kg), a significant reduction in inflammation was observed. The efficacy was assessed using paw inflammation models induced by formalin and protein after oral administration of the extract, indomethacin (5 mg/kg), and distilled water (10 mg/kg). Additionally, the extract significantly suppressed paw edema caused by egg protein ($p < 0.05$) [49, 50].

Bioactive screening of the methanol extract *Stellaria media* allowed the isolation of compounds 6-methylheptyl-3'-hydroxy-2'-methylpropanoate and 2,2,4-trimethyloctan-3-one, which demonstrated significant anti-obesity and anti-inflammatory effects [32].

The extract of *Stellaria dichotoma lanceolata* demonstrates a significant anti-inflammatory effect in response to *Mycobacterium abscessus* infection, while showing no modulatory effect on inflammation caused by *Toxoplasma gondii*. Infection with *M. abscessus* activates the NF- κ B and MAPK signaling pathways in macrophages, leading

to the production of pro-inflammatory cytokines (TNF- α and IL-6) and reactive oxygen species (ROS). Pretreatment with *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* effectively suppresses these inflammatory mediators and intracellular ROS levels. In contrast, herbal extracts from *Bupleurum chinense* and *Bupleurum falcatum* not only failed to inhibit this response but in some cases enhanced inflammation by further activating these signaling pathways.

Moreover, oral administration of *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* in mice infected with *M. abscessus* significantly reduced lethality and attenuated TNF- α expression in the lungs and spleen, despite not directly reducing bacterial load. These results indicate the potential of *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* as a promising therapeutic agent targeting excessive inflammation associated with mycobacterial infections, rather than acting as an antimicrobial per se [51].

Recent studies have identified that oligosaccharides extracted from *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* can bind to galectin-3 and significantly alleviate the symptoms of colitis. Specifically, Zhao et al. demonstrated that these oligosaccharides exhibit selective affinity for galectin-3, a β -galactoside-binding lectin involved in inflammation and fibrosis. Oral administration of the isolated compounds significantly reduced colonic inflammation and improved histopathological parameters in a murine model of colitis. These results suggest that oligosaccharides from *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* may hold therapeutic promise as anti-inflammatory agents targeting galectin-3 pathways [52].

Additionally, in a separate study by Ma et al., a group of flavonoids and other secondary metabolites from *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* were identified as potential ligands for anti-anxiety activity sites. These findings underscore the pharmacological relevance of oligosaccharides and polyphenolic compounds in modulating inflammation and neurological responses [53].

The inhibition of enzymatic activities (hyaluronidase, lipoxygenase, collagenase) by aqueous and ethanolic extracts of *Stellaria media* was analyzed *in vitro*. The ethanolic extract exhibited significant antioxidant activity,

scavenging radicals at 50% concentrations of 132.8 $\mu\text{g/mL}$ (H_2O_2), 16.5 $\mu\text{g/mL}$ ($\text{NO}\cdot$), and 11.9 $\mu\text{g/mL}$ (ONOO^-). At the same time, the aqueous extract was more effective against superoxide anions. The primary bioactive metabolite of the extracts was identified as apigenin [54].

Research demonstrated that flavonoids in aqueous leaf extracts of *Stellaria media* enhance antioxidant activity. This activity was evaluated on human skin cells after ultraviolet irradiation, showing a significant reduction in intracellular ROS. In a rat model (Sprague-Dawley, 25 mg/kg/day), an alcohol-based leaf extract noticeably mitigated spermatogenesis disorders caused by dichlorvos and improved the condition of vital organs [55].

The antiparasitic potential of alcoholic extracts of *Stellaria media* was evaluated against *Leishmania tropica*. Methanolic and ethyl acetate extracts significantly inhibited parasite growth, with activity levels of 185.9 $\mu\text{g/mL}$ and 36.4 $\mu\text{g/mL}$, respectively [56].

Conclusions. Recent literature confirms that the *Stellaria* genus is a rich source of diverse bioactive compounds, particularly flavonoids (apigenin, luteolin, chrysin), saponins, sterols (β -sitosterol), and polyphenolic acids. Among the species, *Stellaria media*, *Stellaria dichotoma*, and *Stellaria alsine* have received the most attention over the past decade. These species have demonstrated a broad spectrum of pharmacological activities, including antioxidant, anti-inflammatory, antimicrobial, antidiabetic, anxiolytic, antiparasitic, and anti-obesity effects.

Notable phytochemical advances include the identification of over 50 metabolites in *Stellaria media*, 1586 classified metabolites in *Stellaria dichotoma*, and several new flavonoids isolated from *Stellaria nemorum* and *Stellaria holostea*. Pharmacological studies have shown that *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* reduces inflammatory markers in mycobacterial infection models, while *Stellaria media* extracts exhibit antileishmanial effects, anxiolytic activity comparable to diazepam, and hypoglycemic properties in diabetic mice. These findings support the integration of *Stellaria* species into evidence-based phytotherapy and highlight the genus as a promising target for future drug development.

BIBLIOGRAPHY

- Li Z, Wang H, Feng L, et al. Metabolomic Analysis Reveals the Metabolic Diversity of Wild and Cultivated *Stellaria Radix* (*Stellaria dichotoma* L. var. *lanceolata* Bge.). *Plants (Basel)*. 2023 Feb 9; 12(4): 775. DOI: 10.3390/plants12040775.
- Aleem A, Aslam B, Alim MB, Hussain A, Faisal MN, Sindhu ZU. Phytochemical analysis and gastroprotective effect of *Stellaria media* (L.) Vill. methanolic extract on piroxicam-induced gastric ulcer in Wistar rats. *Pak J Pharm Sci*. 2023 Sep; 36(5): 1425–1434. PMID: 37869918.
- Demján V, Sója A, Kiss T, et al. *Stellaria media* tea protects against diabetes-induced cardiac dysfunction in rats without affecting glucose tolerance. *J Tradit Complement Med*. 2021 Aug 10; 12(3): 250–259. DOI: 10.1016/j.jtcme.2021.08.003.
- World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva: World Health Organization. 21 April 2016. 88 p. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241565257>.
- Kumar R, Singh AK, Gupta A, Bishayee A, Pandey AK. Therapeutic potential of Aloe vera-A miracle gift of nature. *Phyto-medicine*. 2019; 60: 152996. DOI: 10.1016/j.phymed.2019.152996.
- Sharma UK, Kumar R, Ganguly R, Gupta A, Sharma AK. An active component of Cinnamon provides protection against food colour induced oxidative stress and hepatotoxicity in albino Wistar rats. *Vegetos*. 2018; 31: 123–129. DOI: 10.5958/2229-4473.2018.00063.0.
- Sharples MT, Bentz PC, Manzitto-Tripp EA. Evolution of apetaly in the cosmopolitan genus *Stellaria*. *Am J Bot*. 2021 May; 108(5): 869–882. DOI: 10.1002/ajb2.1650. Epub 2021 May 12. PMID: 33982285.
- Li Z, Yang Y, Feng L, et al. The combined effects of climate, soil, and rhizospheric microorganisms determine the quality and suitable production zones of *Stellaria dichotoma* L. var. *lanceolata* Bge. in China. *Chem. Biol. Technol. Agric*. 2024; 11: 185. <https://doi.org/10.1186/s40538-024-00697-4>.

9. Iboroma M, Orlu EE, Ebere N, Obulor A. Androgenic and antioxidant activity of *Stellaria media* on rat following sub-chronic exposure to dichlorvos. *IOSR J. Pharm. Biol. Sci.* 2018; 13(6): 38–46. DOI: 10.9790/3008-1306013846.
10. Mv M, Vm V, Ma O. Research of phenolic compounds of *ruta graveolens* L. and *Stellaria media* (L.) Vill. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2018; 11(9): 152–6. DOI: 10.22159/ajpcr.2018.v11i9.25920.
11. Zhou Li, et al. Physiological mechanisms of salt and drought induced stress effects on root biomass and secondary metabolites in *Stellaria dichotoma*. *International Journal of Agriculture and Biology.* 2019; 22(6): 1285–1292. URL: <https://www.cabidigitallibrary.org/DOI/full/10.5555/20203271253>.
12. Lin Dong, Xirong Zhou, Jiahua Ma, Hao Zhou, Xueyan Fu. “Chemical constituents of *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* and their anti-inflammatory effect on lipopolysaccharide-stimulated RAW 264.7 cells.” *Chemistry of Natural Compounds.* 2021; 57: 158–162. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-021-03306-0>.
13. Cusumano G, Flores GA, Cetiz MV, et al. Small Steps to the Big Picture for Health-Promoting Applications Through the Use of Chickweed (*Stellaria media*): In Vitro, In Silico, and Pharmacological Network Approaches. *Food Sci Nutr.* 2024 Oct 3; 12(11): 9295–9313. DOI: 10.1002/fsn3.4505. PMID: 39620022.
14. Arora D, Sharma A. Anxiolytic constituents from *Stellaria media* Linn. *World J Pharm Res.* 2019; 8(3): 1379–93. DOI: 10.20959/wjpr20193-14412. URL: https://wjpr.s3.ap-south-1.amazonaws.com/article_issue/1551608913.pdf.
15. Ma M, Quan H, Chen S, Fu X, Zang L, Dong L. The Anxiolytic Effect of Polysaccharides from *Stellariae Radix* through Monoamine Neurotransmitters, HPA Axis, and ECS/ERK/CREB/BDNF Signaling Pathway in Stress-induced Male Rats. *Brain Res Bull.* 2023 Oct 15; 203: 110768. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2023.110768. Epub 2023 Sep 21. PMID: 37739234.
16. Lahlou R, Carvalho F, Pereira M, Lopes J, Silva L. Overview of Ethnobotanical–Pharmacological Studies Carried Out on Medicinal Plants from the Serra da Estrela Natural Park: Focus on Their Antidiabetic Potential. *Pharmaceutics.* 2024; 16(4): 454. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics16040454>.
17. Bencheikh N, Elachouri M, Bussmann RW. *Stellaria media* (L.) Vill. Caryophyllaceae. *Ethnobotany of Northern Africa and Levant.* 2024; 1959–1963. DOI: 10.1007/978-3-031-43105-0_197.
18. Yushchuk Ye. Ekolohe-biolohechni osoblyvosti adventyvnikh roslin Kryvorizhzhya. *Ecological Bulletin of Kryvorizhzhya.* 2015; 1: 32–33 (in Ukrainian). DOI: 10.31812/ecobulletinkr.v1i0.6309.
19. Native Plant Trust. *Stellaria media* (Common Chickweed). *Go Botany.* Available from: <https://gobotany.nativeplanttrust.org/species/stellaria/media/>. Access date: [2025.20.01.]
20. Manzoor R, Zafar M, Yaqoob T, et al. Micromorphological Sculptural Diversity in Foliar Epidermis and Trichomes Features among Invasive Species. *Microsc Microanal.* 2023 Jul 25; 29(4): 1531–1555. DOI: 10.1093/micmic/ozad063. PMID: 37488823.
21. Lepsi M, Lepsi P, Koutecky P, Lucanova M, Koutecka E, Kaplan Z. *Stellaria ruderalis*, a new species in the *Stellaria media* group from central Europe. *Preslia* 2019; 91: 391–420. DOI: 10.23855/preslia.2019.391.
22. Li Z. Comparative anatomy of *Myosoton aquaticum* and *Stellaria media* and its systematic significance. *Pakistan Journal of Botany.* 2016; 48.4: 1527–1535. ISSN 0556-3321.
23. Li M, Tian C, Song Y, Ju W, Pathak ML, Xu B. *Stellaria motuoensis* (Caryophyllaceae), a new species from Xizang, China. *Nordic Journal of Botany.* 2022; 2022(9): e03683. DOI: 10.1111/njb.03683.
24. Sharples MT, Tripp EA. Phylogenetic relationships within and delimitation of the cosmopolitan flowering plant genus *Stellaria* L. (Caryophyllaceae): core stars and fallen stars. *Syst. Bot.* 2019; 44: 857–876. DOI: 10.1600/036364419X15710776741440.
25. Wang WQ, Su ZW, Ma ZH. Comprehensive molecular and morphological analysis of *Brachystemma calycinum* and *Stellaria ovatifolia* in the tribe Alsineae (Caryophyllaceae). *PhytoKeys.* 2023 Feb 22; 220: 1–16. DOI: 10.3897/phytokeys.220.96126.
26. Satish C, Rawat DS. Morphological and Anatomical Properties of Himalayan Herb *Stellaria Webbiana*. *International Journal of Environment.* 2016; 5 (2): 26–35. DOI: <https://doi.org/10.3126/ije.v5i2.15003>.
27. Sharples MT. Taxonomic observations within *Stellaria* (Caryophyllaceae): Insights from ecology, geography, morphology, and phylogeny suggest widespread parallelism in starworts and erode previous infrageneric classifications. *Systematic Botany.* 2019 Nov 14; 44(4): 877–86. DOI: 10.1600/036364419X15710776741459.
28. Wan C, Liu J. The morphology and systematics of the pollen of *Stellaria*. *Palynology.* 2017; 41(4): 533–546. DOI: 10.1080/01916122.2017.1298540.
29. Miere FG, Ganea M, Teodorescu AG, Horvath T, Hanga-Farcas A, Csaba N, et al. Characterization in Terms of Phytochemical Content and Medicinal Potential of the *Stellaria media* Plant Extract. *Pharmacophore.* 2023; 14(1): 45–55. DOI: 10.51847/qfiLPQ13P.
30. Oladeji OS, Oyebamiji AK. *Stellaria media* (L.) Vill.- A plant with immense therapeutic potentials: phytochemistry and pharmacology. *Heliyon.* 2020 Jun 7; 6(6): e04150. DOI: 10.1016/j.heliyon.2020.e04150.
31. Dong Q, Huang Y, Qiao SY. Studies on chemical constituents of *Stellaria media*: China. *J. Chin. Mater.* 2007; 32(11): 1048–1051. PMID: 17672340.
32. Arora D, Sharma A. Isolation and characterization of the chemical constituents of *Stellaria media* Linn. *Int J. Pharm. Sci. Res.* 2014; 5(9): 3669–3673. DOI: [http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5\(9\).3669-73](http://dx.doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.5(9).3669-73).
33. Ancheeva E, Daletos G, Muharini R, Lin WH, Teslov L, Proksch P. Flavonoids from *Stellaria nemorum* and *Stellaria holostea*. *Natural Product Communications.* 2015; 10(3): 437–440. DOI: 10.1177/1934578X1501000315.
34. Pande A, Shukla YN, Tripathi AK. Lipids constituents from *Stellaria media*. *Phytochemistry.* 1995; 39: 709–711. DOI: 10.1016/0031-9422(94)00935-M.
35. Salinitro M, van der Ent A, Tognacchini A, Tassoni A. “Stress responses and nickel and zinc accumulation in different accessions of *Stellaria media* (L.) Vill. in response to solution pH variation in hydroponic culture.” *Plant Physiology and Biochemistry.* 2020; 148: 133–141. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2020.01.012>.

36. Dziągwa-Becker M, Kalitowska M, Oleszek A. Influence of selected soil parameters on amino acid profile in *Stellaria media*. *Polish Journal of Agronomy* 2016; 27: 32–37. DOI: 10.26114/pja.iung.292.2016.27.04.
37. Li Z, Feng L, Wang H, et al. The Impact of Growth Years on the Medicinal Material Characteristics and Metabolites of *Stellaria dichotoma* L. var. *lanceolata* Bge. Reveals the Optimal Harvest Age. *Plants (Basel)*. 2023 Jun 12; 12(12): 2286. DOI: 10.3390/plants12122286.
38. Zhang G, Yun X, Gao Y. Phytochemical Constituents from *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata*. *Chem Nat Compd*. 2019; 55: 135–137. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02635-5>.
39. Zhang G, Zheng J, Yun, X. et al. Flavonoids from *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata*. *Chem Nat Compd*. 2019; 55: 110–111. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-019-02626-6>.
40. Singh R, Mansi C, Ekta SC. *Stellaria media* Linn.: A comprehensive review highlights the nutritional, phytochemistry, and pharmacological activities. *Journal of Herbmед Pharmacology* 2022; 11.3: 330–338. DOI: 10.34172/jhp.2022.38.
41. Bussmann R.W, Batsatsashvili K, Kikvidze Z, et al. Ethnobotany of Mountain Regions: Far Eastern Europe. In: Batsatsashvili K, Kikvidze Z, Bussmann R.W. (eds) *Ethnobotany of the Mountain Regions of Far Eastern Europe: Ural, Northern Caucasus, Turkey, and Iran*. Cham: Springer International Publishing; 2019; 1: 1–41. https://doi.org/10.1007/978-3-319-77088-8_1-1.
42. Chandra, S, Rawat, DS. Medicinal plants of the family Caryophyllaceae: a review of ethno-medicinal uses and pharmacological properties. *Integrative Medicine Research*. 2015; 4(3): 123–131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imr.2015.06.004>.
43. Mahibalan S, Stephen M, Nethran RT, Khan R, Begum S. Dermal wound healing potency of single alkaloid (betaine) versus standardized crude alkaloid enriched-ointment of *Evolvulus alsinoides*. *Pharm Biol*. 2016 Dec; 54(12): 2851–2856. DOI: 10.1080/13880209.2016.1185636.
44. Arora D, Sharma A. Validation of a hptlc- densitometry method for the quantitative determination of anxiolytic constituents in *Stellaria media* Linn. *Frontier Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2019; 2(2): 47–51. URL: <https://frontierjournals.org/index.php/fjpsr/article/view/12>.
45. Giordani C, Simonetti G, Natsagdorj D, et al. Antifungal activity of Mongolian medicinal plant extracts. *Nat Prod Res*. 2020 Feb; 34(4): 449–455. DOI: 10.1080/14786419.2019.1610960.
46. Komakhin RA, Vysotskii DA, Shukurov RR, et al. Novel strong promoter of antimicrobial peptides gene pro-SmAMP2 from chickweed (*Stellaria media*). *BMC Biotechnol*. 2016 May 18; 16(1): 43. DOI: 10.1186/s12896-016-0273-x. PMID: 27189173;PMCID: PMC4870781.
47. Ahmad W, Ahmad M, Khan R. *Stellaria media* attenuates the hyperglycemia and hyperlipidemia in alloxan-induced diabetic rat. *Bangladesh J. Pharmacol*. 2019; 14: 80–86. DOI: <https://doi.org/10.3329/bjp.v14i2.39847>.
48. El Barky A, Hussein AS, Alm-Eldeen A, Hafez AY, Mohamed T. Saponins and their potential role in Diabetes mellitus. *Diabetes Manag*. 2017; 7: 148–158. Available from: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:2948300>.
49. Kim CK, Yu S, Lee M. Molecular networking-guided isolation strategy of a new C-glycosyl flavone rotamer from *Stellaria alsine* and evaluation of anti-inflammatory and antioxidant activities. *Metabolomics*. 2023; 19(79). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11306-023-02042-6>.
50. Budovsky A, Yarmolinsky L, Ben-Shabat S. Effect of medicinal plants on wound healing. *Wound Repair Regen*. 2015 Mar-Apr; 23(2): 171–83. DOI: 10.1111/wrr.12274.
51. Bae SJ, Choi JW, Park BJ, et al. Protective effects of a traditional herbal extract from *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata* against *Mycobacterium abscessus* infections. *PLoS One*. 2018 Nov 19; 13(11): e0207696. DOI: 10.1371/journal.pone.0207696. PMID: 30452471;PMCID: PMC6242687.
52. Zhao Z, Wu J, Xu X, et al. Oligosaccharides from *Stellaria dichotoma* L. var. *lanceolata* bind to galectin-3 and ameliorate effects of colitis. *Carbohydr Polym*. 2024 Dec 1; 345: 122551. DOI: 10.1016/j.carbpol.2024.122551. Epub 2024 Jul 30. PMID: 39227094.
53. Ma, M, Zhan, M, Mo, X. et al. Chemical Constituents and Anti-Anxiety Active Sites from *Stellaria dichotoma* var. *lanceolata*. *Chem Nat Compd*. 2024; 60: 798–802. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-024-04448-7>.
54. Rogowska M, Parzonko A, Bazyłko A. In vitro antioxidant and anti-inflammatory activity, and determination of chemical composition of aqueous and ethanolic extracts of *Stellaria media* herb. *Planta Med*. 2015; 81: 35. URL: <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:89575327>.
55. Rogowska M, Lenart M, Ziaja M, Parzonko A, Bazyłko A. Chemical composition, antioxidative and enzyme inhibition activities of chickweed herb (*Stellaria media* L, Vill.) ethanolic and aqueous extracts. *Ind. Crop. Prod*. 2017; 97: 448–454. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.12.058>.
56. Gervazoni LFO, Barcellos GB, Ferreira-Paes T, Almeida-Amaral EE. Use of natural products in leishmaniasis chemotherapy: an overview. *Frontiers in chemistry*. 2020; 8: 579891. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.579891>.

Надійшла до редакції 01.02.2025.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування bodernet@meta.ua

A. V. Lozynskyi <https://orcid.org/0000-0003-1351-7183>
 Yu. T. Konechnyi <https://orcid.org/0000-0003-4789-1675>
 N. M. Lebyak <https://orcid.org/0009-0007-6768-301X>
 I. M. Yushyn <https://orcid.org/0000-0001-7625-4531>
 I. R. Tymechko <https://orcid.org/0000-0002-7022-9412>
 R. B. Lesyk <https://orcid.org/0000-0002-3322-0080>

SYNTHESIS OF PYRAZOLO-PYRROLO-THIOPYRANO[2,3-*D*]THIAZOLE AS A POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUND

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine;

UDC 547.789.1:615.012.1|073/.076

A. V. Lozynskyi, Yu. T. Konechnyi, N. M. Lebyak, I. M. Yushyn, I. R. Tymechko, R. B. Lesyk
 SYNTHESIS OF PYRAZOLO-PYRROLO-THIOPYRANO[2,3-*d*]THIAZOLE AS A POTENTIAL BIOLOGICAL ACTIVE COMPOUND

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The purpose of the present study is the synthesis of 6-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1*H*-pyrazol-4-yl)-8-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-2-thioxo-3,4a,7a,8-tetrahydropyrrolo[3',4':5,6]thiopyrano[2,3-*d*]thiazole-5,7(2*H*,6*H*)-dione and its biological evaluation as a potential bioactive compound.

Materials and methods: organic synthesis, ¹H, and ¹³C NMR spectroscopy, liquid chromatography-mass spectrometry, *in vitro* antimicrobial and anticancer screening, drug-like prediction.

Results. The title compound was obtained via a one-pot/two-step protocol of 4-aminoantipyrine and maleic anhydride with 5-(4-methoxybenzylidene)-3-methylthiazolidine-2,4-dithione. The structure of the synthesized compound (yield 69%) was confirmed by ¹H, ¹³C NMR, and LC-MS spectra. According to US NCI protocols, the compound displayed a moderate level of antimitotic activity against melanoma MDA-MB-435 and breast cancer cell lines HS 578T. The synthesized derivative 4 was evaluated for antimicrobial activity against 17 strains of Gram-positive and Gram-negative bacteria, as well as yeasts, demonstrating moderate efficacy against drug-resistant *Klebsiella* strains. The drug-like properties of the synthesized compound were assessed using SwissADME, showing favorable drug-like parameters.

Conclusions. The one-pot/two-step protocol for synthesizing thiopyrano[2,3-*d*]thiazole derivative is proposed. The title compound was fully characterized by spectral analysis methods. The tested compound displayed moderate activity against melanoma and breast cancer cell lines and moderate antimicrobial activity against drug-resistant *Klebsiella* strains. The synthesized thiopyrano[2,3-*d*]thiazole exhibits favorable predicted physicochemical and drug-like properties based on *in silico* analysis and demonstrates promising antimicrobial activity *in vitro*. The obtained results indicate the potential of this compound for further investigation against antibiotic-resistant microbial strains and tumors that are unresponsive to conventional anticancer agents.

Keywords: thiopyrano[2,3-*d*]thiazole, hetero-Diels-Alder reaction, antimicrobial activity, anticancer activity, drug-like prediction.

УДК 547.789.1:615.012.1|073/.076

А. В. Лозинський, Ю. Т. Конечний, Н. М. Лебях, І. М. Юшин, І. Р. Тимечко, Р. Б. Лесик
 СИНТЕЗ ПІРАЗОЛО-ПІРОЛО-ТІОПІРАНО[2,3-*D*]ТІАЗОЛУ ЯК ПОТЕНЦІЙНО БІОЛОГІЧНО АКТИВНОЇ СПОЛУКИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Метою цієї роботи був синтез тіопірано[2,3-*d*]тіазолу шляхом трьохкомпонентної одностадійної реакції 4-аміноантипірину, малеїнового ангідриду та 5-(4-метоксибензиліден)-3-метилтіазолідин-2,4-дитіону, а також дослідження його біологічної активності. Структуру синтезованої сполуки підтверджено за допомогою спектрів ¹H, ¹³C ЯМР-спектроскопією та хромато-мас-спектрометрією. На основі результатів скринінгу Національного інституту раку США синтезована сполука продемонструвала помірний рівень антимітотичної активності проти меланоми MDA-MB-435 та клітинних ліній раку молочної залози HS 578T. Синтезована молекула досліджувалася на протимікробну активність щодо 17 штамів грампозитивних і грамнегативних бактерій, а також дріжджів, демонструючи помірну ефективність відносно стійкого до лікарських засобів штаму *Klebsiella*. Лікоподібність синтезованої сполуки оцінювалася за допомогою онлайн-сервісу SwissADME, що дало можливість охарактеризувати її потенційні лікоподібні параметри. Отримані результати свідчать про перспективу дослідження цієї сполуки проти антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів та пухлин, які нечутливі до лікування класичними протипухлинними агентами.

Ключові слова: тіопірано[2,3-*d*]тіазолі; реакції *гетеро*-Дільса-Альдера, протимікробна активність, протиракова активність; прогнозування лікоподібності.



Introduction. Thiazolidinone derivatives are a well-known class of compounds that lay the groundwork for numerous drugs and biologically active molecules [1-3]. An important aspect of analysing these molecules is the study of the biological activity of condensed thiazolidinone derivatives, particularly thiopyrano[2,3-*d*]thiazoles [4-7], which have several advantages over their non-condensed analogues. Highly active anticancer, antimicrobial, antitrypanosomal, antiviral, and antioxidant agents have been identified among thiopyranothiazole derivatives [8] (Fig. 1.). The anticancer potential of this class of condensed compounds deserves special attention [9]. Among some of them, a mechanism of biological activity was identified through the activation of peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR γ), inhibition of TGF β , and DNA-binding ability [8, 10]. Accordingly, this study aims at the synthesis of new functionally substituted thiopyrano[2,3-*d*]thiazole derivatives and their biological evaluation as potential drug-like molecules in modern medicinal chemistry.

Materials and Methods

General Information and Compound 4 Synthesis

Melting points were measured in open capillary tubes on an IA 9200 Electrothermal melting point apparatus (Bibby Scientific Limited, Stone, UK) and are uncorrected. The elemental analyses (C, H, N) were performed using the FlashSmart CHNS/O analyzer (Thermo Scientific, Waltham, MA, USA) and were within $\pm 0.4\%$ of the theoretical values. The 400 MHz- ^1H and 126 MHz- ^{13}C spectra were recorded on Varian Unity Plus 400 (400 MHz) spectrometer (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA). Chemical shifts (δ) are quoted in ppm and coupling constants (*J*) are reported in Hz. LC-MS spectra were obtained on Agilent 1260 Infinity II with single-quadrupole mass-selective detector Agilent 6125 (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA). The reaction mixture was monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial glass-backed TLC plates (Merck Kieselgel 60 F₂₅₄). Solvents and reagents (4-aminoantipyrine, CAS number: 83-07-8; maleic anhydride, CAS number: 108-31-6) that are commercially available were used without further purification. The 5-(4-methoxybenzylidene)-3-methylthiazolidine-2,4-dithione **3** was prepared according to the method described in [10].

6-(1,5-Dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-8-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-2-thioxo-3,4a,7a,8-tetrahydropyrrolo[3',4':5,6]thiopyrano[2,3-*d*]thiazole-5,7(2H,6H)-dione (**4**)

A mixture of 4-aminoantipyrine (5 mmol), maleic anhydride (5 mmol) was heated at reflux for 1 h in AcOH

(10 mL), and afterward addition of 5-(4-methoxybenzylidene)-3-methylthiazolidine-2,4-dithione (5 mmol) and a catalytic amount of hydroquinone and reflux else for 2 h (monitored by TLC). The obtained solid product was collected after cooling by filtration and recrystallized from the mixture DMF: ethanol (1:2).

Yellow crystals, yield: 69%, R_f = 0.81 (ethyl acetate/benzene: 1/2), mp 229–231 °C (DMF : EtOH). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 2.17 (s, 3H, CH₃), 3.17, 3.19 (2*s, 3H, CH₃), 3.52, 3.54 (2*s, 3H, CH₃), 3.74, 3.75 (2*s, 3H, OCH₃), 4.38 (dd, 1H, *J* = 4.3, 8.2 Hz, 7a-H, *exo*), 4.62 (dd, 1H, *J* = 4.6, 8.9 Hz, 7a-H, *endo*), 4.64 (m, 1H, 4a-H, *endo*), 4.88 (d, *J* = 8.9 Hz, 4a-H, *exo*), 4.89 (m, 1H, 4a-H, *endo*), 4.90 (t, 1H, *J* = 3.3 Hz, 8-H, *endo*) 5.02 (d, *J* = 8.9 Hz, 8-H, *exo*), 6.91, 6.93 (2*m, 2H, arom.), 7.31, 7.34 (2*m, 5H, arom.), 7.38, 7.53 (2*m, 2H, arom.). ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO-*d*₆, δ): 9.30, 34.97, 43.75, 44.21, 48.87, 49.26, 55.10, 99.22, 113.85, 114.01, 124.37, 124.81, 127.25, 128.73, 129.17, 130.12, 152.15, 158.39, 158.50, 159.62, 173.36, 174.37. LCMS (ESI): *m/z* 565.0 (100.00%, [M+H]⁺). Anal. Calc. for C₂₇H₂₄N₄O₄S₃: C 57.43%; H 4.28%; N 9.92%. Found: C 57.60%; H 4.37%; N 9.81%.

In vitro anticancer assay

The primary anticancer screening was carried out on roughly sixty human tumor cell lines representing nine types of neoplastic diseases, following the methodology outlined by the Drug Evaluation Branch of the National Cancer Institute in Bethesda [11–14]. The compounds under investigation were applied to the cultures at a single concentration (10–5 M) and incubated for 48 hours. Growth was assessed using the Sulphorhodamine B (SRB) protein-binding dye, with results expressed as the percentage of growth in treated cells relative to untreated controls. Measurements were taken spectrophotometrically, comparing treated cells to those not exposed to the test substances.

Molecular and pharmacokinetic properties

The physical properties and adsorption, distribution, metabolism, elimination, and toxicity (ADMET) parameters of (*E*)-2-((5-(3-(2-fluorophenyl)acryloyl)-4-methylthiazol-2-yl)amino)isoindoline-1,3-dione was calculated using the SwissAdme online server of the Swiss Institute of Bioinformatics [<http://www.swissadme.ch/index.php>].

Antimicrobial Activity

The synthesized compound **4** was evaluated in vitro for its antibacterial and antifungal activities using agar diffusion and resazurin-based microdilution assays [15–17]. Dimethyl sulfoxide (DMSO) and vancomycin were used as controls. Both reference and clinical microbial strains were tested, with identification confirmed by the MALDI-TOF

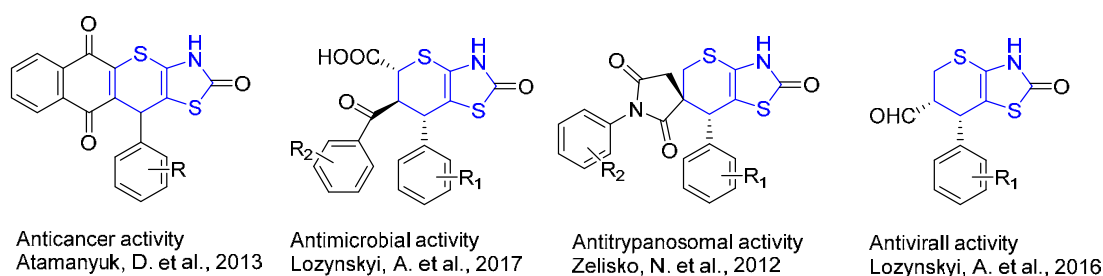


Fig. 1. Structures of biologically active thiopyranothiazole derivatives

system (Bruker, Bremen, Germany) and 16S rRNA gene sequencing. All clinical strains exhibited multidrug-resistant (MDR) or extensively drug-resistant (XDR) profiles with diverse antibiotic resistance patterns. *Raoultella ornithinolytica* (VIM) harbored the VIM metallo-beta-lactamase gene, conferring resistance to carbapenems. Clinical *Staphylococcus* strains b2 and b5 were identified as carriers of the *icaA* biofilm formation gene. These clinical strains were isolated from patients with healthcare-associated infections in regional hospitals. All experiments were conducted in triplicate to ensure reproducibility.

Results and Discussion

Synthesis of the Title Compound 4

The synthesis of compound **4** was accomplished via one-pot/two-steps protocol which included the interaction of the 4-aminoantipyrine **1** with maleic anhydride **2** (reflux during 1 h, AcOH) at the first stage and with the next addition of 5-(4-methoxybenzylidene)-3-methylthiazolidine-2,4-dithione **3** and refluxing during 2 h at the second stage (Fig. 2).

The reaction of **1** and **2** with 5-(4-methoxybenzylidene)-3-methylthiazolidine-2,4-dithione proceeded via *hetero*-Diels-Alder reaction with moderate diastereoselectivity providing mixtures of *endo/exo* adducts **4**. The ratio between *endo/exo* diastereoisomeric pairs of compound **4** (Scheme 1) was calculated from the integration of signals in the ¹H NMR spectra of the crude mixtures. The stereochemistry was determined from the coupling constants of the C-8 protons (*rel*-4aR,7aR,8R-diastereoisomer *J* = 3.3 Hz and *rel*-4aR,7aR,8S-diastereoisomer *J* = 8.9 Hz). The stereochemical outcome can be attributed to the transition state geometry, which determines the *trans* or *cis* configuration of the protons at the C-8 position. Given this limitation and assuming a concerted mechanism, the reaction can proceed via either an *endo* or *exo* transition state. Each path results in a specific stereochemical relationship between the pro-

tons at the C-8 positions of the adducts. Consequently, the *endo* pathway yields an all *anti*-configuration, whereas the *exo* pathway produces a *syn* configuration of the C-8 proton relative to the other two.

Furthermore, in the ¹³C NMR spectrum of compound **4**, the signals of carbon atoms within the carbonyl (C = O) and thiocarbonyl (C = S) groups were observed at δ 158.3-174.3 ppm.

The molecular ion peak detected at an *m/z* value of 565.0 [M+H]⁺ in positive ionization mode within the mass spectrum confirmed the synthesis of the title compound **4**.

In vitro evaluation of the anticancer activity of compound **4**

Compound **4** was evaluated by the National Cancer Institute (NCI) under the Developmental Therapeutic Program (DTP) using a single-dose assay (10⁻⁵ M). This evaluation was conducted across a panel of roughly sixty cancer cell lines, following the standard NCI protocol previously outlined [11–14]. The synthesized 6-(1,5-dimethyl-3-oxo-2-phenyl-2,3-dihydro-1H-pyrazol-4-yl)-8-(4-methoxyphenyl)-3-methyl-2-thioxo-3,4a,7a,8-tetrahydropyrrolo[3',4':5,6]thiopyrano[2,3-*d*]thiazole-5,7(2*H*,6*H*)-dione (**4**) demonstrated moderate anticancer activity, with an average cell growth inhibition rate (GP_{mean}) of 103.32%. Compound **4** demonstrated its most potent cytotoxic effects against the melanoma MDA-MB-435 (GP = 27.98%), and breast cancer cell lines HS 578T (GP = 57.81%) (Table 1, Figure S7).

Molecular and pharmacokinetic properties

ADME prediction for the evaluated compound was performed using the SwissAdme online server [18]. Compound **4** has low gastrointestinal absorption and permeability through the blood-brain barrier. According to the results of the ADME analysis, the following parameters are critical in evaluating the drug-likeness of compound **4**: molecular weight (564.70), number of heavy atoms (38), number of

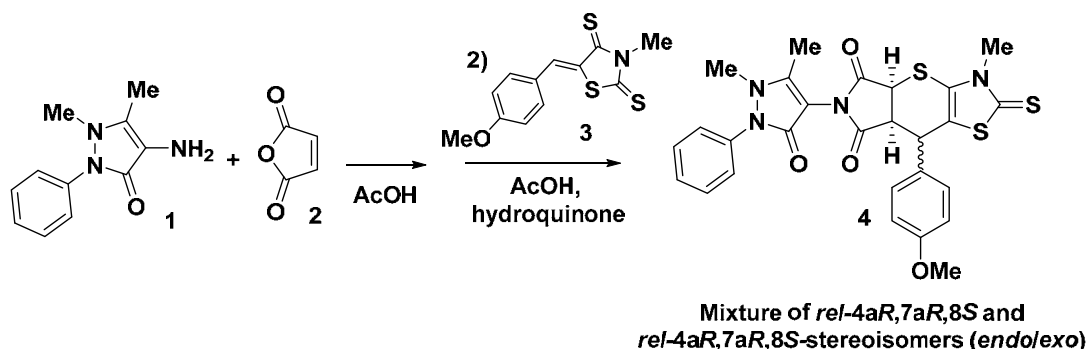


Fig. 2. Synthesis of target compound 4

Table 1

Anticancer screening data in concentration 10⁻⁵ M

Compound	60 Cell Lines Assay in One Dose, 10 μM		
	Mean Growth, %	Range of Growth, %	Most Sensitive Cell Line(s) Growth Inhibition Percent ¹ /Line/Panel ²
4	103.32	27.98 to 131.01	27.98/ MDA-MB-435 /NSCLC 57.81/ HS 578T/BC

¹ Percent growth (GP%) ≤ 60%.

² Abbreviations: NSCLC — Non-Small Cell Lung Cancer; BC — Breast Cancer.

aromatic heavy atoms (22), number of rotatable bonds (4), number of hydrogen bond acceptors (4), number of hydrogen bond donors (0), and consensus log Po/w (3.92). These parameters are all essential in determining the compound's potential as a drug-like molecule. Based on these results, compound **4** complies with Lipinski's Rule of Five, indicating that it meets the key criteria for drug-likeness, suggesting that the compound has favourable properties for oral bioavailability and could be a viable candidate for further drug development (Table 2). The use of *in silico* methodologies, is crucial in drug development, especially among heterocyclic compounds, as they help predict interactions, optimize structure, and enhance the overall drug design process [19, 20].

In vitro evaluation of the antimicrobial activity of compound **4**

The antimicrobial activity of compound **4** was tested on 17 strains, including both Gram-positive and Gram-negative bacteria as well as yeasts, to cover a broad spectrum of clinically relevant microorganisms. The selected strains include *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145, *Raoultella ornithinolytica* ATCC 31898, *Klebsiella pneumoniae* (N216, N215), *Pseudomonas aeruginosa* (N197, N50), *Raoultella ornithinolytica* (VIM), *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* ATCC 25923, *Streptococcus agalactiae* ATCC 13813, *Limosilactobacillus fermentum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Staphylococcus aureus* b2 and b5, and yeasts such as *Candida albicans* ATCC 885-653, *Candida guilliermondii* N94, and *Candida krusei* N71 (Table 3). The selection of these microorganisms was based on their clinical relevance, with a focus on drug-resistant strains, as well as their involvement in a variety of infections, ranging from hospital-acquired infections to opportunistic infections caused by

Table 2
Physicochemical and pharmacokinetics properties of studied compound **4**

Physicochemical properties		
1	Molecular weight	564.70
2	Num. heavy atoms	38
3	Num. arom. heavy atoms	22
4	Num. rotatable bonds	4
5	Num. H-bond acceptors	4
6	Num. H-bond donors	0
7	Molar Refractivity	154.33
8	TPSA Å ²	164.10
9	Consensus log Po/w	3.92
10	Lipinski' Rule	Yes
Pharmacokinetics		
11	GI absorption	Low
12	BBB permeant	No
13	P-gp substrate	No
14	CYP1A2 inhibitor	No
15	CYP2C19 inhibitor	Yes
16	CYP2C9 inhibitor	Yes
17	CYP2D6 inhibitor	No
18	CYP3A4 inhibitor	Yes
19	Log Kp (SP) (cm/s) (skin permeation)	-6.80
20	Bioavailability Score	0.55

yeasts. This diverse group of microorganisms allows for a comprehensive evaluation of the compound's antimicrobial potential. The antimicrobial activity was evaluated in terms of the diameter of the inhibition zone of microbial growth and minimum inhibitory concentrations (MICs).

Compound **4** demonstrated moderate antimicrobial activity against both reference and clinical strains, exhib-

Table 3
In vitro antimicrobial activity of compound **4** (zone of growth inhibition at conc. 1 mg/mL after 24–48 h)

Type of Species		No.	Species of Bacteria and Fungi	Zone of Growth Inhibition (mm ± SE)		
				4	DMSO	Vancomycin
Gram-negative bacteria	Reference strains	1	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145	–	–	–
		2	<i>Raoultella ornithinolytica</i> ATCC 31898	11.8 ± 0.2	–	–
	Clinical strains	3	<i>Klebsiella pneumoniae</i> N216	13.5 ± 0.2	–	–
		4	<i>Klebsiella pneumoniae</i> N215	9.5 ± 0.2	–	–
		5	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> N 197	–	–	–
		6	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> N 50	–	–	–
		7	<i>Raoultella ornithinolytica</i> (VIM)	11.5 ± 0.2	–	–
Gram-positive bacteria	Reference strains	8	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	–	–	32 ± 0.5
		9	<i>Staphylococcus aureus</i> subsp. <i>aureus</i> ATCC 25923	6.5 ± 0.2	–	32 ± 0.5
		10	<i>Streptococcus agalactiae</i> ATCC 13813	–	–	–
		11	<i>Limosilactobacillus fermentum</i>	10.4 ± 0.2	–	–
		12	<i>Lactobacillus acidophilus</i>	10.4 ± 0.2	–	–
	Clinical strains	13	<i>Staphylococcus aureus</i> b2	7.8 ± 0.2	6.3 ± 0.4	16.2 ± 0.2
		14	<i>Staphylococcus aureus</i> b5	–	–	11.4 ± 0.3
Fungi	Reference strain	15	<i>Candida. albicans</i> ATCC 885-653	10.4 ± 0.2	9.2 ± 0.2	–
	Clinical strains	16	<i>Candida guilliermondii</i> N94	11.5 ± 0.3	–	–
		17	<i>Candida krusei</i> N71	–	–	–

“–” – no inhibition was observed in the experiment; “–” – not tested; Vancomycin 30 µg (inhibition zone 17–21 mm for *S. aureus*).

iting the highest efficacy against clinical strains of *Klebsiella pneumoniae* (N 216 and VIM, with inhibition zones of 13.5 mm and 11.5 mm, respectively). For Gram-positive bacteria and yeast, the activity was negligible. Notably, the compound also showed antimicrobial effects against probiotic, non-pathogenic strains of *Lactobacillus* and *Limosilactobacillus* (Table 3).

MIC to *Klebsiella pneumoniae* N216 та *Raoultella ornithinolytica* (VIM) was in the range of 250–500 µg/mL (< 885.4 µM).

Conclusions. In the present paper, the one-pot/two-step protocol for the synthesis of thiopyrano[2,3-d]thiazole derivative is proposed. The title compound was fully characterized by spectral analysis methods. The tested compound displayed moderate activity against melanoma and breast cancer cell lines and moderate antimicrobial activity against drug-resistant *Klebsiella* strains. The synthesized compound **4** exhibits favourable predicted physicochemical and drug-like properties

based on *in silico* analysis and demonstrates promising antimicrobial activity *in vitro*. The obtained results indicate the potential of this compound for further investigation against antibiotic-resistant microbial strains and tumors that are unresponsive to conventional anticancer agents.

Funding. The study was funded by the Ministry of Health of Ukraine [grant number: 0123U100153], National Research Foundation of Ukraine 2023.03/0104; 2023.05/0021.

Acknowledgments. This research was supported by the Danylo Halytsky Lviv National Medical University, which is gratefully acknowledged. We express our gratitude to the National Contact Point of Horizon Europe (Health) for supporting our aspirations to conduct high-quality scientific research and for fostering educational and scientific transformations in Ukraine.

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

BIBLIOGRAPHY

1. Tripathi AC, Gupta SJ, Fatima GN, Sonar PK, Verma A, Saraf SK. 4-Thiazolidinones: The advances continue. *Eur J Med Chem.* 2014; 72: 52–77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2013.11.017>.
2. Nirwan S, Chahal V, Kakkar R. Thiazolidinones: Synthesis, reactivity, and their biological applications. *J Heterocycl Chem.* 2019; 56: 1239–1253. Available from: <https://doi.org/10.1002/jhet.3514>.
3. Konechnyi YT, Lozynskiy AV, Horishny VY, et al. Synthesis of indoline-thiazolidinone hybrids with antibacterial and antifungal activities. *Biopolym Cell.* 2020; 36: 381–391. Available from: <https://doi.org/10.7124/bc.000A3A>.
4. Narigara R, Joshi D, Bhola Y, Jani G. Synthesis and biological activity of some various aldehyde and 1,2,3-triazole containing heterocyclic compounds. *World Sci News.* 2019; 123: 246–257.
5. Metwally NH, Badawy MA, Okpy DS. Synthesis, biological evaluation of novel thiopyrano[2,3-d]thiazoles incorporating arylsulfonate moiety as potential inhibitors of tubulin polymerization, and molecular modeling studies. *J Mol Struct.* 2022; 1258: 132648. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2022.132648>.
6. Metwally NH, El-Desoky EA. Novel thiopyrano[2,3-d]thiazole-pyrazole hybrids as potential nonsulfonamide human carbonic anhydrase IX and XII inhibitors: Design, synthesis, and biochemical studies. *ACS Omega.* 2023; 8: 5571–5592. Available from: <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c06954>.
7. Lozynskiy A, Zimenkovsky B, Gzella AK, Lesyk R. Arylidene pyruvic acids motif in the synthesis of new 2H,5H-chromeno[4',3':4,5]thiopyrano[2,3-d]thiazoles via tandem hetero-Diels–Alder-hemiacetal reaction. *Synth Commun.* 2015; 45: 2266–2270. Available from: <https://doi.org/10.1080/00397911.2015.1076004>.
8. Kryshchysyn A, Roman O, Lozynskiy A, Lesyk R. Thiopyrano[2,3-d]thiazoles as new efficient scaffolds in medicinal chemistry. *Sci Pharm.* 2018; 86: 26. Available from: <https://doi.org/10.3390/scipharm86020026>.
9. Zhang Y, Wang S, Wu S, et al. Facile construction of structurally diverse thiazolidinedione-derived compounds via divergent stereoselective cascade organocatalysis and their biological exploratory studies. *ACS Comb Sci.* 2013; 15: 298–308. Available from: <https://doi.org/10.1021/co400022r>.
10. Lozynskiy A, Senkiv J, Ivasechko I, et al. 1,4-Naphthoquinone motif in the synthesis of new thiopyrano[2,3-d]thiazoles as potential biologically active compounds. *Molecules.* 2022; 27: 7575. Available from: <https://doi.org/10.3390/molecules27217575>.
11. Monks A, Scudiero D, Skehan P, et al. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *J Natl Cancer Inst.* 1991; 83: 757–766. Available from: <https://doi.org/10.1093/jnci/83.11.757>.
12. Boyd MR, Paull KD. Some practical considerations and applications of the National Cancer Institute *in vitro* anticancer drug discovery screen. *Drug Dev Res.* 1995; 34: 91–109. Available from: <https://doi.org/10.1002/ddr.430340203>.
13. Boyd MR. The NCI *in vitro* anticancer drug discovery screen. In: Teicher BA, editor. *Anticancer drug development guide*. Totowa, NJ: Humana Press; 1997, p. 23–42. Available from: https://doi.org/10.1007/978-1-4615-8152-9_2.
14. Shoemaker RH. The NCI60 human tumour cell line anticancer drug screen. *Nat Rev Cancer.* 2006; 6: 813–823. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrc1951>.
15. Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda SK. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: A review. *Pharm Anal.* 2016; 6: 71–79. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>.
16. EUCAST. Disk Diffusion—Manual v 9.0 (1 January, 2021). Available online: https://www.eucast.org/ast_of_bacteria/disk_diffusion_methodology/ (accessed on 01 September 2024).
17. Rebriy J, Sukhodub L, Kasianchuk V. Characteristics of nanometric particles of metal oxides. *Eastern Ukrainian Medical Journal.* 2023; 11(2): 103–112. [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(2\):103-112](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(2):103-112).
18. SwissADME. Available online: <http://www.swissadme.ch/> (accessed on 10 September 2024).

19. Rauf A, Khan H, Khan M, Abusharha A, Serdaroğlu G, Daglia M. In silico, SwissADME, and DFT studies of newly synthesized oxindole derivatives followed by antioxidant studies. *Journal of Chemistry*. 2023; 2023(1): 5553913. <https://doi.org/10.1155/2023/5553913>.
20. Kalchenko VV, Shcherbina RO, Panasenko OI, Salionov VO, Morozova LP. Evaluation of the antioxidant potential of some 5-(2-bromo-4-fluorophenyl)-4-ethyl-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Odesa Medical Journal*. 2024; 5: 89–94. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-5-15>.

Надійшла до редакції 07.02.2025.

Прийнята до друку 15.05.2025.

Електронна адреса для листування dr_r_lesyk@org.lviv.net

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 англійській мові).

10. Матеріал статті має бути викладений за такою схемою:

- а) індекс УДК – зліва, відповідно до ключових слів;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), ORCID ID кожного автора;
- в) назва статті;
- г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, тоді необхідно арабськими цифрами позначити цифровий надрядковий знак, що відповідає установі, де працює кожний з авторів; а назва установи має бути вказана з відповідним цифровим позначенням, електронна адреса (адреси), номер телефону;
- д) два резюме: українською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) та англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка). Резюме українською мовою має складатися за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти);
- е) постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;
- ж) формулювання мети статті (постановка завдання);
- з) матеріали і методи дослідження з описами методів дослідження, кількості та розподілу об'єктів дослідження. Має бути зазначено дотримання принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей, або принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах;
- и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;
- к) висновки з дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;
- л) літературні посилання в порядку їх цитування або за алфавітом.

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включно зі вступом, метою та завданнями, методами, результатами, висновками, і містити ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноновживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери

(великі позначають двома рисками знизу, малі – двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі – обводять червоним олівцем; підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 10 років і лише в окремих випадках – більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 20 джерел, в оглядах – до 60. На кожен роботу у списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї в тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список літератури оформлюється латиницею за нижченаведеними схемами англійською мовою або транслітеровані. Оформлювати їх необхідно згідно зі стандартом National Library of Medicine (NLM) або Vancouver style.

Для статей:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensing C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Транслітерацію можна зробити автоматично на сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. У бібліографічному посиланні кожного джерела слід вказати всіх авторів, відокремлюючи один від одного комою і пробілом. Ініціали вказують після прізвища, знаками пунктуації не відокремлюються. Повні імена авторів не наводяться. У випадку **7 і більше** авторів ставиться посилання “et al.” після перших трьох прізвищ. Якщо авторів **6 і менше**, “et al.” не використовується. Після переліку авторів ставлять крапку і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою повністю, без скорочень. Після назви статті ставлять крапку і пробіл. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерується символами латинського алфавіту. Дозволяється наводити зареєстровані скорочення назви періодичного видання. Зазвичай ця форма написання самостійно

приймається виданням, її можна дізнатися на сайті журналу, видавництва, на сайті ISSN або необхідно наводити його повну назву без скорочення. Назви вітчизняних журналів скорочувати не можна. Після назви видання ставлять крапку і пробіл. Інформація щодо видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, якщо необхідно, у круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки наводиться діапазон сторінок. Для статті, що надрукована не англійською мовою, наприкінці сформованого посилання у круглих дужках вказується мова оригіналу. Додаткова інформація стосовно статті – номери DOI («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, режим доступу до першоджерела тощо – наводиться наприкінці посилання у форматі активного гіперпосилання. Форма для пошуку DOI: Crossref system.

Для матеріалів конференцій:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці – у перекладі англійською. Головне в описах конференцій – назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви англійською. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) – англійською.

Для монографій та інших книжок:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, authors; Panasyuk YN, editor. *Lektyny v gistokhimii* [Lektins in histochemistry]. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки – у транслітерації з перекладом англійською мовою у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок – англійською, назва видавництва – у транслітерації.

Зауважуємо: у списку латиницею потрібно зазначати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь. Також не слід у ньому застосовувати знаки розділення: // та –. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Наприкінці літературного джерела потрібно вказувати цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади

оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки в електронному вигляді.

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів – 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх зміст, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Після отримання підтвердження від редколегії про прийняття статті до публікації надаються реквізити для сплати публікаційного внеску. Вартість публікації становить 2000 гривень (за 12 сторінок). За 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.: +38 (097) 938 30 52, доцент Юрченко Ірина, тел.: +38 (050) 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 прейниту, 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. *Lektiny v gistokhimii* [Lektins in histochemistry]. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the book – in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages – in English, name of publishing house – in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. It should also not use punctuation: // and –. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

At the end of the literature source, the digital identifier DOI must be indicated (if it is present). The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of citation databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to State Standards of Ukraine 3582-97 and National State Standard 7.12-93.

Those who have no access to the full content of NSS can find it at the site of the Odesa Medical University, the bibliography examples style is presented. Available from http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. The printed materials executed with the use of computer technologies are added by computer type-setting materials and graphic in digital form.

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (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 +38 (097) 938 30 52, Associate Professor Iryna Yurchenko, phone +38 (050) 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.

НОТАТКИ

Науково-практичний журнал

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (193) 2025

Коректура • *Ірина Чудеснова*

Комп'ютерна верстка • *Вікторія Гайдабрус*

E-mail: omj@onmedu.od.ua

Сайти: <http://journals.onmedu.od.ua>, <http://journal.odmu.edu.ua>

Підписано до друку: 16.05.2025.

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.

Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 13,25. Ум. друк. арк. 15,99.

Замов. № 0625/467. 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.