

ISSN 2226-2008



# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (195)/2025

ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

# ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (195)



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](mailto: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**

**№ 4 (195) 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 № 01 від 01.09.2025 р.

([http://journal.odmu.edu.ua/?page\\_id=18](http://journal.odmu.edu.ua/?page_id=18))

**ISSN 2226-2008**

**DOI 10.32782/2226-2008-2025-4**

© Одеський національний медичний університет, 2025

*ISSN 2226-2008*

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

# **ODES'KIJ MEDICNIJ ZURNAL**

**№ 4 (195)**



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**

**№ 4 (195) 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  
September 1, 2025, protocol № 1.

([http://journal.odmu.edu.ua/?page\\_id=18&lang=en](http://journal.odmu.edu.ua/?page_id=18&lang=en))

**ISSN 2226-2008**

**DOI 10.32782/2226-2008-2025-4**

© The Odesa National Medical University, 2025

## ЗМІСТ

### ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

- A. O. Svitlytskyi, O. V. Hancheva, T. A. Hrekova, O. M. Kuchkovskyi, T. M. Matvieishyna  
FEATURES OF CEREBRAL ENERGY METABOLISM IN CHRONIC  
ARTERIAL HYPERTENSION AND UNDER CORRECTION  
WITH BETA-BLOCKERS OF DIFFERENT GENERATIONS..... 9
- R. R. Komorovsky, M. O. Chyzh, F. V. Hladkykh, T. I. Liadova, M. S. Matvieienko  
ADAPTIVE ACTION OF HEART CRYOEXTRACT ON MYOCARDIAL ENERGY  
METABOLISM IN EXPERIMENTAL EPINEPHRINE-INDUCED  
MYOCARDIODYSTROPHY.....15

### КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

- M. E. Zapolskiy, T. V. Chaban, I. V. Svystunov, L. M. Tymofieieva, D. M. Zapolska  
CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF GENERALIZED FORMS  
OF PUSTULAR PSORIASIS.....21
- I. R. Romash  
LIPID PEROXIDATION, MMP-9 ACTIVITY, AND BDNF LEVEL IN PATIENTS  
WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA DEPENDING ON THE DURATION  
OF THE DISEASE.....27
- O. I. Poyda, V. M. Melnyk  
METHODS OF FORMING LIFELONG ILEOSTOMIES OF A NEW TYPE.....35
- V. V. Grubnik, D. V. Korchevyi, V. V. Grubnik, R. S. Parfentiev, Z. D. Bugrydze  
ADVANCES IN SURGICAL TECHNIQUES FOR THE TREATMENT  
OF GIANT HIATAL HERNIA.....41
- O. S. Herasymenko, M. A. Kashtalian, Ya. I. Haida, A. V. Okolets, Ie. A. Kvasnevskyi  
PECULIARITIES OF THE FORMATION OF INTER-INTESTINAL ANASTOMOSES  
IN THE USE OF DAMAGE CONTROL SURGERY TACTICS.....46
- P. V. Mazur, N. O. Savychuk, I. P. Mazur  
ORAL HEALTH AND RISK FACTORS OF PERIODONTAL DISEASES  
IN YOUNG PEOPLE WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS.....51
- O. V. Dienha, V. B. Pyndus, T. O. Pyndus  
DYNAMICS OF ORAL CAVITY CONDITION CHANGES IN PATIENTS WITH EARLY  
AND STAGE I PERIODONTITIS DURING THERAPEUTIC  
AND PREVENTIVE MEASURES.....57

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- T. Ye. Narbutova, E. S. Buriachkivskyi  
TRANSFORMATIONS OF CONTEMPORARY MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS:  
TELEPATHOLOGY, DIGITAL PATHOLOGY, AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE –  
GLOBAL EXPERIENCE AND STANDARDIZED REGULATION.....61
- B. Г. Марічереда, С. В. Бусел  
РЕАБІЛІТАЦІЯ В ОПЕРАТИВНІЙ ГІНЕКОЛОГІЇ: ДОСВІД УНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ КЛІНІКИ.....69

### НОВІ МЕТОДИ І ТЕХНОЛОГІЇ

- Yu. V. Sukhin, Yu. Yu. Pavlychko, B. R. Bovsunovskyi  
APPLICATION OF THE NAVIGATION SYSTEM IN PRIMARY TOTAL KNEE REPLACEMENT.....73

### ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

- Л. Я. Барська, Т. О. Кірсанова, І. В. Макогоненко, А. В. Осіпова, В. В. Біла  
ІНДУКЦІЯ ЛАКТАЦІЇ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИЙ ВИПАДОК ІНДУКЦІЇ.....78

## ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

- Н. Є. Бурда, І. О. Журавель, І. В. Орленко  
ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЕШОЛЬЦІІ КАЛІФОРНІЙСЬКОЇ  
(*ESCHSCHOLZIA CALIFORNICA* CHAM.) .....85
- К. М. Machohan, Z. V. Hubrii, N. Ye. Stadnytska, R. O. Petrina, S. V. Khomyak  
COMPARATIVE PHYTOCHEMICAL ANALYSIS AND ANTIOXIDANT PROPERTIES  
OF EXTRACTS FROM *ALOE VERA* LEAF PEEL AND GEL.....90
- Р. Є. Хома, В. О. Гельмбольдт, С. В. Водзінський, Т. М. Щербакова, О. П. Єфіменко  
ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АЛКІЛАМІНІВ – ХЕМОСОРБЕНТІВ  
КИСЛИХ ГАЗІВ. ІНГАЛЯЦІЙНА ТОКСИЧНІСТЬ.....97

## ЮБІЛЕЇ

- ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТ НАМН УКРАЇНИ,  
ПРОФЕСОР МИКОЛА ЛЕОНІДОВИЧ АРЯЄВ  
(ДО 75-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ).....104

# CONTENTS

## THEORY AND EXPERIMENT

- A. O. Svitlytskyi, O. V. Hancheva, T. A. Hrekova, O. M. Kuchkovskyi, T. M. Matvieishyna  
FEATURES OF CEREBRAL ENERGY METABOLISM IN CHRONIC  
ARTERIAL HYPERTENSION AND UNDER CORRECTION  
WITH BETA-BLOCKERS OF DIFFERENT GENERATIONS.....9
- R. R. Komorovsky, M. O. Chyzh, F. V. Hladkykh, T. I. Liadova, M. S. Matvieienko  
ADAPTIVE ACTION OF HEART CRYOEXTRACT ON MYOCARDIAL ENERGY  
METABOLISM IN EXPERIMENTAL EPINEPHRINE-INDUCED  
MYOCARDIODYSTROPHY.....15

## CLINICAL PRACTICE

- M. E. Zapolskiy, T. V. Chaban, I. V. Svystunov, L. M. Tymofieieva, D. M. Zapolska  
CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF GENERALIZED FORMS  
OF PUSTULAR PSORIASIS.....21
- I. R. Romash  
LIPID PEROXIDATION, MMP-9 ACTIVITY, AND BDNF LEVEL IN PATIENTS  
WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA DEPENDING ON THE DURATION  
OF THE DISEASE.....27
- O. I. Poyda, V. M. Melnyk  
METHODS OF FORMING LIFELONG ILEOSTOMIES OF A NEW TYPE.....35
- V. V. Grubnik, D. V. Korchevyi, V. V. Grubnik, R. S. Parfentiev, Z. D. Bugrydze  
ADVANCES IN SURGICAL TECHNIQUES FOR THE TREATMENT  
OF GIANT HIATAL HERNIA.....41
- O. S. Herasymenko, M. A. Kashtalian, Ya. I. Haida, A. V. Okolets, Ie. A. Kvasnevskyi  
PECULIARITIES OF THE FORMATION OF INTER-INTESTINAL ANASTOMOSES  
IN THE USE OF DAMAGE CONTROL SURGERY TACTICS.....46
- P. V. Mazur, N. O. Savychuk, I. P. Mazur  
ORAL HEALTH AND RISK FACTORS OF PERIODONTAL DISEASES  
IN YOUNG PEOPLE WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS.....51
- O. V. Dienha, V. B. Pyndus, T. O. Pyndus  
DYNAMICS OF ORAL CAVITY CONDITION CHANGES IN PATIENTS WITH EARLY  
AND STAGE I PERIODONTITIS DURING THERAPEUTIC  
AND PREVENTIVE MEASURES.....57

## LITERATURE REVIEW

- T. Ye. Narbutova, E. S. Buriachkivskyi  
TRANSFORMATIONS OF CONTEMPORARY MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS:  
TELEPATHOLOGY, DIGITAL PATHOLOGY, AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE –  
GLOBAL EXPERIENCE AND STANDARDIZED REGULATION.....61
- V. G. Marichereda, S. V. Busel  
REHABILITATION IN SURGICAL GYNECOLOGY: EXPERIENCE OF A UNIVERSITY CLINIC.....69

## NEW METHODS AND TECHNOLOGIES

- Yu. V. Sukhin, Yu. Yu. Pavlychko, B. R. Bovsunovskyi  
APPLICATION OF THE NAVIGATION SYSTEM IN PRIMARY TOTAL KNEE REPLACEMENT.....73

## A CASE FROM MEDICAL PRACTICE

- L. Ya. Barska, T. O. Kirsanova, I. V. Makogonenko, A. V. Osipova, V. V. Bila  
INDUCTION OF LACTATION. LITERATURE REVIEW AND A CASE OF INDUCTION.....78



## PHARMACOLOGY AND PHARMACY

- N. Ye. Burda, I. O. Zhuravel, I. V. Orlenko  
STUDY OF THE FATTY ACID COMPOSITION OF *CALIFORNIA POPPY*  
(*ESCHSCHOLZIA CALIFORNICA* CHAM.) .....85
- K. M. Machohan, Z. V. Hubrii, N. Ye. Stadnytska, R. O. Petrina, S. V. Khomyak  
COMPARATIVE PHYTOCHEMICAL ANALYSIS AND ANTIOXIDANT PROPERTIES  
OF EXTRACTS FROM *ALOE VERA* LEAF PEEL AND GEL.....90
- R. E. Khoma, V. O. Gelmboldt, S. V. Vodzinskii, T. M. Shcherbakova, O. P. Yefimenko  
ALKYLAMINES CHEMICAL-TOXICOLOGICAL PROPERTIES –  
ACID GASES CHEMOSORBENTS. INHALATION TOXICITY.....97

## ANNIVERSARIES

- CORRESPONDING MEMBER OF THE NAMS OF UKRAINE,  
PROFESSOR MYKOLA LEONIDOVYCH ARIAIEV  
(UNTIL THE 75TH BIRTHDAY).....104

UDC 616.831-008.9:577.121.7:616.12-008.331.1-085.225]-092.9

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-1>

A. O. Svitlytskyi <https://orcid.org/0000-0001-9603-4501>  
O. V. Hancheva <https://orcid.org/0000-0001-7339-7078>  
T. A. Hrekova <https://orcid.org/0000-0001-9946-3336>  
O. M. Kuchkovskyi <https://orcid.org/0000-0002-0548-0029>  
T. M. Matvieishyna <https://orcid.org/0000-0002-9078-9580>

## FEATURES OF CEREBRAL ENERGY METABOLISM IN CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION AND UNDER CORRECTION WITH BETA-BLOCKERS OF DIFFERENT GENERATIONS

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

UDC 616.831-008.9:577.121.7:616.12-008.331.1-085.225]-092.9

A. O. Svitlytskyi, O. V. Hancheva, T. A. Hrekova, O. M. Kuchkovskyi, T. M. Matvieishyna

### FEATURES OF CEREBRAL ENERGY METABOLISM IN CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION AND UNDER CORRECTION WITH BETA-BLOCKERS OF DIFFERENT GENERATIONS

*Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine*

Given the high prevalence of arterial hypertension in the world and in our country in particular, as well as the tendency to increase in the number of younger patients, it becomes important to examine in greater depth the characteristic alterations in organs and tissues that occur under prolonged blood pressure elevation and pathogenetic treatment.

**The aim of the study** is to examine the characteristic changes in neuronal parameters related to energy metabolism in animals with spontaneous arterial hypertension and in correction with beta-blockers of different generations.

**Materials and methods.** The study involved 40 male rats with spontaneous arterial hypertension (SHR) and 10 normotensive control normotensive Wistar-Kyoto rats (WKR). The animals were divided into 5 experimental groups of 10 rats each. Different groups of experimental animals with spontaneous arterial hypertension were administered propranolol, carvedilol, and hypertril in therapeutic doses (groups 3, 4 and 5). In the experimental study, massometric, biochemical and statistical methods were used. The levels of ATP, malate, COX, and mitochondrial enzymes in animal brain homogenates were studied biochemically.

**Results.** In groups of rats that received beta-blockers with different properties (groups 3, 4 and 5), blood pressure was quickly stabilized to target values. Propranolol has showed a negative effect on both the content of ATP and malate as compared to the SHR results. Carvedilol has not changed the total pool of macroergic compounds ATP and malate concentrations, leaving the values at the levels of hypertensive rats. Both beta-blockers have shown no significant differences in the reduced activity of COX, mt-AsT and mt-CK. The hypertril administration has helped to completely restore the ATP and malate production, mt-AsT and mt-CK activity to normative values along with partially restored COX, in particular, the activity of mt-AsT and mt-CK enzymes was increased as compared to the SHR values.

**Keywords:** arterial hypertension, energy metabolism, beta-blockers, hippocampus, SHR.

УДК 616.831-008.9:577.121.7:616.12-008.331.1-085.225]-092.9

А. О. Світлицький, О. В. Ганчева, Т. А. Грекова, О. М. Кучковський, Т. М. Матвейшина

### ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ЕНЕРГООБМІНУ ПРИ ТРИВАЛІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ $\beta$ -БЛОКАТОРАМИ РІЗНИХ ПОКОЛІНЬ

*Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна*

Проводилась оцінка стану церебрального енергообміну в умовах артеріальної гіпертензії та тривалого лікування  $\beta$ -блокаторами різних поколінь. Різним групам експериментальних тварин зі спонтанною артеріальною гіпертензією вводили анаприлін, карведилол та гіпертріл у терапевтичних дозах. Біохімічно досліджували показники енергообміну в гомогенатах головного мозку тварин. Встановлено, що артеріальна гіпертензія супроводжується значним енергетичним дефіцитом. Тривала корекція підвищеного тиску анаприліном або карведилолом не дає позитивного впливу на енергозабезпечення нервових клітин, введення гіпертрилу сприяє повному відновленню показників енергообміну до рівня нормотензивних тварин.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, енергетичний обмін,  $\beta$ -блокатори, гіпокамп, щури SHR.



## Introduction

Hypertensive disease (HD) is currently one of the most common cardiovascular diseases. According to the WHO study results, over 1.28 billion adults aged 30–79 years are affected by HD worldwide, and the number is progressively growing [1]. In 2019, the mean age-standardized prevalence of HD among adults aged 30–79 years was 34% in men and 32% in women [2].

The disease progression results in target organ damage with significant complications, such as retinopathy, chronic heart failure, myocardial infarction, that is characteristic of hypertension pathogenesis [3]. The brain is among the first organs affected by elevated blood pressure (BP) [4]. The chronic hypertension-mediated cascade of functional and morphological changes in brain structures is manifested by microaneurysms, atherosclerotic changes, vascular remodeling, white matter damage (demyelination and lacunar lesions), eventually leading to the development of vascular dementia or stroke [5]. From a clinical standpoint, an important attribute of brain damage in HD is a long asymptomatic period or minor cognitive and memory disorders in the initial period.

Viewed in pathogenetic way, damage to the brain in HD primarily results from alterations in the small peripheral vascular walls and ischemia, giving rise to destructive processes that are caused by an imbalance between intensive energy metabolism with a high brain tissue demand for oxygen and glucose as well as blood supply impairments [6]. Glucose is the main metabolic substrate to meet high brain energy requirements due to its easy transport across the blood-brain barrier (BBB) into neurons. Glucose is converted to pyruvate during aerobic glycolysis, which is further irreversibly transformed to acetyl-coenzyme A regulated by the pyruvate dehydrogenase complex. Acetyl-coenzyme A, in turn, reacts to begin the tricarboxylic acid cycle, providing the production of reducing equivalents required for oxidative phosphorylation and ATP generation. Accordingly, inadequate oxygen and glucose supply to brain tissue mediates energy deficit worsening due to the processes mentioned above [7].

Energy deficiency due to impaired ATP-producing mitochondrial function initiates mechanisms of chronic excitotoxicity which is maintained for a long time owing to excessive calcium influx into neurons and the induction of cascade intracellular neurodegenerative reactions. Decreased activity of ATP-dependent enzymes (Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPases), which maintain the cell membrane potential, is a key point to cell depolarization and attenuation of the NMDA receptor blockage by magnesium even at normal concentrations and activity of excitatory amino acids [8].

A principal component of excitotoxicity in the ischemic brain is considered to be insufficient astrocyte glutamate uptake, which entails its high extracellular concentrations, while a high density of NMDA and non-NMDA receptors in neurons and oligodendrocytes makes them extremely sensitive to glutamate. Excitotoxicity contributes to neuronal cell death through energy depletion (due to Na<sup>+</sup> extrusion after mediated influx into the channel) in combination with calcium-mediated mitochondrial damage and generation of reactive oxygen species (ROS). This mechanism is responsible for neuronal death in

Alzheimer's disease and other neurodegenerative processes accompanied by cerebral ischemia [9].

The association between the occurrence of energy deficiency in brain tissues and arterial hypertension (AH) provokes the question as to how the treatment of this disease affects the energy production processes in neurons. This is especially true for beta-blockers, which are considered valuable agents and first-line therapy for AH management [10]. Of note, notwithstanding a decade-long use in various treatment regimens, insights into the effect of beta-blockers on the neuronal energy homeostasis remain imperfect [11; 12].

**The aim of the study** is to examine the characteristic changes in neuronal parameters related to energy metabolism in animals with spontaneous arterial hypertension and in correction with beta-blockers of different generations.

## Materials and methods

The studies used 8-month-old 40 male second generation spontaneously hypertensive rats (SHRs) with an original weight of 280–300 g and 10 normotensive control age-matched male Wistar-Kyoto rats (WKR) with a mean weight of 200–220 g (8-month-old). BP (BP systolic/BP diastolic) values in SHRs were within a range of  $178.1 \pm 2.61/96.5 \pm 2.51$  mm Hg, while the control values were  $118.1 \pm 10.9/66.9 \pm 2.1$  mm Hg. Experimental studies were carried out on the basis of the Educational and Scientific Medical Laboratory Center with a vivarium of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University strictly according to Ukrainian National Standard “General Ethical Principles for Animal Experiments” (Ukraine, 2001) aligned with the Council Directive 2010/63/EU provisions of Directive 2010/63/EU of the European Parliament and the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. The Bioethics Commission of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of Ukraine has not found any violations of moral and ethical norms in conducting scientific research (Protocol No. 2, March 15, 2023).

The present study was carried out within the framework of the dissertation entitled “Pathogenetic Features of Morphofunctional Alterations of the Hippocampus in Essential Arterial Hypertension and its Correction with B-Blockers of Different Classes”, which was approved at the meeting of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University (Protocol No. 9, March 30, 2023).

The experimental study plan involved a set of parallel instrumental, functional, and statistical methods and included body weight measurements and BP monitoring using a non-invasive BP analyzer BP-2000 Blood Pressure Analysis System™, Series II (Visitech Systems, USA) when forming groups, on the 7<sup>th</sup> day and before the experimental animal sacrifice (on the 31<sup>st</sup> day).

The animals were assigned to 5 experimental groups of 10 rats each. Group 1 (control) – normotensive WKRs (normotensive Wistar-Kyoto rats). Group 2 – spontaneously hypertensive rats (SHRs). SHR groups 3, 4 and 5 were given one of beta-blocker test drugs orally with 1% starch mucilage daily for 30 days: group 3 – daily for 30 days:

group 3 – propranolol (“Anaprilin-Zdorovya”, “Zdorovya Pharmaceutical Company”, Ukraine), non-selective beta<sub>1</sub>, beta<sub>2</sub>-blocker, lipophilic with high neuroavailability) at a dose of 50 mg/kg of animal body weight; group 4 – carvedilol (“Carvedilol-KV”, JSC “Kyiv Vitamin Plant JSC”, Ukraine), mixed alpha<sub>1</sub>, beta<sub>1</sub>, beta<sub>2</sub>, hybrid alpha-beta – adrenoblocker with antioxidant activity, at a dose of 50 mg/kg body weight; group 5 – hypertril (bromide 1-(b-phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium, LLC “SPA “Pharmatron”, Ukraine), superselective beta-adrenoblocker with NO-modeling effect, at a dose of 20 mg/kg body weight.

At the end of the experiment, the animals were sacrificed by single-stage decapitation under anesthesia (thiopental sodium 40 mg/kg intraperitoneally). The brains were washed with ice-cold 0.15M KCl (4°C) 1:10 and homogenized using a Potter-Elvehjem homogenizer (DWK Life Sciences, GmbH, Germany) at a temperature of +2°C in ten volumes of a medium, which consisted of (mmol): sucrose – 250, Tris-HCl buffer – 20, EDTA-1 (pH 7.4). At a temperature of +4°C, large cell fragments were isolated by differential centrifugation on a Sigma 3–30k refrigerated centrifuge (Germany) for 7 minutes at 1000 x g, and then the supernatant was removed and centrifuged again for 20 minutes at 17.000 x g. The supernatant was removed completely and stored at -80°C.

The mitochondrial pellet was resuspended in isolation medium containing bovine serum albumin (0.5 mg/ml, the suspension contained 40–60 mg protein/ml) and pelleted again for 10 minutes at 17.000 x g. The mitochondrial samples were kept frozen at -80°C until the time of analysis. A suspension of 0.5–1.0 mg protein/ml was used to determine the opening rate of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP). A protein-free extract was obtained by adding a precise volume of mitochondrial suspension, cytosol to perchloric acid (0.6M) followed by neutralization with 5.0M potassium carbonate. The specificity of energy metabolism changes was identified by ATP concentrations based on thin-layer chromatography, malate content – using the Hohorst method, mitochondrial creatine kinase (mt-CK) activity – after purification via DEAE Sephadex A50 by the Warburg optical test, mitochondrial aspartate aminotransferase (mt-AsT) and cytochrome C oxidase (COX) in the obtained mitochondrial fraction – through spectrophotometry [13].

The normality of variables was assessed with the Kolmogorov–Smirnov (D) test with Lilliefors correction and Shapiro–Wilk (W) criteria. In case of non-normal distribution or analysis of ordinal variables, Mann–Whitney

U tests were applied for 2 unrelated samples; for a larger number of samples – the Kruskal–Wallis H and Friedman tests followed by post-hoc analysis by Games–Howell or Tukey. The Wilcoxon test was used to compare groups before and after the drug administrations. The chi-square test was utilized to compare qualitative characteristics between groups with a contingency table analysis. The study results were processed using the statistical package “SPSS 16”, “Microsoft Excel 2003”, “STATISTICA® for Windows 7.0” (StatSoft Inc.). A p-value of less than 0.05 was considered statistically significant for all calculations.

### Results and discussion

Biochemical analyses have shown an association between brain energy deficit and chronic AH, as evidenced by depleted amounts of ATP and the Krebs cycle intermediate malate (Table 1).

Based on the findings, a collapse in the macroergic compounds represented by a significant decrease in ATP by 26.8% and malate by 28.9% has been revealed in animals with spontaneous AH (Table 1).

In this regard, a clear parallelism between decreased levels of energy metabolism substrates and suppressed activity of mitochondrial enzymes regulating the mitochondrial-cytosolic transport of electrons and protons has been shown. Chronic AH in SHR has been found to cause a more than twofold reduced neuronal activity of mt-CK, COX and mt-AsT (Table 2).

Pharmacological correction of AH by administration of beta-blockers from different generations has resulted in reliably stabilized BP to  $110.0 \pm 2.882/72.3 \pm 1.8$  mm Hg after propranolol administration,  $109.6 \pm 1.82/71.7 \pm 2.1$  mm Hg – after carvedilol, and to  $110.4 \pm 2.12 / 69.5 \pm 1.7$  mm Hg after using hypertril. As expected, the results have confirmed a high effectiveness of these medications for normalizing AH.

Propranolol and carvedilol have been found to exert more mixed effects on the neuronal bioenergetics. It is also noteworthy the absence of a positive effect after long-term administration of both drugs compared to normotensive control. Indicatively, the amounts of ATP and malate were 37.9% and 42% lower, respectively, after correction with propranolol and 25.2% and 31.6% less, respectively, after long-term administration of carvedilol, as compared to the control values (Group 1). Drug correction has shown no positive effects on the activity of mitochondrial enzymes regulating energy metabolism, leaving it low without significant intergroup differences (Table 2).

Table 1

#### Concentrations of substrates for energy metabolism in the brain of animals with arterial hypertension (M±m)

Animal groups (n=10)	ATP, μM/g	Malate, μM/g
Normotensive rats (WKR)	3.17±0.05	0.38±0.02
SHRs	2.32±0.01 <sup>1</sup>	0.27±0.01 <sup>1</sup>
SHR+ propranolol, 50 mg/kg	1.97±0.01 <sup>1,2,3</sup>	0.22±0.01 <sup>1,2,3</sup>
SHR+ carvedilol, 50 mg/kg	2.37±0.02 <sup>1,3</sup>	0.26±0.03 <sup>1,3</sup>
SHR+ hypertril, 20 mg/kg	3.10±0.01 <sup>2</sup>	0.44±0.01 <sup>1,2</sup>

Note: (1) – significance of differences (p<0,05) as compared to Group 1 (WKR);

(2) – significance of differences (p<0,05) as compared to Group 2 (SHR);

(3) – significance of differences (p<0,05) as compared to Group 5 (SHR+ hypertril).

Table 2

**Enzymatic activity values of the mitochondrial energy metabolism in the brain of animals  
with arterial hypertension (M±m)**

Animal groups (n=10)	COX, μM/mg/min	mt-AsT, μM/mg/min	mt-CK, μM/mg/min
Normotensive rats (WKR)	13.7±1.5	2.77±0.15	2.00±0.11
SHRs	6.17±1.0 <sup>1</sup>	1.21±0.11 <sup>1</sup>	0.81±0.07 <sup>1</sup>
SHR+ propranolol, 50 mg/kg	6.00±0.7 <sup>1</sup>	1.11±0.08 <sup>1,3</sup>	0.71±0.05 <sup>1,3</sup>
SHR+ carvedilol, 50 mg/kg	6.25±0.8 <sup>1</sup>	1.23±0.15 <sup>1,3</sup>	0.90±0.08 <sup>1,3</sup>
SHR+ hypertril, 20 mg/kg	8.2±1.2 <sup>1</sup>	3.12±0.10 <sup>2</sup>	1.87±0.10 <sup>2</sup>

Note: <sup>(1)</sup> – significance of differences (p<0,05) as compared to Group 1 (WKR);

<sup>(2)</sup> – significance of differences (p<0,05) as compared to Group 2 (SHR);

<sup>(3)</sup> – significance of differences (p<0,05) as compared to Group 5 (SHR+ hypertril).

Comparison of these values with the data of spontaneously hypertensive SHRs has revealed negative effects of propranolol on the amount of both ATP (15.1% decrease) and malate (18.5% decrease), while the total content of macroergic compounds and the Krebs cycle intermediate malate concentration remained at a level of SHR values after the carvedilol use (Table 2). Such a pattern of propranolol and carvedilol effects has been seen in the studied complex of enzymes regulating energy metabolism, manifested by the absence of significant differences in the reduced activity of COX, mt-AsT and mt-CK as compared to the SHR values (Table 2).

A major achievement of the experimental study has been the identification of hypertril (superselective β-adrenoblocker with NO-modeling properties) positive effects on neuronal energy production in rats with essential hypertension. The hypertril use has restored ATP and malate generation to normative values with partially reactivated mitochondrial enzymes. This was evident in mt-AsT and mt-CK completely restored activity, although COX was 40% lower (Table 2).

A reducing effect of hypertril on energy substrates and the malate-aspartate shunt enzymes as well as the creatine kinase/phosphocreatine system involved in ATP resynthesis has been revealed, which was manifested in increased contents of ATP and malate by 33.6% and 63%, respectively, and a higher activity of mt-AsT 2.57 times and mt-CK – 2.3 times when comparing the obtained results with the SHR values (Group 2) (Table 2).

The findings on energy metabolism impairments in the brain of spontaneously hypertensive rats have been obtained for the first time, not being a contradiction to the concept of target organ damage in hypertension. These data indicate the development of secondary brain mitochondrial dysfunction. Apparently, intermediate metabolites generating the oxidative stress system – carbonylated and nitrosylated peptides, which are second messengers, initiate a cascade of metabolic disorders, in particular, modulate the mPTP opening. Mitochondrial disorders are a primary cause of cellular degeneration, being actively involved in a complex network of metabolic process intracellular regulation, from the exchange of specific and exclusive mitochondrial matrix metabolites to the release of apoptogenic factors initiating cell death. Preservation of the mitochondrial functional activity largely depends on the state of the active and passive ion channels. Energy

dissipation during the mPTP opening, is apparently due to the uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation processes [14]. AH-induced mitochondrial dysfunction in rats caused abnormalities of energy production in the brain, which was characterized by a high level of energy metabolism and a critical dependence on energy supply. So, downregulation of aerobic ATP production, energy deficit, activation of glycolysis and inhibition of compensatory cytosolic-mitochondrial energy shunts have been observed in the cytosolic and mitochondrial fractions of the control group animal brain. This confirms our data on the anaerobic glycolysis activation and inhibition of not only aerobic oxidation, but also the compensatory malate-aspartate shuttle system in the SHR brain. There are data demonstrating the prospects of activating a new malate-oxaloacetate shunt that utilizes NADH and produces ATP in SHRs. Energy deficit at the cellular level has been considered the main cause of the primary BP elevation since the last decades. The driving factor of energy deficiency in AH is increasingly purported to be the secondary mitochondrial dysfunction triggering, and one of its mechanisms is calcium overload due an excessive cytosolic calcium influx into mitochondria. Other mechanisms are ROS hyperproduction, deficiency of NO and release of its cytotoxic compounds [15].

The SHR case implies the possibility of genetically determined properties of mitochondrial membranes, initiating membrane-related dysregulations of intracellular calcium handling with the cytoplasmic accumulation of free calcium ions in high concentrations. The observed elevated BP in SHRs occurs both with mitochondrial ATP synthesis inhibition and increased rate of the mPTP opening. Deregulation of ATP synthesis processes in mitochondria and the mPTP opening rate are heavily interlinked and greatly relies on the mitochondrial ROS generation as well as concentrations of calcium and products of oxidative protein modification. Impaired electron transport chain activity due to iron binding and inhibition of cytochrome C oxidase in complex IV has been shown as a consequence of mitochondrial NO level depletion caused by superoxide-induced inactivation. Hyperproduction of ROS with a multitude of redox protein modifications, low- and very low-density lipoproteins along with calcium overload in AH are responsible for a damaging effect on mitochondrial membranes. The most significant stage of reducing myocardial energy supply in



AH is the ROS-induced deleterious effects on the inner mitochondrial membrane permeability with the mPTP opening and a consequent release of various matrix proteins, many of which induce programmed cell death [16]. It is believed that AH-associated mitochondrial dysfunction and energy deficiency in the brain are considerably aggravating factors and result in memory loss and cognitive function impairments. Analyzing the obtained results of biochemical studies on energy metabolism before and after hypertril administrations, it can be concluded that the initiating mechanism of the anti-ischemic hypertril action is its effect on mitochondrial dysfunction. Apparently, hypertril, prevents the mPTP opening and maintains the mitochondrial functional activity followed by energy metabolism improvements during ischemia by reducing harmful effects of ROS and free radicals on the SH-groups of the cysteine-dependent site of the mitochondrial inner membrane protein. Such a mechanism of hypertril for influencing energy metabolism parameters is probably realized through additional effects identified earlier, namely antioxidant and NO-mimetic [17]. The validity of such assumptions is based on various studies demonstrating NO deficiency in patients with mitochondrial diseases and improvements in mitochondrial functions and energy metabolism after administration of NO-mimetics [15].

There is information about effects of carvedilol on mitochondrial bioenergetic functions and ROS generation. Thus, carvedilol is capable of reducing  $H_2O_2$  production, increasing reduced glutathione levels and restoring mitochondrial respiration due to its antioxidant effects. Carvedilol exhibits ROS scavenging activity and also lowers the ROS production in mitochondria through “soft uncoupling” and a slight decrease in the mitochondrial membrane potential. In addition, it can directly protect the mitochondrial ultrastructure and reduce mitochondrial

calcium overload. Explicit mitoprotective properties of carvedilol has been shown to be associated with its effects to diminish ROS generation through the medium of mitochondrial xanthine oxidase activity and enhance the activity of cytosolic Cu, copper-zinc superoxide dismutase and mitochondrial manganese superoxide dismutase as well as catalase [18].

### Conclusions

1. Sustained arterial hypertension-induced brain abnormalities are characterized by a significantly depleted mitochondrial pool of macroergic compounds ATP and malate by almost a third with a depressed activity of mitochondrial enzymes mt-CK, COX and mt-AsT by more than twofold.

2. Long-term correction of elevated blood pressure with propranolol or carvedilol has not resulted in positive effects on the energy supply for nerve cells despite blood pressure stabilized. The values of ATP and malate as well as the activity of mitochondrial regulatory enzymes of energy metabolism have been below the control ones.

3. Propranolol has shown a negative effect on both the content of ATP and malate (15.1% and 18.5% decrease, respectively) as compared to the SHR results. Carvedilol has not changed the total pool of macroergic compounds ATP and malate concentrations, leaving the values at the levels of hypertensive rats. Both beta-blockers have shown no significant differences in the reduced activity of COX, mt-AsT and mt-CK.

4. The hypertril administration has helped to completely restore the ATP and malate production, mt-AsT and mt-CK activity to normative values along with partially restored COX, in particular, the activity of mt-AsT and mt-CK enzymes was 2.57 and 2.3 times increased, respectively, as compared to the SHR values.

### BIBLIOGRAPHY

1. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874–2071. doi: 10.1097/HJH.0000000000003480.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021;398(10304):957–980. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1.
3. Webb AJ, Werring DJ. New Insights Into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension. *Stroke*. 2022;53(4):1054–1064. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035850.
4. Maruhashi T, Higashi Y. Current topic of vascular function in hypertension in 2023-2024. *Hypertens Res*. 2024;47(12):3310–3317. doi: 10.1038/s41440-024-01885-3.
5. Hainsworth AH, Markus HS, Schneider JA. Cerebral Small Vessel Disease, Hypertension, and Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia. *Hypertension*. 2024;81(1):75–86. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.123.19943.
6. Baranovicova E, Kalenska D, Kaplan P, Kovalska M, Tatarkova Z, Lehotsky J. Blood and Brain Metabolites after Cerebral Ischemia. *Int J Mol Sci*. 2023;24(24):17302. doi: 10.3390/ijms242417302.
7. Bon E, Maksimovich N, Dremza I, Gaiko D. Energy Exchange of Neurons of the Central Nervous System. *Theranostics of brain, spine and neural disorders*. 2023;4(4):555642. doi: 10.19080/TBSND.2022.04.555642
8. Neves D, Salazar IL, Almeida RD, Silva RM. Molecular mechanisms of ischemia and glutamate excitotoxicity. *Life Sci*. 2023;328:121814. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121814.
9. Verma M, Lizama BN, Chu CT. Excitotoxicity, calcium and mitochondria: a triad in synaptic neurodegeneration. *Transl Neurodegener*. 2022;11(1):3. doi: 10.1186/s40035-021-00278-7.
10. Mahfoud F, Wang J, Ray S. The current position of  $\beta$ -blockers in hypertension: guidelines and clinical practice. *Curr Med Res Opin*. 2024;40(sup1):25–32. doi: 10.1080/03007995.2024.2318003.

11. Kulaiets NM, Kulaiets VM. Association of  $\beta$ 1-and  $\beta$ 2-adrenergic receptor gene polymorphisms with the effectiveness of bisoprolol and carvedilol in patients with heart failure of ischemic etiology. *Ukrainskyi Zhurnal Sertsevo Sudynnoi Khirurgii*. 2024;32(3):28–37. (in Ukrainian). doi: [https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32\(03\)/KK048-2837](https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32(03)/KK048-2837).
12. Fragasso G, Margonato A, Spoladore R, Lopaschuk GD. Metabolic effects of cardiovascular drugs. *Trends Cardiovasc Med*. 2019;29(3):176–187. doi: 10.1016/j.tcm.2018.08.001.
13. Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, et al. Methodological Approaches to Experimental Evaluation of Neuroprotective Action of Potential Drugs. *Int J Mol Sci*. 2024;25(19):10475. doi: 10.3390/ijms251910475.
14. Villa, Roberto Federico et al. “Effects of Chronic Hypertension on the Energy Metabolism of Cerebral Cortex Mitochondria in Normotensive and in Spontaneously Hypertensive Rats During Aging”. *Neuromolecular medicine*. Vol. 26,1 2. 23 Feb. 2024, doi: 10.1007/s12017-023-08772-z.
15. Belenichev I, Popazova O, Bukhtiyarova N, et al. Targeting Mitochondrial Dysfunction in Cerebral Ischemia: Advances in Pharmacological Interventions. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(1):108. doi: 10.3390/antiox14010108.
16. Flores-Romero, Hector et al. “Mitochondrial pores at the crossroad between cell death and inflammatory signaling.” *Molecular cell vol.* 2023; 83(6): 843–856. doi: 10.1016/j.molcel.2023.02.021.
17. Mazur I, Belenichev I, Kucherenko L, et al. Antihypertensive and cardioprotective effects of new compound 1-( $\beta$ -phenylethyl)-4-amino-1,2,4-triazolium bromide (Hypertril). *Eur J Pharmacol*. 2019;853:336–344. doi: 10.1016/j.ejphar.2019.04.013.
18. Belenichev I, Goncharov O, Bukhtiyarova N, et al. Beta-Blockers of Different Generations: Features of Influence on the Disturbances of Myocardial Energy Metabolism in Doxorubicin-Induced Chronic Heart Failure in Rats. *Biomedicines*. 2024;12(9):1957. doi: 10.3390/biomedicines12091957.

Надійшла до редакції 15.06.2025 р.

Прийнята до друку 01.09.2025 р.

Електронна адреса для листування [svetlitsky@zsmu.edu.ua](mailto:svetlitsky@zsmu.edu.ua)

UDC 616.127-002+536.483+591.175.7

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-2>*R. R. Komorovsky*<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0288-4132>*M. O. Chyzh*<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>*F. V. Hladkykh*<sup>3,4</sup> <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>*T. I. Liadova*<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>*M. S. Matvieienko*<sup>4</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>

## ADAPTIVE ACTION OF HEART CRYOEXTRACT ON MYOCARDIAL ENERGY METABOLISM IN EXPERIMENTAL EPINEPHRINE-INDUCED MYOCARDIODYSTROPHY

<sup>1</sup>Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine<sup>2</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine<sup>3</sup>State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine<sup>4</sup>V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

UDC 616.127-002+536.483+591.175.7

### ADAPTIVE ACTION OF HEART CRYOEXTRACT ON MYOCARDIAL ENERGY METABOLISM IN EXPERIMENTAL EPINEPHRINE-INDUCED MYOCARDIODYSTROPHY

*R. R. Komorovsky*<sup>1</sup>, *M. O. Chyzh*<sup>2</sup>, *F. V. Hladkykh*<sup>3,4</sup>, *T. I. Liadova*<sup>4</sup>, *M. S. Matvieienko*<sup>4</sup><sup>1</sup>Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine<sup>2</sup>Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine<sup>3</sup>State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine<sup>4</sup>V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

**Background.** Myocardial energy homeostasis disruption plays a critical role in the development and progression of cardiovascular diseases. Epinephrine-induced myocardial dystrophy (EMD) serves as a relevant experimental model for studying the effects of sympathetic overactivation on myocardial tissue, including mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and impaired carbohydrate metabolism.

**Objective.** This study aimed to elucidate the adaptive effects of porcine heart cryoextract on myocardial energy metabolism in a rat model of EMD.

**Methods.** Eighty-four male rats weighing 250–300 g were included in the study. EMD was induced by a single subcutaneous injection of 0.18% epinephrine tartrate solution at a dose of 5 mg/kg. Animals received intraperitoneal injections of cryoextract of porcine heart fragments (50 µg of peptides per 100 g of body weight) daily for 14 days. The control group received an equivalent volume of 0.9% sodium chloride solution. The reference group received amiodarone (10 mg/kg). Levels of adenine nucleotides (ATP, ADP, and AMP) in myocardial tissue were determined using high-performance liquid chromatography, and the myocardial energy charge was calculated.

**Results.** Treatment with cardiac cryoextract led to a statistically significant increase in ATP content and myocardial energy charge compared to untreated controls. These findings suggest enhanced restoration of cellular energy metabolism and stabilization of the myocardial bioenergetic state under pathological conditions.

**Conclusions.** The study demonstrated that porcine cardiac cryoextract exhibits pronounced cardioprotective properties by improving myocardial energy processes in experimental myocardial dystrophy. These results support further research to explore its mechanisms of action and potential clinical applications in cardiology.

**Keywords:** epinephrine-induced myocardial dystrophy, cardiac cryoextract, energy metabolism, adenine nucleotides, energy charge.

УДК 616.127-002+536.483+591.175.7

*Р. Р. Коморовський*<sup>1</sup>, *М. О. Чиж*<sup>2</sup>, *Ф. В. Гладких*<sup>3,4</sup>, *Т. І. Лядова*<sup>4</sup>, *М. С. Матвієнко*<sup>4</sup>

### АДАПТАЦІЙНА ДІЯ КРІОЕКСТРАКТУ СЕРЦЯ НА ЕНЕРГЕТИЧНІ ПРОЦЕСИ В МІОКАРДІ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ АДРЕНАЛІНОВІЙ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ

<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна<sup>2</sup>Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна<sup>3</sup>Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна<sup>4</sup>Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

У роботі наведено результати дослідження впливу кріоекстракту серця на енергетичні процеси у міокарді при експериментальній адреналіновій міокардіодистрофії (АМД). На моделі АМД, створеній шляхом підшкірного введення адреналіну тартрату шурам-

© R. R. Komorovsky, M. O. Chyzh, F. V. Hladkykh et al., 2025



Стаття поширюється на умовах ліцензії



самцям, оцінювали ефекти введення кріоекстракту фрагментів серця поросят. Проведено аналіз рівнів аденілових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) та енергетичного заряду серця як критеріїв функціонування енергетичного обміну. Отримані результати свідчать про здатність кріоекстракту нормалізувати енергетичний баланс у серцевій тканині за умов патології. Зростання рівня АТФ та енергетичного заряду після введення екстракту порівняно з контролем вказує на активацію відновлювальних процесів. Виявлені ефекти підкреслюють перспективність подальшого вивчення механізмів дії кріоекстракту серця та можливості його клінічного застосування у кардіології.

**Ключові слова:** адреналінова міокардіодистрофія, кріоекстракт серця, енергетичний обмін, аденілові нуклеотиди, енергетичний заряд.

## Introduction

One of the key mechanisms in the pathogenesis of many cardiovascular diseases is the disruption of energy homeostasis in the myocardium, which is accompanied by increased oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and alterations in cardiomyocyte metabolism. Such changes are observed both in the context of generalized atherosclerosis [1, 2] and under conditions of excessive stress load, which becomes particularly relevant in wartime conditions [3].

Epinephrine-induced myocardial dystrophy (EMD) is considered in this context as an experimental model that reproduces myocardial injury under conditions of excessive activation of the sympathoadrenal system [4, 5]. Although this condition does not have the status of a separate clinical entity in the International Classification of Diseases (ICD), it reflects typical mechanisms underlying such clinical conditions as heart failure, coronary artery disease, and stress-induced cardiomyopathy [6, 7].

In this regard, there is growing scientific interest in the search for cardioprotective agents capable of correcting key pathobiochemical disturbances, in particular by reducing oxidative stress and normalizing cellular energy metabolism [8]. The contemporary concept of cardioprotection is undergoing a shift from symptomatic treatment to regenerative strategies, in which regulators of cellular metabolism and tissue adaptation play a central role [9]. In this context, natural extracts, among which cardiac cryoextract is notable, are considered promising cardioprotective agents with potential for metabolic and antioxidant modulation [10].

**Objective:** To investigate the mechanisms of the adaptive action of cardiac cryoextract on myocardial energy metabolism in a model of EMD.

## Materials and methods

Experimental studies were conducted on 84 non-linear male white rats weighing 250–300 g, maintained under standard vivarium conditions. Epinephrine-induced myocardial dystrophy was modeled by a single subcutaneous injection of 0.18% epinephrine tartrate solution at a dose of 5 mg/kg, using the method described by Markova [4]. Animals were randomly assigned to four groups (n = 21 each): intact (no intervention), control (EMD without treatment), experimental (EMD + cardiac cryoextract), and reference (EMD + amiodarone). In each group, 7 animals were sacrificed on days 2, 7, and 14 of observation.

The cryoextract from porcine heart fragments (CCE), also referred to as cardiac cryoextract, was prepared according to a previously described method [10]. The extract was administered intraperitoneally at a dose of 50 µg of peptides per 100 g of body weight daily for 14 days. The control group received isotonic NaCl solution,

while the reference group was treated with amiodarone at a dose of 10 mg/kg.

At the end of the experiment, heart tissue and blood samples were collected. Preparation of cardiac tissue homogenates, plasma and serum isolation, as well as determination of adenosine triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP), and adenosine monophosphate (AMP) levels and calculation of the energy charge (EC), were performed according to previously described methods [11, 12]. The EC was calculated according to Atkinson [11], using the formula:  $EC = (ATP + 0.5 ADP) / (ATP + ADP + AMP)$ .

The study was conducted in accordance with the fundamental bioethical principles outlined in the European Union Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes, as well as other applicable national and international regulations. The research protocol was reviewed and approved by the Bioethics Committee of the Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (Protocol No. 2, January 3, 2022).

**Statistical analysis.** Statistical processing of the results was performed using Microsoft Excel (Microsoft Office package). The distribution of variables within each group was assessed using the Shapiro–Wilk test. For normally distributed independent variables, between-group differences were evaluated pairwise using Student's *t*-test. For non-normally distributed data in at least one group, pairwise comparisons were performed using the nonparametric Mann–Whitney *U*-test. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ .

## Results and discussion

The study demonstrated that ATP levels in rat cardiac tissue during the development of EMD undergo significant changes depending on the therapeutic approach applied, particularly following the administration of CCE (Table 1).

In rats with the EMD model, a significant decrease in ATP content in cardiac tissue was observed as early as Day 2. Administration of CCE led to a significant increase in ATP levels compared to untreated animals, suggesting early activation of energy metabolism. A similar, albeit slightly less pronounced, effect was observed with amiodarone.

By Day 7, all treatment groups showed an increase in ATP levels, with the highest values observed in animals receiving CCE. The difference between CCE and amiodarone was not statistically significant, although both agents exceeded the control group in the degree of energy metabolism recovery.

By Day 14, ATP levels in the CCE group approached those of intact animals. Recovery was also observed in the amiodarone and untreated groups, but to a lesser extent. At all-time points, the dynamics in the CCE group were

Table 1

**Effect of cryoextract of porcine heart fragments on adenosine triphosphate levels in rat cardiac tissue in a model of epinephrine-induced myocardial dystrophy,  $\mu\text{mol/g}$  dry tissue ( $M \pm m$ , 95% CI,  $n=84$ )**

Time points	Group I	Group II	Group III	Group IV	P-value [ $\Delta\%$ ]			
	Intact rats	Controls (EMD without treatment)	EMD + CCE	EMD+ amiodarone (10 mg/kg)	$P_{2-1}$	$P_{3-2}$	$P_{4-2}$	$P_{4-3}$
Day 2	3.7 $\pm$ 0.06 (95% CI: 3.5–3.8)	1.2 $\pm$ 0.09 (95% CI: 1.0–1.4)	1.5 $\pm$ 0.04 (95% CI: 1.4–1.5)	1.7 $\pm$ 0.06 (95% CI: 1.5–1.8)	<0.0001 [66.8%]	0.03 [20.0%]	0.002 [36.5%]	0.02 [13.7%]
Day 7	3.4 $\pm$ 0.10 (95% CI: 3.2–3.6) $p_{d2} = 0.04$ [7.4%] <sup>d2</sup>	1.8 $\pm$ 0.06 (95% CI: 1.7–1.9) $p_{d2} = 0.009$ [45.9%] <sup>d2</sup>	2.4 $\pm$ 0.13 (95% CI: 2.1–2.6) $p_{d2} = 0.009$ [63.7%] <sup>d2</sup>	2.2 $\pm$ 0.06 (95% CI: 2.0–2.3) $p_{d2} = 0.009$ [30.2%] <sup>d2</sup>	<0.001 [47.7%]	0.001 [34.7%]	0.001 [21.8%]	0.1 [9.6%]
Day 14	3.8 $\pm$ 0.06 (95% CI: 3.7–3.9) $p_{d2} = 0.02$ [3.52%] <sup>d2</sup> $p_{d7} = 0.01$ [11.8%] <sup>d7</sup>	2.9 $\pm$ 0.07 (95% CI: 2.8–3.0) $p_{d2} = 0.01$ [140.0%] <sup>d2</sup> $p_{d7} = 0.01$ [64.5%] <sup>d7</sup>	3.3 $\pm$ 0.07 (95% CI: 3.1–3.4) $p_{d2} = 0.01$ [125.5%] <sup>d2</sup> $p_{d7} = 0.01$ [37.7%] <sup>d7</sup>	3.0 $\pm$ 0.15 (95% CI: 2.7–3.3) $p_{d2} = 0.01$ [80.7%] <sup>d2</sup> $p_{d7} = 0.01$ [38.4%] <sup>d7</sup>	<0.001 [23.0%]	0.003 [12.7%]	<0.001 [2.5%]	0.1 [9.1%]

Notes (applicable to Tables 1–4):

1.  $p_{2-1}$  – level of statistical significance;
2. [ $\Delta\%$ ] – percentage differences;
3. Indices 1, 2, and 3 denote the groups being compared;
4. Indices  $_{d2}$ ,  $_{d7}$  denote study days compared over time.

significantly better than in the control group, indicating a potentially pronounced energetotropic effect of CCE.

In animals with EMD, a significant increase in ADP levels in cardiac tissue was observed, indicating disruption of energy homeostasis (Table 2).

Administration of CCE as early as Day 2 led to a significant reduction in this parameter compared to the untreated control animals.

By Day 7, the treatment groups continued to show a trend toward decreased ADP levels, whereas in the control

group, levels remained elevated. CCE produced a more consistent reduction over time compared with amiodarone, although the difference between these two groups was not statistically significant.

By Day 14, ADP concentrations decreased in all treatment groups, with levels in the CCE group approaching those of intact animals. In the control group, despite partial normalization, levels remained elevated, indicating that CCE more effectively restored normal adenine nucleotide balance.

Table 2

**Effect of cryoextract of porcine heart fragments on adenosine diphosphate levels in rat cardiac tissue in a model of epinephrine-induced myocardial dystrophy,  $\mu\text{mol/g}$  dry tissue ( $M \pm m$ , 95% CI,  $n=84$ )**

Time points	Group I	Group II	Group III	Group IV	P-value [ $\Delta\%$ ]			
	Intact rats	Controls (EMD without treatment)	EMD + CCE	EMD+ amiodarone (10 mg/kg)	$P_{2-1}$	$P_{3-2}$	$P_{4-2}$	$P_{4-3}$
Day 2	1.1 $\pm$ 0.06 (95% CI: 0.9–1.2)	2.1 $\pm$ 0.05 (95% CI: 2.0–2.2)	1.6 $\pm$ 0.04 (95% CI: 1.5–1.7)	1.6 $\pm$ 0.10 (95% CI: 1.4–1.8)	<0.001 [101.4%]	<0.001 [24.8%]	0.001 [24.2%]	0.9 [0.9%]
Day 7	1.2 $\pm$ 0.03 (95% CI: 1.1–1.3) $p_{d2} = 0.05$ [13.5%] <sup>d2</sup>	1.8 $\pm$ 0.09 (95% CI: 1.7–2.0) $p_{d2} = 0.02$ [14.1%] <sup>d2</sup>	1.5 $\pm$ 0.04 (95% CI: 1.4–1.5) $p_{d2} = 0.02$ [8.0%] <sup>d2</sup>	1.4 $\pm$ 0.06 (95% CI: 1.3–1.5) $p_{d2} = 0.06$ [15.0%] <sup>d2</sup>	<0.001 [52.4%]	0.003 [19.5%]	0.001 [25.0%]	0.2 [6.8%]
Day 14	1.1 $\pm$ 0.08 (95% CI: 0.9–1.2) $p_{d2} = 0.5$ [–] <sup>d2</sup> $p_{d7} = 0.06$ [11.9%] <sup>d7</sup>	1.4 $\pm$ 0.08 (95% CI: 1.3–1.6) $p_{d2} = 0.01$ [32.2%] <sup>d2</sup> $p_{d7} = 0.01$ [21.1%] <sup>d7</sup>	1.3 $\pm$ 0.05 (95% CI: 1.2–1.4) $p_{d2} = 0.02$ [17.9%] <sup>d2</sup> $p_{d7} = 0.02$ [10.7%] <sup>d7</sup>	1.4 $\pm$ 0.04 (95% CI: 1.4–1.5) $p_{d2} = 0.6$ [10.6%] <sup>d2</sup> $p_{d7} = 0.3$ [5.2%] <sup>d7</sup>	0.006 [36.5%]	0.2 [8.9%]	0.006 [–]	0.06 [9.8%]

The study of CCE effects on AMP levels in rat cardiac tissue in the EMD model also revealed significant changes in this parameter depending on the type of treatment and the study time point (Table 3).

In animals with EMD, a marked increase in AMP levels was observed, indicating energy depletion. Administration of CCE or amiodarone led to a significant reduction in AMP concentration as early as Day 2, with further stabilization by Day 7. The decrease was more pronounced in the CCE group.

By Day 14, AMP levels in all treatment groups approached physiological values. In animals receiving CCE, the parameter decreased significantly at an early stage and remained stable until the end of the study. The control group showed only partial recovery. Thus, CCE demonstrated effective activity in normalizing energy balance, particularly by reducing excess AMP.

Assessment of EC in cardiac tissue of rats with EMD revealed significant changes depending on the study time points and applied treatment. On Day 2 after EMD induction, EC decreased significantly, indicating impaired myocardial energy status. Administration of CCE and amiodarone promoted partial recovery, with better results observed in the amiodarone group.

By Day 7, EC levels in both treatment groups were substantially higher than in untreated animals. CCE showed a slightly better trend compared with amiodarone, although no statistically significant difference was observed.

By Day 14, EC continued to increase in all groups. In animals receiving CCE, levels approached those of intact rats, indicating effective restoration of energy homeostasis. Amiodarone also promoted EC elevation, although the effect was less pronounced compared with CCE (Table 4).

The results of this study demonstrate a pronounced positive effect of CCE on the regulation of myocardial energy metabolism in rats with EMD. At early stages, specifically on Day 2 post-EMD induction, a significant decrease in ATP levels was observed in the cardiac tissue of

the control group, confirming an acute energy deficit due to destructive myocardial processes. Administration of CCE resulted in significant increase in ATP levels compared with untreated controls, suggesting activation of energy-generating mechanisms and stabilization of metabolic homeostasis.

Over the course of the study, on Days 7 and 14, a gradual restoration of energy metabolism parameters was observed in all groups. In rats receiving CCE, ATP levels increased more markedly and approached the levels observed in intact animals, indicating more effective regeneration of energetic capacity. Although amiodarone also showed a positive trend, its efficacy was somewhat lower than that of CCE, as evidenced by both absolute ATP values and statistical analyses.

Additionally, assessment of ADP and AMP levels demonstrated a reduction in their concentrations under CCE treatment, indicates restoration of the normal adenine nucleotide balance and activation of ATP resynthesis. The decline in AMP was particularly notable, as AMP levels were significantly elevated in the control group under hypoxic and metabolic stress. This effect in the CCE group may be interpreted as an indicator of normalized oxidative phosphorylation.

Evaluation of energy charge (EC) as an integrative indicator of energy metabolism further confirmed the advantages of CCE administration. At an early stage of treatment, EC in the CCE group was significantly higher compared to the control group, and by Day 14, it nearly reached levels observed in intact rats. This suggests effective stabilization of myocardial energy balance following CCE administration, likely mediated by the biologically active components of the preparation with metabolic, antioxidant, and membrane-stabilizing effects. These findings are consistent with previously established antioxidant properties of CCE [12]. Future studies should investigate the effects of the cryoextract under systemic pathological conditions, including extracoronary vascular involvement,

Table 3

Effect of cryoextract from porcine heart fragments on adenosine monophosphate levels in rat cardiac tissue in a model of epinephrine-induced myocardial dystrophy,  $\mu\text{mol/g}$  dry tissue ( $M \pm m$ , 95% CI,  $n=84$ )

Time points	Group I	Group II	Group III	Group IV	P-value [ $\Delta\%$ ]			
	Intact rats	Controls (EMD without treatment)	EMD + CCE	EMD+ amiodarone (10 mg/kg)	P <sub>2-1</sub>	P <sub>3-2</sub>	P <sub>4-2</sub>	P <sub>4-3</sub>
Day 2	0.5 $\pm$ 0.001 (95% CI: 0.52–0.54)	1.2 $\pm$ 0.05 (95% CI: 1.1–1.3)	1.0 $\pm$ 0.08 (95% CI: 0.8–1.2)	0.9 $\pm$ 0.11 (95% CI: 0.7–1.1)	<0.001 [128.5%]	0.05 [17.7%]	0.02 [28.2%]	0.4 [12.9%]
Day 7	0.5 $\pm$ 0.01 (95% CI: 0.49–0.53) p <sub>d2</sub> = 0.05 [–4.3%] <sup>d2</sup>	1.0 $\pm$ 0.06 (95% CI: 0.9–1.1) p <sub>d2</sub> = 0.03 [–17.6%] <sup>d2</sup>	0.6 $\pm$ 0.09 (95% CI: 0.4–0.8) p <sub>d2</sub> = 0.009 [–38.6%] <sup>d2</sup>	0.7 $\pm$ 0.12 (95% CI: 0.4–0.9) p <sub>d2</sub> = 0.1 [–23.0%] <sup>d2</sup>	<0.001 [96.6%]	0.004 [38.6%]	0.03 [32.9%]	0.7 [9.3%]
Day 14	0.5 $\pm$ 0.01 (95% CI: 0.47–0.52) p <sub>d2</sub> = 0.01 [–7.3%] <sup>d2</sup> p <sub>d7</sub> = 0.2 [–3.9%] <sup>d7</sup>	0.6 $\pm$ 0.06 (95% CI: 0.5–0.7) p <sub>d2</sub> = 0.01 [–49.4%] <sup>d2</sup> p <sub>d7</sub> = 0.01 [–38.6%] <sup>d7</sup>	0.5 $\pm$ 0.07 (95% CI: 0.4–0.7) p <sub>d2</sub> = 0.01 [–45.7%] <sup>d2</sup> p <sub>d7</sub> = 0.2 [–11.6%] <sup>d7</sup>	0.5 $\pm$ 0.03 (95% CI: 0.6–0.6) p <sub>d2</sub> = 0.01 [–41.0%] <sup>d2</sup> p <sub>d7</sub> = 0.2 [–23.4%] <sup>d7</sup>	0.05 [24.6%]	0.4 [11.6%]	0.05 [16.3%]	0.7 [5.3%]

Table 4

Effect of cryoextract from porcine heart fragments on energy charge in rat heart tissue in an adrenaline-induced myocardial dystrophy model ( $M \pm m$ , 95% CI,  $n=84$ )

Time point	Group I	Group II	Group III	Group IV	P-value [ $\Delta\%$ ]			
	Intact rats	controls (EMD without treatment)	EMD + CCE	EMD+ amiodarone (10 mg/kg)	$P_{2-1}$	$P_{3-2}$	$P_{4-2}$	$P_{4-3}$
Day 2	0.80 $\pm$ 0.02 (95% CI: 0.79–0.80)	0.50 $\pm$ 0.01 (95% CI: 0.48–0.52)	0.56 $\pm$ 0.01 (95% CI: 0.54–0.58)	0.60 $\pm$ 0.01 (95% CI: 0.57–0.63)	<0.001 [37.4%]	0.004 [11.7%]	<0.001 [19.9%]	0.04 [7.4%]
Day 7	0.78 $\pm$ 0.04 (95% CI: 0.78–0.79) $P_{d2} = 0.009$ [–2.0%] <sup>d2</sup>	0.58 $\pm$ 0.01 (95% CI: 0.56–0.60) $P_{d2} = 0.009$ [16.1%] <sup>d2</sup>	0.70 $\pm$ 0.02 (95% CI: 0.67–0.73) $P_{d2} = 0.009$ [25.3%] <sup>d2</sup>	0.68 $\pm$ 0.02 (95% CI: 0.65–0.70) $P_{d2} = 0.03$ [13.6%] <sup>d2</sup>	<0.001 [25.9%]	<0.001 [20.6%]	<0.001 [17.3%]	0.4 [3.5%]
Day 14	0.81 $\pm$ 0.01 (95% CI: 0.80–0.82) $p_{d2} = 0.06$ [1.35%] <sup>d2</sup> $p_{d7} = 0.01$ [3.41%] <sup>d7</sup>	0.73 $\pm$ 0.01 (95% CI: 0.71–0.76) $p_{d2} = 0.01$ [46.7%] <sup>d2</sup> $p_{d7} = 0.01$ [26.3%] <sup>d7</sup>	0.77 $\pm$ 0.01 (95% CI: 0.74–0.79) $p_{d2} = 0.01$ [37.7%] <sup>d2</sup> $p_{d7} = 0.01$ [9.9%] <sup>d7</sup>	0.75 $\pm$ 0.01 (95% CI: 0.74–0.76) $p_{d2} = 0.01$ [25.2%] <sup>d2</sup> $p_{d7} = 0.01$ [10.2%] <sup>d7</sup>	0.001 [9.5%]	0.049 [4.9%]	0.001 [2.3%]	0.1 [2.4%]

as previous work has highlighted the importance of systemic vascular pathology in cardiovascular disease [13].

Building on the observed dynamics of ATP, ADP, AMP, and energy charge, the results indicate that CCE exerts a multifactorial effect on myocardial energy homeostasis in the EMD model. The observed increase in ATP levels, concomitant with reductions in ADP and AMP concentrations under CCE treatment, may reflect not merely compensation for energy deficit but a deeper activation of high-energy phosphate resynthesis systems. This effect is likely mediated through enhanced efficiency of oxidative phosphorylation and preservation of mitochondrial membrane integrity, which is particularly critical under conditions of oxidative stress.

Notably, the changes observed with CCE exhibited a preventive factor: restoration of energy parameters began earlier and progressed more rapidly than with amiodarone. This suggests that the biologically active components of CCE may influence cellular regulatory systems, including activation of AMP-activated protein kinase (AMPK), a key energy sensor, and stimulation of mitochondrial biogenesis via PGC-1 $\alpha$ -related signaling pathways.

Another important aspect is that CCE not only prevented early decreases in energy charge (EC) following myocardial injury but also promoted its gradual restoration toward physiological levels. From a pathophysiological perspective, this is highly significant: even transient loss of energetic balance in cardiomyocytes can trigger cascades of apoptosis and necrosis. Thus, the ability to stabilize myocardial energy status is effectively equivalent to the potential to prevent progression of heart failure.

Particular attention should be paid to the dynamic ATP/ADP/AMP ratio: following CCE administration, a restoration of the normal adenine nucleotide profile was observed, indicating optimization of the cellular energy cycle, recovery of adenylate kinase activity, and stabilization of the intracellular nucleotide pool. Importantly, this effect persisted even at later time points (Day 14), suggesting a prolonged action of the preparation.

Thus, interpretation of the obtained data allows us to hypothesize that CCE exerts a comprehensive cardioprotective effect, simultaneously delivering energy-modulating, antioxidant, and membrane-stabilizing actions. This multifactorial profile distinguishes CCE from conventional pharmacological agents, whose effects are typically targeted at individual components of the pathophysiological cascade.

In a broader biomedical context, these findings underscore the concept of using tissue-specific extracts of natural origin as agents for metabolic therapy in cardiology. Current understanding emphasizes that a key strategy in cardioprotection involves modulating the energetic and antioxidant potential of cardiomyocytes in response to diverse stressors, ranging from ischemic to catecholaminergic stress. Considering that myocardial injury resulting from ischemic, inflammatory, or toxic insults is characterized by energy imbalance and limited reparative capacity due to the low proliferative potential of cardiomyocytes, there is a strong rationale for therapeutic strategies that combine anti-inflammatory, metabolic, and regenerative properties [14]. Taken together, biologically derived formulations may be considered as agents with the capacity to restore organ function through stimulation of reparative processes. The similar research by Halchenko and Sandomirsky [15] demonstrated that extracts from cryopreserved organ fragments of pigs and piglets, including cardiac tissue, contain bioactive peptides that regulate cellular proliferation, thereby underscoring the broader potential of tissue-specific peptide formulations in cardioprotection. Moreover, cryobiological technologies enable the production of extracts with consistently high biological activity [12, 15].

Building on these findings, our results suggest that the use of CCE represents not merely a symptomatic approach to correcting energy disturbances, but a component of pathogenetic therapy with the potential to modify the course of cardiac diseases associated with metabolic dysfunction.

### Conclusions

Cryoextract of porcine heart fragments effectively enhanced the restoration of ATP levels in the myocardial tissue of rats with epinephrine-induced myocardial dystrophy. By Day 14 of the experiment, ATP levels in the CCE group reached  $3.3 \pm 0.07 \mu\text{mol/g}$  of dry tissue, which was 13.8% lower than in intact animals ( $3.8 \pm 0.06 \mu\text{mol/g}$ ;  $p < 0.001$ ) and 13.8% higher than in the control group ( $2.9 \pm 0.07 \mu\text{mol/g}$ ;  $p < 0.001$ ).

CCE produced a significant improvement in cardiomyocyte energy charge (EC). By Day 14 of the

experiment, EC in the CCE group reached  $0.77 \pm 0.01$ , which was 5.5% lower than that in intact rats ( $0.81 \pm 0.01$ ;  $p = 0.001$ ) but 5.5% higher than in the control group ( $0.73 \pm 0.01$ ;  $p = 0.049$ ).

Administration of CCE contributed to normalization of the adenylate nucleotide pool by reducing elevated ADP and AMP levels. Specifically, on Day 7, AMP levels in the CCE group were  $0.6 \pm 0.09 \mu\text{mol/g}$ , which was 38.6% lower than in the untreated control group ( $1.0 \pm 0.06 \mu\text{mol/g}$ ;  $p = 0.004$ ), while ADP levels were  $1.5 \pm 0.04 \mu\text{mol/g}$ , 19.5% lower than in the control ( $p = 0.003$ ).

### BIBLIOGRAPHY

1. Kibel A, Lukinac AM, Dambic V, Juric I, Selthofer-Relatic K. Oxidative stress in ischemic heart disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:6627144. doi: 10.1155/2020/6627144
2. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(11):42. doi: 10.1007/s11883-017-0678-6.
3. Parkhomenko A. Russia's war in Ukraine and cardiovascular health care. *Circulation*. 2023;147(10):779-781. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.063196
4. Markova OO. Myocardial dystrophy and body reactivity. Ternopil: Ukrmedknyha; 1998. 152 p.
5. Wu P, Cai M, Liu J, Wang X. Catecholamine surges cause cardiomyocyte necroptosis via a RIPK1-RIPK3-dependent pathway in mice. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:740839. doi: 10.3389/fcvm.2021.740839.
6. Steven S, Frenis K, Oelze M, et al. Vascular inflammation and oxidative stress: major triggers for cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:7092151. doi: 10.1155/2019/7092151
7. Da Dalt L, Cabodevilla AG, Goldberg IJ, Norata GD. Cardiac lipid metabolism, mitochondrial function, and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2023;119(10):1905-1914. doi: 10.1093/cvr/cvad100
8. Daiber A, Steven S, Euler G, Schulz R. Vascular and cardiac oxidative stress and inflammation as targets for cardioprotection. *Curr Pharm Des*. 2021;27(18):2112-2130. doi: 10.2174/1381612827666210125155821
9. Hladkykh FV, Matvieienko MM, Liadova LI, Karafulidi OV, Komorovsky RR. Advances in cardioprotective strategies: bridging traditional pharmacotherapy and regenerative medicine. *Scr Med*. 2025;56(3):521-35. doi: 10.5937/scriptamed56-58719
10. Chyzh MO, Babaieva GG, Rohoza LA, Halchenko SY. Extract of pigs' heart cryopreserved fragments as a regulator of state of rats heart muscle in myocardial necrosis model. *Bulletin of Problems Biology and Medicine*. 2020;4(1):78. doi: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-78-83
11. Atkinson DE. The energy charge of the adenylate pool as a regulatory parameter. Interaction with feedback modifiers. *Biochemistry*. 1968;7(11):4030-4034. doi: 10.1021/bi00851a033.
12. Chyzh MO, Matvieienko MS, Hladkykh FV, Liadova TI, Komorovsky RR, Kozlova TV. Evaluation of the cardioprotective activity of cardiac cryoextract in an adrenaline-induced myocardiodystrophy model based on oxidative stress markers. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*. 2025;33(2). doi: 10.26565/2313-6693-2025-53-03
13. Komorovsky R, Desideri A, Coscarelli S, Cortigiani L, Celegon L. Impact of carotid arterial narrowing on outcomes of patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2004;93(12):1552-1555. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.03.012.
14. Hladkykh FV, Chyzh MO, Koshurba IV, Belochkina IV, Komorovsky RR, Marchenko MM, Koshurba YV. Anthracycline-induced cardiac injury and the effect of placental cryoextract on myocardial condition in doxorubicin cardiomyopathy. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2023;31(2):190-205. doi: 10.46879/ukroj.2.2023.190-205.
15. Halchenko S, Sandomirsky B. Extracts of cryopreserved organ fragments of pigs and piglets as a component of restorative medicine. *Rep Nat Acad Sci Ukraine*. 2017;7:91-97. doi: 10.15407/dopovidi2017.07.091

Надійшла до редакції 25.05.2025 р.

Прийнята до друку 01.09.2025 р.

Електронна адреса для листування komorovsky@tdmu.edu.ua

## КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

UDC 616.517-039:616.5-002.33]-07

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-3>

*M. E. Zapolskiy<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9284-3539>*  
*T. V. Chaban<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6989-5816>*  
*I. V. Svystunov<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3916-354X>*  
*L. M. Tymofieieva<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8708-9460>*  
*D. M. Zapolska<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5721-6836>*

## CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF GENERALIZED FORMS OF PUSTULAR PSORIASIS

<sup>1</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

UDC 616.517-039:616.5-002.33]-07

**M. E. Zapolskiy<sup>1</sup>, T. V. Chaban<sup>1</sup>, I. V. Svystunov<sup>2</sup>, L. M. Tymofieieva<sup>1</sup>, D. M. Zapolska<sup>1</sup>**  
**CLINICAL AND DIAGNOSTIC FEATURES OF GENERALIZED FORMS OF PUSTULAR PSORIASIS**

<sup>1</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Generalized pustular psoriasis (GPP, von Zumbusch disease) is a rare auto inflammatory disease that belongs to the neutrophilic dermatoses; the most severe form of psoriatic disease, which threatens the lives of patients and requires intensive therapy from the first hours of the disease. The mortality rate in case of inadequate therapy reaches 2–4%. If plaque forms of psoriasis do not pose diagnostic difficulties, pustular forms of psoriasis are often mistaken for eczema, bullous toxidermia, herpes, Andrews' pustular bacterioides, subcorneal pustulosis, etc.

The research **aims** to study the clinical features course of various forms of pustular psoriasis in patients depending on the provoking factors.

**Materials and methods.** Under our observation for 5 years, there were 57 patients with pustular psoriasis (with limited forms of pustular psoriasis – 34, with widespread – 23), who were treated at the Department of Dermatology and Venereology of Odesa Regional Clinical Hospital and at the multidisciplinary medical center “Renaissance Medical”. The diagnosis of pustular forms of psoriasis was established on the basis of anamnesis data, clinical manifestations of the disease, laboratory tests, using the ICD-10 classification.

**Results.** Analysis of 57 cases of pustular forms of psoriasis: limited, widespread, generalized (von Zumbusch disease), juvenile pustular psoriasis, Acrodermatitis continua of Hallopeau, Barber's palmoplantar pustulosis allowed us to identify a set of clinical and diagnostic criteria and distinguish GPP, from dermatoses that mimic it, make a timely diagnosis, and prescribe adequate therapy. This is especially important considering that morphological changes in GPP, dermatoscopic signs do not have sufficient specifics and cannot be used in differential diagnostic screening.

**Keywords:** generalized pustular psoriasis, clinical and diagnostic criteria.

УДК 616.517-039:616.5-002.33]-07

**М. Е. Запольський<sup>1</sup>, Т. В. Чабан<sup>1</sup>, І. В. Свистунов<sup>2</sup>, Л. М. Тимофєєва<sup>1</sup>, Д. М. Запольська<sup>1</sup>**  
**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ГЕНЕРАЛІЗОВАНИХ ФОРМ ПУСТУЛЬОЗНОГО ПСОРИАЗУ**

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Генералізований пустульозний псориаз (ГПП) – рідкісне аутозапальне захворювання, яке належить до нейтрофільних дерматозів; найважча форма псоріатичної хвороби, що загрожує життям пацієнтів і потребує інтенсивної терапії вже з перших годин захворювання. Пустульозні форми псоріазу нерідко приймаються за екзему, бульознутоксикодермію, герпес, бактерід пустульозний Ендрюса, пустульоз субкорнеальний тощо. Стаття присвячена особливостям клінічного перебігу різних форм пустульозного псоріазу. Аналіз 57 випадків пустульозного псоріазу у хворих, що проходили лікування в шкірно-венерологічному відділенні КНП ОРКПЦ ООР м. Одеси та в багатопрофільному медичному центрі Ренесанс Медікал з 2018 по 2023 рр., дозволив визначити низку клініко-діагностичних критеріїв генералізованого пустульозного псоріазу, що дозволяють відокремити ГПП від дерматозів, що його імітують, своєчасно поставити діагноз і призначити раціональну терапію.

**Ключові слова:** генералізований пустульозний псориаз, клініко-діагностичні критерії.

© М. Е. Zapolskiy, T. V. Chaban, I. V. Svystunov et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії





## Introduction

Generalized pustular psoriasis (GPP, von Zumbusch disease), in the English-language literature – generalized pustular psoriasis is a rare autoinflammatory disease that belongs to the neutrophilic dermatoses, characterized by the formation of widespread sterile pustules, erythema, and deterioration of the patient's general condition. GPP is associated with an increased risk of mortality and disability. Unlike plaque forms of the disease, characterized by deregulation of adaptive immunity, pustular psoriasis is associated with dysfunction of innate immunity and contributes to the persistent activation of autoinflammatory processes in the human body [6; 8].

Pustular psoriasis can occur as a result of the transformation of already existing plaque forms of the disease or primarily, in completely healthy individuals. In the practice of a dermatologist, generalized pustular psoriasis occurs much less frequently than plaque forms and accounts for approximately 2% of cases of the total number of patients with psoriasis. GPP is considered one of the most severe forms of psoriatic disease, which threatens the life of patients. In contrast to localized forms of pustular psoriasis (Barber's palmoplantar pustulosis, limited pustular psoriasis), generalized forms are considered an emergency in dermatology, requiring intensive therapy from the first hours of the disease. The mortality rate in case of inadequate therapy of von Zumbusch disease reaches 2–4% [3; 4].

Scientists have drawn attention to the importance of studying the pathogenesis of individual clinical forms of pustular psoriasis with the subsequent selection of optimal narrowly targeted therapeutic and preventive strategies. A sign of inappropriate activation of the adaptive immune system is increased activity of T- lymphocytes and increased production of a number of pro-inflammatory cytokines, in particular interleukin-17 (IL-17). GPP is considered an autoinflammatory process associated with neutrophilic, non-infectious tissue damage against the background of inhibition of signaling pathways of cytokine expression [3; 9].

Although blocking IL-17 provides a moderate therapeutic effect in GPP, the main reason for the violation of neutrophil chemotaxis processes is linked with a high concentration of IL-36 in peripheral tissues, which is responsible for innate immunity and accumulates mainly in human skin. The IL-36 cytokine family consists of three agonists with proinflammatory activity (IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , and IL-36 $\gamma$ ) and one antagonist with anti-inflammatory effect (IL-36Ra). It has also been shown that the activation of proinflammatory cytokines in pustular psoriasis is regulated by a number of enzymes that originate mainly from keratinocytes, including: cathepsin-G, protease-3, serine protease, elastase. It is believed that keratinocytes provide the main regulatory function in GPP [1; 3].

Further insights into the pathogenesis of generalized pustular psoriasis have been gained through genetic studies. Single-locus mutations have been identified that lead to disruption of a number of immunoregulatory processes in areas of inflammation, the main of which are mutations of the IL1RN complex – the receptor for the antagonist of interleukin-1. Other mutations identified in GPP include missense mutations affecting the activity of the IL-36 receptor antagonist (homozygous missense mutation IL-

36RN), caspase recruitment domain-containing protein-14 (CARD14), adaptor protein complex 1 subunit sigma-3 (AP1S3), serine protease inhibitor serpin family 3 (SERPINA3), serine protease inhibitor serpin family 1 (SERPINA1), neutrophil enzyme myeloperoxidase (MPO), and TNFAIP3-interacting protein-1 (TNIP1) [2; 3].

Recent genetic studies suggest that GPP may be considered as one of the variants of a new autoinflammatory condition – DITRA (deficiency of IL-1 receptor antagonist). Interleukin-36 is a member of the IL-1 family, and mutations that result in deficiency of the receptor antagonist of the same name contribute to increased IL-36 levels, increased tissue inflammation, and increased relapse rates. These findings are supported by the successful use of tocilizumab in autoinflammatory processes, including GPP [4; 5].

The identified genetic mutations explain some differences in the pathogenesis of GPP occurring against the background of plaque psoriasis and without it. The autoinflammatory state of the DITRA type is more characteristic of patients with plaque psoriasis in the anamnesis, and in cases of newly occurring forms of GPP, the autoinflammatory process with an immunoallergic component dominates.

Plaque forms of psoriasis do not pose diagnostic difficulties, especially when it comes to a burdened family history. However, pustular forms of psoriasis (limited, widespread, generalized, Acrodermatitis continua of Hallopeau, Barber's palmoplantar pustulosis), according to the literature, are often confused with eczema, bullous toxicoderma, herpes, Andrews' pustular bacterid, subcorneal pustulosis, etc. [1; 8].

The research **aims** to investigate the features of the clinical course of various forms of pustular psoriasis in patients depending on the provoking factors.

## Materials and methods

Under our observation for 5 years, there were 57 patients with pustular psoriasis (with limited forms of pustular psoriasis – 34, with widespread – 23), who were treated in the dermatovenereological department of the Municipal institution “Dermatology department of the Odessa Regional Oncology Center” and in the multidisciplinary medical center Renaissance Medical. All stages of the study were carried out in compliance with the principles of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki); patients who participated in the study provided informed consent to the processing of their personal data (study protocol No. 10 dated 01/29/2024).

The diagnosis of pustular forms of psoriasis was established on the basis of anamnesis data, clinical manifestations of the disease, and laboratory tests, using the ICD-10 classification, according to which the following forms of the disease were distinguished:

### L40.1 pustular psoriasis

(presence or absence of metabolic disorders)

limited form

– common form

– generalized (von Zumbusch disease) form

– herpetiform impetigo (pustular psoriasis of pregnant women)

**L40.1.1 juvenile pustular psoriasis**

limited form

– annular form

– generalized form

**L40.2 persistent acrodermatitis** [Acrodermatitis continua of Hallopeau]**L40.3.1 palmar and plantar pustulosis**

Barber disease.

**Study results.** Given the rarity of GPP, the study included a limited number of patients with this pathology – 11 people (5 men and 6 women), of whom 4 (7.1%) were children under 12 years of age (Table 1).

As can be seen from Table 1, limited forms of pustular psoriasis were detected in 9 (15.8%) patients, the average duration of the disease in this group of patients was  $(4.5 \pm 0.5)$  months. In the observation group, palmoplantar forms of pustular psoriasis dominated, which accounted for 19 (33.3%) cases with an average duration of the disease of 1.2 years. Among the patients was one female child (1.8%) aged 9 years. In all cases, the palmar-plantar form showed a chronic and persistent course. Patients expressed

concerns regarding the effectiveness of previous treatments (Figure 1).

Another localized form of pustular psoriasis with a pre-dominant acral (hands, feet) localization is Acrodermatitis continua of Hallopeau. In the observation group, it was detected in 3 patients. In one case, the process preceded the generalized form of pustular psoriasis and had difficulties in diagnosis and selection of treatment methods. Also, the causes of activation of Acrodermatitis continua of Hallopeau were aggressive irritating topical therapy in the areas of the hands and feet.

Limited forms of pustular psoriasis were observed quite often – 9 (15.8%) cases, in which the area of skin lesions did not exceed 3%, and the duration of the disease was 4.5 months. One of the reasons for the formation of pustules was inadequate topical therapy using harsh topical agents such as iodine, alcohol-based tinctures, and keratolytics. Pustules often appeared alongside pre-existing psoriatic plaques and were not accompanied by pain or other subjective sensations, as is the case with GPP (Figure 2).

Table 1

**Analysis of the prevalence of pustular forms of psoriasis for the period 2018–2023**

<b>A form of pustular psoriasis</b>	<b>Total patients</b>	<b>Men</b>	<b>Women</b>	<b>The average duration of the disease</b>
Limited (lesions up to 2% of skin area)	9 (1.6%)	3 (5.3%) (of which 1 child)	5 (8.8%)	$(4.5 \pm 0.5)$ months
Common (damage to 75% of the skin area)	12 (21.1%)	5 (8.8%)	7 (12.3%)	$(8.2 \pm 0.7)$ months
Generalized pustular psoriasis (lesions more than 75% of the skin area)	11 (19.3%)	5 (8.8%)	6 (10.5%) (of which 1 child)	$(6.3 \pm 0.4)$ months
Annular	3 (5.3%)	1 (1.8%) (of which 1 child)	2 (3.5%)	$(3.7 \pm 0.8)$ months
Pustular psoriasis of pregnant women	–	–	–	–
Palmar-plantar form	19 (33.3%)	7 (12.3%)	12 (21.1%) (of which 1 child)	$(1.2 \pm 0.5)$ years
Acrodermatitis continua of Hallopeau	3 (5.3%)	3 (5.3%)	–	$(8.7 \pm 1.1)$ years
Total number of patients	57 (100%)	25 (43.8%)	32 (66.2%)	$(1.9 \pm 0.6)$ years

**Fig. 1. Barber's palmoplantar pustulosis****Fig. 2. Pustular psoriasis, limited form**



Von Zumbusch-type generalized pustular psoriasis was diagnosed in 11 patients (6 women and 5 men). Of the total number of patients, two were children aged 9 and 11 years, in both cases psoriasis appeared for the first time after a respiratory viral infection. GPP in all patients had a severe course: it was accompanied by general toxic symptoms, hypoalbuminemia, hypocalcemia, increased C-reactive protein, persistent leukocytosis. A characteristic feature, in addition to multiple pustules, was persistent erythema of a congestive nature, which persisted for a long time in most patients and after treatment. Timely initiation of biologic therapy prevented the development of post-inflammatory erythema, and was also insignificant in children (Figures 3–6).

Another clinical form affecting extensive skin areas was annular pustular psoriasis (APP), which was generally less severe and more easily managed compared to GPP and usually had a subacute course. Among our patients, APP

was detected in 3 people (2 – adults, 1 – child). The clinical feature of this form of psoriasis is the peripheral growth of the lesion, thus the pustules are formed in the form of a circle (Figure 7).

Juvenile pustular psoriasis (JPP) affects children under 12 years of age, and was detected in 2 patients in the observation group. Like von Zumbusch disease, JPP has a severe course with deterioration of the general condition of patients, fever, intense pain in the affected areas, and arthralgia (Figure 8).

No cases of pustular psoriasis in pregnant women were recorded during the study period.

### Discussion

The anamnesis data and clinical manifestations of pustular forms of psoriasis remain quite informative diagnostic criteria. Morphological signs of generalized pustular psoriasis do not have sufficient specificity and are



**Fig. 3–4. Generalized pustular psoriasis**



**Fig. 5–6. GPP in a 9-year-old child  
(use of biological therapy – IL17 inhibitors)**



**Fig. 7. Annular pustular psoriasis  
(a 10-year-old child)**



**Fig. 8. Juvenile pustular psoriasis**

similar in many neutrophilic dermatoses. Parakeratosis, epidermal hyperplasia, loss of the granular layer, and pronounced neutrophilic infiltration are typical. The similarity of morphological changes in most neutrophilic and pustular dermatoses does not allow histological research methods to be considered reference in the diagnosis of pustular psoriasis. Additional immunohistochemical studies are important, which takes time.

Dermatoscopic signs characteristic of plaque psoriasis in the form of teardrop-shaped vessels during the transformation of the disease into a pustular form disappear or are less distinct. Already in the early stages of GPP, crater-like elevations, areas of epidermal detachment, and isolated capillary vessels are formed. Dermoscopy provides limited diagnostic value in GPP.

Generalized forms of pustular psoriasis have a number of clinical features that distinguish it from other pustular dermatoses and help in conducting differential diagnostic screening (Table 2).

A characteristic feature of GPP is the symmetrical distribution of the rash, the appearance of vesicle-pustules in most cases is preceded by soreness, burning of the skin. From the first days of the disease, general toxic symptoms appear. In patients who previously had plaque psoriasis, before the development of GPP, the color of psoriatic papules changes to red or stagnant-cyanotic, most elements acquire an exudative character, the formation of crusts decreases. Increased skin infiltration in such cases helps to suspect plaque psoriasis in the anamnesis.

Unlike acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis, GPP is much less often associated with the use of medications and is more often associated with acute bacterial-viral infections. However, as can be seen from Table 2, medications can sometimes provoke GPP. Among the main drugs that provoke pustular forms of psoriasis, systemic corticosteroids, beta-blockers, antibiotics, and cold medications are distinguished.

In our observation group, in 5 (8.8%) patients, the use of drugs led to the development of pustular psoriasis.

When diagnosing GPP, special attention should be paid to the localization of pustules, the size and depth of their occurrence, the distance between the elements, the duration of the existence of vesiculopustules, the color of the skin in the affected areas, the presence of fresh pustular elements in the same areas, the nature of the exfoliation of the epidermis on the palms and feet. A characteristic morphological feature of pustular psoriasis is the neutrophilic content of the pustules.

An important clinical feature of GPP is the nature of the course of the disease itself: the process has a tendency to multiple recurrences in the same places, while, unlike

Table 2

**Analysis of diagnostic criteria for generalized pustular psoriasis and other pustular dermatoses**

Signs	GPP	Subcorneal pustulosis	Bullous toxidermia	Acute generalized exanthematous pustulosis	Toxic epidermal necrolysis
Acute onset of the disease	+++	+	++	+++	+++
History of psoriasis	+++	+	—	—	—
Pain in the joints	+++	+	++	+++	++
An increase in body temperature to 38°C or higher	+++	+	++	+	++
Soreness in the affected areas	+++	+	—	+	++
Peeling of the epidermis of the palms, soles	—	—	+	+	+++
Respiratory viral infections	+++	++	—	+	+
Damage to the nail plates	++	—	—	+	++
Connection with the use of medicines	++	+	+++	+++	+++
Clustered pustules with neutrophil content	+++	++	—	—	—

Notes:

“—” is not typical

“+” is rare

“++” occurs with moderate frequency

“+++” occurs with high frequency

subcorneal pustulosis, the skin color in the affected areas changes and acquires a red-blue hue.

It should be noted that pustular forms of psoriasis in children occurred much less frequently than in adults, which is probably due to the high activity of the adaptive mechanisms of the immune system of children. In our observation group, there were only 4 (7%) children with pustular forms of psoriasis, in all cases, thanks to the use of biological therapy (IL-17 inhibitors) and systemic retinoids, a relatively rapid positive effect was achieved.

In the presented study, pustular forms of psoriasis were more common in women, with a total of 32 (56.1%) cases, while in men – 25 (43.9%) cases. Age and gender characteristics of GPP require further study of the influence of the immune and endocrine systems on the course of dermatosis, and studies related to the role of inflammasomes, IL-1 $\alpha$ , IL-36 $\alpha$  in maintaining immunoinflammatory processes in pustular forms of psoriasis deserve special attention [3; 7].

Thus, a dermatovenerologist must timely and correctly analyze the history of the disease, previous interventions,

heredity, and most importantly, separate GPP from dermatoses that mimic it, such as subcorneal pustulosis, bullous disseminated streptoderma, generalized impetigo (acute generalized exanthematous pustulosis).

### Conclusions

1. Among the main trigger factors of generalized pustular psoriasis, the following should be distinguished: stress, medications (systemic corticosteroids, beta-blockers, antibiotics), and respiratory viral infections.

2. A characteristic feature of generalized pustular psoriasis is a stable, wave-like course with a tendency to re-form pustules in the same areas.

3. Generalized pustular psoriasis in our cohort was in the second place in terms of frequency of detection. The most common manifestation of pustular psoriasis was the palmar-plantar form of dermatosis, detected in 19 (33.3%) individuals.

4. Age and gender characteristics of von Zumbusch disease and the influence of the immune and endocrine systems on the course of dermatosis require further study.

### BIBLIOGRAPHY

1. Fujita H, Gooderham M, Romiti R. Diagnosis of generalized pustular psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2022; 23(Suppl 1): 31–38. doi: 10.1007/s40257-021-00652-1.
2. Gooderham MJ, Van Voorhees AS, Lebwohl MG. An update on generalized pustular psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019; 15(9): 907–919. doi: 10.1080/1744666X.2019.1648209.
3. Goyal PK, Mohammed TO, Mahmoud A, Zaidi AJ, Nguyen CV. COVID-19 infection leading to acute pustular dermatoses. *Arch Dermatol Res*. Published Online November 1. 2022; 1–13. doi: 10.1007/s00403-022-02450-z.
4. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2018; 32(10): 1645–1651. doi: 10.1111/jdv.14949.
5. Kara Polat A, Alpsoy E, Kalkan G, et al. Sociodemographic, clinical, laboratory, treatment and prognostic characteristics of 156 generalized pustular psoriasis patients in Turkey: a multicentre case series. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022; 36(8): 1256–1265. doi: 10.1111/jdv.18103
6. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis (Auckl)*. 2019; 9: 37–42. Published 2019 Jun 20. doi: 10.2147/PTT.S181808.
7. Mahil SK, Catapano M, Di Meglio P, et al. An analysis of IL-36 signature genes and individuals with IL1RL2 knockout mutations validates IL-36 as a psoriasis therapeutic target [published correction appears in *Sci Transl Med*. 2017 Dec 13;9(420)]. *Sci Transl Med*. 2017; 9(411): ean2514. doi: 10.1126/scitranslmed.aan2514.
8. Prinz JC, Choon SE, Griffiths EM, et al. Prevalence, comorbidities and mortality of generalized pustular psoriasis: A literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023; 37(2): 256–273. doi: 10.1111/jdv.18720.
9. Zhou J, Luo Q, Cheng Y, Wen X, Liu J. An update on genetic basis of generalized pustular psoriasis (review). *Int J Mol Med*. 2021; 47(6): 118. doi: 10.3892/ijmm.2021.4951.

Надійшла до редакції 07.02.2025 р.

Прийнята до друку 01.09.2025 р.

Електронна адреса для листування [taksym.zapolskyi@onmedu.edu.ua](mailto:taksym.zapolskyi@onmedu.edu.ua)

I. R. Romash <https://orcid.org/0000-0002-6591-6613>

## LIPID PEROXIDATION, MMP-9 ACTIVITY, AND BDNF LEVEL IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA DEPENDING ON THE DURATION OF THE DISEASE

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

UDC 616.895.8-052-008.9:577.152.34

I. R. Romash

**LIPID PEROXIDATION, ACTIVITY OF MATRIX METALLOPROTEINASE-9, AND CIRCULATING LEVELS OF BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR DEPENDING ON THE DURATION OF THE DISEASE IN PATIENTS WITH PARANOID SCHIZOPHRENIA**

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

**The research aims** to analyze the activity of matrix metalloproteinase-9 indicators (MMP-9), circulating brain-derived neurotrophic factor (BDNF), and malondialdehyde (MDA) levels depending on the duration of the disease in patients with paranoid schizophrenia.

**Materials and methods.** The research included 320 patients, namely 20 patients with “Primary Psychotic Episode” (Comparison Group) and 300 patients with a diagnosis of “Paranoid Schizophrenia” (Study Group): 60 of them suffered from this disease from 3 to 5 years (Subgroup I); 60 individuals – from 6 to 10 years (Subgroup II); 60 patients – from 11 to 15 (Subgroup III); 60 of them – from 16 to 20 (Subgroup IV); and 60 patients – from 21 years and more (Subgroup V). We assessed the severity of the underlying disease using the Positive and Negative Syndrome Scale. We evaluated the intensity of oxidative stress (OS) by measuring the MDA index. Additionally, we determined the content of MMP-9 and BDNF in the blood serum of all patients using ELISA.

**Results.** Analysis of the presented results showed that a statistically significant increase in malondialdehyde was observed in all Subgroups, except the first one and indicated an increase in lipid peroxidation processes in patients with schizophrenia for over 5 years. The level of MMP-9 was also significantly increased in patients of the Study Subgroups compared to the Comparison group. Simultaneously, we observed a statistically significant decrease in BDNF values in Subgroups II–V. The degree of BDNF decrease increased with increasing duration of the underlying disease and, therefore, the age of the patients. Thus, the study showed that the levels of MMP-9, BDNF, and MDA might be considered potential biomarkers for assessing the severity and predicting the course of schizophrenia.

**Keywords:** schizophrenia, oxidative stress (OS), malondialdehyde (MDA), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), brain-derived neurotrophic factor (BDNF).

УДК 616.895.8-052-008.9:577.152.34

І. Р. Ромаш

**ПЕРЕКИСНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ, АКТИВНІСТЬ MMP-9 ТА РІВЕНЬ BDNF У ХВОРИХ НА ПАРАНОЇДНУ ШИЗОФРЕНІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ХВОРОБИ**

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

Дослідження виявило тісний зв'язок між окисним стресом, запаленням та нейродегенеративними процесами у пацієнтів із шизофренією. Зниження рівня BDNF та підвищення рівнів MMP-9 і MDA свідчать про порушення нейропластичності та посилення запальних процесів, що можуть бути ключовими факторами у розвитку негативної симптоматики. Результати дослідження демонструють, що рівні MMP-9, BDNF та MDA можуть служити потенційними біомаркерами для оцінки тяжкості шизофренії та прогнозування перебігу захворювання. Виявлені кореляції між цими біомаркерами та симптоматикою відкривають нові перспективи для розробки персоналізованих підходів до лікування.

**Ключові слова:** шизофренія, окисативний стрес (ОС), малоновий диальдегід (MDA), матриксна металопротеїназа-9 (MMP-9), нейротрофічний фактор мозку (BDNF).

### Introduction

Experimental and clinical studies have found that stress and oxidants predominate among the multiple factors that trigger the pathophysiological cascade of the formation of various diseases in humans [1; 2]. The increased level of the oxidants contributes to the appearance of oxidative stress (OS), in case of which the increased level of free radicals (FR) can attack specific biomolecules causing damage to cells, tissues, and organs. The reason is their nature: FR are oxygen-containing molecules with an odd

number of electrons allowing them to respond quickly to other molecules such as DNA, proteins, and lipids. Lipids are a significant component of cell membranes, including neurons. Their oxidation leads to damage to the membranes and impaired cell function. In case of excessive accumulation of oxidation products in the intercellular matrix, a block of normal cell vital processes occurs, and nerve impulses are violated. As a result, all this causes the development of various diseases, including the neurodegenerative ones, such as schizophrenia [3]. Therefore, not only the activity of antioxidant protection enzymes or dynamics of proteins oxidative modification reflected in our previous works but also malondialdehyde (MDA) level, the ratio of oxidants/antioxidants, are the informative indicators for the prediction of the further development of such diseases [4; 5].

© I. R. Romash, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії





Recent studies have confirmed that the reactive oxygen species (ROS) formed during the OS have an impact on the MMP-9 expression, the growth of which increases the risk of cognitive disorders, schizophrenia in particular [6]. In the central nervous system, MMP-9 is localized and released from neurons, astrocytes, and microglia, and its level of expression is modified by reactive oxygen species formed during OS, cytokine, and growth factors. MMP-9 is a metalloenzyme that breaks down the proteins that form the brain matrix. It is involved in several key neurogenesis processes, including the maturation of inhibitory neurons, the formation of a specialized extracellular matrix structure, synaptic plasticity, and myelination. However, excessive MMP-9 activity can damage neurons and lead to degradation of healthy brain tissues.

Y. Lu and co-authors report that the expression of matrix metalloproteinases is closely correlated with OS, namely the degree of its manifestation, which determines the relevance of the study of the mutual influence of the prooxidant-antioxidant system state and the expression of matrix metalloproteinases in patients with schizophrenia [7]. According to F. Dickerson and co-authors, people with higher MMP-9 have much higher chances of developing schizophrenia or bipolar disorder [8]. Having examined 39 people with an early phase of psychosis and 44 healthy individuals of the relevant age and gender, Johanna Seitz-Holland and co-authors proved the presence of a relation between MMP-9 activity, microstructural changes in the hippocampus, and cognitive capabilities [9]. It is interesting to note that valproates can reduce MMP-9 levels. Patients receiving medication of this group had much lower MMP-9 levels. It is not yet clear, but it may be due to the ability of valproates to suppress histone deacetylation and have an effect on various immune mediators [10]. A number of studies also indicate that MMP-9 levels increase under LP influence negatively impacting the central nervous system (CNS) [11].

Matrix metalloproteinases (MMP) are calcium-dependent zinc-containing endopeptidases (proteolytic enzymes) that act predominantly extracellularly and regulate the integrity and composition of extracellular matrix (ECM), and MDA “puts together” lipid molecules in the cell and reduces the strength of the membrane, making it fragile [12]. Excessive destruction of ECM under the influence of increased MMP concentration is associated with many physiological and pathological conditions, including schizophrenia. ROS are known to contribute to MMP activation, while antioxidants inhibit the latter’s gelatinolytic activity and thus protect ECM. In their recent study, which was observational, cross-over, and retrospective by methodology, according to the principle of case-control, H. Yang and co-authors examined 80 male patients with chronic schizophrenia and 80 apparently healthy individuals. The results demonstrated that the levels of superoxidodismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) and malone dialdehyde (MDA) were significantly reduced, while catalase (CAT) and MMP-9 levels were increased in patients with schizophrenia compared to healthy individuals in the control group. Correlation analysis conducted in patients with schizophrenia showed that the level of hydrogen peroxide ( $H_2O_2$ ) substantially and

positively correlated with positive PANSS points, CAT and MDA levels significantly correlated with negative PANSS points and the total PANSS points, and MDA levels much more positively correlated with MMP-9 [13].

Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a protein involved in the nutrition of neurons that helps them grow and create new bonds. It is an indispensable participant in learning because it forms memory. Low BDNF levels are associated with brain plasticity disorders and cognitive problems. Based on the scientific data, MMP-9 can reduce BDNF. Increased MMP-9 activity can probably destroy BDNF receptors reducing its effectiveness. In our research, we want to trace the dynamics of these indicators and the features of their mutual influence, taking into account the duration of the disease in patients with schizophrenia.

**The objective** of the research is to analyze the activity of matrix metalloproteinase-9, circulation of the brain-derived neurotrophic factor and the level of malone dialdehyde in patients with paranoid schizophrenia, depending on the disease duration.

### Materials and methods

The research was performed at the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Ivano-Frankivsk National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine at the premises of the Communal Non-Commercial Enterprise “Prykarpattia Regional Clinical Center for Mental Health of the Ivano-Frankivsk Regional Council” (CNE “PRCCMHIFRC”) and the “Pohonia Psychoneurological Residential Care Facility”.

Considering the peculiarities of the chosen patients’ contingent and the direction of the scientific research, an Experimental Group was formed consisting of five subgroups and a control group. In order to ensure the statistical accuracy of the results and taking into account international practices, we identified the number of individuals for the study groups, namely 60 participants each. For complete gender representation, the proportionality of the participants was considered and achieved (an ideal model included 50% of men and 50% of women). Thus, 320 patients were included in the examination, namely 20 patients with a “primary psychotic episode” (Comparison Group) and 300 individuals with a diagnosis of “paranoid schizophrenia” (Experimental Group): 60 of them suffered from this disease from 3 to 5 years (Subgroup I); 60 individuals – from 6 to 10 years (Subgroup II); 60 patients – from 11 to 15 (Subgroup III); 60 of them – from 16 to 20 (Subgroup IV); and 60 patients – from 21 years and more (Subgroup V).

The severity of the underlying disease was evaluated according to the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) “Qualification scale of assessment of the severity of positive, negative and general psychopathological syndromes” (Kay S, Opler L, Fiszbein A, 1987).

Studies concerning the condition of the prooxidant-antioxidant system were conducted by means of a photoelectric colorimeter type KFK-2MP № 8903873 of the Center for Microelementology of the Ivano-Frankivsk National Medical University at the Department of Biological and Medical Chemistry named after Academician Babenko GO.

Quantitative determination (concentration) of malone dialdehyde (MDA), which reacts with thiobarbituric acid (TBK) forming a complex of active products (TBK-AP), is widely used in order to estimate the LP intensity.

MMP-9 content in blood plasma in all examined patients was determined by immuno-enzyme analysis by means of Immuno Chem-2100, Microplate Reader, using the laboratory set "The RayBiotech Human MMP-9 Enzyme Immunoassay Kit" (USA) and was expressed in pg/ml.

BDNF indicators in the blood serum of all patients were determined by immuno-enzyme analysis with the use of the set "The Raybiotech Human BDNF Enzyme Immunoassay Kit (USA) were and expressed in PG/ml.

All examinations were conducted only after signing of the informed consent for the examination and treatment under the provision which were approved by the Ivano-Frankivsk National Medical University (Protocol No. 125/23 of 24.05.2023), as well as the Law of Ukraine "On Psychiatric help". During the research, the "Rules of ethical principles of scientific research with human participation", approved by the Helsinki Declaration (1964–2013) were observed and in accordance with the ethical and moral and legal norms. When selecting patients by age, we used the standard age range of 18–65 years for modern research.

The statistical processing of the results was conducted using Statistica 7.0. (Statsoft, Inc.) and the Microsoft Excel, 2016 statistical features. The accuracy of the results was confirmed on the basis of the calculation of the Student's coefficient. We conducted correlation analysis according to Pearson's coefficient. The "–" sign indicated reverse connection, and "+" meant a direct connection. We estimated the force of correlation relationship by the following gradations:  $r = 0.3$  – weak,  $r = 0.3$ – $0.5$  – moderate,  $r = 0.5$ – $0.7$  – significant,  $r = 0.7$ – $0.9$  – strong,  $r = 0.9$ – $0.99$  –

very strong. In order to describe quantitative features, we used the median (Me), mode (Mo) and interquartile range: the lower – the higher quartile (LQ-HQ). Arithmetic mean (m), standard error ( $\pm m$ ) were used to describe quantitative features.

### Results of the research

The difference between the MDA values in the Experimental Subgroups is presented in Figure 1. The average value of this indicator in subgroup I was ( $3.323 \pm 0.054$ ) nmol/ml, which was 0.84% higher than the data in the Comparison Group.

The median of this indicator (Me) in the patients in this group was 3.325; the mode (Mo) constituted 3.19, with an interquartile range (LQ-HQ) – 3.14–3.63 nmol/ml ( $0.228$ ;  $P \geq 0.01$ ) (Fig. 2.). In Subgroup II, the MDA value averaged ( $3.746 \pm 0.102$ ) nmol/ml, which was 13.7% more than in the Comparison Group. In this case, Me amounted 3.72; Mo was 3.65; LQ-HQ – 3.165–4.44 nmol/ml. In Subgroup III, MDA was ( $4.251 \pm 0.082$ ) nmol/ml, which was 29.01% higher than in the Comparison group: Me – 4.365; Mo – 3.79; LQ-HQ – 3.8–4.65. In Subgroup IV, MDA was ( $4.404 \pm 0.064$ ) nmol/ml, which was 33.65% higher than in the Comparison Group: Me – 4.505; Mo – 4.65; LQ-HQ – 4.125–4.69. In Subgroup V, MDA constituted ( $4.658 \pm 0.053$ ), which was 41.36% higher than in the Comparison Group, Me – 4.61, Mo – 4.65; LQ-HQ – 4.345–4.96, respectively.

Figure 3 presents the dynamics of MMP-9 indicators in the examined patients. According to the presented data, the concentration of MMP-9 in the patients of the Comparison group was ( $971.12 \pm 38.26$ ) pg/ml, which was 8.24% less than in the Experimental Subgroup, where this figure constituted ( $1058.32 \pm 53.24$ ) pg/ml. MMP-9 amounted

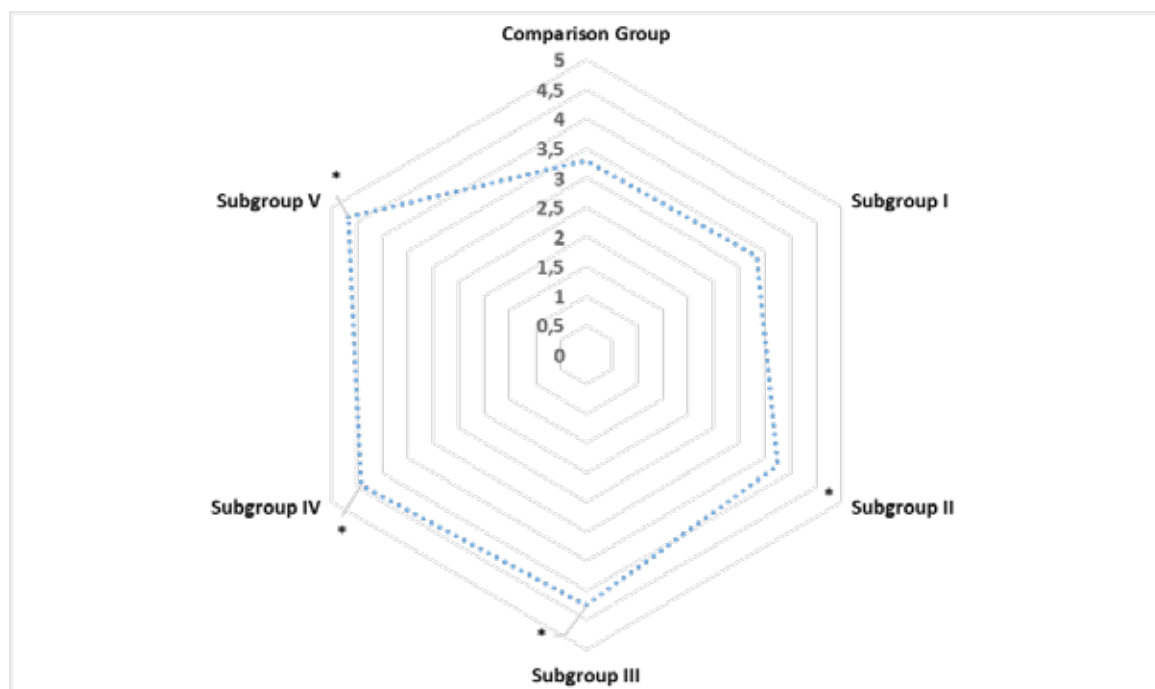
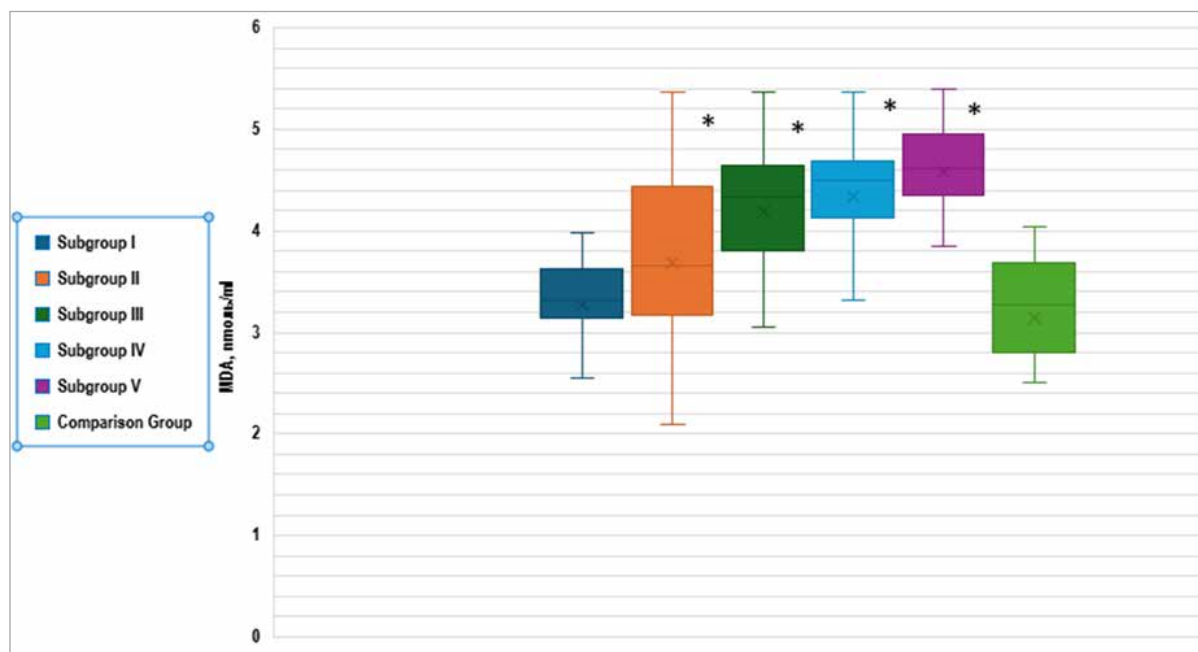


Fig. 1. Dynamics of MDA in the examined groups of patients

Note: \* – ( $P < 0.05$ ) The data are reliable compared to the comparison group.



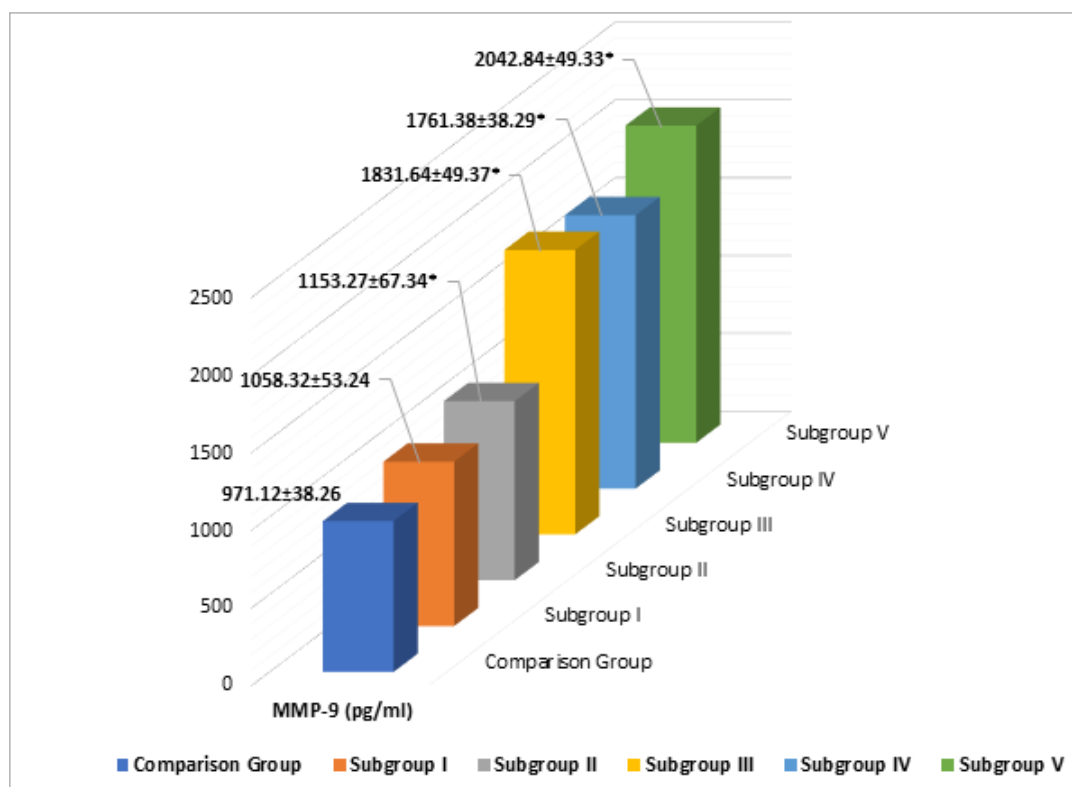
**Fig. 2. MDA interquartile range in the groups of examined patients**

Note: \* – ( $P < 0.05$ ) The data are reliable compared to the comparison group.

(1153.27 ± 67.34) pg/ml in the patients of Subgroup II, which was by 15.79 % higher than in the Comparison group. It was (1831.64 ± 49.37) pg/ml in Subgroup III, being by 46.98% higher than in the Comparison Group. MMP-9 constituted (1761.38 ± 38.29) pg/ml in Subgroup IV, that is by 44.86% higher than in the Comparison Group.

This indicator was (2042.84 ± 49.33) pg/ml in Subgroup V, which was almost twice as high as in the Comparison Group ( $p < 0.05$ ).

According to the results of the research, the average BDNF was (27.226 ± 0.165) pg/ml in Subgroup I, which was only 1.7% lower than in the Comparison Group.



**Fig. 3. Dynamics of MMP-9 in the groups of examined patients**

Note: \* – ( $p < 0.05$ ) The data are reliable compared to the comparison group.

BDNF interquartile ranges in the patients of Subgroup I were 26.17–28.057 pg/ml (Fig. 4). In Subgroup II, this figure constituted  $(23.787 \pm 0.217)$  pg/ml on average, which was 14.2% lower than in the Comparison Group. BDNF interquartile ranges in the patients of Subgroup II were 22.47–25.082 pg/ml. BDNF amounted  $(23.754 \pm 0.109)$  pg/ml in Subgroup III, which was 14.3% lower than in the Comparison Group. BDNF interquartile ranges in the patients of Subgroup III were 23.15–24.425 pg/ml. In Subgroup IV, BDNF was  $(18.345 \pm 0.071)$  pg/ml, being 33.8% lower than in the Comparison Group. BDNF interquartile ranges in the patients of Subgroup IV constituted 17.872–18.662 pg/ml. This figure decreased by more than 2.6 times in Subgroup V, respectively, and was  $(10.658 \pm 0.271)$  pg/ml. BDNF interquartile ranges in the patients of Subgroup V amounted 9.475–12.477 pg/ml.

The results of correlation analysis (Fig. 5) showed that there was an average inverse correlation between MDA and BDNF. In Subgroup I, the correlation coefficient was -0.463 ( $p < 0.05$ ), and the determination ratio ( $R^2$ ) showed that the variation of the first indicator was determined by the variation of the second one by 21.4%. In Subgroup II, the correlation coefficient was -0.348 ( $p < 0.05$ ), and  $R^2$  showed that the variation of the first indicator was determined by the variation of the second one by 12.1 %. In Subgroup III, the correlation coefficient was -0.300 ( $p < 0.05$ ), and  $R^2$  showed that the variation of the first indicator was determined by the variation of the second one by 9%. The correlation coefficient was -0.323 ( $p < 0.05$ ) in Subgroup IV and  $R^2$  showed that the variation of the first indicator was determined by the variation of the second one by 10.4%. In Subgroup V, the correlation coefficient was -0.499 ( $p < 0.05$ ), and  $R^2$  showed that the variation of the first

indicator was determined by the variation of the second one by 24.9%. A strong correlation coefficient between MDA and BDNF was detected in the Comparison Group and constituted -0.723 ( $p < 0.05$ ), and  $R^2$  showed that the variation of the first indicator was determined by the variation of the second one by 52.0%.

The results of the correlation between the PANSS and BDNF, MMP-9 and MDA indicators are presented in Table 1.

According to the obtained data, we noted a weak negative correlation between the PANSS and BDNF levels, and a weak direct, positive correlation between PANSS and MMP-9 as well as between PANSS and MDA in the Comparison Group. Meanwhile, mainly moderate correlation was observed in Experimental Subgroups. The most significant correlation of BDNF, MMP-9, and MDA was noted in cases of negative psychopathology. In particular, significant correlation was registered between the following indicators: PANSS-N/BDNF – -0.583 ( $p < 0.05$ ) in the patients of Subgroup V; PANSS-N/MMP – -0.567 and 0.558; ( $p < 0.05$ ) in Subgroup IV and Subgroup V, respectively. The data on the relation of positive symptoms to these quantities were also important. A weak negative correlation BDNF and PANSS-P was observed in the patients of the Comparison Group. The correlation was moderate, negative in all Experimental Subgroups. A direct moderate correlation between MMP-9 and PANSS-P was noted in the Subgroups, where schizophrenia had been diagnosed as an underlying disease for more than 10 years. At the same time, MDA/ PANSS-P positively correlated in all Experimental Subgroups, however, the correlation was statistically reliable only in Subgroup V. A statistically significant negative correlation between the PANSS and BDNF, namely -0.396 and -0.455 ( $p < 0.05$ ), respectively, was registered only in Subgroups

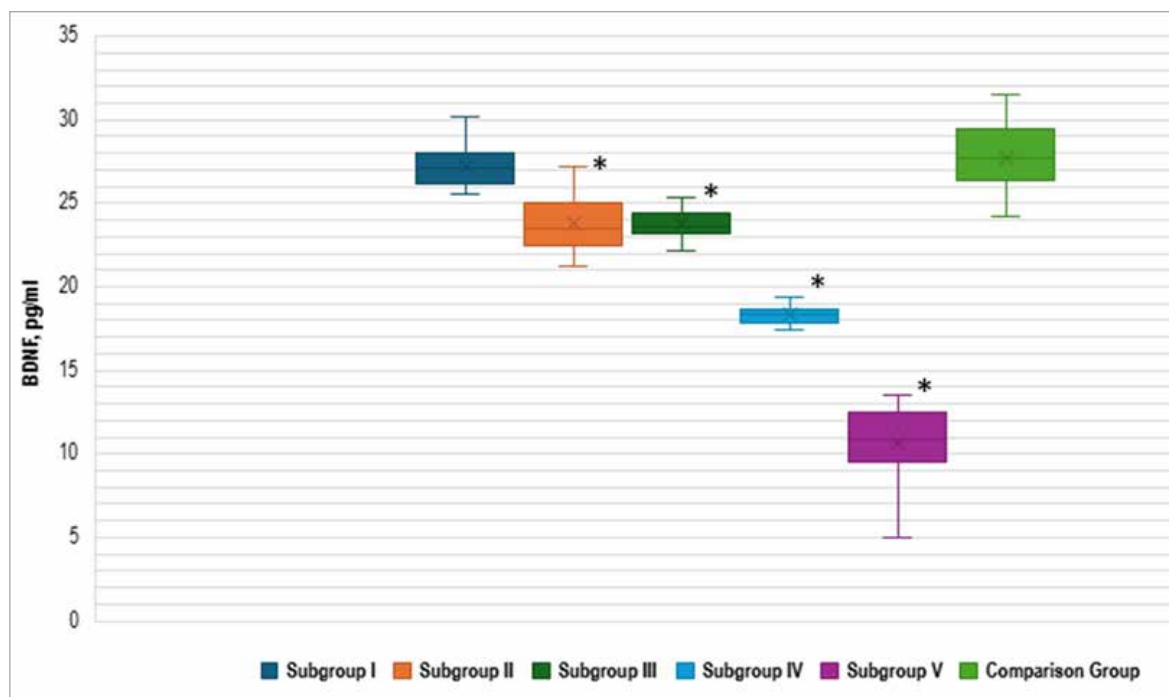
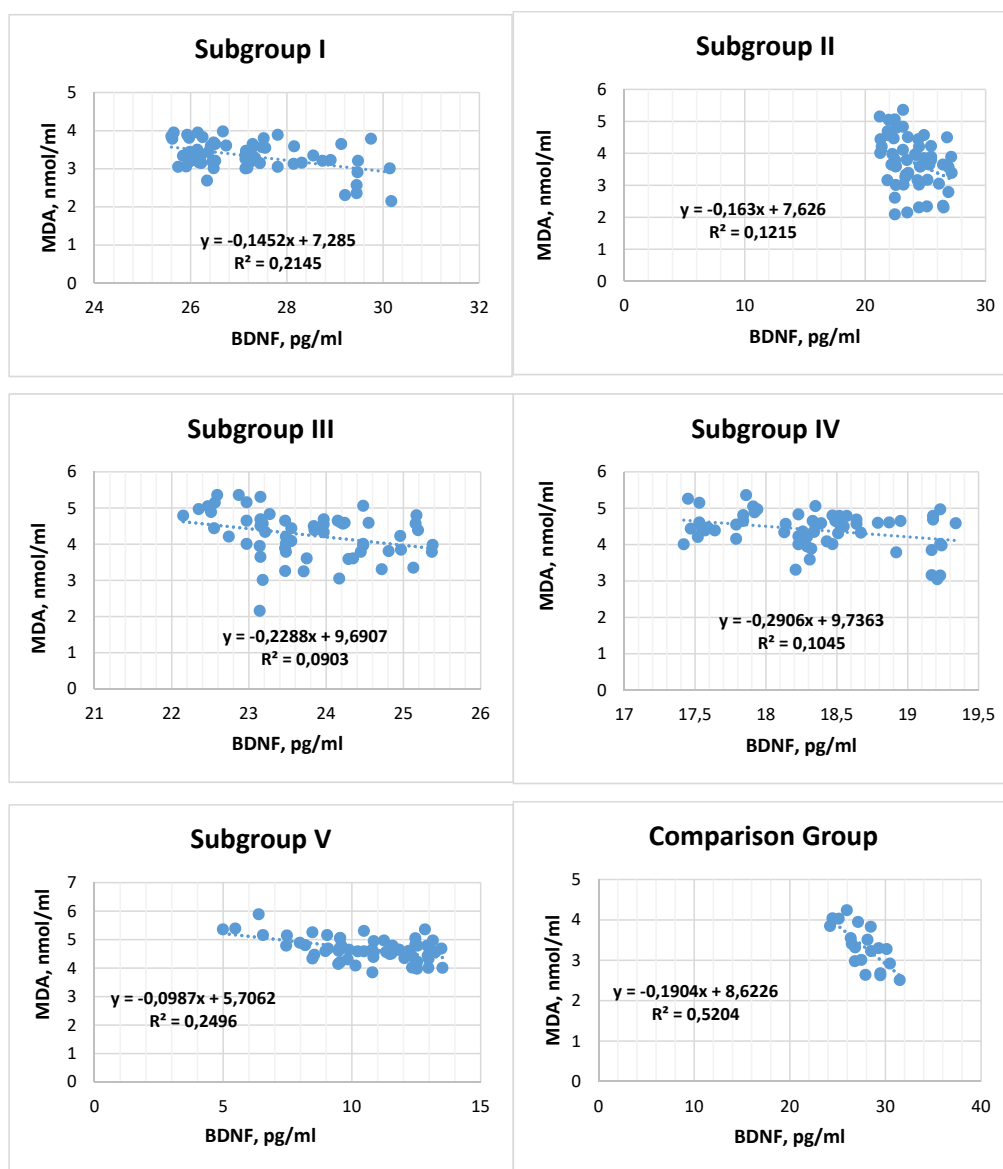


Fig. 4. BDNF interquartile ranges in the examined patients

Note: \* – ( $P < 0.05$ ) The data are reliable compared to the comparison group.





**Fig. 5. Correlation between BDNF and MDA in the examined patients**

Note: Correlation field and regression line with the equation describing it;  $R^2$  is the coefficient of determination

Table 1

**The results of correlation analysis between PANSS and BDNF, MMP-9, MDA in the examined patients**

Indicators		PANSS indicators		
		PANSS-N	PANSS-P	PANSS-G (general symptoms)
1	2	3	4	5
BDNF (pg/ml)	The Comparison Group	-0.202*	-0.201*	-0.204*
	Subgroup I	-0.294*	-0.337**	-0.216*
	Subgroup II	-0.238*	-0.354**	-0.278*
	Subgroup III	-0.382**	-0.379**	-0.294*
	Subgroup IV	-0.403**	-0.397*	-0.396**
	Subgroup V	-0.583***	-0.383**	-0.455**
MMP-9 (pg/ml)	The Comparison group	0.284*	0.207*	0.225*
	Subgroup I	0.397**	0.159*	0.295*
	Subgroup II	0.364**	0.287*	0.253*
	Subgroup III	0.389**	0.347**	0.391**
	Subgroup IV	0.567***	0.393**	0.376**
	Subgroup V	0.558***	0.447**	0.389**

Continuation of the table 1

1	2	3	4	5
MDA	The comparison group	0.194*	0.234*	0.213*
	Subgroup I	0.297**	0.299*	0.287*
	Subgroup II	0.308**	0.307**	0.297*
	Subgroup III	0.353**	0.393**	0.491**
	Subgroup IV	0.598***	0.463**	0.406**
	Subgroup V	0.603***	0.557**	0.589***

Notes:

\* – weak correlation ( $P > 0.05$ );\*\* – moderate correlation ( $P < 0.05$ );\*\*\* – significant correlation ( $P < 0.05$ ).

IV and V. The MDA correlation was somewhat similar: MDA/PANSS-N statistically significant positive correlation was registered in Subgroups IV and V, namely 0.598 and 0.603 ( $p < 0.05$ ), respectively; MDA/ PANSS-G – Subgroup V – 0.589 ( $p < 0.05$ ).

### Discussion

Why are these three components the research subject? A detailed analysis of the scientific literature showed a biological basis, indicating the relationship between these biomarkers. Thus, MMP-9 is involved in the processes of remodeling and pathological processes of neurosis, BDNF takes part in neuromodulation and synaptic plasticity, and MDA is involved in OS [13]. All these processes are closely connected. For example, lipid peroxidation (LP) activates the circulation of MMP-9, thereby contributing to damage to the brain tissues. According to scientific data, MMP-9 is a very important regulator of a crosslink between peripheral and central inflammation, remodeling of extracellular matrix, synaptic contraction and neuroplasticity [14, 15, 16]. Increased MMP-9 activity reduces BDNF and negatively influences neural plasticity. Moreover, under such conditions this neurotrophic factor cannot produce the stimulus necessary for the formation of antioxidants protecting the cell from damage, and thus, a “vicious circle” is formed. Therefore, understanding the relationship between these processes is a lack of a puzzle in the complex mechanism of schizophrenia pathogenesis, the impetus for the development of new regimens for the treatment of neurodegenerative diseases.

According to the analysis of the presented results, a statistically significant increase in MDA levels was observed in all subgroups, except the first one, compared to the comparison group. This indicated an increase in LP in the examined patients with the history of the disease for over 5 years. The most significant increase in MDA was observed in the subgroups with the longest duration of the underlying disease. This indicated the fact that a prolonged paranoid schizophrenia might lead to increased oxidative stress. The obtained data are comparable with the results of the work of H. Yang and co-authors [13]. Since LP intensification is associated with the development of many diseases, such as diabetes, atherosclerosis, and various neurodegenerative diseases, the increased MDA levels might be an additional risk factor for the development of these comorbid conditions.

The results indicated that the MMP-9 level was significantly increased in the patients of the study groups

compared to the comparison group. This can indicate the activation of inflammation, tissue damage, and, therefore, the progression of the disease. The results indicated the important role of MMP-9 in the pathogenesis of the disease, as well as that it may be a marker of the disease activity and predict its course.

Thus, the research showed a decrease in BDNF in all subgroups. A statistically significant decrease in BDNF was observed in Subgroups II-V compared to the Comparison group. This indicated a general tendency to the deficiency of this neurotrophic factor in the studied sample. The most significant decrease was observed in Subgroup V, where BDNF level was almost 2.6 times lower than in the Comparison Group. The degree of BDNF decrease increases with the increase in the duration of the underlying disease and, therefore, the age of patients. The interquartile range showed that not only did the average value of BDNF decrease, but the variation of values in all Subgroups decreased as well indicating a more homogeneous decrease in the level of this protein. Decreased BDNF may be associated with neuronal death processes characteristic of many neurodegenerative diseases, including schizophrenia. Chronic inflammation can also have a negative impact on BDNF levels.

The correlation analysis results indicated a reverse connection between MDA levels as an oxidative stress marker and BDNF. That is, BDNF level usually decreased with an increase in MDA level. Such data support the hypothesis that OS has a negative effect on neuroplasticity by reducing BDNF levels. According to scientific data, the probable ways of this connection are violation of BDNF gene expression under the OS influence, changes in the activity of its receptors, or direct damage to its molecules with free radicals.

The results of correlation analysis indicated complex relationships between psychopathological symptoms assessed by the PANSS and BDNF, MMP-9 and MDA biomarkers. There was a clear negative correlation between negative symptoms and BDNF levels. It was predominantly expressed in the patients with a longer course of the disease. It may have resulted from a violation of neuroplasticity in some brain regions. A positive correlation between the level of negative symptoms and MMP-9 and MDA indicators was observed indicating the presence of chronic inflammation and OS. These data partially contradicted the results of H. Yang and co-authors, who had found that MDA levels significantly negatively correlated with PANSS-P and

PANSS-G, and no correlation was found between MMP-9 and the total score of the PANSS or its subscales. It should be noted that only men participated in that study, and our research involved the participation of both genders in equal proportions [13]. The obtained data indicated a complex interaction of various biological processes, such as neuroplasticity, inflammation, and OS [16].

Therefore, the conducted research showed that MMP-9, BDNF, and MDA levels might be considered as potential biomarkers for assessing the severity of schizophrenia and predicting its course. Therefore, the biological approach of this study provides new prospects for developing an individual approach to the treatment of this pathology aimed at modulating stress, inflammation, and synaptic plasticity.

## BIBLIOGRAPHY

1. Kang H, Fischer IC, Vus V, et al. Well-being of mental health workers during the Russian-Ukrainian War. *Ment Health Glob Chall J.* 2024;7(1):41–9. <https://doi.org/10.56508/mhgcj.v7i1.189>.
2. Pustovoyt MM, Romash I, Romash I, et al. From treatment to social reintegration: principles of medical and psychological support of veterans (on example of the Russian-Ukrainian war). *Ment Health Glob Chall J.* 2024;7(1):55–70. <https://doi.org/10.56508/mhgcj.v7i1.196>.
3. Engwa GA, Nwekegwana FN, Nkeh-Chungag BN. Free radicals, oxidative stress-related diseases and antioxidant supplementation. *Altern Ther Health Med.* 2022;28(1):114–28. Available from: <https://alternative-therapies.com/pdfarticles/6236.pdf>.
4. Romash IR, Romash IB, Pustovoyt MM. Study of the influence of disease duration on glutathione-dependent enzymes dynamics in patients with paranoid schizophrenia. *Wiad Lek.* 2024;77(7):1311–7. <https://doi.org/10.36740/WLek202407102>.
5. Romash IR, Romash IB, Tsonea AR, Pustovoyt MM. Peculiarities of dynamics of indicators of proteins oxidative modification and matrix metalloproteinase-9 activity in patients with paranoid schizophrenia depending on the disease duration. *Wiad Lek.* 2023;76(12):2625–31. <https://doi.org/10.36740/WLek202312111>.
6. Ordak M, Libman-Sokolowska M, Nasierowski T, et al. Matrix metalloproteinase-3 serum levels in schizophrenic patients. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2023;27(1):1–7. <https://doi.org/10.1080/13651501.2022.2057332>.
7. Lu Y, Wahl LM. Oxidative stress augments the production of matrix metalloproteinase-1, cyclooxygenase-2, and prostaglandin E2 through enhancement of NF-kappa B activity in lipopolysaccharide-activated human primary monocytes. *J Immunol.* 2005;175(8):5423–9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.175.8.5423>.
8. Dickerson F, Vaidya D, Liu Y, Yolken R. Levels of matrix metalloproteinase 9 are elevated in persons with schizophrenia or bipolar disorder: the role of modifiable factors. *Biol Psychiatry Glob Open Sci.* 2023;3(4):766–72. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2023.02.007>.
9. Seitz-Holland J, Alemán-Gómez Y, Cho KIK, et al. Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) activity, hippocampal extracellular free water, and cognitive deficits are associated with each other in early phase psychosis. *Neuropsychopharmacology.* 2024;49(7):1140–50. <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01814-5>.
10. Kim T, Song S, Park Y, Kang S, Seo H. HDAC inhibition by valproic acid induces neuroprotection and improvement of PD-like behaviors in LRRK2 R1441G transgenic mice. *Exp Neurobiol.* 2019;28(4):504–15. <https://doi.org/10.5607/en.2019.28.4.504>.
11. Schoretsanitis G, de Filippis R, Ntoga M, Leucht S, Correll CU, Kane JM. Matrix metalloproteinase 9 blood alterations in patients with schizophrenia spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2021;47(4):986–96. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab001>.
12. Lu W, Wen J. The relationship among H<sub>2</sub>S, neuroinflammation and MMP-9 in BBB injury following ischemic stroke. *Int Immunopharmacol.* 2025;146:113902. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113902>.
13. Yang H, Zhang C, Yang M, et al. Variations of plasma oxidative stress levels in male patients with chronic schizophrenia. Correlations with psychopathology and matrix metalloproteinase-9: a case-control study. *BMC Psychiatry.* 2024;24:20. <https://doi.org/10.1186/s12888-023-05479-0>.
14. Legutko D, Kuźniewska B, Kalita K, Yasuda R, Kaczmarek L, Michaluk P. BDNF signaling requires matrix metalloproteinase-9 during structural synaptic plasticity. *bioRxiv [Preprint]*. 2024 Jan 30:2023.12.08.569797. <https://doi.org/10.1101/2023.12.08.569797>.
15. Romash IR, Vynnyk MI. Peculiarities of brain-derived neurotrophic factor and matrix metalloproteinase-9 expression dynamics in patients with paranoid schizophrenia depending on the duration of the disease. *Wiad Lek.* 2021;74(11 cz 1):2728–32. PMID: 35023483. <https://doi.org/10.36740/WLek202111108>.
16. González-Blanco L, Paz García-Portilla M, García-Álvarez L, et al. Oxidative stress biomarkers and clinical dimensions in first 10 years of schizophrenia. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed).* 2018;11(3):130–40. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2018.03.003>.

Надійшла до редакції 21.03.2025 р.

Прийнята до друку 01.09.2025 р.

Електронна адреса для листування [iromashr@gmail.com](mailto:iromashr@gmail.com)

**O. I. Poyda** <https://orcid.org/0000-0001-9443-630>  
**V. M. Melnyk** <https://orcid.org/0000-0003-4788-546X>

## METHODS OF FORMING LIFELONG ILEOSTOMIES OF A NEW TYPE

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

UDC 616.348-089.871-07

**O. I. Poyda, V. M. Melnyk**

### METHODS OF FORMING LIFELONG ILEOSTOMIES OF A NEW TYPE

*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

**Introduction.** Formation of a lifelong ileostomy is an important measure of surgical rehabilitation of patients after colectomy and rectal extirpation. The known methods of forming lifelong ileostomies provide only controllability of the bowel movement function. However, they do not reduce the severity of post-colectomy syndrome.

**The aim of the study** is to improve the results of surgical rehabilitation of patients with lifelong ileostomy by developing and implementing into clinical practice a new type of retaining reservoir and nonreservoir ileostomy to prevent severe forms of post-colectomy syndrome.

**Materials and methods.** The study group consisted of 23 patients in whom surgical intervention was completed with the formation of the author's lifelong retaining ileostomies of a new type. The comparison group consisted of 24 patients who underwent the formation of a classic Brook ileostomy after colectomy and rectal extirpation.

The peculiarity of the formation of the author's methods of retaining ileostomies was to preserve the anatomical integrity of the small intestine wall, to create anatomical structures for physiological delay of the contents.

**Results and discussion.** The use of lifelong retention ileostomies of a new type after colectomy and rectal extirpation contributed to a decrease in the rate of transit through the small intestine, an increase in the duration of contact of the contents with the surface of the mucous membrane, and a significant improvement in the course of intestinal digestion and absorption. This resulted in an increase in the number of patients to 20 (90.9%) with grade I (mild) post-colectomy syndrome, a significant decrease to 2 (9.1%) with grade II (moderate) and no patients with grade III (severe).

The prospect of further research, according to the authors, is to further improve lifelong ileostomies aimed at ensuring the controllability of the bowel movement function.

**Keywords:** colectomy and rectal extirpation, lifelong ileostomy, post-colectomy syndrome.

УДК 616.348-089.871-07

**О. І. Пойда, В. М. Мельник**

### МЕТОДИ ФОРМУВАННЯ ДОВІЧНИХ ІЛЕОСТОМ НОВОГО ТИПУ

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

Розроблено методи формування довічних утримуючих ілеостом нового типу для попередження тяжких варіантів перебігу постколектомічного синдрому після колектомії та екстирпації прямої кишки.

Зазначені утримуючі ілеостоми використані у 23 пацієнтів, 12 (52,2%) чоловіків та 11 (47,8%) жінок 19–47 років, оперованих з приводу виразкового коліту, хвороби Крона товстої кишки, родинного аденоматозного поліпозу. Це сприяло фізіологічній затримці, зменшенню швидкості транзиту вмісту по тонкій кишці, збільшенню тривалості контакту з поверхнею слизової оболонки, покращенню перебігу процесів кишкового травлення та всмоктування, збільшенню кількості пацієнтів до 20 (90,9%) з I (легким) ступенем постколектомічного синдрому, зменшенню їх кількості до 2 (9,1%) з II (середнім) і відсутності з III (тяжким) ступенями.

**Ключові слова:** колектомія та екстирпація прямої кишки, довічна ілеостома, постколектомічний синдром.

### Introduction

A lifelong ileostomy is formed after colectomy and rectal extirpation, as well as after extirpation of the surgical anal canal stump and removal of the pelvic small bowel reservoir due to complications of its healing [2; 6; 7]. In these cases, the restorative or reconstructive-restorative stages of surgical intervention become impossible and inappropriate due to the removal of the rectal sphincters. According to some authors, colectomy with rectal extirpation accounts for 4.1–5.4% of coloproctological operations [1; 6; 8]. Indications for colectomy with rectal extirpation include severe variants of inflammatory bowel

disease, in particular, ulcerative colitis, Crohn's disease with total colon damage and destruction of the rectal sphincters [5; 7], familial adenomatous polyposis with a low-grade rectal tumour [1; 7; 10].

Removal of the entire colon and the formation of a lifelong monoileostomy lead to disability of the patient and the need for daily medical and hygienic care of the stoma [1; 3; 9]. Disability is also caused, to a large extent, by the occurrence of post-colectomy syndrome due to malnutrition and malabsorption and, accordingly, significant losses of intestinal contents, and with it fluids, electrolytes, trace elements, proteins and other ingredients. In turn, this leads to severe dysfunctions of internal organs and systems, creating the need for conservative therapy aimed at correcting these metabolic disorders [1; 8; 9].

In such cases, it is important to use surgical rehabilitation methods aimed at ensuring the controllability of ileostomy



functioning, improving the course of intestinal digestion and absorption by forming prestomal reservoir structures.

The first reservoir ileostomy after colectomy and rectal extirpation was proposed by N.J. Kock (1969). Subsequently, a number of other modifications were created based on the principle of N.J. Kock, in particular: a retaining small intestinal reservoir (W.O. Barnett, 1983), a continental ileostomy (J.H. Pemberton et al, 1983), reservoir ileostomy (Y.V. Baltaitis, 1984), T-reservoir retaining intra-abdominal ileostomy (A.M. Kaiser, 2002), three-knee S-reservoir retaining ileostomy (J.S. Wu, V.W. Fazio, 2002) and others [4; 8; 9; 10]. These designs of reservoir ileostomies differed only in certain technical aspects of formation. Their common features were the formation of a reservoir by the type of anatomical container by crossing and suturing the walls of the small intestine – ‘anatomical reservoir’, the creation of an invagination valve in the reservoir cavity to prevent uncontrolled leakage of liquid content, and emptying the reservoir through the ileostomy only with the help of a probe [3; 4; 8; 9]. The formation of these prestomal constructions was accompanied by frequent postoperative complications in 12.3–14.6% of patients, in particular, insufficiency of intestinal sutures of the formed reservoirs, significant losses of liquid chemistry through the ileostomy, within 1–1.5 litres per day, which often led to severe post-colectomy syndrome [5; 8; 9]. It should be noted that the design of reservoir ileostomies was proposed in the absence of sealed stool containers. Therefore, they had a single goal – to prevent uncontrolled bowel movements. At the same time, the loss of chyme was similar to that of a reservoirless ileostomy, which did not contribute to a decrease in the severity of post-colectomy syndrome. However, the undoubted advantage of these reservoir ileostomies was the absence of the need for a colostomy bag.

Given the significant disadvantages of traditional reservoir ileostomies, to ensure an adequate level of surgical rehabilitation of patients after colectomy and rectal extirpation, it became necessary to develop more advanced lifelong retention ileostomies of a new type.

**Objective** – to improve the results of surgical rehabilitation of patients with lifelong ileostomy by developing and implementing into clinical practice a new type of retaining reservoir and nonreservoir ileostomy to prevent severe forms of post-colectomy syndrome.

#### Materials and methods

Since the beginning of the 21<sup>st</sup> century, the practice of care for intestinal stomas has included hermetic ileostomy bags, which are tightly fixed to the skin of the peristomal area with an adhesive base, which greatly facilitates the care of the ileostomy. It was at that time that the idea of creating a new type of retaining ileostomy arose, which would create conditions for improving the course of intestinal digestion and absorption and thus reduce the severity of post-colectomy syndrome.

The author’s methodical approach to the formation of a lifelong ileostomy was to create anatomical structures capable of physiological temporary delay in the movement of the contents through the small intestine, to increase the duration of contact of the chyme with the surface of the

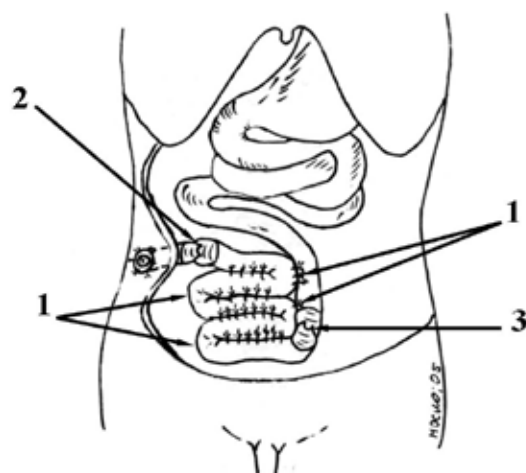
mucous membrane, to improve the course of intestinal digestion and absorption, and to contribute to a significant reduction in the severity of post-colectomy syndrome.

In accordance with the above provisions of the methodological approach, the retaining reservoir ileostomy was formed prestomally in the terminal ileum in the shape of the letter ‘W’ (Fig. 1).

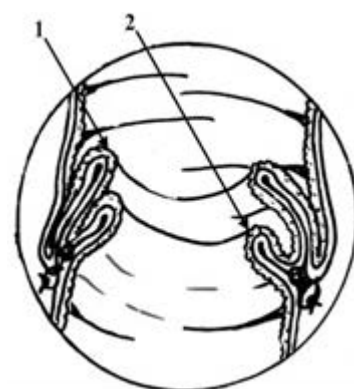
The components of this retention reservoir ileostomy were physiological factors that delayed the movement of the contents through the intestinal canal, namely, fixed anatomical bends and retention valves. Each of these valves was placed proximal and distal to these bends. The longitudinal size of the small intestine between the formed bends was 12–14 cm, which in most cases corresponded to the longitudinal size of the small intestine loop of the operated patient.

The retaining valve, as an additional factor in delaying the movement of the contents through the small intestine, had two components: a protector and a flap, which were located proximally in the intestinal lumen (Fig. 2).

The proximal location of the retention valve components ensured an effective physiological delay in



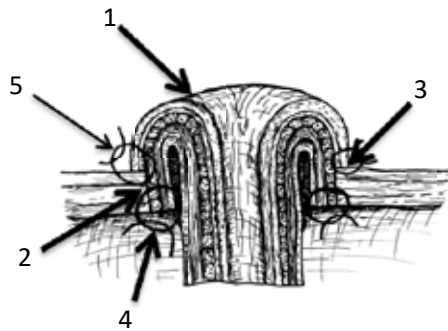
**Fig. 1. Retaining reservoir ileostomy: 1 – fixed bends in the terminal part of the small intestine; 2 – the retaining valve is located distally; 3 – the retaining valve is located proximally**



**Fig. 2. Retaining valve: 1 – valve leaf; 2 – valve protector**

the advancement of the contents. Anatomical bends and retention valves were formed using serosuperior sutures, which ensured the preservation of the anatomical integrity of the small intestine wall.

Taking into account the risk of Crohn's disease recurrence in the area of the formed reservoir ileostomy, even with the application of serous-muscular sutures, a method of forming a reservoirless retaining ileostomy was developed. In this case, the retaining structures were placed directly in the area of the ileostomy itself (Fig. 3).



**Fig. 3. Retaining reservoirless ileostomy:**

- 1 – evagination of a segment of the small intestine;  
2 – a demucosalised area of the evaginate; 3 – the edges  
of the stomatal window; 4 – the first level of sutures;  
5 – the second level of sutures.**

The stages of its formation included the creation of an evaginate section of the small intestine and mucosectomy of the terminal section of the evaginate with a length corresponding to the thickness of the anterior abdominal wall. The evaginate was placed in the stomal window so that the edges of this window were in contact with the demucosal surface. The sutures were placed between the walls of the stoma window and the demucosalised area of the evaginate at two levels. The first level was along the edge of the cut of the demucosalised area of the evaginate to the parietal peritoneum and aponeurosis, and the second level was along the edge of the cut of the evaginate mucosa. The evaginate itself and the walls of the stomatal window reduced the lumen of the ileostomy. Under such conditions, the movement of the contents was delayed, and emptying was possible only with an increase in pressure in the lumen of the prestomal area of the small intestine. Delayed movement of the contents led to an increase in the time of its transit through the small intestine, improving the course of intestinal digestion and absorption. The reservoirless retention ileostomy was used exclusively in patients undergoing surgery for colon Crohn's disease, as the risk of disease recurrence in the reservoir area was quite likely. Care for retaining reservoir and nonreservoir ileostomies involved the use of a faecal colostomy bag.

The study included 47 patients after colectomy and rectal extirpation operated on at the Coloproctology Centre of Ukraine, the main clinical base of the Department of Surgery No. 1 of the Bogomolets National Medical University, in the period from 2010 to 2024. The study group included 23 patients. Of these, 12 (52.2%) were men and 11 (47.8%) were women. The patients' age ranged

from 19 to 47 years. The indications for surgical treatment in 5 (21.7%) patients were ulcerative colitis, in 8 (34.7%) patients – Crohn's disease of the colon, in 6 (26.1%) patients – familial adenomatous polyposis, in 2 (9.5%) patients – multicentric colon cancer with a tumour in the lower ampullary rectum, 2 (8.7%) had cancer of the lower ampulla of the rectum on the background of diverticular disease with total involvement of all anatomical parts of the colon and cecum. According to the generally accepted classification according to TNM criteria, colon tumours were as follows: pT1-4 N0-2 M0-1, G1-2.

The peculiarity of ulcerative colitis and Crohn's disease was the severe clinical course of the diseases, total colon involvement, and destruction of the rectal sphincters by the inflammatory process.

Concomitant diseases, including hypertension, obesity, diabetes mellitus, and varicose veins of the superficial veins of the lower extremities, were diagnosed in 9 (39.1%) patients.

In patients of the study group, the radical stage of surgical treatment included colectomy with rectal extirpation. In patients with existing malignant tumours of the colon, surgical interventions were performed using generally accepted oncological standards. This radical surgery was completed with the formation of a lifelong retaining reservoir ileostomy in 17 (73.9%) patients and a lifelong retaining nonreservoir ileostomy in 6 (26.1%) patients.

The comparison group consisted of 24 patients. The radical stage of surgical intervention in them was similar to the radical stage in the study group. However, the surgical intervention was completed with the formation of a standard lifelong ileostomy according to Brook. There was no significant difference between the patients in the study group and the comparison group in terms of the diagnosis of the underlying disease, the features of its clinical course, in particular the nature of the colon lesion, the presence of complications, age, gender, and concomitant diseases. This gave grounds to consider them representative.

For the diagnosis of the underlying disease, its complications, and postoperative complications, generally accepted standard clinical research methods, clinical and biochemical laboratory methods, and instrumental methods were used. Among the instrumental methods used were radiological: irrigography, computed tomography, computed colonography, as well as magnetic resonance imaging, colonoscopy with biopsy and pathological examination of biopsies.

Functional results were determined on the basis of the study of intestinal digestion and absorption functions. The weight of the ileostomy stool was determined, coprological examination of the stool chemistry, radiological control of the duration of transit of the barium sulfate mixture through the small intestine, and the duration of contrast retention in the formed prestomal reservoir were performed. Body weight as an integral indicator of intestinal digestion and absorption was determined by weighing patients on a medical scale. Statistical processing of digital data was performed using the software package StatSoft Statistica 6.0.

An important measure of the diagnostic and therapeutic process was compliance with ethical, legal and regulatory



measures in accordance with the international standards of the Declaration of Helsinki. Compliance with ethical and legal norms during the conduct of scientific research is certified by the conclusion of the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research of the O.O. Bogomolets National Medical University dated March 16.03.2021. Protocol No. 7.

### Results and discussion

In 1 (4.3%) patient of the study group, peritonitis occurred in the early postoperative period due to perforation of the small intestine in the area of serosuppurative sutures and against the background of Crohn's disease relapse. In connection with this complication, the patient underwent a resection of the prestomal area of the small intestine along with the small intestinal reservoir, and a lifelong Brook ileostomy was formed. Other complications: postoperative wound suppuration, pneumonia, pyelonephritis, acute thrombosis of the superficial veins of the lower extremities occurred in 5 (21.7%) patients in the study group and 5 (20.1%) in the comparison group ( $p>0.05$ ). The difference in the indicators was statistically insignificant.

Functional outcomes were determined in 22 patients of the study group, since the patient after removal of the prestomal reservoir and formation of a lifelong Brook ileostomy was excluded from further functional studies.

Functional outcomes were assessed 1 year after completion of surgical treatment. During this period, the digestive system adapted to the new anatomical relationships that arose after the radical and reconstructive stages of surgical treatment, as well as the relative stabilisation of the operated patients. Functional results are presented in Table 1.

The data in the table indicate a much more favourable course of intestinal digestion and absorption in the patients of the study group. This is evidenced by a decrease in the mass of chyme in the ileostomy stool in a significantly larger number of patients. At the same time, the weight of the chemo in the stool approaches the known values of the weight of daily stool of a healthy person. A more favourable course of intestinal absorption function was also indicated by the mushy, rather than liquid, consistency

of the stool in a significantly larger number of patients in the study group.

Intestinal absorption dysfunction in patients of the comparison group was indicated by a twofold, and in some cases threefold, higher weight of stool with a predominantly liquid consistency.

The results of the coprological examination of ileostomy stool also indicate a more favourable course of intestinal digestion in the study group. They had only a small amount of undigested nutrients, in particular, fibre, extracellular starch, muscle fibre, and neutral fat. In patients in the comparison group, the content of these substances increased to a moderate and, in some cases, significant level.

Radiological control of barium sulfate transit through the small intestine in patients with a retention ileostomy showed a sufficient time delay in contrast advancement both in the reservoir and in proximal areas of the small intestine (Fig. 4).

The radiograph illustrates the deposition of contrast in the prestomal reservoir – 1, adjacent areas of the small intestine – 2, 7 hours after per os administration.

In patients of the study group, the bulk of the contrast was in the reservoir and proximal loops of the small intestine 7 hours  $\pm$  40 minutes after per os administration. In most of them, the evacuation of contrast through the ileostomy began at this time and lasted for 2 hours  $\pm$  20 minutes. The given delay time indicated an increase in the duration of contact of the small intestine contents with the mucosal surface and more favourable conditions for the course of intestinal digestion and absorption. In patients in the comparison group, the average duration of barium sulfate transit through the small intestine was significantly shorter, amounting to only 4 hours  $\pm$  30 minutes. The difference was significant ( $p<0.05$ ).

The transit time of barium sulphate was longer, 5 hours  $\pm$  20 minutes, but statistically insignificant ( $p>0.05$ ), in patients of the study group after the formation of a reservoirless retention ileostomy compared with patients in the comparison group. This also indicated more favourable conditions for intestinal digestion and absorption.

The body weight of the operated patients was also indicative. The average body weight before surgery in the

Table 1

### Functional results

Values of values	Patient groups			
	Study group (n=22)		Comparison group (n=24)	
	abs.	% abs.	abs.	% abs.
Weight of chyme during ileostomy emptying				
0.35–0.45 kg	19	86.4	1	4.2*
0.46–0.8 kg	3	13.6	3	12.5
0.81–1.2 kg	–	–	20	83.3*
Results of the coprogramme				
Porridge-like consistency of the chemistry	20	90.9	4	16.7*
Liquid consistency of the chemistry	2	9.1	20	83.3*
The presence of fibre	insignificant		considerable	
Extracellular starch	insignificant		moderate	
Altered muscle fibres	insignificant		moderate	
Neutral fat	insignificant		considerable	

Note: \*Difference in figures is significant ( $p<0.001$ )



**Fig. 4. Radiological monitoring of barium sulphate transit through the small intestine in a patient with a reservoir-retaining ileostomy 1 year after surgery**

study and comparison groups did not differ significantly. It was  $48.7 \pm 3.2$  kg and  $46.9 \pm 4.3$  kg, respectively. The difference in indicators is not significant ( $p > 0.05$ ). In 1 year after completion of surgical treatment, the average body weight in patients of the study group increased significantly to  $79.5 \pm 3.6$  kg. In patients of the comparison group, the average body weight during this observation period was only  $57.2 \pm 4.3$  kg. The difference was statistically significant ( $p < 0.05$ ). Thus, the assessment of the criterion of average body weight indicates a significantly more favourable course of intestinal digestion and absorption in patients of the study group compared to patients of the comparison group who underwent a classic Brook ileostomy.

Improvement of intestinal digestion and absorption in patients of the study group had a significant impact on the severity of post-colectomy syndrome (Table 2).

The data in Table 2 indicate a significantly higher number of patients in the study group with grade I (mild) post-colectomy syndrome, in the presence of which conservative treatment aimed at correcting metabolic disorders is not indicated. The number of patients in the comparison group with II (moderate) and III (severe) degrees was also significantly higher. These patients periodically underwent conservative treatment aimed at compensating for metabolic disorders.

The main objective of the development and formation of retaining reservoir and nonreservoir ileostomies in patients after colectomy and rectal extirpation was to improve the course of intestinal digestion and absorption

in order to prevent severe forms of post-colectomy syndrome. To achieve this goal, it was important to create conditions to reduce the speed of the contents' movement through the small intestine and thus increase the duration of the chyme's contact with the surface of the small intestinal mucosa. In this regard, when forming a retaining reservoir ileostomy, two factors were used to delay the movement of the contents through the small intestine: fixed anatomical bends and retaining valves. Fixed anatomical bends were created in the prestomal region of the small intestine in the shape of the letter 'W' using seromuscular sutures. The length of the small intestine between the edges of the created bends was 12–14 cm, which corresponded to the longitudinal size of the small intestine loop of the operated patient. The retention valve was also created using seromuscular sutures as an additional factor in delaying the advancement of the contents and was located proximally and distally from the indicated bends at a distance of no more than 2–3 cm.

Thus, the features of the retaining reservoir ileostomy were as follows:

1. Creation of a functional, not anatomical reservoir, in which there is a physiological delay in the advancement of the contents of the small intestine, rather than its accumulation.
  2. Use of physiological factors that delay the movement of the contents, in particular intestinal bends and valves.
  3. Atraumatic formation of the structure – without transmural damage by applying serous-muscular sutures, and not by cutting the small intestine wall with subsequent suturing.
  4. Preservation of the anatomical integrity of the small intestine wall.
  5. Improvement of intestinal digestion and absorption processes.
  6. Reducing the loss of chemistry during the day to 0.35–0.45 kg.
  7. Improvement of physical properties of the stool in the ileostomy stool to mushy, sometimes to the appearance of 'thick porridge'.
  8. Regularity of the frequency of ileostomy discharge, up to 3–4 times during the day.
  9. The presence of post-colectomy syndrome, mainly of the first (mild) degree, which does not require special correction.
  10. The ability to 'control' the frequency of ileostomy emptying by limiting food intake or eating at a certain time.
- Retaining reservoirless ileostomy was formed exclusively in patients operated for Crohn's disease of the colon, with its total destruction in order to reduce the risk

Table 2

**Severity of post-colectomy syndrome**

The degree of post-colectomy syndrome	Patient groups			
	Study group (n=22)		Comparison group (n=24)	
	abs.	abs.	abs.	abs.
I (mild)	20	90,6	7	29,2*
II (moderate)	2	8,1	11	45,8*
III (severe)	–	–	6	25,0*

Note: \*Difference in figures is significant ( $p < 0.001$ )



of recurrence of the disease. Since the risk of recurrence in Crohn's disease remains quite probable even in the area of serous-muscle suturing. That is why the peculiarity of the formation of a reservoirless ileostomy was to create a factor of delay in the advancement of the small intestine content not in the prestomal region of the small intestine, but in the area of the ileostomy itself by forming a demucosalised small intestine evaginate and its location at the level of the stoma window of the anterior abdominal wall. At the same time, the formed evaginate of the terminal part of the small intestine served as a factor of delayed movement of the contents.

Therefore, the formation of lifelong retaining reservoir and nonreservoir ileostomies led to an improvement in the course of intestinal digestion and absorption in the study group by reducing the rate of transit of the contents in the small intestine, increasing the duration of its contact with the surface of the mucous membrane. Improvement of intestinal digestion and absorption processes led to the occurrence of the most favourable, I (mild) degree of post-colectomy syndrome in a significantly larger number of patients. It further contributed to the improvement of

the quality of life, social and labour rehabilitation and reintegration of the operated patients into society.

### Conclusions

1. The principle of physiological delay in the movement of the contents, reduction of the rate of its transit through the small intestine, increase in the duration of contact of the chyme with the mucosal surface, and improvement of the course of intestinal digestion and absorption are the basis for the formation of lifelong retention of reservoir and nonreservoir ileostomies.

2. The use of methods for the formation of lifelong ileostomies of a new type led to an increase in the number of patients to 20 (90.9%) with I (mild) degree of post-colectomy syndrome, a significant decrease to 2 (9.1%) with II (medium) and the absence of III (severe) degrees.

The prospect of further research, according to the authors, is to further improve lifelong ileostomies aimed at ensuring not only the improvement of intestinal digestion and absorption, but also the controllability of the bowel movement function.

### BIBLIOGRAPHY

1. Abdulrahman AK. The choice of the method of reconstructive surgery in radical surgical treatment of non-tumorous diseases of the large intestine: Dys. kand. med. nauk. Kyiv: Natsionalnyi medychnyi universytet imeni O.O. Bohomoltsia, 2020. 199 s. (in Ukrainian).
2. Angriman I, Pirozzolo G, Bardini R, Cavallin F, Castoro C, Scarpa M. A systematic review of segmental vs subtotal colectomy and subtotal colectomy vs total proctocolectomy for colonic Crohn's disease. *Colorectal Dis.* 2017 Aug;19(8):e279–e287. doi: 10.1111/codi.13769.
3. Chang S, Shen B, Remzi F. When Not to Pouch: Important Considerations for Patient Selection for Ileal Pouch-Anal Anastomosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017 Aug;13(8):466–475. PMC5572960.
4. Ecker KW, Tönsmann M, Nils K, Ecker J, Möslin G. Salvage surgery for continent ileostomies (CI) after a first successful revision: more long-term blame on the reservoir than the nipple valve. *Int J Colorectal Dis.* 2022 Mar;37(3):553–561. doi: 10.1007/s00384-021-04054-x.
5. Lopez NE, Zaghyian K, Fleshner P. Is There a Role for Ileal Pouch Anal Anastomosis in Crohn's Disease? *Clin Colon Rectal Surg.* 2019 Jul;32(4):280–290. doi: 10.1055/s-0039-1683917.
6. Mark-Christensen A, Erichsen R, Brandsborg S, et al. Pouch failures following ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis Affiliations expand. *Colorectal Dis.* 2018 Jan;20(1):44–52. doi: 10.1111/codi.13802.
7. Maya AM, Boutros M, DaSilva G, Wexner SD. IPAA-related sepsis significantly increases morbidity of ileoanal pouch excision. *Dis Colon Rectum.* 2015 May;58(5):488–93. doi: 10.1097/DCR.0000000000000330.
8. Melnyk VM, Poida OI. Choosing a method for forming a secondary ileostomy. *Klinichna khirurhiia.* 2022; 89(9–10) supplement: 54–55. (In Ukrainian).
9. Melnyk VM, Poida OI, Kadir AA. New reconstructive and visual operations in radical surgical treatment of non-tumorous diseases of the large intestine. *Khirurgiia Ukrainy.* 2019;(1):23–8. (In Ukrainian). doi: <http://doi.org/10.3978/SU2019-1-23>.
10. Xian-rui Wu, Hao-xian Ke, Ravi P Kiran, Bo Shen, Ping Lan. Continent Ileostomy as an Alternative to End Ileostomy. *Gastroenterology Research and Practice.* First published: 10 January 2020. Jan 10:2020:9740980. doi: 10.1155/2020/9740980.

Надійшла до редакції 14.04.2025 р.

Прийнята до друку 01.09.2025 р.

Електронна адреса для листування [qwerasd.v@ukr.net](mailto:qwerasd.v@ukr.net)

UDC 616.381-089.85:617.557

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-6>V. V. Grubnyk<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4520-2151>D. V. Korchevyi <https://orcid.org/0000-0002-3902-0776>V. V. Grubnyk<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0752-5865>R. S. Parfentiev <https://orcid.org/0000-0002-4058-7534>Z. D. Bugrydze <https://orcid.org/0000-0003-0899-6140>

## ADVANCES IN SURGICAL TECHNIQUES FOR THE TREATMENT OF GIANT HIATAL HERNIA

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.381-089.85:617.557

V. V. Grubnyk, D. V. Korchevyi, Viktor V. Grubnyk, R. S. Parfentiev, Z. D. Bugrydze

ADVANCES IN SURGICAL TECHNIQUES FOR THE TREATMENT OF GIANT HIATAL HERNIA

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

**Background.** Laparoscopic surgery for large and giant hiatal hernias is associated with significant technical difficulties. This study compared outcomes of two surgical approaches: the use of mesh implants and relaxing incisions of the diaphragmatic crura.

**Materials and Methods.** Between 2015 and 2024, 78 patients (66.7% women; mean age  $64.5 \pm 1.1$  years; BMI  $29.4 \pm 3.2$  kg/m<sup>2</sup>) underwent laparoscopic surgery for giant hiatal hernia. Patients were randomized into two groups: Group I (n = 46) received mesh implants (Ultra Pro, PTFE-coated), while Group II (n = 32) underwent relaxing incisions of the diaphragmatic crura with defect coverage using a self-fixing ProGrip mesh. Follow-up lasted 12 months and included assessment of complications, recurrences, and quality of life (QoL) using the SF-36, GIQLI, and Visick scales.

**Results.** All procedures were performed laparoscopically. In Group I, there was one fatal case and 15 complications, compared with no deaths and three complications in Group II. Recurrence rates were 21.7% vs. 9.4%, respectively. Dysphagia (34.8% vs. 12.5%) and heartburn (37.0% vs. 15.6%) were significantly more common in Group I. Reoperations were required in 26.1% vs. 6.3% of cases ( $p = 0.02$ ). Long-term QoL was higher in Group II, with significantly lower somatic discomfort and improved SF-36 scores ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** Laparoscopic surgery of giant hiatal hernias using relaxing incisions of the diaphragmatic crura is a safe and effective alternative to mesh implantation. This technique reduces recurrence rates (21.7% to 9.4%) and re-operations (26.1% to 6.3%;  $\chi^2 = 5.04$ ,  $p = 0.02$ ), while improving patient quality of life.

**Keywords:** hiatal hernia, mesh implant, fundoplication, minimally invasive surgery, quality of life.

УДК 616.381-089.85:617.557

В. В. Грубник, Д. В. Корчевий, В. В. Грубник, Р. С. Парфентьев, З. Д. Бугридзе

РОЗВИТОК ХІРУРГІЧНИХ ТЕХНОЛОГІЙ В ЛІКУВАННІ ГІГАНТСЬКИХ ГРИЖ СТРАВОХІДНОГО ОТВОРУ ДІАФРАГМИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Проведено порівняння результатів лапароскопічних операцій у пацієнтів із гігантськими хіатальними грижами, яким встановлювали сітчасті імплантати, з результатами лапароскопічних операцій, де додатково були виконані послаблюючі розрізи ніжок і купола діафрагми.

Встановлено, що застосування модифікованого способу пластики стравохідного отвору діафрагми дозволяє зменшити кількість ускладнень, відновити нормальну функцію стравоходу та значно покращити якість життя пацієнтів.

Зокрема, застосування послаблюючих розрізів під час хірургічного лікування гігантських гриж стравохідного отвору діафрагми виявилось виправданою тактикою – цей підхід дозволяє скоротити кількість рецидивів з 21,7% до 9,4%, а повторних операцій – з 26,1% до 6,3% ( $\chi^2 = 5,04$   $p = 0,02$ ). Застосування послаблюючих розрізів дозволяє достовірно покращити якість життя пацієнтів впродовж 12 місяців довготривалого спостереження.

**Ключові слова:** грижа стравохідного отвору діафрагми, сітчастий імплантат, фундоплікація, мініінвазивна хірургія, якість життя.

### Introduction

Laparoscopic surgery for large and giant hiatal hernias is associated with significant technical difficulties [1–3]. Successful closure of a large diaphragmatic defect often requires the use of mesh implants. However, direct contact between the mesh and the esophagus can lead to adverse effects, such as ingrowth of the mesh into the esophageal

tissue, which can potentially lead to perforation, stenosis, dysphagia, or even complete obstruction of the esophagus [4; 5]. These complications may require additional complex surgical interventions.

Our clinic is engaged in the improvement of laparoscopic methods for the treatment of hiatal hernias. To date, we have performed operations on approximately 4.000 patients with this disease. Our extensive experience, combined with a thorough review of the relevant scientific literature,

© V. V. Grubnyk, D. V. Korchevyi, V. V. Grubnyk et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії

<sup>1</sup> Grubnyk Volodymyr Volodymyrovych<sup>2</sup> Grubnyk Viktor Volodymyrovych

indicates that the most serious problems in surgical intervention arise in patients with large and giant hernias of the esophageal opening of the diaphragm, especially those where the distance between the crura of the diaphragm exceeds 5 cm [6–8]. Initially, like many surgeons, we used mesh implants fixed to the diaphragmatic crura in these cases [6]. However, reports in the medical literature and our clinical experience raised serious concerns about this approach [7; 8].

In order to reduce the risk of complications associated with mesh implants, we used a technique of creating relief incisions on the crura and dome of the diaphragm [9]. This modification allowed to suture the crura of the diaphragm without mesh. Although this technique was proposed by American surgeons quite some time ago [10], it has not gained widespread acceptance among practicing physicians due to concerns about its effectiveness and the risk of hernia recurrence and dysphagia [11; 12].

**The aim** of this scientific study was to compare the results of laparoscopic surgery in patients with giant hiatal hernias who had mesh implants with the results of laparoscopic surgery where we performed relaxing incisions of the crura and dome of the diaphragm.

### **Materials and methods**

From 2019 to 2024, 78 patients with giant hiatal hernias were operated on at the clinic. The study was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki (1964, as amended). All study participants provided written informed consent to participate in the study.

To determine the size of the hernia, we used the proposed classification, according to which giant hernias are those in which the area of the hernial defect exceeds 20 cm<sup>2</sup> [6]. In these patients, the greatest distance between the crura of the diaphragm exceeded 5 cm and averaged (8.2 ± 0.3) cm.

The surgical intervention was performed through 4 ports: one 10 mm port for the laparoscope and three 5 mm ports for instruments. In very complex cases, an additional 5 mm port for instruments was used in 12 (15.4%) patients. Particular attention was paid to sufficient dissection of the esophagus, which allowed it to be lengthened by 7–8 cm. In two (2.6%) cases with a shortened esophagus, a Collis operation was performed. For this purpose, laparoscopic stapling devices were used to resect the fundus part of the stomach in order to create an elongated tubular part of the esophagus.

After dissecting the diaphragmatic and esophageal crura, excising the hernial sac, and removing the lipoma from the mediastinum, we proceeded to repair the hernial defect. In virtually all patients, it was impossible to close the defect with conventional sutures, as they did not allow the edges of the hernial opening to be pulled together.

Therefore, in Group I (46 patients), we closed the defect with a mesh implant. To do this, the edges of the hernial defect were fixed to the mesh implant using a lightweight Ultra Pro mesh, as well as coated PTFE meshes. An opening for the esophagus was formed in the center of the mesh implant.

In 12 patients, we used Parietex collagen-coated volumetric polyester meshes. To avoid direct contact between the mesh and the esophagus, we fixed the remnants

of the hernial sac and a part of the omentum between the implant and the esophagus. The average size of the hernial defect in Group I was (29.6 ± 0.7) cm<sup>2</sup>.

In Group II (32 patients), we used a technique involving incision of the right crus of the diaphragm and the dome of the diaphragm on the left. The defect was covered with a self-fixing ProGrip mesh.

The average size of the hernial defect in Group II was (28.5 ± 0.9) cm<sup>2</sup>, i.e., the clinical groups did not differ in this parameter ( $p > 0.05$ ).

All interventions were performed in compliance with modern bioethical requirements, and patients signed informed consent to participate in the study [13]. After obtaining the patient's consent to use data from medical records, all necessary measures were taken to comply with the rules of anonymity and confidentiality. The study implemented measures to ensure patient safety and rights, human dignity, and ethical standards in accordance with the principles of the Helsinki Declaration, the European Convention on Human Rights, and the current laws of Ukraine. The study was approved at a meeting of the Bioethics Commission of the Odesa National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (protocol No. 15 of 02.03.2020).

The observation period lasted from 6 to 60 months after surgery. Cases of complications, relapses, and quality of life (QoL) indicators were considered as control points. The SF36 and GIQLI questionnaires were used to assess QoL [14; 15]. Additionally, symptom regression was assessed according to Visick [16].

Statistical processing was performed using methods of variational statistics with the use of Excel software (MS Inc., USA) [17].

### **Results**

In the cohort of operated patients, women constituted the majority – 52 cases (66.7%), compared with 26 men (33.3%). The average age of patients was (64.5 ± 1.1) years (ranging from 48 to 76 years). The average body mass index (BMI) was (29.4 ± 3.2) kg/m<sup>2</sup>. Nine (11.5%) patients had severe thoracic kyphosis.

All patients had concomitant diseases. The most common were ischemic heart disease and atherosclerosis. Chronic hepatitis was diagnosed in 7 (9.0%) patients, gastric ulcer in 8 (10.3%), and a history of duodenal ulcer in 6 (7.7%). Erosive esophagitis was detected in 15 (19.2%) patients. Kidney and urinary tract diseases were noted in 19 (24.4%) patients.

A history of abdominal surgery was present in 29 (37.2%) patients.

The main clinical symptoms were: heartburn – in 48 (61.5%) patients, dysphagia – in 39 (50.0%) patients, pain behind the sternum and in the subcostal area – in 68 (87.2%) patients, partial obstruction of the esophagus – in 7 (9.0%) patients. Almost all patients experienced belching.

All 78 operations were performed laparoscopically. Complications included splenic bleeding in 3 patients (3.8%). It was stopped using bipolar coagulation, tamponade, and special hemostatic sponges. In 9 patients, left-sided pneumothorax developed after incision of the diaphragmatic dome, requiring drainage of the left pleural cavity.

One patient who had a coated PTFE mesh implant developed a perforation of the posterior wall of the stomach below the esophagogastric junction on the fifth day after surgery. The patient underwent several re-operations; however, unfortunately, four months after the reconstructive procedure, she died.

There were no fatal cases in the group of patients who underwent relaxing incisions.

In 3 (6.5%) patients who had mesh implants, suppuration developed in the mesh area with the formation of mediastinitis between 6 and 48 months after surgery. Two patients underwent laparoscopic surgery. During the operation, the mesh implants were removed and the mediastinum was drained. After 1.5–2 months, the patients recovered, but they had symptoms of hernia recurrence.

One patient underwent open surgery. He underwent left-sided thoracotomy, mesh removal, and diaphragmatic repair. The patient recovered, but 6 months after the operation, he began to complain of severe heartburn and partial dysphagia.

One patient from the Group I experienced mesh ingrowth into the esophageal lumen with the development of esophageal obstruction. Fourteen months later, she underwent repeated laparoscopic surgery. Removal of the mesh implant was accompanied by significant technical difficulties. This patient also underwent esophageal reconstruction. She recovered, but moderate dysphagia remained and continues to bother her.

Three (6.5%) patients developed severe dysphagia due to mesh ingrowth into the esophageal tissue without perforation of its wall. They complained of pain in the epigastrium and behind the sternum, as well as difficulty in swallowing. The patients underwent repeat laparoscopic surgery. It was possible to partially excise the mesh implants and perform additional plastic surgery on the esophageal opening of the diaphragm.

After multiple re-operations, patients continued to report dysphagia and heartburn.

During examination 6–60 months after surgery, 10 of 46 patients (21.7%) in the group of patients who had mesh implants developed hernia recurrence; 16 (34.8%) patients had dysphagia, and 17 (37.0%) patients complained of severe heartburn.

In Group II, hernia recurrence was observed in 3 (9.4%) of 32 patients. Heartburn was observed in 5 (15.6%) patients, partial dysphagia in 4 (12.5%).

Repeat surgeries were performed in 12 (26.1%) of 46 patients in Group I and in 2 (6.3%) patients in Group II ( $\chi^2 = 5.04$ ,  $p = 0.02$ ). After re-operations, good results were achieved in 6 out of 14 patients, i.e., in one-third of cases in Group I and in all re-operated patients in Group II ( $\chi^2 = 3.11$ ,  $p = 0.08$ ).

The results according to the Visick assessment system [16] are shown in Table 1. As can be seen from the above, in Group II, the effectiveness and safety of surgical treatment were better than in Group I ( $\chi^2 = 21.1$ ,  $df = 4$ ,  $p = 0.0003$ ).

This is confirmed by the results of QoL assessment at distant stages of observation. Thus, in Group I, the GICLI scores were ( $106 \pm 7$ ) points, and in Group II, ( $92 \pm 8$ ) points ( $p < 0.05$ ). Regarding quality of life assessed by the SF-36, patients in Group II demonstrated better scores across all subscales. (Fig. 1). In particular, a reduction in manifestations of somatic discomfort was observed, as evidenced by the normalization of scores on the subscales of bodily pain (up to  $83.3 \pm 1.8$  points), role-emotional functioning (up to  $82.6 \pm 1.6$  points), and role-physical functioning (up to  $81.8 \pm 2.3$  points). The differences between the clinical groups were statistically significant ( $p < 0.05$ ).

These findings indicate that the use of a modified surgical technique for giant hiatal hernias reduces the number of complications, restores normal esophageal function, and significantly improves patients' QoL. Contrary to the reports of other researchers [10; 11], our experience shows that relaxing incisions did not affect the risk of intraoperative complications but, on the contrary, minimized the number of repeat surgeries. We do not consider the tactic of artificially creating a left-sided pneumothorax to be an adequate alternative to relaxing incisions; in addition, we also avoid pleurotomy to minimize the risk of complications. Precision in manipulating the right crus of the diaphragm is particularly important.

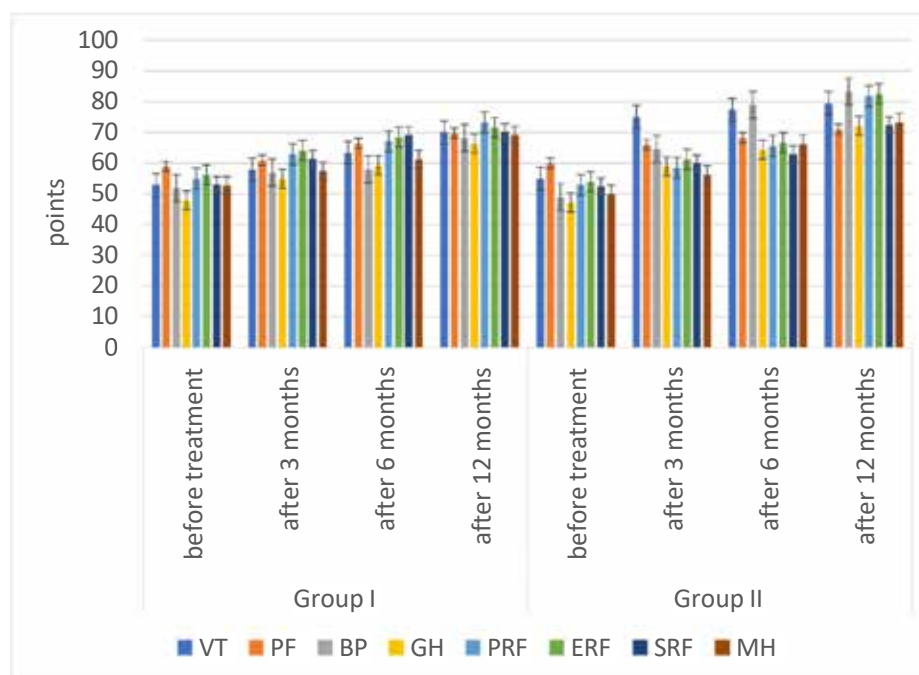
In our opinion, important elements of surgical intervention that should be taken into account in the surgical treatment of hiatal hernias are ensuring sufficient distance between the right crus of the diaphragm and the inferior vena cava, avoiding injury to the pericardium when performing relaxing incisions, and ensuring sufficient distance between the left relaxing incision and the rib so that the mesh can be attached. In addition, it is advisable

Table 1

## Regression of clinical manifestations after treatment (Visick score)

Visick score	Group I (n = 45*)		Group II (n = 32)	
	Abs.	%	Abs.	%
I (complete regression of symptoms)	17	37.8	20	62.5
II (incomplete regression of symptoms, significant clinical improvement)	19	42.2	10	31.3
III (incomplete regression of symptoms, moderate clinical improvement)	7	15.6	2	6.3
IV (incomplete regression of symptoms, significant clinical improvement)	1	2		
V (no improvement)	1	2		

Note: \* – taking into account the fatal case.



**Fig. 1. Dynamics of quality of life indicators according to SF-36 subscales in patients undergoing surgery for giant hiatal hernias**

to use intraoperative dynamometry to determine the degree of tension on the suture material and avoid cutting through the sutures [9].

### Conclusions

The use of relaxing incisions in the surgical treatment of giant hiatal hernias is a justified and effective tactic.

This approach reduces the recurrence rate from 21.7% to 9.4% and the rate of re-operations from 26.1% to 6.3% ( $\chi^2 = 5.04$ ,  $p = 0.02$ ).

The application of relaxing incisions contributes to an improvement in patients' quality of life, with positive effects maintained over a 12-month follow-up period.

### BIBLIOGRAPHY

1. D'Urbano F, Tamburini N, Resta G, Maniscalco P, Marino S, Anania G. A Narrative Review on Treatment of Giant Hiatal Hernia. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2023 Apr;33(4):381–388. doi: 10.1089/lap.2023.0019. Epub 2023 Mar 16. PMID: 36927045.
2. Usenko OYu, Tyvonchuk OS, Vynogradov RI, Zhytnik DYU. Laparoscopic Treatment of Morgagni-Larrey Diaphragmatic Hernia with Reposition of the Transverse Colon in Patients with Cardiac Comorbidity. Clinical Observation. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2023;31(2):68–72. (In Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31\(02\)/UT015-6872](https://doi.org/10.30702/ujcvs/23.31(02)/UT015-6872).
3. Tartaglia E, Cuccurullo D, Guerriero L, et al. The use of biosynthetic mesh in giant hiatal hernia repair: is there a rationale? A 3-year single-center experience. *Hernia*. 2021 Oct;25(5):1355–1361. doi: 10.1007/s10029-020-02273-9. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32712835.
4. Rajkomar K, Berney CR. Large hiatus hernia: time for a paradigm shift? *BMC Surg*. 2022 Jul 8;22(1):264. doi: 10.1186/s12893-022-01705-w. PMID: 35804332; PMCID: PMC9264491.
5. Tsuboi K, Masuda T, Omura N, et al. Is it meaningful to add mesh reinforcement to laparoscopic fundoplication for esophageal hiatal hernias in patients with a high risk of hiatal hernia recurrence? *Esophagus*. 2024 Jan;21(1):67–75. doi: 10.1007/s10388-023-01026-8. Epub 2023 Oct 10. PMID: 37817043.
6. Ilyashenko VV, Grubnyk VV, Grubnik VV. Laparoscopic management of large hiatal hernia: mesh method with the use of ProGrip mesh versus standard crural repair. *Surg Endosc*. 2018 Aug;32(8):3592–3598. doi: 10.1007/s00464-018-6087-2. Epub 2018 Feb 8. PMID: 29423552.
7. Guan L, Nie Y, Yuan X, Chen J, Yang H. Laparoscopic repair of giant hiatal hernia for elderly patients. *Ann Transl Med*. 2021 Apr;9(8):704. doi: 10.21037/atm-21-1495. PMID: 33987402; PMCID: PMC8106099.
8. Ardu M, Bisogni D, Bruscino A, Tucci R, Falchini M, Valeri A, Prosperi P. Laparoscopic giant hiatal hernia repair with absorbable mesh. *J Minim Access Surg*. 2022 Apr–Jun;18(2):248–53. doi: 10.4103/jmas.JMAS\_26\_21. PMID: 35313434; PMCID: PMC8973483.
9. Grubnik VV, Ilyashenko VV, Grubnik VV, Korchovyi DV, Parfentiev RS. A new approach to the treatment of large and giant hiatal hernia. *Ukr J Clin Surg*. 2023 Sep–Oct;90(5):16–19. doi: 10.26779/2786-832X.2023.5.16.
10. McKay SC, DeMeester SR, Sharata A, et al. Diaphragmatic relaxing incisions for complex hiatal reconstruction: longer-term follow-up confirms safety, efficacy, and rare complications. *Surg Endosc*. 2023 Nov;37(11):8636–43. doi: 10.1007/s00464-023-10293-6. Epub 2023 Jul 26. PMID: 37495846.

11. Vigneswaran Y, Hussain M, Varsanik MA, Corvin C, Gottlieb LJ, Alverdy JC. IDEAL Phase 2a Results: Posterior Rectus Sheath Flap for Hiatal Augmentation in Complex Paraesophageal Hernias. *Ann Surg.* 2024 Jun 1;279(6):1000–1007. doi: 10.1097/SLA.0000000000006247. Epub 2024 Feb 20. PMID: 38375674; PMCID: PMC11086674.
12. Ward MA, DeMeester SR. Diaphragmatic Relaxing Incisions for Crural Tension During Hiatal Hernia Repair. In: Yeo CJ, editor. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*, 2 Volume Set. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 301–4. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40232-3.00028-5>.
13. Zadorozhna VI, Vynnyk NP. Issues of bioethics and biosafety in the problem of biotechnology and the use of vaccines for the prevention of human infectious diseases. *Biotechnol Acta.* 2020;13(2):5–15. (In Ukrainian). doi: 10.31073/vet\_biotech32(1)-62.
14. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992 Jun;30(6):473–83. doi: 10.1097/00005650-199206000-00002. PMID: 1593914.
15. Le Page PA, Furtado R, Hayward M, et al. Durability of giant hiatus hernia repair in 455 patients over 20 years. *Ann R Coll Surg Engl.* 2015 Apr;97(3):188–93. doi: 10.1308/003588414X14055925060839. PMCID: PMC4474010.
16. Rijnhart-De Jong HG, Draaisma WA, Smout AJ, Broeders IA, Gooszen HG. The Visick score: a good measure for the overall effect of antireflux surgery? *Scand J Gastroenterol.* 2008;43(7):787–93. doi: 10.1080/00365520801935467. PMID: 18584516.
17. Sun Z, Tao Y, Li S, Ferguson KK, Meeker JD, Park SK. Statistical strategies for constructing health risk models with multiple pollutants and their interactions: possible choices and comparison. *Environ Health.* 2013;12(1):85. doi: 10.1186/1476-069X-12-85.

Надійшла до редакції 21.04.2025 р.

Прийнята до друку 01.09.2025 р.

Електронна адреса для листування [gottmul23@gmail.com](mailto:gottmul23@gmail.com)



*O. S. Herasymenko<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0039-5757>**M. A. Kashtalian<sup>1,2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2945-2161>**Ya. I. Haida<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0008-2213-3767>**A. V. Okolets<sup>2</sup> <https://orcid.org/0009-0007-7896-4837>**Ie. A. Kvasnevskyi<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0753-7666>*

## PECULIARITIES OF THE FORMATION OF INTER-INTESTINAL ANASTOMOSES IN THE USE OF DAMAGE CONTROL SURGERY TACTICS

<sup>1</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine<sup>2</sup>Military Medical Clinical Center of the Southern Region, Odesa, Ukraine**O. S. Herasymenko<sup>1,2</sup>, M. A. Kashtalian<sup>1,2</sup>, Ya. I. Haida<sup>2</sup>, A. V. Okolets<sup>2</sup>, Ie. A. Kvasnevskyi<sup>1</sup>**

### PECULIARITIES OF THE FORMATION OF INTER-INTESTINAL ANASTOMOSES IN THE USE OF DAMAGE CONTROL SURGERY TACTICS

<sup>1</sup>Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine<sup>2</sup>Military Medical Clinical Center of the Southern Region, Odesa, Ukraine

**Introduction.** The incidence of small intestine injuries from gunshot wounds in the wars of the last century, as well as during the full-scale war in Ukraine, ranges from 21.1 to 42.1%, and the incidence of large intestine injuries – from 15.3 to 41.6%.

**Objective of the study** is to improve the results of treatment of wounded with small and large intestine injuries by improving surgical techniques for the formation of intestinal anastomoses.

A study of surgical treatment at the stages of medical evacuation of 148 wounded with combat abdominal trauma and damage to the small and large intestine was conducted. The wounded were divided into two groups: the main group (80) consisted of wounded who underwent restoration of intestinal integrity by forming a manual anastomosis. The second group, the control group (68), included wounded who underwent anastomosis formation by hardware, using the GIA TriStapler with DST Series Technology 60 mm.

At the third stage of DCS IV level of medical care, after stabilization of the wounded within 24–72 hours, an operation was performed to restore the integrity of the intestine by forming an anastomosis (in case of small intestine injuries). In case of colon injuries, preference was given to forming a terminal or preventive colostomy.

In the postoperative period, anastomotic failure in the control group occurred in 4.4%, compared to the main group – 2.5 %, which amounted to 3.4 % of the total.

**Conclusions.** In the formation of interintestinal anastomoses during the implementation of phase III of the DCS tactics, preference should be given to manual methods.

**Keywords:** combat abdominal trauma, intestinal anastomoses, “damage control surgery”.

**O. С. Герасименко<sup>1,2</sup>, М. А. Каштальян<sup>1,2</sup>, Я. І. Гайда<sup>2</sup>, А. В. Околець<sup>2</sup>, Є. А. Квасневський<sup>1</sup>**

### ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ МІЖКИШКОВИХ АНАСТОМОЗІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТАКТИКИ DAMAGE CONTROL SURGERY

<sup>1</sup>Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна<sup>2</sup>Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, Одеса, Україна

Досліджено хірургічне лікування на етапах медичної евакуації 148 поранених з бойовою травмою живота, ушкодженням тонкої та товстої кишки. Поранені були поділені на дві групи: основна (80) – поранені, яким виконувалося відновлення цілісності кишки шляхом формування ручного анастомозу. До другої групи – контрольної (68) – увійшли поранені, яким здійснювалося формування анастомозу апаратним шляхом, для цього використовувався апарат GIA TriStapler with DST Series Technology 60 mm.

На III етапі DCS IV рівні медичного забезпечення після стабілізації стану пораненого протягом 24–72 годин виконувалася операція з відновлення цілісності тонкої кишки шляхом формування анастомозу. У разі поранень товстої кишки перевага віддавалася формуванню кінцевої або превентивної колоостоми.

В післяопераційному періоді неспроможність анастомозу у контрольній групі виникла у 4,4% випадків, в основній – у 2,5%.

**Ключові слова:** бойова травма живота, міжкишкові анастомози, «damage control surgery».

#### Introduction

In the structure of modern combat trauma, the proportion of abdominal injuries is increasing, accompanied by the development of purulent-septic complications, multiple organ failure, and high mortality [1; 2].

During the period of modern hostilities, the percentage of abdominal injuries in the overall structure of injuries is 6.6–9%, according to the ATO – 7% [3]. The close rela-

tionship between the results of treatment of this category of wounded and the quality of surgical care creates organizational difficulties, especially in case of mass admissions [4]. Specific features of gunshot wounds of the abdomen determine the severity of functional disorders, more frequent development of complications (54–81%) and, as a result, a higher mortality rate (12–31%), which does not tend to decrease [5].

According to the literature, the frequency of small intestine injuries from gunshot wounds in the wars of the last century, as well as during the full-scale war in Ukraine, ranges from 21.1 to 42.1%, and 15.3 to 41.6% for the colon [6].

© O. S. Herasymenko, M. A. Kashtalian et al., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії





At the advanced levels of medical support (LMS), the provision of surgical care to wounded with combat abdominal trauma (CAT) in severe and extremely severe condition is based on the use of Damage Control Surgery (DCS) tactics, which involves the division of surgical care into three phases, can take place both in one medical facility and after medical evacuation to higher LMS [7].

During the implementation of phase III of DCS tactics, the continuity of the small (or large) intestine is restored by forming interintestinal anastomoses (entero- and colostomy). The incidence of failure of small-small intestinal anastomoses in CAT is 9.3–14.7%, and of colon-colon anastomoses – 12.9–27.4% [8]. The development of such complications depends on the nature and type of injury, the general condition of the patient, the severity of microcirculatory disorders in the edges of the damaged intestine, as well as the technical features of anastomosis formation. Improvement of surgical tactics in combat wounds with small (or large) intestine injuries is an urgent issue of military surgery and contributes to the improvement of the results of multistage treatment of such injuries.

**The aim of the study** – to improve the results of treatment of wounded with small and large intestine injuries by improving surgical techniques for the formation of intestinal anastomoses.

#### Materials and methods

We analyzed the surgical treatment of 148 wounded with CAT and small and large intestine injuries, aged 18 to 51 years. After being wounded, the combatants were admitted to the second LMS near the contact line, where they were treated in the scope of Phase I of DCS tactics, namely: stopping intra-abdominal bleeding, preventing contamination of the abdominal cavity with intestinal contents by clipping the edges of the damaged intestine, temporary abdominal closure, anti-shock measures and evacuation to the third- and fourth LMS.

All the wounded were divided into 2 groups.

The first group (n=80) consisted of wounded who underwent restoration of intestinal integrity by forming a manual anastomosis (main group).

The second group (n=68) included wounded who underwent anastomosis formation by stapler, for which our clinic used the GIA TriStapler with DST Series Technology 60 mm (control group). The duration of reconstructive surgery was 24–72 hours.

The study was approved by Odesa National Medical University (ONMedU) Biomedical Ethics Committee (Protocol No. 2 of 03.02.2025) and was conducted in accordance with the written consent of the participants and in accordance with the principles of bioethics set forth in the Helsinki Declaration of Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects and the Universal Declaration of Bioethics and Human Rights (UNESCO).

A written agreement was signed with patients who agreed to participate in the study. The work was performed within the framework of the initiative research project “Treatment of acute surgical diseases, abdominal and soft tissue injuries” (No. 0121U109029) for 2021–2025.

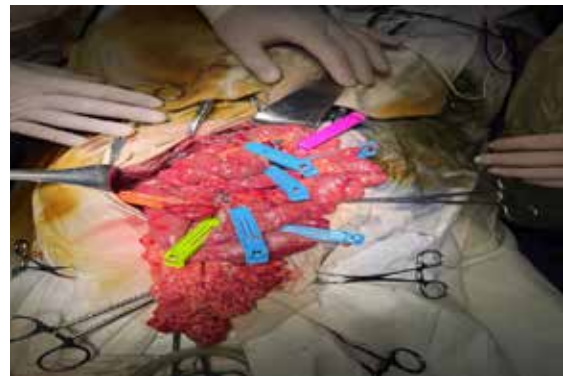
The statistical processing of the study results was performed using the methods of statistical analysis generally

accepted in biomedical research using Microsoft Excel 5.0 and Statistica 10. Statistica-Release Notes and Guides [9].

#### Results and discussion

DCS tactics and its impact on anastomosis formation involves three key stages:

1. Emergency intervention. Stop bleeding, control contamination of the abdominal cavity and minimize surgical intervention (Fig. 1).
2. Resuscitation. Stabilization of hemodynamics, correction of coagulopathy, hypothermia and acidosis.
3. Delayed reconstruction. Final formation of anastomoses and restoration of organ integrity after stabilization of the patient's condition.



**Fig. 1. Stages of Damage control surgery tactics (intestinal clips on the resected areas of the small intestine)**

Indications and approaches to the formation of intestinal anastomoses in DCS depends on the following factors:

- Hemodynamic status. In patients with unstable hemodynamics, the risk of anastomotic failure increases significantly. In such cases, it is better to avoid the formation of anastomoses.
- Tissue condition. If the intestinal tissues show signs of ischemia or edema, the anastomosis is postponed until the patient's condition stabilizes.
- The level of contamination of the abdominal cavity. In conditions of spilled peritonitis, the primary anastomosis is associated with a high risk of complications.
- The possibility of repeated intervention. When developing temporary solutions, it is important to provide easy access for further reconstruction.

We conducted a comparative analysis of manual and stapler anastomoses (Table 1).

All wounded in the first phase of DCS underwent obstructive resection of the damaged area of the intestine with the application of intestinal clips at the ends of the intestine [8]. In the absence of the risk of active bleeding or unrepaired retroperitoneal hematomas, most operations were completed with the application of an abdominal VAC system with a constant negative pressure level of -50 mm Hg (Fig. 2).

At the III stage of DCS IV LMS, after stabilization of the wounded within 24–72 hours, surgery was performed to restore the integrity of the intestine by forming an anastomosis (in case of small intestine injuries). In case of colon injuries, preference was given to the formation of a terminal or preventive colostomy (Fig. 3).

Comparative characteristics of intestinal anastomoses

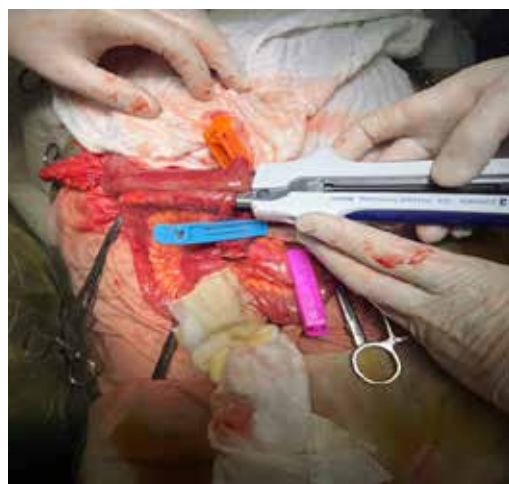
Parameter	Manual anastomoses	Stapler anastomoses
Duration	15.7–3.2 min	7.9–2.7 min
The level of training of the surgeon	High level	Medium level
Risk of complications	Depends on the experience and skills of the surgeon	May be due to mechanical mistakes
Cost	Cheap, does not require special equipment	Much more expensive due to special equipment
Availability	Availability in all clinics	Special equipment is required



Fig. 2 Final view of abdominal NPWT system



A



B

Fig. 3. Methods of forming intestinal anastomoses:  
A – manual, B – stapler

To determine the viability of the resected intestine, we used a pulse oximeter with a Clarke sensor, which was placed at the end of the damaged intestine and assessed the degree of microcirculatory disorders and the extent of resection (Fig. 4).

The following complications were observed in the postoperative period in the wounded of both groups: anastomotic failure, stenosis, anastomosis, acute ulcers with bleeding, postoperative adhesive obstruction (Table 2).

In the postoperative period, anastomotic failure occurred in 4.4% of cases in the control group, 2.5% in the main group, which amounted to 3.4% of the total.

An acute ulcer with perforation occurred in 1 patient in the control group (1.5%), with bleeding – 2 (2.9%), in the main group no such complications were noted.

The incidence of early adhesive obstruction was 2.5% in the main group and 4.4% in the control group. Late adhesive obstruction occurred in 1 patient (1.3%) in the main group and in 2 patients (2.9%) in the control group.

Comparative characteristics of complications in both groups are shown in the table 2.

When restoring the integrity of the intestine in phase III of DCS, in conditions of a relatively “clean abdomen”, the manual anastomosis is formed with a two-row suture (1 row with a wraparound suture, 2 rows with separate knot sutures). If there was a risk of failure and other complications, we formed two-row small-intestinal anastomoses with separate knotted sutures.

In the treatment of the control group, the restoration of intestinal integrity was performed mainly by forming stapler anastomosis, while in the main group, a manual anastomosis was used. After a comparative analysis of the frequency and nature of complications, it was decided to form intestinal anastomoses manually, and to use staplers

to seal the edges of the resected intestine with subsequent peritonization of the suture line.

### Conclusions

1. In the formation of stapler intestinal anastomoses, the frequency of their failure is 4.4%, manual – 2.5%.
2. If there is a risk of complications, namely, a decrease in  $SpO_2 < 85\%$  in the edges of the damaged intestine, small intestinal (as well as all colon) double-row anastomoses should be formed with separate nodal sutures.
3. Staplers techniques can be used to seal the edges of the resected intestine with mandatory subsequent peritonization, or during reconstructive interventions to



**Fig. 4. Determination of the boundary of intestinal resection using a pulse oximeter:**  
**A – small intestine, B – sigmoid**

Table 2

**Comparative characteristics of complications**

Types of complications	Comparison groups		Total n=148
	Main group (n=80)	Control group (n=68)	
Failure of anastomosis	2 (2.5%)	3 (4.4%)	5 (3.4%)
Acute ulcer with perforation	–	1 (1.5%)	1 (0.7%)
Acute ulcer with bleeding	–	2 (2.9%)	2 (1.4%)
Early adhesive postoperative obstruction	2 (2.5%)	3 (4.4%)	5 (3.4%)
Late adhesive postoperative obstruction	1 (1.3%)	2 (2.9%)	3 (2.0%)
Total	5 (6.3%)	11 (16.1%)	16 (10.8%)

restore continuity after 6 months or more (especially during endo-video surgery).

4. When performing surgical interventions using DCS tactics, an individually differentiated approach to the choice of surgical tactics should be applied, taking into account the severity of the wounded.

5. The use of manual methods of forming intestinal anastomoses in combat abdominal trauma can reduce the total number of complications from 16.1% to 6.3%.

**Funding.** The work was performed within the framework of the initiative research project “Treatment of acute surgical diseases, injuries of the abdominal cavity and soft tissues” (No. 0121U109029) for 2021–2025. The study has no external sources of funding.

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

**BIBLIOGRAPHY**

1. Humeniuk KV, Khomenko IP, Lurin IA, et al. Likuvalnia poranenykh z boiovy my ushkozhdhenniamy zhyvota (za dosvidom ATO/OOS) [Treatment of the wounded with combat abdominal injuries (based on ATO/OUF) experience)]. Kherson; 2022. P. 11–12 (in Ukrainian).
2. Kazmirchuk A, Yarmoliuk Y, Lurin I, et al. Ukraine’s experience with management of combat casualties using NATO’s four-tier changing as needed healthcare system. *World J Surg.* 2022 Dec;46(12):2858–2862. doi: 10.1007/s00268-022-06718-3.
3. Bilyi VYa, Zarutskyi YaL, Sobko IV et al. Vakuumni pov’yazky v likuvanni ran m’aktykh tkanyn pry boiovi khirurhichnii travmi: metodychni rekomendatsii [Vacuum dressings in the treatment of soft tissue wounds in combat surgical trauma: guidelines]. Kyiv: Liudmyla Publishing; 2023. P. 88–89 (in Ukrainian).
4. Gumeniuk K, Lurin IA, Tsema I, Malynovska L, Gorobeiko M, Dinets A. Gunshot injury to the colon by expanding bullets in combat patients wounded in hybrid period of the Russian-Ukrainian war during 2014–2020. *BMC Surg.* 2023;23(1):23. <https://doi.org/10.1186/s12893-023-01919-6>.

5. Humeniuk KV, Bilyi AY, Korol SO, Zarutskyi YaL, Gybalo RV, Aslanyan SA, et al. Khirurhichna taktyka pry vohnepalnykh poranenniakh porozhnystykh orhaniv zhyvota: metodychni rekomendatsii [Surgical tactics in gunshot wounds of hollow abdominal organs: guidelines]. Kyiv: Liudmyla Publishing; 2023. P. 25–26, 33–34 (in Ukrainian).
6. Trutiak I, Pivnyk V, Prokhorenko H, Kalynovych N. The role and place of damage control surgery in military medical evacuation doctrine during hostilities in modern war. *Proc Shevchenko Sci Soc Med Sci* [Internet]. 2021;65(2):130–40. doi: 10.25040/ntsh2021.02.12. Available from: <https://mssps.org.ua/index.php/journal/article/view/383>.
7. Johnson JW, Gracias VH, Schwab CW, et al. Evolution in damage control for exsanguinating penetrating abdominal injury. *J Trauma*. 2020;51:261–9. doi: 10.1097/00005373-200108000-00007.
8. Lurin I, Vorovskiy O, Makarov V, et al. Management of thoracoabdominal gunshot injuries by using minimally invasive surgery at role 2 deployed field hospitals in Ukraine. *BMC Surg*. 2024;24:183. doi: 10.1186/s12893-024-02475-3
9. Peacock JL, Peacock PL. Oxford Handbook of Medical Statistics. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2020. 640 p. doi: 10.1093/med/9780198743583.001.0001

Надійшла до редакції 04.06.2025 р.

Прийнята до друку 01.09.2025 р.

Електронна адреса для листування [arztev@icloud.com](mailto:arztev@icloud.com)



UDC 616.31.17-0.08.1-0.8:615.27:615.356

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-8>

P. V. Mazur <https://orcid.org/0009-0005-5012-5228>  
 N. O. Savychuk <https://orcid.org/0000-0003-1898-8208>  
 I. P. Mazur <https://orcid.org/0000-0001-9075-5041>

## ORAL HEALTH AND RISK FACTORS OF PERIODONTAL DISEASES IN YOUNG PEOPLE WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

Shupyk National Health University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

UDC 616.31.17-0.08.1-0.8:615.27:615.356

P. V. Mazur, N. O. Savychuk, I. P. Mazur

### ORAL HEALTH AND RISK FACTORS OF PERIODONTAL DISEASES IN YOUNG PEOPLE WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

*Shupyk National Health University of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

The **aim** of the study was to assess the state of oral health in young people with type 1 diabetes and without systemic diseases, based on a comparative analysis, to determine the features of the course of periodontal diseases and risk factors for their development.

**Material and methods.** 63 patients aged 19–34 years with type 1 diabetes and without other systemic diseases were involved in the clinical study. A comprehensive clinical study was conducted on the main indicators of oral health.

**Research results.** Significant differences in periodontal status, including a higher prevalence of severe periodontitis, were found between young patients with type 1 diabetes and a healthy control group. Risk factors for the progression of periodontitis in patients with type 1 diabetes were identified.

**Conclusion.** A high prevalence of periodontitis has been found in patients with type 1 diabetes, which may be due to social, behavioral, hygienic, and metabolic risk factors.

**Keywords:** oral health, periodontitis, type 1 diabetes mellitus, young people, risk factors.

УДК 616.31.17-0.08.1-0.8:615.27:615.356

П. В. Мазур, Н. О. Савичук, І. П. Мазур

### ЗДОРОВ'Я РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ, ЧИННИКИ РИЗИКУ ХВОРОБ ПАРОДОНТА У МОЛОДИХ ОСІБ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ТИПУ

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

Проведено порівняльний аналіз стану здоров'я ротової порожнини у осіб молодого віку з цукровим діабетом 1 типу і без загальносоматичної патології з метою визначення особливостей перебігу хвороб пародонта та чинників ризику їх розвитку. Встановлено вірогідні відмінності в показниках індикаторів клінічного здоров'я ясен, прогресування запально-деструктивних процесів у тканинах пародонта у пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу, що зумовлено соціальними, поведінковими, місцевими та метаболічними чинниками ризику.

**Ключові слова:** здоров'я ротової порожнини, періодонтит, цукровий діабет 1 типу, молоді особи, фактори ризику.

#### Introduction

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is a chronic immune-mediated endocrine disorder with both medical and social consequences. A growing trend in T1DM incidence has been recorded across Europe, posing a serious challenge to healthcare systems [1].

Periodontal diseases (PD) are highly prevalent globally and are characterized by the progression of inflammatory-destructive processes that, with age, lead to deterioration of the dentoalveolar structures and premature tooth loss [2].

Numerous clinical and experimental studies have investigated the bidirectional relationship between PD and T1DM and examined the shared aspects of their pathogenesis [3]. While both conditions share common pathobiological mechanisms of inflammation, the inflammatory response in T1DM is triggered by autoimmune dysfunction, whereas

in periodontal tissues, it is primarily microbial in origin [4]. Alterations in immune-inflammatory responses and the distinct systemic and local pro-inflammatory reactivity to microbial pathogens may act as disease-modifying factors influencing the progression of gingivitis and periodontitis in individuals with T1DM.

Hyperglycemia, a systemic factor linked to insulin deficiency in T1DM, adversely affects salivary gland function, promotes dental plaque accumulation, and enhances the activity of pro-inflammatory mediator cascades in the gingival tissues, thereby contributing to PD development [5].

The duration of T1DM also has a detrimental effect on oral health. Advanced glycation end products (AGEs) can activate pro-inflammatory signaling pathways, disrupt microvascular circulation, and lead to chronic systemic complications. Hyperglycemia, as a metabolic factor, is recognized as a modifiable systemic risk factor for gingivitis [5].

A large body of evidence supports the negative impact of T1DM on periodontal health. The high prevalence,

© P. V. Mazur, N. O. Savychuk, I. P. Mazur, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



increased susceptibility, and accelerated progression of periodontitis in people with T1DM have been confirmed in clinical trials [6], systematic reviews [4], and meta-analyses [7].

According to a consensus report on the periodontal manifestations of systemic diseases, diabetes is considered a key modifying factor in periodontitis and should be included in the clinical diagnosis of PD as a descriptor [8].

Recent European guidelines emphasize that glycemic control significantly influences the severity of periodontal disease [8].

Studying the development of PD in young individuals with T1DM and identifying its risk factors is essential for designing targeted preventive and therapeutic strategies aimed at maintaining gingival health and preventing pathological changes.

The **purpose** of the study was to conduct a comparative analysis of oral health status in young individuals with and without type 1 diabetes mellitus (T1DM), to identify the characteristics of periodontal disease progression, and to determine the associated risk factors in the T1DM group.

### **Materials and methods**

A clinical multicenter, prospective, open, and controlled study was conducted to achieve the set goal.

The study included 63 patients aged 19–34 years, who were divided into groups with T1DM and a control group stratified by age [9]. The study groups consisted of 30 patients with T1DM, who were divided according to WHO recommendations (June 2024) into two age groups: Group ID included 14 patients with T1DM aged 19–24 years (mean age:  $M \pm SD$ :  $22.5 \pm 2.4$  years); Group IID included 16 patients with T1DM aged 25–34 years (mean age:  $M \pm SD$ :  $30.6 \pm 5.1$  years).

For the comparative analysis of oral health status, 33 somatically healthy patients were included, age-standardized and divided into two groups: Group IC – 15 patients (mean age:  $M \pm SD$ :  $22.8 \pm 1.9$  years), and Group IIC – 18 patients (mean age:  $M \pm SD$ :  $29.9 \pm 3.2$  years).

Dental examination was conducted according to standard methodology: evaluation of complaints, medical history using a questionnaire, and clinical oral examination. Diagnosis and assessment of patients with T1DM were carried out at the State Institution “V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” in accordance with medical and technological guidelines [10].

Based on the questionnaire, the following aspects were evaluated: professional oral care, frequency of dental visits for therapeutic and preventive purposes, treatment of gum inflammation by a periodontist, frequency of tooth brushing, use of dental floss, dietary habits, and consumption of sweets during snacks.

From medical records, the following metabolic characteristics of T1DM were identified: disease duration, glycemic control level (HbA1c, fasting glucose), and number of chronic complications, including retinopathy, angiopathy, neuropathy, and nephropathy [10].

The dental status of patients with T1DM was assessed at the clinical base of the Department of Therapeutic and Pediatric Dentistry of the Shupyk National Healthcare Uni-

versity of Ukraine. The condition of hard dental tissues was evaluated using the DMFT (Decayed, Missing, Filled Teeth) index.

Oral hygiene was assessed using the simplified oral hygiene index (OHI-S) by Green–Vermillion, Silness–Löe Plaque Index, the Stellard Plaque Index, and the Calculus Index [11].

The activity of inflammatory processes was evaluated using the papillary-marginal-alveolar index (PMA). Gingival inflammation and severity were assessed using the Gingival Index (GI). Overall periodontal status and treatment needs were determined using the Community Periodontal Index (CPI).

Periodontal condition and diagnosis were assessed according to clinical indicators of periodontal health, including bleeding on probing (BoP), probing pocket depth (PPD), clinical attachment level loss (CAL), gingival recession, tooth mobility, and radiographic findings, in accordance with the 2018 International Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions [12; 13], as well as the Ukrainian National Classifier NK 025:2021 “Classifier of Diseases and Related Health Problems” [14].

Statistical analysis was performed using R version 3.6.3 for Windows (GNU General Public License). Both quantitative and qualitative (discrete) data were analyzed. The Shapiro–Wilk test was used to assess the normality of quantitative data distribution. Non-normally distributed data are presented as median and interquartile range (Me [IQR]). Differences between independent groups were assessed using the Mann–Whitney U test. Qualitative (discrete) data were presented as n (number or score) and percentage (%), and analyzed using Fisher’s exact test for two independent groups. A p-value  $< 0.05$  was considered statistically significant. Rank correlation between two nonparametric variables was assessed using Spearman’s method.

**Ethical approval.** The study was conducted in accordance with the principles of the Code of Ethics of a Scientist of Ukraine (2009), the Code of Ethics of a Physician of Ukraine (2009), and the Declaration of Helsinki of the World Medical Association (2024 revision). All participants provided written informed consent. The clinical study protocol “Stratification of risks, pathogenetic aspects of periodontal disease progression, and their prevention and treatment in adolescents and young adults with type 1 diabetes mellitus”, state registration number 0122U201639, was approved by the Ethics Committee of the Shupyk National Healthcare University.

### **Results of study**

#### *Professional and individual oral health care in the study groups*

The results of the survey showed no statistically significant differences in the average number of annual dental visits between the groups with T1DM and the control groups: the T1DM group had an average of 3.5 (ID) and 4.1 (IID) visits per year. In the control groups, the average number of dental visits per year was 3.1 (IC) and 4.3 (IIC). The main reason for visits among T1DM patients was acute toothache or treatment of dental complications such as caries. Only 2 (14.3%) patients in group ID and 4 (25.0%) in group IID



sought specialized periodontal care. Increased attention to the underlying diagnosis – T1DM – led to more frequent visits to the endocrinologist.

The survey also revealed that preventive professional oral hygiene was not a focus for patients with T1DM. They sought preventive dental services significantly less often. The rate of visits for professional oral hygiene in group ID was 0.33 and in group IID – 0.42 per year. Adult patients in control group IIC were more responsible regarding oral health: the number of professional oral hygiene visits was 0.93 per year compared to 0.54 in the IID group.

According to the questionnaire, awareness of the need for twice-daily brushing increases with age. In adult groups, 100% of patients in IID and IIC reported brushing their teeth twice a day. Among younger individuals, brushing once or less per day was noted in 5 (35.7%) patients from group ID and 2 (13.3%) from group IC.

Dental floss was more commonly used by patients in group IIC – 10 (55.6%), compared to 4 (25.0%) in group IID. Among younger individuals, only 3 (20.0%) from group IC and 2 (14.3%) from group ID used dental floss. These results reflect low awareness about the importance of cleaning proximal surfaces with floss in daily oral hygiene routines.

#### *Features of eating habits in participants of the study groups*

In the study groups, patients with T1DM were well-informed about the balanced intake of carbohydrates, proteins, fats, vitamins, and minerals, and about the negative impact of “fast” carbohydrates on blood glucose levels. As a result, they avoided sweets, cookies, carbonated drinks, and snacking between meals. In contrast, young and adult individuals without T1DM more often reported irregular eating patterns and frequent snacking on cookies, candies, sweets, and sugary drinks.

#### *Medical characteristics of the study groups*

A comparative analysis of the two study groups – young and adult – showed a significant increase in the duration of T1DM with age. An increase in the median glycated hemoglobin level ( $p=0.364$ ) was also recorded with age, indicating the cumulative effect of T1DM (Table 1). The patients

were treated at the SI “V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine”, where poorly controlled T1DM ( $>7.5\%$ ) was diagnosed.

According to the patients' medical records, the number of T1DM complications increased with age. More patients suffered from one or more chronic complications: in group ID, 5 (35.7%) had chronic complications (angiopathy, retinopathy, nephropathy, neuropathy), while in group IID – 9 (56.3%). The duration of T1DM, poor glycemic control, and complications had a negative impact on oral health.

#### *Assessment of dentition status in the study groups*

A comparative analysis of caries intensity was conducted among young and adult individuals with type 1 diabetes mellitus (T1DM) and those without systemic diseases (Table 2).

Significant differences in DMFT scores were found both among young and adult participants. A tendency for an increase in caries intensity with age and duration of T1DM was observed. According to WHO recommendations, such DMFT values indicate a high level of caries experience ( $DMFT>7$ ).

The negative cumulative effect of T1DM, its duration, and chronic complications is evidenced by the number of teeth extracted: in young people, this indicator was  $4.9\pm2.23$  teeth, while in adults it was significantly higher at  $6.5\pm3.43$  teeth. The loss of a substantial number of teeth adversely affects periodontal tissues, which may lead to deformation of dental arches, occlusal instability, and functional overload of the remaining teeth. All these factors exacerbate the severity of periodontitis and accelerate further tooth loss.

#### *Clinical assessment of oral hygiene in the study groups*

Clinical indices were used to assess the oral hygiene status. Higher values of the Simplified Oral Hygiene Index (OHI-S) by Green–Vermillion were recorded in the groups with T1DM compared to the control groups (Table 3).

This research revealed an increasing trend in the OHI-S index with age, with significant differences observed in the adult group. In contrast, the comparative analysis of the control groups showed an opposite trend: adults demon-

Table 1

**Medical characteristics of patients from the examination groups**

	ID, M $\pm$ SD n=14	IC, M $\pm$ SD n=15	p-value	IID, M $\pm$ SD n=16	IIC, M $\pm$ SD n=18	p-value
Age	22.5 $\pm$ 2.4	22.8 $\pm$ 1.9	$p>0.05$	30.6 $\pm$ 5.1	29.9 $\pm$ 3.2	$p>0.05$
Duration	7.1 $\pm$ 3.4	not observed		9.6 $\pm$ 4.3	not observed	
Glycosylated hemoglobin HbA1c (%)	9.9 $\pm$ 3.5	3.38 $\pm$ 1.14	$p<0.05$	11.7 $\pm$ 3.6	3.35 $\pm$ 1.09	$p<0.05$
Chronic complications, number of patients	5 (35.7%)	not observed		9 (56.3%)	not observed	

Table 2

**The intensity of caries according to the DMFT index was assessed in the study groups**

	ID, M $\pm$ SD n=14	IC, M $\pm$ SD n=15	p-value	IID, M $\pm$ SD n=16	IIC, M $\pm$ SD n=18	p-value
DMFT index, teeth	12.11 $\pm$ 2.32	10.32 $\pm$ 1.73	$p<0.05$	12.94 $\pm$ 2.66	10.43 $\pm$ 1.91	$p<0.05$
Number of extracted teeth	4.93 $\pm$ 2.23	2.41 $\pm$ 1.64	$p<0.05$	6.52 $\pm$ 3.43	2.18 $\pm$ 1.32	$p<0.05$

Table 3

## Indicators of oral hygiene in the study groups

	ID, Me±SD, n=14	IC, Me±SD, n=15	p-value	IID, Me±SD, n=16	IIC, Me±SD, n=18	p-value
OHI-S, scores	1.99±0.51	1.78±0.64	p>0.05	2.08±0.32	1.67±0.41	p<0.05
Silness-Löe Plaque Index, scores	1.87±0.65	1.18±0.32	p<0.05	1.91±0.57	1.14±0.29	p<0.05
Stallard Plaque Index, scores	2.12±0.67	1.33±0.28	p<0.05	2.34±0.65	1.21±0.21	p<0.05
Calculus Index, scores	1.96±1.12	1.28±0.09	p<0.05	2.12±1.23	1.28±0.11	p<0.05

strated more responsible personal oral hygiene and visited the dentist more regularly for preventive care.

Significant differences in the Silness-Löe Plaque Index were found between the T1DM groups and controls (p<0.05), indicating a higher rate of dental plaque accumulation in patients with T1DM. Moreover, a tendency toward worsening oral hygiene according to the Silness-Löe Plaque Index with age was observed in patients with T1DM, whereas no significant age-related changes occurred in the control groups.

Poor oral hygiene, increased plaque accumulation, and significant differences in the Stallard Plaque Index between the T1DM groups and systemically healthy controls contribute to the gradual formation of dental calculus. The Calculus Index was significantly higher (p<0.05) in patients with T1DM compared to controls.

#### Clinical assessment of periodontal status in the study groups

The activity of inflammatory processes in periodontal tissues was assessed using the PMA Index. Significant differences in PMA values were found between patients with T1DM and somatically healthy individuals. Inflammatory processes in periodontal tissues tended to worsen with age in the T1DM groups; however, no significant age-related differences were observed in the control groups (p>0.05). Significant differences (p<0.05) were also registered in the gingival index between patients with T1DM and the age-matched control groups (Table 4).

Active inflammatory processes in periodontal tissues lead to increased gingival bleeding: significantly higher BoP index values (p<0.05) were found in patients with T1DM (ID: 1.26±0.43 points; IID: 1.91±0.67 points) compared to

control groups of young patients (IC: 1.09±0.18 points) and adults (IIC: 1.03±0.08 points).

According to WHO recommendations, the Community Periodontal Index (CPI) was used to assess periodontal tissue status and treatment needs by evaluating gingival bleeding, presence of calculus, and periodontal pocket depth in six sextants of the oral cavity. Significantly higher CPI values were registered in the study groups: (ID: 2.45±0.84 points; IID: 3.01±0.89 points) compared to controls (IC: 1.38±0.32 points; IIC: 1.22±0.28 points) (p<0.01). Elevated CPI scores in young patients indicate a need for periodontal treatment.

Progression of PD in patients with T1DM is evidenced by increased periodontal pocket depth (PPD) and clinical attachment loss (CAL). Significantly higher PPD values (p<0.01) were recorded in T1DM patients (ID: 4.3±1.45 mm; IID: 5.1±1.98 mm) compared to controls. CAL values were also higher in the study groups.

A trend toward worsening PPD and CAL with age was observed and was closely linked to poor glycemic control. These findings indicate a disease-modifying effect of T1DM on periodontal tissues.

Active inflammatory processes and symptomatic gingival hypertrophy lead to increased gingival margin level, thus average gingival recession was greater in control groups than in the study groups.

Clinical signs of periodontitis were observed in 12 (85.7%) young patients in the ID group and 16 (100%) adults in the IID group with T1DM. Among young patients in ID group, 2 (14.3%) had moderate chronic gingivitis, 7 (50.0%) stage I periodontitis, 4 (28.6%) stage II periodontitis, and 1 (7.1%) patient stage III periodontitis. In adults

Table 4

## Comparative analysis of the main indicators of periodontal tissue health in the study groups

Indicators	ID, Me±SD, n=14	IC, Me±SD, n=15	p-value	IID, Me±SD, n=16	IIC, Me±SD, n=18	p-value
PMA, %	36.54±4.31	26.17±2.65	p<0.01	39.87±5.31	24.21±2.43	p<0.01
Bleeding on probing, points	1.26±0.43	1.09±0.18	p<0.05	1.91±0.67	1.03±0.08	p<0.01
Gingivitis index, points	1.87±0.87	1.23±0.22	p<0.05	1.98±0.76	1.17±0.31	p<0.01
Community periodontal index (CPI), points	2.45±0.84	1.38±0.32	p<0.01	3.01±0.89	1.22±0.28	p<0.01
Probing pocket depth, mm	4.3±1.45	2.6±0.89	p<0.01	5.1±1.98	2.1±0.45	p<0.01
Clinical attachment level loss, mm	2.34±1.45	1.58±0.32	p<0.01	3.22±1.88	1.61±0.53	p<0.01
Gingival recession, mm	0.09±0.12	0.17±0.15	p>0.05	0.21±0.19	0.29±0.18	p>0.05

from IID, periodontitis was detected in 100% of cases: 6 (37.5%) with stage I periodontitis, 8 (50.0%) with stage II periodontitis, and 2 (12.5%) with stage III periodontitis.

In the control groups, periodontal diseases were found in 9 (60.0%) young people and 10 (55.5%) adults. Gingivitis of varying severity was predominant: 8 (53.3%) young and 6 (33.3%) adults, mainly due to inadequate oral hygiene. Stage I periodontitis was registered in 1 (6.67%) young patient and 4 (22.2%) adults.

#### *Determination of risk factors for the development of periodontal diseases*

The Spearman rank correlation method was used to evaluate the relationship between risk factors and the development of caries and gingivitis.

Inflammatory processes in periodontal tissues (PMA index) were correlated with poor oral hygiene according to the Silness–Löe Plaque Index ( $r_s=0.71$ ,  $p<0.01$ ), and showed a strong correlation with the presence of dental calculus ( $r_s=0.76$ ,  $p<0.01$ ).

The bleeding on probing (BoP) index in young individuals with T1DM was closely associated with the Silness–Löe Plaque Index ( $r_s=0.63$ ,  $p<0.01$ ), the degree of plaque accumulation on teeth according to the Stellard Index ( $r_s=0.59$ ,  $p<0.01$ ), and the presence of dental calculus ( $r_s=0.79$ ,  $p<0.01$ ).

The progression of periodontitis was strongly associated with the duration of T1DM, indicating a disease-modifying effect of T1DM on periodontal health. A strong correlation was found between periodontal pocket depth (PPD) ( $r_s=0.72$ ,  $p<0.01$ ) and clinical attachment level loss (CAL) ( $r_s=0.74$ ,  $p<0.01$ ) with the duration of T1DM.

#### **Discussion**

The disease-modifying effect of type 1 diabetes mellitus (T1DM) on the salivary glands and the elevated glucose levels in saliva contribute to changes in dental plaque accumulation, which may negatively affect both the remineralization of dental hard tissues and the inflammatory response in the gingiva.

According to a meta-analysis, patients with T1DM showed a significantly higher level of dental plaque accumulation (MD: 0.47, 95% CI [0.06, 0.89]) compared to somatically healthy individuals. However, the gingival index did not show a statistically significant difference between the groups [15].

Current periodontology increasingly focuses on the infectious and inflammatory processes in periodontal tissues. As there is no conclusive evidence regarding alterations in the subgingival microbiota in patients with T1DM, current research is concentrated on understanding the pathobiological mechanisms of inflammation. Given that chronic inflammation is closely linked to autoimmune disorders involved in the development of T1DM, the exploration of shared inflammatory pathways is a relevant and promising area of research.

The present study demonstrated higher levels of inflammatory markers and a greater progression of periodontal disease, specifically periodontitis, with increasing age in patients with T1DM.

A systematic review involving 5,888 patients with T1DM found that the prevalence of periodontitis in this

population was 18.5% (95% CI=8.0–37.1), which is significantly higher than in the general population. The meta-analysis confirmed that the prevalence of periodontitis in patients with T1DM is approximately twice that of individuals without diabetes.

Moreover, patients with T1DM had significantly greater periodontal pocket depth (PPD), with a mean of 2.51 mm (95% CI=1.32–4.76;  $p=0.005$ ), and greater clinical attachment level loss (CAL), with a mean of 0.506 mm (95% CI=0.181–0.832;  $p<0.005$ ), compared to the control group [16].

The high prevalence of periodontal diseases in individuals with T1DM suggests a significantly increased risk for the progression and severity of periodontitis. Chronic hyperglycemia negatively affects the osteogenic potential of bone tissue cells, causes structural changes in osteoblasts [17], which leads to a decrease in the mineral density of the lower jaw [18] and progression of alveolar bone resorption.

Gingivitis is a major risk factor and a necessary precursor to periodontitis. Therefore, managing gingivitis remains the key strategy in the prevention of periodontitis [19].

#### **Conclusions**

1. A high prevalence of periodontal diseases was found among patients with T1DM, including all 14 (100%) young individuals in group ID and 16 (100%) adults in group IID with T1DM, compared to patients without systemic diseases (9 (60.0%) young individuals and 10 (55.5%) adults).

2. In the structure of periodontal diseases among individuals with T1DM, periodontitis predominated – 85.7% in young individuals and 100% in adults (with various stages of severity), compared with 1 (6.67%) young and 4 (22.2%) adults in the control group. In the control group, gingivitis was more common – observed in 8 (53.3%) young and 6 (33.3%) adults.

3. Rapid progression of periodontal diseases was identified in patients with T1DM: a significant increase in PPD and clinical attachment level loss ( $p<0.05$ ) compared to the control groups. A strong correlation was registered between the duration of T1DM and both probing pocket depth (PPD) ( $r_s=0.72$ ,  $p<0.01$ ) and clinical attachment level loss ( $r_s=0.74$ ,  $p<0.01$ ), indicating a disease-modifying effect of T1DM on periodontal health.

4. Social factors included low patient awareness regarding the need for preventive and therapeutic periodontal care. Behavioral factors included inadequate personal oral hygiene. Local factors – premature tooth loss, poor oral hygiene, active inflammatory periodontal processes. Disease-modifying factors – duration of T1DM, uncontrolled hyperglycemia. All these negatively impact periodontal health and must be taken into account in the treatment and prevention of periodontal disease in patients with T1DM.

**Perspectives.** The conducted study demonstrated significant differences in the clinical indicators of oral health. A study of skeletal bone tissue metabolism is planned in order to assess its impact on the condition of periodontal tissues and the progression of periodontitis. The future study will use factor analysis to determine the disease-modifying influence of diabetes mellitus on periodontal health.

## BIBLIOGRAPHY

1. Graham DO, James St, Dabelea D, et al. Global estimates of incidence of type 1 diabetes in children and adolescents: Results from the International Diabetes Federation Atlas, 10th edition. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2022(183):109083, ISSN 0168-8227, <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109083>.
2. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS. Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *J Periodontol*. 2018; Jun;89 Suppl 1:S159–S172. doi: 10.1002/JPER.18-0006.
3. Costa R, Ríos-Carrasco B, Monteiro L, López-Jarana P, Carneiro F, Relvas M. Association between type 1 diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Clin Med*. 2023;12(3):1147. doi: 10.3390/jcm12031147.
4. Mazur P, Savychuk N. Periodontal health in patients with type 1 diabetes mellitus: relationship and risk factors of periodontitis progression. *Oral and General Health*, 2024;5(2):58–65. <https://doi.org/10.22141/ogh.5.2.2024.192>.
5. Chapple IL, Genco R; working group 2 of the joint EFP/AAP workshop. Diabetes and periodontal diseases: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol*. 2013; Apr.84(4Suppl):S106–12. doi: 10.1902/jop.2013.1340011.
6. Costa R, Ríos-Carrasco B, López-Jarana P, et al. Periodontal status and risk factors in patients with type 1 diabetes mellitus. *Clin Oral Investig*. 2025;Feb.5;29(2):113. doi: 10.1007/s00784-024-06113-3.
7. Alwithanani N. Periodontal Diseases and Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *J Pharm Bioallied Sci*. 2023; Jul;15(Suppl 1):S54-63. doi: 10.4103/jpbs.jpbs\_515\_22.
8. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol*. 2018;Jun;89(Suppl 1): S237–S248. doi: 10.1002/JPER.17-0733.
9. WHO. WHO Glossary of Health Data, Statistics and Public Health Indicators. 2024 Available from: [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/ddi/indicatorworkinggroup/glossary\\_of\\_terms\\_june-2024.pdf?sfvrsn=ac699779\\_1](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/documents/ddi/indicatorworkinggroup/glossary_of_terms_june-2024.pdf?sfvrsn=ac699779_1).
10. Unifikovanyi klinichnyi protokol pervynnoi, ekstrenoi ta spetsializovanoi medychnoi dopomohy «Tsukrovyyi diabet 1 typu u doroslykh». Nakaz MOZ Ukrainy vid 26 sichnia 2023; No. 151. (In Ukrainian). Available from: <https://www.dec.gov.ua/mtd/czukrovyy-diabet-1-typu-u-doroslyh/>.
11. Oral Health Surveys: Basic Methods. 5th ed. World Health Organization, 2013. ISBN 978 92 4 154864. Available from: [https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/97035/9789241548649\\_eng.pdf](https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/97035/9789241548649_eng.pdf).
12. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol*. 2018;89(S1):1–8. doi: 10.1111/jcpe.12935.
13. Borysenko AV. New classification of periodontal diseases and periimplant conditions (2017). *Actual Dentistry*. 2019;3:24–8. (In Ukrainian). <https://doi.org/10.33295/1992-576X-2019-3-24>.
14. Natsionalnyi klasyfikator Ukrainy NK 025:2021 «Klasyfikator khvorob ta sporidnykh problem okhorony zdorovia», Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy, 2021, 1670 S. Zatverdzheno nakazom Ministerstva ekonomiky Ukrainy vid 04.08.2021 roku № 360-21. (In Ukrainian). Available from: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2021/11/naczionalnyj-klasyfikator-nk-025.pdf>.
15. Nassar M, Nassar O, Abosheishaa H, Elhakim N. Association between type 1 diabetes mellitus and dental caries: A systematic review and meta-analysis. *Dentistry Review*. 2024;4:100088. <https://doi.org/10.1016/j.dentre.2024.100088>.
16. Dicembrini I, Serni L, Monami M, et al. Type 1 diabetes and periodontitis: prevalence and periodontal destruction – a systematic review. *Acta Diabetol*. 2020;Dec.57(12):1405–1412. doi: 10.1007/s00592-020-01531-7.
17. Ponyrko A, Bumeister V, Korenkov O, et al. Structural and functional changes in osteogenic cells and biomarkers of bone remodeling in chronic hyperglycemia. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023;11(4):398–407. (in Ukrainian). [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):398-407](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):398-407).
18. Adamovych OO, Safonov AS, Kryvetskyi VV, et al. Comparative analysis of changes in density and mineral composition of bone tissue on the background of experimental diabetes mellitus and opioid influence. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2021;29(4):39–47. doi: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2021.39-47>.
19. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, et al. Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of periodontal and peri implant diseases and conditions. *J Clin Periodontol*. 2018;45(Suppl 20): 68–77. doi: 10.1002/JPER.17-0719.

Надійшла до редакції 01.06.2025 р.

Прийнята до друку 01.09.2025 р.

Електронна адреса для листування [Irina.p.mazur@gmail.com](mailto:Irina.p.mazur@gmail.com)

O. V. Dienha<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8630-9943>V. B. Pyndus<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2463-082X>T. O. Pyndus<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2283-9750>

## DYNAMICS OF ORAL CAVITY CONDITION CHANGES IN PATIENTS WITH EARLY AND STAGE I PERIODONTITIS DURING THERAPEUTIC AND PREVENTIVE MEASURES

<sup>1</sup> State Institution “Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odesa, Ukraine

<sup>2</sup> Private Higher Education Institution “Lviv Medical University”, Lviv, Ukraine

UDC 616.311.2-002:616.311.2+616-08-039.71

O. V. Dienha<sup>1</sup>, V. B. Pyndus<sup>2</sup>, T. O. Pyndus<sup>2</sup>

### DYNAMICS OF ORAL CAVITY CONDITION CHANGES IN PATIENTS WITH EARLY AND STAGE I PERIODONTITIS DURING THERAPEUTIC AND PREVENTIVE MEASURES

<sup>1</sup> State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine”, Odesa, Ukraine

<sup>2</sup> Private Higher Education Institution “Lviv Medical University”, Lviv, Ukraine

**Background.** Periodontitis affects nearly half of the adult population worldwide, underscoring the urgent need for effective preventive strategies. Multifactorial preventive regimens that combine antibacterial, antioxidant, and prebiotic components may offer sustained periodontal benefits.

**Objective.** To evaluate the two-year clinical dynamics of periodontal status and oral hygiene in adults with early-stage (stage I) periodontitis undergoing treatment with a therapeutic–preventive complex.

**Materials and Methods.** Thirty-one patients aged 35–60 years were enrolled: 20 received the therapeutic–preventive complex twice yearly (test group), while 11 received routine care only (control group). Clinical assessments included the papillary-marginal-alveolar index (PMA%), Schiller–Pisarev test, Muhlemann bleeding index, and oral hygiene indices (Silness–Loe, Stallard). Examinations were performed at baseline, 6 months, 1 year, and 2 years. Statistical analysis was conducted using Student’s t-test, with significance set at  $p < 0.01$ .

**Results.** After 6 months, PMA% in the test group decreased from  $21.24 \pm 2.11\%$  to  $8.57 \pm 0.82\%$  ( $p < 0.001$ ), compared with  $14.53 \pm 1.32\%$  in the control group. The bleeding index fell to  $0.50 \pm 0.04$ , while it increased to  $1.04 \pm 0.10$  in controls. Improvements persisted through year 2: PMA% remained at  $9.12 \pm 0.84\%$  and bleeding at  $0.57 \pm 0.05$  in the test group, accompanied by significantly better oral hygiene scores (Silness–Loe  $0.49 \pm 0.04$ ; Stallard  $0.75 \pm 0.08$ ) compared with controls ( $1.23 \pm 0.21$ ;  $1.86 \pm 0.16$ ).

**Conclusions.** Twice-yearly application of the therapeutic–preventive complex significantly reduced gingival inflammation and improved oral hygiene in patients with early periodontitis, maintaining a stable protective effect over two years.

**Keywords:** periodontitis; gingival inflammation; oral hygiene; adults; therapeutic–preventive complex.

УДК 616.311.2-002:616.311.2+616-08-039.71

O. B. Дєньга<sup>1</sup>, В. Б. Пиндус<sup>2</sup>, Т. О. Пиндус<sup>2</sup>

### ДИНАМІКА ЗМІН СТАНУ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПАРОДОНТИТОМ ПОЧАТКОВИМ – І СТУПЕНЕМ ТЯЖКОСТІ ПІД ЧАС ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ

<sup>1</sup> Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицьової хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна

<sup>2</sup> ВПНЗ «Львівський медичний університет», Львів, Україна

Стаття присвячена клінічній оцінці ефективності багатокомпонентного лікувально-профілактичного комплексу д дорослих пацієнтів віком 35–60 років із пародонтитом початкового – І ступеня тяжкості. У дослідженні взяла участь 31 особа, з яких 20 двічі на рік застосовували розроблений комплекс, тоді як 11 пацієнтів отримували базову терапію. Оцінювали стан тканин пародонта та гігієну порожнини рота у вихідному стані, через 6 місяців, 1 та 2 роки. Уже через пів року спостерігалось достовірне зниження стану пародонта, що було майже вдвічі краще, ніж у групі порівняння. Позитивна динаміка зберігалася протягом двох років. Отримані результати свідчать про стійкий лікувально-профілактичний ефект комплексу та його перспективність для персоналізованої профілактики початкових форм пародонтиту.

**Ключові слова:** пародонтит, запалення ясен, дорослі пацієнти, ротова порожнина, лікувально-профілактичний комплекс.

#### Introduction

The health of periodontal tissues plays a prominent role in maintaining human somatic well-being, as chronic

inflammatory periodontal diseases are common in almost half of the adult population worldwide and have a systemic effect on the body [1]. According to the World Health Organization, the burden of periodontitis, together with other common oral pathologies, exceeds 3.5 billion cases and shows a stable upward trend, which has a significant socio-economic impact and requires the improvement of preventive programs [2].

© O. V. Denha, V. B. Pyndus, T. O. Pyndus, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



The modern concept of prevention is based on an interdisciplinary approach, in which lifestyle modification, behavioral interventions, and individualized hygiene measures are regarded as key factors in controlling the progression of gingival inflammation. [3]. At the same time, numerous epidemiological and clinical studies prove the close relationship between periodontitis and metabolic, cardiovascular and endocrine disorders, which further increases the medical and social significance of this condition and requires comprehensive solutions aimed not only at local control of infection, but also at correction of systemic risk factors [4]. Experimental radiological data also indicate that diabetes mellitus, especially in combination with opioid exposure, significantly alters bone density and mineral composition, emphasizing the systemic nature of metabolic disorders [5]. The search for new compounds with anti-carries activity continues [6].

In this context, multi-component therapeutic and preventive complexes combining antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant and prebiotic components are gaining increasing attention. Their use makes it possible to simultaneously affect the microbial biofilm, improve local metabolic processes and stimulate the resistance of the oral mucosa. In particular, combinations containing natural bioflavonoids, inulin, and antiseptic rinses with prolonged action are considered promising, the effectiveness of which has been partially confirmed by clinical trials using propolis preparations [7].

Despite isolated reports of the positive effects of such regimens, there is still a lack of data in the literature on the long-term clinical effectiveness of comprehensive preventive programs in patients with early and stage I periodontitis, especially in terms of the dynamic assessment of inflammatory signs and hygienic status over several years of observation. This gap necessitates a thorough analysis of the results of the use of new compositions combining prebiotic, antioxidant and antimicrobial components under clinical conditions.

**The aim of this study** was to evaluate the dynamics of changes in periodontal status and oral hygiene in patients with early and stage I periodontitis during the use of a therapeutic and preventive complex.

### Materials and methods

In studies of the effectiveness of the proposed therapeutic and preventive complex, 31 patients aged 35–60 years

with early and stage I periodontitis were selected from the examined patients (20 – main group, 11 – comparison group).

Treatment of patients in the main group was accompanied by the use of the developed therapeutic and preventive complex (TPC) twice a year (Table 1). Before the start of treatment and every three months in both groups, oral sanitation and professional hygiene were performed.

The comparison group received only basic therapy. In both groups, the condition of periodontal tissues (degree of inflammation) was assessed at baseline, after 6 months, 1 year and 2 years.

The following indices were used to assess the condition of periodontal tissue [8]:

Papillary-marginal-alveolar index PMA% to assess the severity of inflammatory changes in the periodontium. The PMA% index is calculated using the formula:  $PMA = (\text{total score} / 3 \times \text{number of teeth}) \times 100\%$ ; (0% – normal, up to 30% – mild severity, 31–60% – moderate severity, 61% and above – severe);

Schiller–Pisarev test (S-P) – intravital staining of gingival glycogen, the amount of which increases with inflammation. Depending on the intensity of the staining, a negative test (straw-yellow color), a weakly positive test (light brown), and a positive test (dark brown) are distinguished;

Gum bleeding (Muhlemann bleeding index) was determined using a periodontal probe.

The following indices were used to assess oral hygiene: the Silness–Loe and Stallard oral hygiene indices [8].

The studies were conducted at the Department of Epidemiology and Prevention of Major Dental Diseases, Pediatric Dentistry and Orthodontics, Biophysics and Functional Diagnostics Sector of the State Establishment “The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine”. All patients provided informed consent to participate in the study, which was conducted in accordance with the principles of the World Medical Association's Code of Ethics (Helsinki Declaration). Accordingly, the meeting of the Bioethics Commission of the State Institution “Institute of Dentistry and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine” (protocol No. 1011 of 14.04.2022) approved this study.

The STATISTICA 6.1 computer program was used for statistical processing of the results obtained to assess their

Table 1

**Therapeutic and preventive complex for the patients with early and stage I periodontitis**

Preparations	Dosage	Terms	Mechanism of action
Inulin (Scientific and Production Association “Odesa Biotechnology”, Ukraine)	2 tablets 3 times a day after meals	1–30 days	Sugar-lowering, hepatoprotective, normalizes lipid metabolism, restores intestinal flora
Biotryt Plus – biological supplement (Scientific and Production Association “Odesa Biotechnology”, Ukraine), Ukraine	1 tablet 3 times a day	1–30 days	Antioxidant, membrane-stabilizing and immunostimulating effect
Meridol – toothpaste (Colgate-Palmolive, Germany)	2 times a day after meals	1–30 days	Antibacterial action, prevention of plaque formation, caries prevention
Meridol – mouthwash (Colgate-Palmolive, Germany)		1–30 days	Prolonged antibacterial and anti-inflammatory action



reliability and measurement errors. A statistically significant difference between alternative quantitative characteristics with a distribution corresponding to the normal law was assessed using Student's t-test. The difference was considered statistically significant at  $p < 0.01$  [9].

#### Presentation of the main research material

Table 2 shows the results of the dynamics of the PMA index and the level of bleeding in patients during prophylaxis. According to the initial data, both groups had a similar degree of inflammation:  $21.24 \pm 2.11$  versus  $21.30 \pm 2.08$  according to PMA.

After six months of using the TPC, patients in the test group showed a significant decrease in PMA to  $8.57 \pm 0.82$  ( $p < 0.001$ ), which is more than one and a half times better than in the control group, where the indicator was  $14.53 \pm 1.32$ . This difference remained after a year of observation, and at the end of the second year, the PMA index in the test group ranged from  $9.12 \pm 0.84$ , while in the control group it reached  $20.98 \pm 2.32$ . The almost twofold advantage in reducing the inflammatory process in

the gums indicates a lasting effect of preventive measures.

A similar trend was observed with regard to gum bleeding. Initially, the indicators in both groups were approximately the same ( $0.58 \pm 0.06$  and  $0.56 \pm 0.07$ ). However, after 6 months, they decreased to  $0.50 \pm 0.04$  in the test group, while in the control group, on the contrary, they increased to  $1.04 \pm 0.10$ . After 1 and 2 years, these differences became even more pronounced, confirming the possibility of effectively preventing the progression of periodontitis.

Table 3 shows the dynamics of changes in oral hygiene in patients with early and stage I periodontitis during preventive measures.

After 6 months of preventive measures in the test group, both indicators decreased significantly: Silness–Loe to  $0.50 \pm 0.05$  and Stallard to  $0.63 \pm 0.06$  ( $p < 0.001$ ). At the same time, in the control group, both indices showed an increase ( $1.08 \pm 0.12$  and  $1.43 \pm 0.12$ ) over the same period.

Further monitoring after 1 and 2 years confirmed the positive dynamics in patients who regularly received the TPC. At the end of the second year, Silness–Loe in the test

Table 2  
Condition of periodontal tissues in patients with early and stage I periodontitis during preventive treatment,  $M \pm m$

Group \ Indicator		PMA%	Bleeding
Main group	At baseline	$21.24 \pm 2.11$ $p > 0.1$	$0.58 \pm 0.06$ $p > 0.1$
	After 6 months	$8.57 \pm 0.82$ $p < 0.001$	$0.50 \pm 0.04$ $p < 0.001$
	After 1 year	$8.81 \pm 0.97$ $p < 0.001$	$0.65 \pm 0.8$ $p < 0.001$
	After 2 years	$9.12 \pm 0.84$ $p < 0.001$	$0.57 \pm 0.05$ $p < 0.001$
Comparison group	At baseline	$21.30 \pm 2.08$	$0.56 \pm 0.07$
	After 6 months	$14.53 \pm 1.32$	$1.04 \pm 0.10$
	After 1 year	$19.60 \pm 1.95$	$1.39 \pm 0.14$
	After 2 years	$20.98 \pm 2.32$	$1.61 \pm 0.16$

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

Table 3  
Oral hygiene in patients with early and stage I periodontitis during preventive treatment,  $M \pm m$

Group \ Indicator		Silness–Loe	Stallard
Main group	At baseline	$1.02 \pm 0.11$ $p < 0.1$	$1.03 \pm 0.09$ $p < 0.1$
	After 6 months	$0.50 \pm 0.05$ $p < 0.001$	$0.63 \pm 0.06$ $p < 0.001$
	After 1 year	$0.52 \pm 0.05$ $p < 0.001$	$0.70 \pm 0.07$ $p < 0.001$
	After 2 years	$0.49 \pm 0.04$ $p < 0.001$	$0.75 \pm 0.08$ $p < 0.001$
Comparison group	At baseline	$1.04 \pm 0.10$	$1.05 \pm 0.10$
	After 6 months	$1.08 \pm 0.12$	$1.43 \pm 0.12$
	After 1 year	$1.19 \pm 0.15$	$1.59 \pm 0.14$
	After 2 years	$1.23 \pm 0.21$	$1.86 \pm 0.16$

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

group returned to  $0.49 \pm 0.04$ , and Stallard to  $0.75 \pm 0.08$ , while in the control group these indicators remained at  $1.23 \pm 0.21$  and  $1.86 \pm 0.16$ , respectively.

### Conclusions

The use of the developed therapeutic and preventive complex twice a year in patients with early and stage I periodontitis significantly reduced the severity of gum inflammation, as the PMA% index decreased from  $(21.24 \pm 2.11)\%$  to  $(9.12 \pm 0.84)\%$  over two years, which was nearly twice as effective compared to the comparison group.

Clinical signs of bleeding according to the Muhlemann bleeding index decreased 1.9 times after 6 months and remained at a low level until the end of the observation period, confirming the stable anti-inflammatory effect of the complex.

Oral hygiene indicators improved significantly, while in the comparison group they increased, demonstrating the significant preventive efficacy of the developed complex.

**Further research** should focus on the assessment of biochemical indicators of oral fluid in patients with varying degrees of periodontal disease severity and the effect of the therapeutic and preventive complex.

### BIBLIOGRAPHY

1. Peres MA, Macpherson LM, Weyant RJ, et al. Oral diseases: a global public health challenge. *Lancet*. 2019;394(10194):249–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31146-8.
2. World Health Organization. Oral health [Internet]. Geneva: World Health Organization; 17 March 2025 [cited 20 August 2025]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>.
3. Jepsen S, Blanco J, Buchalla W, et al. Prevention and control of dental caries and periodontal diseases at individual and population level: consensus report of group 3 of joint EFP/ORCA workshop. *J Clin Periodontol*. 2017;44(Suppl 18):S85–93. DOI: 10.1111/jcpe.12687.
4. Chapple ILC, Bouchard P, Cagetti MG, et al. Interaction of lifestyle, behaviour or systemic diseases with dental caries and periodontal diseases: consensus report of group 2 of the joint EFP/ORCA workshop. *J Clin Periodontol*. 2017;44(Suppl 18):S39–51. DOI: 10.1111/jcpe.12685.
5. Adamovych OO, Safonov AS, Kryvetskyi VV, et al. Comparative analysis of changes in density and mineral composition of bone tissue on the background of experimental diabetes mellitus and opioid influence. *Ukrainian Journal of Radiology and Oncology*. 2021;29(4):39–47. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2021.39-47>.
6. Gelmboldt VO, Khromagina LM, Nikitin OV, Fizor NS. Biological activity of 3-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate monohydrate and 4- hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate as candidates for anticaries agents. *Odesa Medical Journal*. 2024;2:75–80. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-13>.
7. Ballouk MAH, Altinawi M, Al-Kafri A, Zeitounlouian TS, Fudalej PS. Propolis mouthwashes efficacy in managing gingivitis and periodontitis: a systematic review of the latest findings. *BDJ Open*. 2025;11:5. DOI: 10.1038/s41405-025-00294-z.
8. Khomenko LO, Chaykovskyy YB, Smolyar NI. Therapeutic dentistry for children. Kyiv: Knyha plyus, 2014. 432 p. (in Ukrainian).
9. Rohach IM, Keretsman AO, Sitkar AD. Correct choice of statistical analysis method is the key way to high-quality interpretation of medical research data. *Scientific Bulletin of Uzhhorod University, series "Medicine"*. 2017;2(56):124–128 (in Ukrainian). Available from: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/31008>.

Надійшла до редакції 01.06.2025

Прийнята до друку 01.09.2025

Електронна адреса для листування [oksanaadenga@gmail.com](mailto:oksanaadenga@gmail.com)

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

UDC 616-091:004.9:614.2+004.8:616-07+614.2:340.13

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-10>

T. Ye. Narbutova <https://orcid.org/0000-0002-6774-195X>  
 E. S. Buriachkivskyi <https://orcid.org/0000-0001-7637-674X>

## TRANSFORMATIONS OF CONTEMPORARY MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS: TELEPATHOLOGY, DIGITAL PATHOLOGY, AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE – GLOBAL EXPERIENCE AND STANDARDIZED REGULATION

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616-091:004.9:614.2+004.8:616-07+614.2:340.13

T. Ye. Narbutova, E. S. Buriachkivskyi

### TRANSFORMATIONS OF CONTEMPORARY MORPHOLOGICAL DIAGNOSTICS: TELEPATHOLOGY, DIGITAL PATHOLOGY, AND ARTIFICIAL INTELLIGENCE – GLOBAL EXPERIENCE AND STANDARDIZED REGULATION

*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

**Relevance.** Telepathology is a promising area of digital medicine that ensures the availability of morphological diagnostics in conditions of shortage of specialists, war, and pandemic.

**Objective.** To analyze regulatory models of telepathology in different countries and assess the potential of Artificial Intelligence (AI) in morphological diagnostics.

**Methods.** A comparative analysis of regulatory documents, statistical data, technical standards, and scientific publications on telepathology and AI was conducted.

**Discussion.** It was found that telepathology is actively being implemented in the world, with clear requirements for safety, ethics and technical implementation. AI demonstrates high accuracy in recognizing pathologies.

**Conclusions.** Telepathology and AI have the potential to transform morphological diagnostics, but require regulatory support, technical integration, and ethical control.

**Keywords:** telepathology, digital pathology, AI in diagnostics, morphological analysis, global standards.

УДК 616-091:004.9:614.2+004.8:616-07+614.2:340.13

Т. Є. Нарбутова, Е. С. Бурячківський

### ТРАНСФОРМАЦІЇ СУЧАСНОЇ МОРФОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ: ТЕЛЕПАТОЛОГІЯ, ЦИФРОВА ПАТОЛОГІЯ ТА ШТУЧНИЙ ІНТЕЛЕКТ, ГЛОБАЛЬНИЙ ДОСВІД, НОРМАТИВНЕ РЕГУЛЮВАННЯ

*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

**Актуальність.** Телепатологія є перспективним напрямом цифрової медицини, що забезпечує доступність морфологічної діагностики в умовах дефіциту фахівців, війни та пандемії.

**Мета.** Проаналізувати нормативні моделі телепатології в різних країнах та оцінити потенціал штучного інтелекту (ШІ) в морфологічній діагностиці.

**Методи.** Проведено порівняльний аналіз нормативних документів, статистичних даних, технічних стандартів і наукових публікацій щодо телепатології та ШІ.

**Обговорення.** Виявлено, що телепатологія активно впроваджується у світі, з чіткими вимогами до безпеки, етики та технічної реалізації. ШІ демонструє високу точність у розпізнаванні патологій.

**Висновки.** Телепатологія та ШІ мають потенціал трансформувати морфологічну діагностику, але потребують нормативного закріплення, технічної інтеграції та етичного контролю.

**Ключові слова:** телепатологія, цифрова патологія, ШІ в діагностиці, морфологічний аналіз, глобальні стандарти.

### Introduction

Morphological diagnostics is the foundation of modern medical diagnostics, particularly in oncopathology, ensuring accurate detection, classification, and prediction of the course of diseases. However, despite modern technologies and advances in development, traditional

pathology continues to face a number of challenges: a shortage of qualified personnel, uneven access to laboratories, subjectivity of interpretation and limitations in the speed of sample processing. In response to these challenges, telepathology has emerged—a remote evaluation of histological specimens using digital technologies. Its integration with AI opens up new horizons for the automation, standardization, and scaling of morphological diagnostics.

**This study aims** to review and analyze the current state of telepathology and the use of AI in morphological

© T. Ye. Narbutova, E. S. Buriachkivskyi, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



diagnostics, with a focus on international experience, regulatory control, technical capabilities, and associated risks. Special attention is paid to comparing traditional and algorithmic morphological assessment; analysis of regulatory documents and standards; assessment of the effectiveness, accuracy, and safety of AI-based tools; and studying the challenges of implementation in different countries.

### **Materials and Methods**

The study used a systematic literature review method from open databases (PubMed, Scopus, Web of Science) using the keywords: “telepathology”, “digital pathology”, “AI in diagnostics”, “morphological analysis”, “global standards”. 31 published sources were selected, covering clinical studies, regulatory documents, expert reviews and recommendations of international organizations.

### **Discussion**

The emergence of telepathology as a distinct field within medical diagnostics is closely associated with Dr. Ronald S. Weinstein, who first introduced the term “telepathology” in 1986 to describe the remote viewing of histological specimens for diagnostic, consultative, and educational purposes [1]. In his foundational work, Weinstein outlined the conceptual framework of the new technology with the potential to transform pathological practice, particularly in settings with limited access to specialists. He not only coined the term but he also pioneered the development of early robotic telepathology systems capable of transmitting high-resolution histological images over long distances. His research and patents laid the foundation for the further development of telepathology as a clinical tool.

Telepathology began to develop rapidly and has since been introduced into medical practice in many countries, and regulatory documents regulating this type of activity have appeared. Today, this clinical tool is widely employed in clinical workflows, especially in regions with limited access to pathologists, and has evolved from a theoretical concept into a practical technology that has reshaped approaches to morphological diagnostics worldwide.

It is clear that telepathology requires the integration of digital technologies and appropriate software with a high technical level of equipment and an appropriate level of education and skills of employees. Digital technologies are rapidly permeating all areas of medicine. Global experience demonstrates that each country addresses these challenges in its own way. For instance, a 2021 article published in *Modern Pathology* [2] explored the profound changes occurring in the field of pathology due to the transition to digital platforms. The authors describe how digital pathology – specifically, the digitization of histological slides – is transforming both scientific research and clinical practice.

Previously, pathological analysis was carried out exclusively using an optical microscope, which limited the ability to store, transmit, and re-examine specimens. Today, thanks to Whole Slide Imaging technology, tissue samples can be scanned at high resolution, stored in digital format, and shared between institutions. This advancement opens new possibilities for consultation, education, diagnostic standardization, and archival storage.

The authors emphasize the importance of digital pathology in translational medicine – the process of transferring scientific discoveries into clinical applications. Digitized specimens allow researchers to more accurately study tumor microenvironments and identify new morphological features that may be related to the course of the disease, and differentiate large amounts of data between different centers.

In clinical practice, digital pathology enhances diagnostic accuracy, reduces the incidence of errors, and facilitates remote consultation among specialists. This is particularly critical in regions facing shortages of highly qualified pathologists.

However, the authors also point to a number of challenges, including the need to standardize image formats, ensure patient data confidentiality, legal regulation of digital processes, and the need to train healthcare professionals in new approaches.

One of the most advanced implementation models has been developed in Canada. As early as in 2012, the Canadian Association of Pathologists published the “Guidelines for Establishing a Telepathology Service for Anatomical Pathology Using Whole Slide Imaging,” which proposed a phased model for implementing telepathology, starting with assessing the institution's needs, selecting technologies, and configuring the network [3].

The main components of such an organization are: scanners for Whole Slide Imaging (WSI), image storage servers, viewing software; network configurations: centralized or decentralized models depending on location and resources; integration with laboratory information systems of institutions to ensure continuity of data access. Special attention is paid to technical support, archiving and documentation of results, which are critical to ensuring the reliability and reproducibility of diagnostic processes.

A separate section is devoted to quality control and accountability criteria. The Quality Management section describes requirements for several parameters, namely: correspondence of digital images to traditional glass slides, which are checked before clinical examination by comparison, accuracy of diagnoses and productivity, which, through regular monitoring, regular training of personnel – both pathologists and technical personnel – ensure competence in working with WSI. To ensure proper accountability, mandatory licensing of pathologists working remotely is emphasized. Issues of confidentiality and data security are regulated in accordance with Canadian legislation.

Therefore, the main point is that digital pathology is considered as a dynamic environment that allows receiving, storing, viewing and analyzing images of histological preparations digitized using specially adapted scanners (see Table 1). Two types of images are considered as objects of study: static ones – these are individual items – photographs of micropreparations of established quality and size, and interactive/dynamic ones – images obtained in real time and often used in telepathology for urgent diagnostics and consultations.

Based on a comprehensive review of current literature and international standards, key technical parameters of diagnostic imaging in telepathology have been synthesized (see Table 2). The table summarizes essential aspects—from

Table 1

**Digital system components used in telepathology**

Component	Function description
Scanner	Digitizes glass slides
Image Management	Integration with Laboratory Information Systems (LIS)
Software	For viewing, analysis, and archiving
Storage System	Archiving and intelligent search
Analytical Tools	Using AI for pattern recognition (e.g. CD20, Ki67, ER ,PR HER2/neu and others)

Table 2

**Technical Parameters of Digital Diagnostic Images for Diagnostics**

Parameter	Value / Recommendation	Source
Image Type	Whole Slide Imaging (WSI); static and dynamic formats	Sonawane & Borys, 2021 [3]
Resolution	Recommended $\geq 0.25 \mu\text{m/pixel}$ (equivalent to 40x magnification)	CAP Guidelines [4]
File Formats	SVS, TIFF, JPEG2000, DICOM	DICOM Standard [5]
File Size per WSI	1–3 GB depending on specimen size and magnification level	Sonawane & Borys, 2021 [3]
System Validation	Minimum of 60 cases; $\geq 95\%$ diagnostic concordance with microscopy	CAP Guidelines [4]
Focusing	Automated, multilayer; focus quality control is critical	<i>the FDA's Digital Pathology Initiative</i> [6]
LIS Integration	Mandatory for clinical use	Sonawane & Borys, 2021 [3]
Archiving	Long-term storage; support for intelligent search	DICOM Supplement 223 [5]
Viewing	Via specialized software; remote access capabilities	<i>the FDA's Digital Pathology Initiative</i> [6]
Image Analysis	Capability to apply AI/Deep Learning for pattern recognition (e.g., Ki67)	<i>the FDA's Digital Pathology Initiative</i> [6]

image type and resolution to validation, archiving, and laboratory information systems (LIS) integration requirements. These recommendations are based in authoritative sources such as the College of American Pathologists (CAP) Guidelines, Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) Standard, and the US Food and Drug Administration (FDA) Digital Pathology Initiative, ensuring both credibility and practical relevance.

The American Telemedicine Association developed the Telepathology Clinical Guidelines in 2018, which became the first comprehensive document that systematizes the principles of safe, effective, and ethical use of telepathology in clinical practice in the United States [7]. The document identifies key telepathology models – static (capture-and-send), dynamic (streaming video microscopy), and Whole Slide Imaging (WSI) – and describes their technical requirements, advantages, and limitations. Particular attention is paid to organizational aspects, including licensing of professionals, data protection, system validation, and integration with laboratory information systems. The recommendations cover the entire infrastructure, including scanners, software, data channels, and viewing monitors, with an emphasis on ensuring diagnostic accuracy.

The document also includes provisions regarding the responsibility of the physician conducting a remote assessment, regardless of the patient's location or the source of the specimen. It is emphasized that telepathology diagnostics should meet the same standards as traditional microscopy, including quality control, documentation, and adherence to ethical standards. The recommendations emphasize the importance of training personnel, as well as the need to validate each system before clinical use, in accordance with Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) and CAP requirements. Thus, the American Telemedicine

Association (ATA) guidelines form the basis for the safe implementation of telepathology in medical practice, especially in conditions of remote access to specialists.

The FDA's Digital Pathology Initiative has focused on developing regulatory methods for assessing the technical performance of digital medical devices, including WSI systems. In contrast to European approaches, digital pathology is classified as a Class II medical device in the US, requiring a 510(k) or de novo approval process [6]. The program emphasizes the lack of standardized tests that correlate technical image quality with clinical performance and the need for statistical tools to assess the performance of both pathologists and image analysis algorithms. This contrasts with European initiatives such as the BigPicture Project and the European Society of Pathology guidelines, which place greater emphasis on standardization of processes, integration with laboratory information systems (LIS), and interoperability [8; 9].

From a technical perspective, the FDA requirements include assessment of focusing accuracy, spatial resolution, color reproduction, and display quality [6]. In Europe, the European Guidelines on Quality Criteria for Diagnostic Radiographic Images and the Royal College of Pathologists also set high standards for WSI quality, but with a greater emphasis on internal validation, flexibility in implementation, and practical adaptation to the clinical environment [4; 9]. For example, the British guidelines allow for the avoidance of large-scale clinical trials if self-validation is performed based on real cases [10]. Thus, although the technical requirements are generally the same (high resolution, focusing accuracy, integration with LIS), the American approach is more formalized and focused on regulatory compliance, while the European approach is more adaptive and clinically oriented.

At the end of the last century, the CLIA program was launched in the USA, which establishes mandatory quality standards for all laboratories that perform testing of human biological specimens for the purpose of diagnosing, treating, or evaluating a health condition. In 2024, Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS) updated the regulation, which came into force on December 28, 2024, including new requirements for personnel qualifications, revised sanctions, updated provisions on histocompatibility, and increased registration fees (CMS, 2025) [11]. Clarification of educational requirements for conducting highly complex laboratory testing is of particular importance [12]. In contrast to more flexible European approaches, CLIA provides a unified certification system that covers more than 260,000 laboratories in the USA. All laboratories, whether they receive payment through Medicare or not, are required to adhere to CLIA standards, which include requirements for method validation, quality control, recordkeeping, and participation in a proficiency testing program (CDC, 2024) [13]. Thus, CLIA is the foundation of the legal regulation of laboratory diagnostics in the United States, ensuring transparency, safety, and accountability in the work of medical laboratories.

Although there are no specific provisions for telepathology under CLIA, it is subject to general requirements for accuracy, reliability, and timeliness of results. Reports generated using telepathology must meet all CLIA standards, just like traditional reports. This includes patient identification, diagnostic accuracy, quality control, and compliance with laboratory protocols.

Therefore, the potentials of telepathology are highlighted, such as reducing logistics and equipment costs, increasing the availability of specialized diagnostic services, reducing the burden on pathologists during periods of staff shortages (permanent or temporary), and ensuring continuity of medical care even in remote regions.

In the Israeli healthcare system, telepathology is a part of telemedicine, regulated by directives issued by the Israeli Ministry of Health [14]. It is permitted for clinical use, provided that standards of safety, confidentiality, and professional responsibility are met. All telemedicine services, including telepathology, must be performed between an identified physician and patient, with a clearly documented diagnostic process.

Standards and regulations require that telepathology systems must be integrated with electronic medical records (EMR) and laboratory information systems (LIS). Images used for diagnosis must be stored in secure repositories managed by health insurance organizations, which act as primary custodians of medical data in Israel. According to the Privacy Protection Law (1981), the processing of such images must meet strict requirements for the protection of personal data, including encryption, access control, and auditing.

Image analysis is performed by licensed pathologists who are allowed to work remotely, provided that their activities are registered with the Ministry of Health. Validation of telepathology platforms is carried out at the level of the institution implementing the technology, with mandatory documentation of diagnostic accuracy. In addition, each institution must appoint a responsible telemedicine

coordinator who monitors quality, compliance with standards, and data security.

These provisions align with the Digital Health Laws and Regulations Report 2025 – Israel [15], which classifies telepathology as a highly specialized form of telemedicine requiring additional certification and technical compliance.

The Digital Health Laws and Regulations Report 2025 – Israel, prepared with the participation of the Privacy Protection Authority (PPA) [16], considers telepathology as part of digital medicine, governed by the Privacy Protection Law (1981) and related regulations. The document emphasizes that all digital medical images, including histological preparations, are personal health data and must therefore be processed in accordance with strict requirements for security, storage, and access.

According to the regulation, image repositories must be certified, secured, and located in Israel or in jurisdictions recognized as “adequate” in terms of data protection. Requirements are established for access auditing, encryption, user authentication, and logging of actions. All telepathology platforms must undergo internal validation before clinical use, and physicians working with such systems must be registered with the Ministry of Health and undergo appropriate training. Special attention is paid to informed patient consent, which must cover the use of digital images for remote diagnosis.

Thus, Israeli law provides a high level of protection for personal medical images, including telepathology, and sets clear requirements for technical infrastructure, institutional responsibilities, and patient rights.

Telepathology is identified as a key area of digital health development in Australia’s National Digital Health Strategy 2023–2028, developed by the Australian Digital Health Agency [17]. The strategy aims to create a connected, safe and accessible health system in which digital technologies, including telepathology, play an important role in ensuring quality diagnostics regardless of the patient’s geographical location.

Telepathology is defined as the transmission of digitized histological images for remote analysis and diagnosis. The strategy outlines four core requirements for such services:

1. They must be integrated with the national My Health Record platform, which allows storing and transmitting medical images in a standardized format;
2. They must be secure: all telepathology systems must meet cybersecurity requirements, including data encryption, user authentication and access auditing;
3. They must be interoperable, i.e., able to interact with other digital medical platforms, which ensures the continuity of the clinical process;
4. They must be accessible to healthcare professionals in remote regions, which contributes to reducing inequalities in access to high-quality pathological diagnostics.

The strategy also includes training medical professionals in digital pathology and supporting innovative solutions that automate part of the image analysis process. All of this is aimed at increasing diagnostic accuracy, speeding up clinical decision-making, and improving patient outcomes.

In 2025, the German Medical Association (Bundesärztekammer) updated its provisions on telemedicine and remote treatment (Telemedizin/Fernbehandlung) [18].



These provisions also cover telepathology as a form of remote diagnosis. According to official recommendations, telemedicine concepts include diagnostics, therapy and medical consultations carried out via information and communication technologies remotely.

Telepathology, as part of this system, enables pathologists to analyze digital histological images without the physical presence of the patient or specimen. The document emphasizes the legal permissibility of exclusively remote consultations and diagnostics even for new patients provided that quality and safety standards are upheld. Pilot projects, such as those conducted in Baden-Württemberg, demonstrated both the advantages and limitations of remote diagnostics. The guidelines stress that telepathology services must be integrated into the national telematics infrastructure, which ensures secure exchange of medical data among physicians, laboratories, and clinics. Bundesärztekammer highlights the necessity of patient consent, transparency, and adherence to professional standards when employing telemedical methods, including telepathology.

Thus, telepathology in Germany has received regulatory recognition as an effective diagnostic tool, especially in conditions of a shortage of specialists and the need for rapid access to expert opinion.

Telepathology is also advancing in France. In the document *Téléconsultation et téléexpertise: guide de bonnes pratiques*, published by the Haute Autorité de Santé (HAS) [19], telemedicine services including telepathology are considered an integrated part of modern medical practice, subject to strict criteria for quality, safety, and ethical conduct.

Telepathology, as a form of teleexpertise, involves remote analysis of pathological images (e.g., histological slides) between physicians. The HAS guidelines prioritize quality and safety: all acts of teleexpertise, including telepathology, must comply with standards for confidentiality, diagnostic accuracy, and technical reliability. Diagnostic images must be of high quality, and platforms must be certified. Telepathology may be conducted in hospitals, socio-medical institutions, or even from home, provided that environmental requirements such as data protection, stable connectivity, and confidentiality are met. Patients must be informed about the nature of the remote expertise and must provide consent for the processing of medical images in digital format. HAS recommends the use of a “patient-tracer” method to evaluate the quality of telepathology services an approach that involves analyzing specific clinical cases to improve diagnostic processes.

This approach expands access to pathological expertise, especially in regions with limited specialist availability, and ensures timely diagnostics without compromising quality.

In India, telepathology has been formally regulated since March 2020, when the Ministry of Health and Family Welfare issued the Telemedicine Practice Guidelines [20], the country's first official regulations governing remote medical services. The document covers all aspects of telemedicine, including telepathology, which is defined as a form of teleexpert interaction between physicians, particularly for sharing medical images, histological slides, and laboratory data.

According to the guidelines, telepathology may be conducted under four permitted scenarios:

- from a patient to a Registered Medical Practitioner (RMP),
- from one RMP to another (e.g., for consultation),
- via a medical intermediary (such as a nurse or paramedic),
- with the involvement of a patient's caregiver.

Particular attention is given to physician and patient identification, informed consent, data confidentiality, and documentation of consultations. In the context of telepathology, this implies that the transmission of digital images must occur via secure communication channels, and diagnostic results must be recorded in medical documentation in accordance with established standards.

The document explicitly prohibits the use of telemedicine for invasive procedures but permits its application for diagnostics, treatment, consultations, and educational purposes. All Registered Medical Practitioners (RMPs) intending to provide telemedicine services are required to complete mandatory online training developed by the Medical Council of India.

Thus, telepathology in India has received formal regulatory recognition, with clearly defined frameworks for responsibility, ethics, and technical implementation, enabling its safe deployment even in rural and remote regions.

China's regulatory model for telepathology was outlined in 2022 by the National Health Commission of China. This analytical report systematizes the legal and organizational aspects of the country's telemedicine infrastructure [21]. It describes two primary models relevant to telepathology. First: Internet-based diagnosis and treatment, involving direct interaction between physician and patient via online platforms, which is permitted only for follow-up consultations and chronic disease management (excluding initial COVID-19 diagnosis via internet hospitals). Second: Remote Medical Services, a business-to-business (B2B) model involving collaboration between medical institutions. This model forms the basis for telepathology, enabling physicians from different hospitals to exchange images, histological data, and conduct remote consultations [22].

Specific regulatory requirements include the following:

- Only licensed medical institutions are authorized to provide telemedicine services.
- All internet hospitals and telemedicine platforms must undergo registration and certification.
- Confidentiality, informed consent, and data protection are mandatory.

To unify the work, technical standards for the transmission of medical images have been introduced, including DICOM and other formats. By 2019, China's telemedicine network had already connected over 3,000 hospitals. Subsequently, regional telemedicine centers were established in all provinces, and internet hospitals were introduced, allowing patients from rural regions to receive consultations with specialists based in urban clinics.

In Ukraine, telemedicine has also gained a regulatory foundation and continues to develop. The Law of Ukraine

No. 3301-IX (2023) defines telemedicine as a set of actions, technologies, and measures used to provide medical and/or rehabilitative care remotely [23]. The Ministry of Health of Ukraine [24] regulates the procedure for telemedical consultations, including standardized documentation forms such as:

- Form No. 001/tm – request for telemedical consultation,
- Form No. 002/tm – consultant's conclusion,
- Form No. 003/tm – consultation logbook, as well as requirements for the consultation environment.

Currently, telepathology in Ukraine is primarily implemented in a physician-to-physician format, involving the transmission of digital histological slides, CT scans and MRI images.

In the context of the war and the COVID-19 pandemic, telepathology has become critically important for remote diagnostics in regions lacking specialist access and for interregional physician consultations. The use of artificial intelligence (AI) for image analysis such as Brainscan and AIDOC – is increasingly relevant [25, 26].

Regarding the implementation of telemedicine, it is known that it is included in 31 out of 41 packages of medical guarantees of the National Health Service [27]. As of 2024, telemedicine encompassed 328 medical institutions, with over 8,800 teleconsultations conducted and 1,259 medical professionals trained [26]. Virtual operating rooms, portable diagnostic systems, and AI-based CT analysis tools have been deployed. However, there is no official definition or regulations specifically addressing telepathology or the use of AI in morphological digital diagnostics in Ukraine.

The online publication InterNetri [28] discusses general principles of AI application in medical diagnostics, including image analysis (CT, MRI, X-ray), disease prediction based on genetic and laboratory data, and personalized medicine – such as diagnostics of micronutrient deficiencies.

AI holds significant potential in routine morphological diagnostics. It can identify key morphological features – nuclear atypia, stratification abnormalities, mitotic activity – with accuracy approaching expert-level performance. According to Liu et al. [29], the average sensitivity of AI algorithms in diagnosing cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer is 97%, with specificity at 94%. AI tools have already been implemented in Sweden and Denmark for routine diagnostics of CIN, cervical cancer, and breast cancer, accompanied by ethical audits and algorithmic transparency.

Analysis of the use of AI in telepathology suggests an increase in diagnostic accuracy, as AI algorithms can analyze digital histological images with high accuracy, reducing human error and improving the detection of pathologies at early stages and the ability to transmit digital images for consultations between specialists, which is critical for rural or low-income medical facilities [30]. In addition, automated systems reduce sample processing time, which is especially important in conditions of overloaded laboratories or remote regions [31], this ensures speed and efficiency in diagnostics and, consequently, timeliness of treatment. The implementation of digital solutions can reduce costs by reducing the costs associated with physical sample transportation, storage, and archiving [29].

The work of Nastenka et al. [32] is an example of how modern AI and medical image analysis technologies can transform telepathology from a concept into real clinical practice. It demonstrates that myocarditis can be diagnosed remotely, accurately, and effectively – which is particularly relevant in the context of pandemics, military conflicts, or medical crises. The algorithms described in the study can be integrated into cloud services, which will allow the disease to be diagnosed in regions with limited access to specialized cardiology services, and the use of the DRAGONFLY and COVID-CT-MD databases demonstrates the potential for creating telepathology systems where images can be analyzed remotely without direct involvement of an on-site physician.

In his publication, Mahmood MF examines the capabilities of analyzing blood samples through machine learning and image processing methods [33]. While the research is not explicitly framed as telepathology, it highlights essential elements relevant to the field that can be integrated into telepathological systems, especially in laboratory diagnostics. It points to the digital processing of biological samples using MATLAB for blood image analysis – an example of digital morphology, which is the basis of telepathology. Scanned samples can be transmitted over a distance for automated classification, optimising the processing time of results, even without the involvement of a laboratory technician, which can affect the speed of clinical decision-making.

Widespread adoption of AI introduces certain challenges and limitations, primarily concerning the reliability of AI algorithms. These systems require rigorous validation, as misinterpretation may lead to incorrect diagnoses. It is essential to establish secure image storage and transmission systems that comply with data protection standards such as General Data Protection Regulation (GDPR) or Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPAA) [31]. Another challenge is the integration of AI into existing healthcare infrastructures. Many hospitals operate with outdated systems, complicating the deployment of digital solutions [30]. A critical issue remains the question of liability in cases of diagnostic errors made by AI systems [29].

## Conclusions

Telepathology is an effective response to the challenges of traditional morphological diagnostics, including workforce shortages, subjective interpretation, and unequal access to specialists. Its implementation ensures continuity of care, particularly during wartime, pandemics, and in remote regions.

Digital pathology is transforming clinical practice by providing high-quality imaging, archiving capabilities, remote consultation, and standardization of diagnostic workflows. Whole Slide Imaging (WSI) is becoming the primary format for digital morphology, with defined technical specifications governed by international standards (CAP, DICOM, FDA).

Artificial intelligence (AI) demonstrates high efficacy in morphological analysis, with sensitivity reaching 97% in diagnosing cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and cervical cancer. AI algorithms can automate the recognition

of key features, reduce pathologist workload, and accelerate specimen processing – which is especially important for overloaded laboratories.

Regulatory control of telepathology varies significantly across countries, but common principles include system validation, data protection, integration with LIS/EMR, professional licensing, and informed patient consent. The United States, Canada, Israel, Australia, Germany, France, India, and China demonstrate different implementation models – from formalized to adaptive.

Ukraine has established a regulatory base for telemedicine, yet lacks an official definition of telepathology as a distinct form of digital diagnostics. Nevertheless, telepathology is actively practiced, especially in physician-to-physician formats, utilizing digital imaging and select AI solutions.

Implementation of telepathology and AI requires addressing several challenges, including technical interoperability, data security, algorithm reliability, diagnostic accountability, and modernization of healthcare infrastructure.

## BIBLIOGRAPHY

1. Wikipedia contributors. Telepathology [Internet]. Wikipedia, The Free Encyclopedia; 2024 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://en.wikipedia.org/wiki/Telepathology>.
2. Bera K, Schalper KA, Rimm DL, Velcheti V, Madabhushi A. Digital pathology and artificial intelligence in translational medicine and clinical practice. *Mod Pathol*. 2021;34(1):11–24. DOI: 10.1038/s41379-021-00919-2.
3. Sonawane SS, Borys D. Digital imaging fundamentals & standards. PathologyOutlines.com website. Available from: <https://www.pathologyoutlines.com/topic/informaticsdigitalimagingfund.html>. Accessed 1 June 2025.
4. Evans AJ, Brown RW, Bui MM, et al. Validating whole slide imaging systems for diagnostic purposes in pathology: guideline update from the College of American Pathologists. *Arch Pathol Lab Med*. 2022;146(4):440–450. DOI: 10.5858/arpa.2020-0723-CP.
5. DICOM Standards Committee. Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM). Available from: <https://www.dicomstandard.org/>. Accessed 1 June 2025.
6. U.S. Food and Drug Administration. Digital Pathology Initiative: Research on Digital Pathology Medical Devices. Available from: <https://www.fda.gov/medical-devices/medical-device-regulatory-science-research-programs-conducted-osel/digital-pathology-program-research-digital-pathology-medical-devices>. Accessed 1 June 2025.
7. American Telemedicine Association. Clinical Guidelines for Telepathology [Internet]. 2018 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://southwesttrc.org/sites/default/files/resources/standards/ATA%20Telepathology%20Guidelines.pdf>.
8. Schreiner-Karoussou A, Back C. Report on Image Quality Standards for Digital Imaging and Interventional Radiology. Luxembourg: Radiation Protection Department, Ministry of Health; 2021. Available from: <https://opripalc.org/wp-content/uploads/2021/02/5Image-quality-.pdf>.
9. Carmichael JHE, Maccia C, Moores BM, et al. European Guidelines on Quality Criteria for Diagnostic Radiographic Images. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities; 1996. Report No.: EUR 16260 EN. Available from: <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/d59ccc60-97ed-4ce8-b396-3d2d42b284be>.
10. European Society of Pathology. BigPicture Project [Internet]. Available from: <https://www.bigpicture.eu/> [cited 2025 Aug 7].
11. Centers for Medicare & Medicaid Services. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.cms.gov/medicare/quality/clinical-laboratory-improvement-amendments>.
12. Centers for Disease Control and Prevention. Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) Overview [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.cdc.gov/clia/php/about/index.html>.
13. American Society for Clinical Pathology. CMS's CLIA Rule Now Fully in Effect [Internet]. 2025 Jan 9 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.ascp.org/news/news-details/2025/01/09/cms-s-clia-rule-now-fully-in-effect>.
14. Israeli Ministry of Health. Healthcare Telemedicine Survey – Israel [Internet]. London: International Bar Association; 2022 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.ibanet.org/document?id=Healthcare-Telemedicine-Survey-Israel>.
15. ICLG. Digital Health Laws and Regulations Report 2025 – Israel [Internet]. London: Global Legal Group; 2025 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://iclg.com/practice-areas/digital-health-laws-and-regulations/israel>.
16. Privacy Protection Authority (Israel). Digital Health Laws and Regulations Report 2025 – Israel [Internet]. London: Global Legal Group; 2025 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://iclg.com/practice-areas/digital-health-laws-and-regulations/israel>.
17. Australian Digital Health Agency. National Digital Health Strategy and Programs [Internet]. Canberra: Australian Government; 2025 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.digitalhealth.gov.au>.
18. Bundesärztekammer. Telemedizin / Fernbehandlung [Internet]. Berlin: Bundesärztekammer; 2025 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://www.bundesaeztekammer.de/themen/aerzte/digitalisierung/telemedizin-fernbehandlung>.
19. Haute Autorité de Santé. Téléconsultation et téléexpertise : guide de bonnes pratiques [Internet]. Paris: HAS; 2021 [cited 2025 Aug 7]. Available from: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2971632/fr/teleconsultation-et-teleexpertise-guide-de-bonnes-pratiques](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2971632/fr/teleconsultation-et-teleexpertise-guide-de-bonnes-pratiques).
20. Ministry of Health and Family Welfare (India). Telemedicine Practice Guidelines [Internet]. New Delhi: Government of India; 2020 [cited 2025 Aug 7]. Available from: [https://sanjeevani.mohfw.gov.in/assets/guidelines/Telemedicine\\_Practice\\_Guidelines.pdf](https://sanjeevani.mohfw.gov.in/assets/guidelines/Telemedicine_Practice_Guidelines.pdf).
21. National Health Commission of China. Empowering Primary Health Care with Digital Intelligence – Practices in China [Internet]. Beijing: NHC; 2022 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://en.nhc.gov.cn/>.
22. Chen J, Jiao Y, Lu C, Zhou J, Zhang Z, Zhou C. A nationwide telepathology consultation and quality control program in China: implementation and result analysis [Internet]. *Diagn Pathol*. 2014;9(Suppl 1):S2 [cited 2025 Aug 28]. Available from: <https://diagnosticpathology.biomedcentral.com/articles/10.1186/1746-1596-9-S1-S2>.

23. Verkhovna Rada of Ukraine. Zakon Ukrainy No. 3301-IX vid 09.08.2023 “Pro vnesennya zmin do deyakikh zakonodavchych aktiv Ukrainy shchodo funktsionuvannya teledytsyny” [Internet]. Kyiv: Verkhovna Rada; 2023 [cited 2025 Aug 7]. Available from: [https://zakononline.com.ua/documents/show/521101\\_\\_\\_757826](https://zakononline.com.ua/documents/show/521101___757826).
24. Ministry of Health of Ukraine. Nakaz No. 681 vid 19.10.2015 “Pro zatverdzhennya normatyvnykh dokumentiv shchodo zastosuvannya teledytsyny u sferi okhorony zdorov’ya” [Internet]. Kyiv: MOZ Ukrainy; 2015 [cited 2025 Aug 8]. Available from: <https://chernigiv-rada.gov.ua/ohoronaz-reformuvannya/id-2479>.
25. National Academy of Medical Sciences of Ukraine. Zaprovdzhennya ta rozvytok teledytsyny v Ukraini [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://amnu.gov.ua/zaprovdzhennya-ta-rozvytok-teledytsyny-v-ukraini>.
26. INgenius. Teledytsyna v Ukraini [Internet]. 2023 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://ingeniusua.org/articles/teledytsyna-v-ukraini>.
27. FCKMP. Yak rozvyvaiet’sya teledytsyna v Ukraini: pidsumky y plany na 2024 rik [Internet]. 2024 [cited 2025 Aug 7]. Available from: <https://fckmp.org.ua/news/yak-rozvyvaietsia-teledytsyna-v-ukraini-pidsumky-i-plany-na-2024-rik>.
28. InterNetri. Zastosuvannya shtuchoho intelektu (ShI) dlya diahnozyky zakhvoryuvan [Internet]. 2021 Jun 26 [cited 2025 Aug 8]. Available from: <https://internetri.net/qntm/2021/06/26/zastosuvannya-shtuchnogo-intelektu-shi-dlya-diaagnostyky-zahvoryuvan>.
29. Liu L, Zhang Y, Wang H, Chen X, Li J, et al. Artificial intelligence-assisted diagnosis and management of zinc deficiency: a multicenter study in Scandinavian populations. *eClinicalMedicine*. 2024;80:102992. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102992.
30. Frontiers Editorial Team. Digital Pathology and Telepathology – Integrating AI-driven Sustainable Solutions into Healthcare Systems [Internet]. *Frontiers in Medicine*. Available from: <https://www.frontiersin.org/research-topics/72971/digital-pathology-and-telepathology-integrating-ai-driven-sustainable-solutions-into-healthcare-systems>.
31. Zia S, Yildiz-Aktas I, Zia F, Parwani AV. An update on applications of digital pathology: primary diagnosis; telepathology, education and research. *Diagn Pathol*. 2025;20:17. doi:10.1186/s13000-025-01610-9.
32. Nastenka IA, Honcharuk MO, Babenko VO, Lynnyk MI, Ignatieva VI, Yachnyk VA. Development of artificial intelligence-based programs for the diagnosis of myocarditis in COVID-19 using chest computed tomography data. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2024;32(3):53–59 (in Ukrainian). [https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32\(03\)/NH052-5865](https://doi.org/10.30702/ujcvs/24.32(03)/NH052-5865).
33. Mahmood MF. Recognition and categorization of blood groups by machine learning and image processing method. *Innovative Biosystems and Bioengineering*. 2024;8(2):53-68. DOI: <https://doi.org/10.20535/ibb.2024.8.2.298201>.

Надійшла до редакції 01.06.2025

Прийнята до друку 01.09.2025

Електронна адреса для листування [parbutovat@gmail.com](mailto:parbutovat@gmail.com)

УДК 614-054.5(477):351.01(470)«713»

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-11>В. Г. Марічереда <https://orcid.org/0000-0002-1611-3654>С. В. Бусел <https://orcid.org/0009-0000-7684-8110>РЕАБІЛІТАЦІЯ В ОПЕРАТИВНІЙ ГІНЕКОЛОГІЇ:  
ДОСВІД УНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ КЛІНІКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 614-054.5(477):351.01(470)«713»

В. Г. Марічереда, С. В. Бусел

## РЕАБІЛІТАЦІЯ В ОПЕРАТИВНІЙ ГІНЕКОЛОГІЇ: ДОСВІД УНІВЕРСИТЕТСЬКОЇ КЛІНІКИ

Метою дослідження була оцінка ефективності реабілітації після гінекологічних операцій в університетській клініці. На базі Центру реконструктивної та відновної медицини ОНМедУ у 2021–2024 рр. проаналізовано результати 86 пацієнток після гістеректомії з лапароскопічно асистованим вагінальним доступом. Індивідуальні програми формували згідно з протоколами, якість життя оцінювали за HQoL-15D до і після операції та через 3 міс. Контроль – 22 пацієнтки без повного курсу реабілітації. Середній вік груп не відрізнявся ( $p > 0.05$ ). Показано, що комплексна реабілітація достовірно покращує адаптацію та якість життя (фізіологічні відправлення, активність, дискомфорт, дистрес, вітальність, сексуальна сфера), тоді як відхилення від програми погіршують прогноз.

**Ключові слова:** оперативна гінекологія, реабілітація, якість життя, медичний менеджмент.

UDC 614-054.5(477):351.01(470)«713»

V. G. Marichereda, S. V. Busel

## REHABILITATION IN SURGICAL GYNECOLOGY: EXPERIENCE OF A UNIVERSITY CLINIC

**Introduction.** Rehabilitation is a critical part of gynecological care, as timely recovery ensures return to normal activity and prevents disability. According to WHO, gynecological morbidity accounts for up to 5.1% of years lived with disability in women of reproductive age, with the majority of cases reported in low-income countries such as Ukraine. Despite advances in surgical techniques, the problem of postoperative rehabilitation in gynecology remains insufficiently studied.

**The aim of the work.** To evaluate the effectiveness of rehabilitation after gynecological surgery under the conditions of a university clinic.

**Materials and methods.** A prospective study was conducted at the Center for Reconstructive and Restorative Medicine during 2021–2024. The outcomes of 86 patients after laparoscopically assisted vaginal hysterectomy were analyzed. Individual rehabilitation programs were designed according to current protocols. Quality of life (QoL) was assessed with HQoL-15D before and after surgery and at 3-month follow-up. A control group included 22 women after hysterectomy without a full rehabilitation course. The mean age of patients was  $37.8 \pm 0.6$  and  $38.2 \pm 0.9$  years, respectively ( $p > 0.05$ ). Statistical analysis used frequency and variance methods (MS Excel).

**Results and discussion.** Postoperative recovery was uneventful in all cases; average hospital stay was  $2.2 \pm 0.1$  days. Women in the rehabilitation group reported significant improvements in pelvic function, daily activity, vitality, sexual activity, and reduction of discomfort and distress ( $p < 0.05$ ). In contrast, control patients more frequently experienced abdominal pain, urinary incontinence, and dyspareunia. Deviations from individual rehabilitation programs negatively affected outcomes.

**Conclusions.** Comprehensive rehabilitation after gynecological surgery significantly improves adaptation and long-term QoL. University clinics provide advantages due to professional capacity, scientific units, and an integrated multidisciplinary environment that ensures effective physical and psychosocial recovery.

**Keywords:** surgical gynecology, rehabilitation, quality of life, medical management.

## Вступ

Реабілітація є важливою частиною лікувального процесу, адже ж повернення пацієнта до звичної трудової та соціальної активності має надзвичайне значення [1–3]. В останні роки створені передумови для максимально ефективного відновлення функцій після оперативних втручань, відпрацьовані реабілітаційні маршрути та засоби впливу на відповідних етапах реабілітаційного процесу. Втім, у доступній літературі питанням реабілітації у гінекологічних хворих приділяється небагато уваги [4, 5].

За даними ВООЗ у жінок фертильного віку гінекологічна патологія обумовлює до 5,1% всіх років, про-

житих з інвалідністю (YLDs) [6]. 84% цих випадків реєструються у країнах з низьким рівнем доходів, до яких належить і Україна [7]. Тому вчасний початок реабілітаційних заходів є запорукою зменшення числа випадків інвалідності та прогресування/рецидивування хвороби [6, 8]. Особливо складним є відновлення у хворих з злоякісними пухлинами репродуктивних органів, коли поряд із радикальним хірургічним втручанням застосовується хіміотерапія та, за потреби, радіотерапія [9].

У багатопрофільних клініках сьогодні створюються умови до ранньої активізації хворих після гінекологічних оперативних втручань, до широкого використання полімодальних впливів у форматі комплексної реабілітації [10, 11]. Певні переваги при цьому мають університетські клініки, кадровий потенціал яких з одного боку представлений клініцистами-науковцями, а з іншого – молодими фахівцями, які продовжують своє навчання на додипломному або післядипломному рівні [12].

© В. Г. Марічереда, С. В. Бусел., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії





**Метою дослідження** була оцінка ефективності реабілітації після гінекологічних оперативних втручань в умовах функціонування університетської клініки/

### Матеріал та методи

Дослідження проведене на базі Центру реконструктивної та відновної медицини Одеського національного медичного університету у 2021-2024 роках відповідно до протоколу №10 від 13.09.2021 року. У дослідженні були реалізовані заходи для забезпечення безпеки та прав пацієнок, людської гідності та стандартів етики згідно принципам Гельсінської декларації, Європейської конвенції з прав людини та діючих Законів України. У кожного пацієнта було отримано інформовану згоду після ретельного пояснення характеру та обсягу досліджень. Після отримання згоди пацієнта на використання даних з медичної документації вжиті усі необхідні заходи для дотримання правил анонімності та конфіденційності. Проаналізовані результати лікування і реабілітації 86 пацієнок, яким виконувалася гістеректомія з придатками із застосуванням лапароскопічно асистованого вагінального доступу. Середній вік обстежених жінок склав  $37,8 \pm 0,6$  років. Структура показів до оперативного лікування наведена на рисунку 1.

Індивідуальні програми реабілітації та абілітації були складені відповідно до чинних клінічних протоколів [13, 14]. Всі пацієнтки до та після операції, а також через три місяці після виписки зі стаціонару були опитані з використанням інструменту HQoL-15D [15]. Субшкалами опитувальника є рух, зір, слух, дихання, сон, їжа, мова, виділення, звичайна діяльність, психічні функції, дискомфорт і симптоми, депресія, дистрес, життєздатність і сексуальна активність. Кожен вимір містить одне запитання з 5 варіантами відповідей, які відображають стан здоров'я пацієнта [15].

У якості контролю проаналізована якість життя (ЯЖ) 22 пацієнок, яким було виконано гістеректомію, та які з різних причин не пройшли повний курс комп-

лексної реабілітації. Середній вік пацієнок контрольної групи склав  $38,2 \pm 0,9$  років.

Статистична обробка виконана методами частотного та дисперсійного аналізу з використанням програмного забезпечення MS Excel (Microsoft Inc., США) [16].

### Результати та обговорення

Перебіг післяопераційного періоду у всіх жінок був неускладнений. В залежності від того, який оперативний доступ був застосований у пацієнок був присутній незначний біль у ділянці введення троакара. Середні тривалість перебування в стаціонарі склала  $2,2 \pm 0,1$  дня, усі пацієнтки були активні вже у перший день після операції. Протягом перших шести тижнів були обмежені інтенсивні фізичні навантаження, сексуальна активність. Значна увага приділялася фізичній терапії, вправам для зміцнення м'язів тазового дна, емоційному відновленню.

Через три місяці пацієнтки основної групи відзначали відсутність болів, порушень функцій тазових органів, тоді як у контрольній групі у 9 (40,9%) випадках відзначався помірний біль у нижній частині живота, у 4 (18,2%) випадках – стресове нетримання сечі, у 3 (13,6%) – диспауренія. Відмінності між групами є достовірними ( $\chi^2=73,4$   $p<0,001$ ).

При оцінці якості життя за HQoL-15D встановлено, що у пацієнок основної групи за субшкалами фізіологічних відправлень, дискомфорту, звичної активності, дистресу, вітальності та сексуальної активності відбулися позитивні зміни, тоді як у контрольній групі позитивна динаміка була менш вираженою (рис. 2). Так, у I групі показник за субшкалою функціонування тазових резервуарів зріс з  $0,78 \pm 0,03$  балів до  $0,95 \pm 0,02$  балів ( $p<0,05$ ), а у II групі – з  $0,75 \pm 0,09$  балів до  $0,84 \pm 0,08$  балів ( $p>0,05$ ). За субшкалою звичайної активності у I групі відбулося збільшення з  $0,72 \pm 0,04$  балів до  $0,91 \pm 0,09$  балів ( $p<0,05$ ), а у II групі – з  $0,74 \pm 0,05$  балів до  $0,86 \pm 0,11$  балів ( $p>0,05$ ). Найбільш виражений прирост спостерігався за субшкалою дискомфорту (XI) –

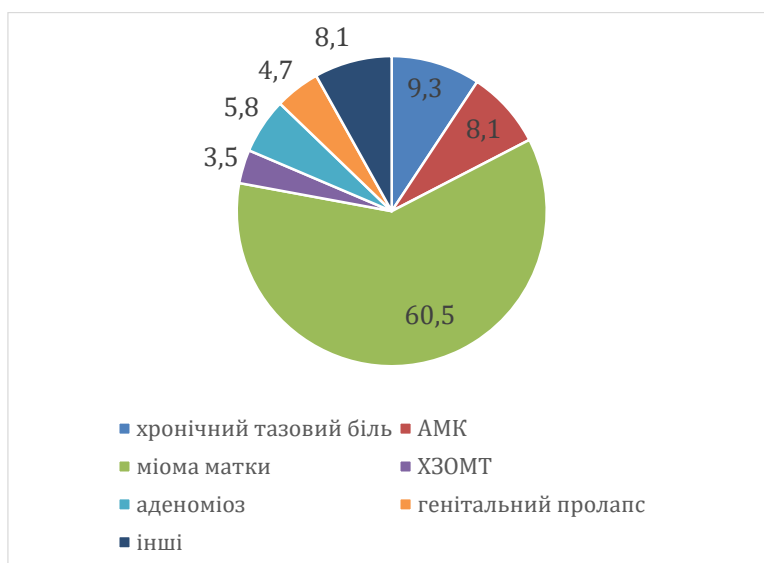


Рис. 1. Структура показів до гістеректомії

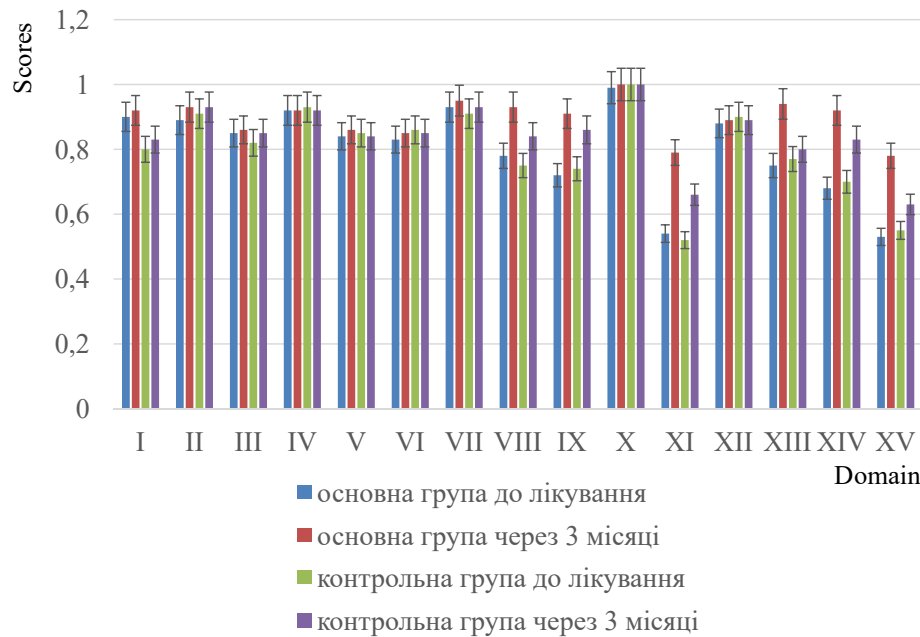


Рис. 2. Динаміка якості життя у пацієнток після гістеректомії

з  $0,54 \pm 0,04$  балів до  $0,79 \pm 0,05$  балів у I групі ( $p < 0,05$ ), та з  $0,52 \pm 0,06$  балів до  $0,66 \pm 0,08$  балів ( $p > 0,05$ ) у II групі.

За субшкалою дистресу показники зросли з  $0,75 \pm 0,05$  балів до  $0,94 \pm 0,06$  балів у I групі ( $p < 0,05$ ), та з  $0,77 \pm 0,07$  балів до  $0,80 \pm 0,08$  балів ( $p > 0,05$ ). За субшкалою вітальності у I групі відбулося зростання з  $0,68 \pm 0,05$  балів до  $0,92 \pm 0,04$  балів у I групі ( $p < 0,05$ ), та з  $0,70 \pm 0,07$  балів до  $0,83 \pm 0,09$  балів ( $p > 0,05$ ). Подібна динаміка спостерігалася й за шкалою сексуальної активності – з  $0,53 \pm 0,04$  балів до  $0,78 \pm 0,04$  балів у I групі ( $p < 0,05$ ), та з  $0,55 \pm 0,06$  балів до  $0,63 \pm 0,07$  балів ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, пацієнтки зазначили позитивний вплив на якість свого життя після гістеректомії, особливо якщо показами до втручання було полегшення хронічного болю або усунення сильної кровотечі. Незважаючи на те, що після оперативного втручання існують емоційні, гормональні та фізичні зміни, які можуть потребувати часу, підтримки та контролю, проведення післяопераційної реабілітації мало значний вплив на якість життя. В цілому, після проведеного оперативного лікування загальне здоров'я та самопочуття пацієнток, які повністю виконали реабілітаційну програму, покращуються в довгостроковій перспективі.

Реабілітаційний процес у гінекологічних пацієнток є мультимодальним і його реалізація в умовах багатопрофільної університетської клініки має певні переваги на тлі доступу до медичної допомоги, та наявності належної матеріальної бази та кадрового

потенціалу, але й завдяки створенню сприятливого середовища для фізичного і психологічного відновлення.

Як реабілітація, так і медичний менеджмент мають вирішальне значення для вирішення проблеми здоров'я та благополуччя жінок в акушерстві та гінекології. Їх інтеграція і взаємна координація дозволяє забезпечити індивідуальний догляд, який задовольняє як фізичні, так і емоційні потреби, особливо після пологів, операції або під час значних життєвих змін, таких як менопауза. Тісна співпраця між акушерами, гінекологами, фізіотерапевтами та фахівцями з психічного здоров'я є важливою для надання комплексної та ефективної допомоги.

### Висновки

1. За умов виконання реабілітаційної програми у пацієнток, що перенесли гістеректомію, значно покращується самопочуття та ступінь адаптації; відхилення від індивідуальної програми реабілітації погіршують прогноз відновлення.
2. Позитивний вплив на якість життя реалізується переважно за субшкалами фізіологічних відправлень, дискомфорту, звичної активності, дистресу, вітальності та сексуальної активності.
3. Перевагами реабілітації в умовах університетської клініки є кадровий потенціал, наявність науково-практичних підрозділів, що дозволяє створити оптимальне середовище для реабілітаційного процесу.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Khalid UB, Naeem M, Stasolla F, Syed MH, Abbas M, Coronato A. Impact of AI-Powered Solutions in Rehabilitation Process: Recent Improvements and Future Trends. *Int J Gen Med*. 2024 Mar 12;17:943-969. doi: 10.2147/IJGM.S453903. PMID: 38495919; PMCID: PMC10944308.
2. Rathore FA, Anwar F, Younas U. Multidisciplinary Team Working in Rehabilitation Medicine: Advantages and challenges. *J Pak Med Assoc*. 2024 Feb;74(2):409-412. doi: 10.47391/JPM.A.24-13. PMID: 38419251.

3. Giroux M, Funk S, Karreman E, Kamencic H, Bhargava R. A randomized comparison of training programs using a pelvic model designed to enhance pelvic floor examination in patients presenting with chronic pelvic pain. *Int Urogynecol J*. 2021 Feb;32(2):423-431. doi: 10.1007/s00192-020-04487-y. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32897461; PMCID: PMC7477739.
4. Zhylka NIa, Hoida NH, Shcherbinska OS. Reabilitatsiia v akusherstvi ta hinekolohii [Rehabilitation in obstetrics and gynaecology]. *Ukrainskyi medychnyi chasopys*. 2023;1(153):1-6. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.153.237660.
5. No JH, Kim K, Kim YB, et al. Effects of an activity tracker with feedback on physical activity in women after midline laparotomy: A randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021 Jul;47(7):2544-2550. doi: 10.1111/jog.14807. Epub 2021 Apr 25. PMID: 33899302.
6. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018 Nov 10;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7.
7. Orlova NM, Kovtun GI, Holovchanska-Pushkar SE, et al. Non-communicable diseases and their risk factors in Ukraine: analysis of the global burden of disease 2019 study. *Wiad Lek*. 2024;77(4):682-689. doi: 10.36740/WLek202404111. PMID: 38865623.
8. Anglès-Acedo S, López-Frías L, Soler V, et al. The WOMEN-UP Solution, a Patient-Centered Innovative e-Health Tool for Pelvic Floor Muscle Training: Qualitative and Usability Study during Early-Stage Development. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jul 23;18(15):7800. doi: 10.3390/ijerph18157800. PMID: 34360093; PMCID: PMC8345479.
9. Lv X, Li C, Tang M, Yuan D, Zhong Y, Xie Y. Study of the effect of pain on postoperative rehabilitation of patients with uterine malignant tumor. *Front Surg*. 2023 Jan 4;9:1052800. doi: 10.3389/fsurg.2022.1052800. PMID: 36684209; PMCID: PMC9847568.
10. de Castro R, Antunes R, Mendes D, Szumilewicz A, Santos-Rocha R. Can Group Exercise Programs Improve Health Outcomes in Pregnant Women? An Updated Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Apr 17;19(8):4875. doi: 10.3390/ijerph19084875. PMID: 35457743; PMCID: PMC9024782.
11. Engel NJ, Gordon P, Thull DL, et al. multidisciplinary clinic for individualizing management of patients at increased risk for breast and gynecologic cancer. *Familial cancer*. 2012; 11(3): 419–427. <https://doi.org/10.1007/s10689-012-9530-x>
12. Khabrat B, Lytvak O, Lysenko B, Khabrat A, Pasko V. Hysterectomy optimization technology in overweight patients. *Clinical and Preventive Medicine*. 2020;3(13):22-27. DOI [https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(13\).2020.03](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(13).2020.03)
13. Nelson G, Fotopouloub C, Taylorc J, et al. Enhanced recovery after surgery (ERAS®) society guidelines for gynecologic oncology: Addressing implementation challenges - 2023 update. *Gynecologic Oncology*. 2023 Jun;173:58-67. doi: 10.1016/j.ygyno.2023.04.009.
14. Emons G, Steiner E, Vordermark D, et al. Endometriumkarzinom. Leitlinie der DGGG, DKG und DKH (S3-Level, AWMF-Register-Nummer 032/034-OL, September 2022) – Teil 2 mit Empfehlungen zur Therapie der Präkanzerosen und des frühen Endometriumkarzinoms, zur operativen Therapie, Strahlen- und medikamentösen Therapie, zu Nachsorge, Rezidiven und Metastasen und zur psychoonkologischen, palliativmedizinischen, patientenedukativen, rehabilitativen und physiotherapeutischen Versorgung. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2023; 83(08): 963–995 DOI: 10.1055/a-2066-2068
15. HQoL-15D. The health state descriptive system (questionnaire). <https://15d-instrument.net/15d/the-health-state-descriptive-system>
16. Babiienko VV, Mokiienko AV, Levkovska VYu. Biostatystyka. Odesa: Pres-kurier; 2022. 180 p.

Надійшла до редакції 05.06.2025

Прийнята до друку 01.09.2025

Електронна адреса для листування svetlana.newlife2@gmail.com

## НОВІ МЕТОДИ І ТЕХНОЛОГІЇ

UDC 616.728.3-089.843-77

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-12>Yu. V. Sukhin <https://orcid.org/0009-0006-9366-6902>Yu. Yu. Pavlychko <https://orcid.org/0000-0003-0060-4536>B. R. Bovsunovskyi <https://orcid.org/0009-0006-3631-3633>APPLICATION OF THE NAVIGATION SYSTEM  
IN PRIMARY TOTAL KNEE REPLACEMENT

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.728.3-089.843-77

Yu. V. Sukhin, Yu. Yu. Pavlychko, B. R. Bovsunovskyi

## APPLICATION OF THE NAVIGATION SYSTEM IN PRIMARY TOTAL KNEE REPLACEMENT

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

It is difficult to imagine the modern world and medicine without the application of computer technologies, which significantly enhance doctors' work and improve its quality. These technologies positively impact the speed and accuracy of surgical interventions. Specifically, in knee arthroplasties, precise measurements and calculations are crucial for correctly implanting endoprotheses and avoiding postoperative complications to achieve favourable biomechanical outcomes.

**The aim of the study** was to compare experience of applying a modern computerised navigation system in identifying the actual resection levels of the femur and tibia during knee arthroplasty, with conventional methods experience.

**Materials and methods.** The *Orthopilot* navigation system, produced by the Aesculap company, was used at the Department of Traumatology, Orthopaedics, and Combat Trauma of Odesa National Medical University, based at the University Clinic. This system allows the real-time determination of the most optimal resection points for the femoral and tibial bones during 3D modelling of the surgical procedure. Surgery using a computed navigation system was performed on a 55-year-old female patient with grade III gonarthrosis underwent treatment and were examined postoperatively for six months. The study was conducted in accordance with the provisions of the Declaration of Helsinki, patient was informed about the objectives of the study and provided informed consent to participate in the study and the processing of her personal data.

**Results.** During the study, it was found that the installation of knee joint endoprosthesis using a computerized navigation system allows more accurate implant placement and helps to avoid imbalance of the knee joint ligaments and, despite the longer duration of the operation, is considered safe regarding blood loss and postoperative complications.

**Keywords:** knee joint endoprosthesis, navigation system, surgery, modern technology.

УДК 616.728.3-089.843-77

Ю. В. Сухін, Ю. Ю. Павличко, Б. Р. Бовсунівський

## ЗАСТОСУВАННЯ НАВІГАЦІЙНОЇ СИСТЕМИ В ПЕРВИННОМУ ТОТАЛЬНОМУ ЕНДОПРОТЕЗУВАННІ КОЛІННОГО СУГЛОБА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Сучасний світ і медицину неможливо уявити без використання та впровадження комп'ютерних технологій, які явно полегшують і покращують роботу лікарів, позитивно впливаючи на швидкість та точність виконання оперативних втручань. Зокрема, операція з ендопротезування колінного суглоба потребує точних вимірів і розрахунків для коректного встановлення імплантів та уникнення розвитку післяопераційних ускладнень, досягнення позитивних результатів з погляду біомеханіки руху.

У статті розглянуто клінічний випадок лікування пацієнтки з діагнозом «Гонартроз III ст.» на базі Університетської клініки ОНМедУ, використаний для порівняння досвіду використання комп'ютеризованої навігаційної системи з досвідом використання традиційних мануальних навігаційних систем.

**Ключові слова:** ендопротез колінного суглоба, навігаційна система, оперативне лікування, сучасні технології.

## Introduction

It is impossible to imagine modern medicine without the application of computer technologies, as they have become an essential tool in many areas of medical practice.

The implementation of computer technologies has enabled high accuracy and speed in performing various diagnostic procedures and surgical interventions, particularly, in total knee arthroplasty, a complex radical and most effective surgical treatment for one of the most common musculoskeletal late diagnosed diseases – knee arthrosis [1–4]. Over the past decades, due to the development of technologies and surgical techniques, the frequency of knee replacement operations has increased significantly, and the

© Yu. V. Sukhin, Yu. Yu. Pavlychko, B. R. Bovsunovskyi, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



number of complications has decreased significantly. A further increase in the frequency of total joint arthroplasty operations is predicted [5]. It has been proven that high-quality arthroplasty of large joints of the lower extremities (hip and knee) has a positive effect on the quality of life of patients, however, about 30% of patients remain dissatisfied with the result, which is mainly due to the level of quality of the endoprosthesis installation operation [6]. In total knee arthroplasty, achieving the optimal conditions for implanting a knee endoprosthesis requires not only adherence to the surgical plan and adequate surgical skills [7], but also the ability to perform precise resections of the femur and tibia, accurate determination of the implant insertion depth, and correct rotational and axial alignment. These factors are critical for achieving ideal load distribution across the bone condyles and prosthetic components. Excessive or improper load distribution on the bone condyles may lead to prosthetic instability. Inaccurate osteotomies – whether in height or angle – increase the risk of joint instability, stiffness, or persistent postoperative pain [8]. It is essential to ensure accurate control of load distribution, depending on the type of deformity present. The instruments currently available for knee arthroplasty do not permit perfect bone resections; however, the precision of osteotomies remains a key determinant of success in knee replacement surgery [9].

**The aim of the study** was to compare the experience of applying a modern computerised navigation system in identifying the actual resection levels of the femur and tibia during knee arthroplasty, with conventional techniques.

## Materials and Methods

The *Orthopilot* navigation system by the Aesculap company was used at the Department of Traumatology, Orthopaedics, and Combat Trauma of Odesa National Medical University, based at the University Clinic. This system allows the real-time determination of the most optimal resection points for the femoral and tibial bones during 3D modelling of the surgical procedure.

The navigation system used is a hardware-based navigation tool that facilitates the individualised positioning of implants during surgery. The video-camera system detects the position and orientation of passive sensors that reflect infrared light. These sensors are located on each cutting block, multitool, and on the femur and tibia. This setup enables real-time transmission of data about the resected segments in millimetres and degrees.

Specialised software installed on the navigation system, that was used, the computing and display unit calculates the spatial relationship and alignment of the sensors. The system also adapts to both surgical instruments and the patient's individual anatomical features, allowing real-time visualisation of instrument positioning in relation to the operated segment. This enables precise spatial placement of each implant component to optimise surgical outcomes.

## Results

An operative treatment was performed on a 55-year-old female patient with grade III deforming osteoarthritis of the knee at the University Clinic of Odesa National Medical University in March 2021. The patient was informed about the objectives of the study and provided informed consent

to participate in the study and the processing of her personal data.

**Surgical technique.** The navigation system, that was used, does not require the use of additional high-intensity imaging techniques such as computed tomography. It operates as a closed system with its own proprietary software. The system includes the following components: tripod, wireless camera, personal panel computer, and a wireless foot switch.

During the surgery we followed the standard operation technique for using the computed navigation system of that type. To assess the biomechanical features of the knee joint, sensors are fixed to the patient's femur and tibia using pins at the start of the operation. The surgeon then performed knee movements, including maximum flexion and extension. The navigation display showed the dynamic deviation of the lower limb axis during flexion of the tibia (varus or valgus deformities) (Fig. 1).

Using a multitool (an instrument equipped with an infrared sensor that transmits information on the location of anatomical landmarks of the lower limb), the surgeon marked the lateral and medial malleoli, the lateral and medial femoral and tibial condyles, and the intercondylar eminence. This data was processed by the navigation system to determine the most effective and accurate resection planes and directions for the femoral and tibial components.

The system then schematically displayed the real-time position of the resection block in relation to the tibia, with tilt accuracy of up to 1 degree and resection height accuracy of up to 1 millimetre (Fig. 2).

After performing the tibial component resection, the system stored the level and direction of the resection to enable subsequent calculation of the femur-tibia ratio. Next, the femoral condyle points were identified and marked using the multitool (Fig. 3).

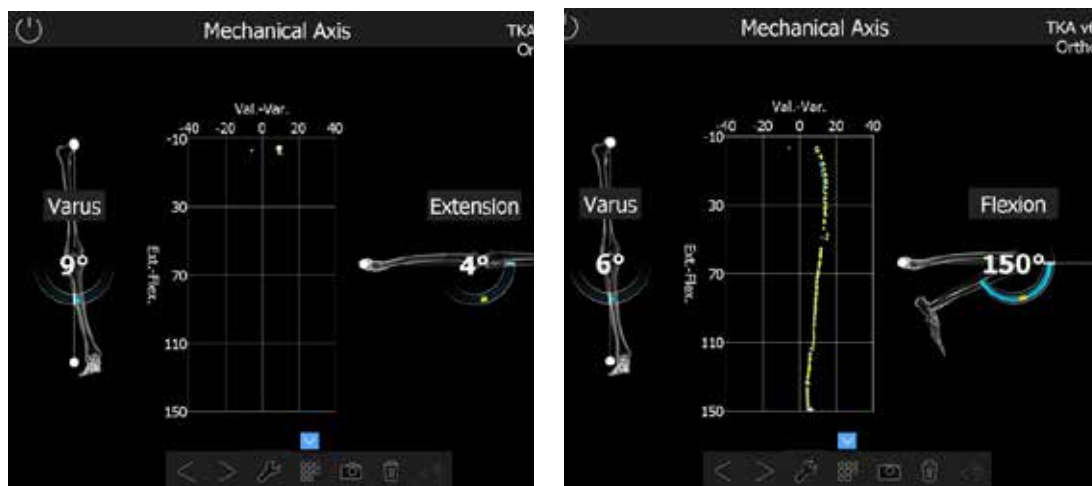
Once the femoral component size has been determined, the next step was to perform a collateral ligament stress test in both flexion and extension positions of the knee (Fig. 4).

The following step involved determining the extent of femoral resection required for optimal placement of the endoprosthesis components (Fig. 5). At this stage, the surgeon can make adjustments to improve component positioning, such as: preventing the femoral component from impinging on the anterior cortical bone by modifying its flexion angle; avoiding the formation of joint laxity or stiffness following implantation of all prosthetic components by adjusting the femoral resection height; selecting the appropriate angle and optimal rotation of the femoral component to ensure correct load distribution.

**Clinical case.** Patient S., a 55-year-old female, was diagnosed with grade III deforming gonarthrosis of the right knee and treated at the Department of Traumatology, Orthopaedics, and Combat Trauma of Odesa National Medical University, based at the University Clinic.

Following clinical and radiological examinations, as well as consultations with relevant specialists, the patient underwent primary total cemented right knee arthroplasty using the computed navigation system. Intraoperative and postoperative X-ray control was performed (Fig. 6). Blood loss was 450 ml, which does not exceed the average for knee



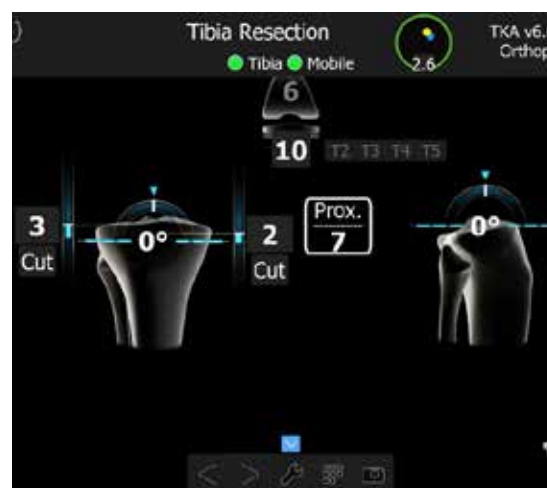


**Fig. 1. Intraoperative determination of mechanical axis of the extremity in the knee joint using computed navigation system sensors**

arthroplasty operations using traditional navigation systems (329–1517 ml), the duration of the operation was 142 min, which exceeded the average duration ( $118 \pm 20$  min) for operations using traditional navigation systems [10].

On the first day after surgery, the patient began both passive and active movements of the operated joint, sitting on the bed. On the second day, she got out of bed and walked around the room, and by the fourth day, she was walking down the hallway. Discharged from the hospital on the sixth day after surgery. The timing of the acute rehabilitation period corresponds to average values for knee arthroplasty using traditional navigation systems. She subsequently completed a full course of physiotherapy aimed at restoring the function of the right knee joint.

At the follow-up examination 1.5 months after the operation: slight swelling remains in the area of the right knee joint, there are no pathological changes in the scars, palpation is painless, and the range of motion is slightly limited. Follow-up examination 3 months after the operation: the patient reported no complaints, and the function of the



**Fig. 2. Example: at a 0° tilt angle of the resection block, the resection height for the medial tibial condyle is 2 mm, and for the lateral tibial condyle – 3 mm**



**Fig. 3. Schematic image of points to determine the femoral component size**



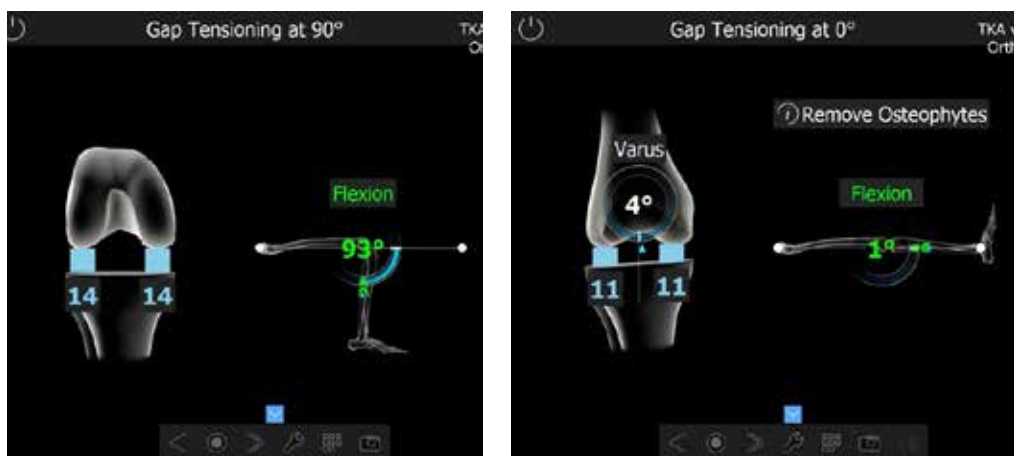


Fig. 4. Collateral ligament stress test (14 mm at 93° tibial flexion and 11 mm at 1° tibial flexion)



Fig. 5. Femoral planning stage, enabling selection of the most appropriate femoral component size and determination of the resection amount required for anatomically correct endoprosthesis implantation



Fig. 6. Radiographs of Patient S., 55 years old, following primary total cemented right knee arthroplasty performed under computed navigation system control

operated knee joint was assessed as satisfactory, there was no edema, the patient moved without additional support, limping slightly on her right leg.

Blood loss and the duration of the rehabilitation period do not exceed the average when using traditional navigation systems, even despite the duration of the operation, which indicates the reliability and safety of the method.

### Discussion

Among the various options of the newest navigation systems, which are divided into computerized and robotic. The computerized navigation systems are divided into large console navigation systems (with or without the need for pre-visualization) and manual accelerometer navigation systems [11]. The Orthopilot system is a large console navigation system without the need for pre-visualization. Taking into account the experience and scientific achievements of surgeons around the world, we can talk about the effectiveness of using a computerized navigation system in total knee arthroplasty, because the technique allows us to take care of more aspects than traditional navigation systems and to do it more precisely. The most promising area is difficult arthroplasty: revision or for patients with contraindications to the use of traditional mechanical navigation systems. It is too early to draw conclusions about the long-term prospects, especially in terms of the durability of the installed implants, but at the early postoperative stage there is no significant difference

between prostheses installed using mechanical navigation systems and computerized ones. Even despite the longer surgery duration when using a computerized navigation system, an increase in the number of complications is not observed [12], which allows us to characterize the navigation system that was used as a balanced tool in terms of accuracy among the various options of the latest navigation systems.

### Conclusions

1. The computed navigation system for knee arthroplasty enables highly accurate implantation of endoprosthesis components in the correct position, ensuring optimal axial load distribution across the medial and lateral compartments.
2. The computed navigation system, prevents disruption of knee joint ligament balance, and minimises intraoperative blood loss (calculated ml/min – blood loss to surgery time). Correct placement of the endoprosthesis facilitates early initiation of painless rehabilitation, which in turn decreases the risk of complications such as joint contracture and persistent pain.
3. Comprehensive rehabilitation following knee arthroplasty is a crucial component of functional recovery and should commence early in the postoperative period.
4. The use of the computed navigation system ensures anatomically accurate positioning of prosthetic components and offers significant advantages over conventional navigation techniques in terms of convenience and accuracy of work, in our opinion.

### BIBLIOGRAPHY

1. Kolesnichenko VA, Golka GG, Khanyk TY, Veklych VM. Epidemiology of knee osteoarthritis [Epidemiolohiya osteoartrozu kolinnoho suhloba]. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University, series "Medicine"*. 2021 Dec 1; 2021(43):115–26. DOI: 10.26565/2313-6693-2021-43-12 (in Ukrainian).
2. Osadchuk TI, Kalashnikov AV, Kostohryz OA, Protsenko VV. Surgical treatment of patients with osteoarthritis of the knee joints [Operatyvne likuvann`ya khvoryh na osteoartroz kolinnih suhlobiv]. *Clinical and preventive medicine*. 2023 Dec 24; 2023(7):13–20. DOI: 10.31612/2616-4868.7.2023.02 (in Ukrainian).
3. Gemayel AC, Varacallo MA. Total Knee Replacement Techniques. *Stat Pearls*. 2023 Aug 4; In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 30855796.
4. Varacallo MA, Luo TD, Mabrouk A, Johanson NA. Total Knee Arthroplasty Techniques. *StatPearls*. 2024 May 6; In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan. PMID: 29763071.
5. Zazirnyi IM, Ryzhkov B. The evolution of the total knee arthroplasty for the last 50 years [Rozvytok totalnoho endoprotezuвання kolinnoho suhloba za ostanni 50 rokiv]. *Trauma*. 2021 Nov 3;20(4):6–13. DOI: 10.22141/1608-1706.4.20.2019.178741 (in Ukrainian).
6. Canovas F, Dagneaux L. Quality of life after total knee arthroplasty. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*. 2018 Feb 1;104(1):S41–6. DOI: 10.1016/J.OTSR.2017.04.017.
7. Osei DA, Rebehn KA, Boyer MI. Soft-tissue Defects after Total Knee Arthroplasty: Management and Reconstruction. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2016 Nov 1;24(11):769–79. DOI: 10.5435/JAAOS-D-15-00241.
8. Alcelik IA, Blomfield MI, Diana G, et al. A Comparison of Short-Term Outcomes of Minimally Invasive Computer-Assisted vs Minimally Invasive Conventional Instrumentation for Primary Total Knee Arthroplasty. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Arthroplasty*. 2016 Feb 1;31(2):410–8. DOI: 10.1016/j.arth.2015.09.013.
9. Miyasaka T, Kurosaka D, Saito M, Omori T, Ikeda R, Marumo K. Accuracy of Computed Tomography–Based Navigation-Assisted Total Knee Arthroplasty: Outlier Analysis. *Journal of Arthroplasty*. 2017 Jan 1;32(1):47–52. DOI: 10.1016/j.arth.2016.05.069.
10. Prasad N, Padmanabhan V, Mullaji A. Blood loss in total knee arthroplasty: an analysis of risk factors. *Int Orthop*. 2006 Feb;31(1):39. DOI: 10.1007/s00264-006-0096-9.
11. Shah SM. After 25 years of computer-navigated total knee arthroplasty, where do we stand today? *Arthroplasty*. 2021 Dec 1;3(1):1–8. DOI: 10.1186/s42836-021-00100-9.
12. Luan Y, Wang H, Zhang M, Li J, Zhang N, Liu B, et al. Comparison of navigation systems for total knee arthroplasty: A systematic review and meta-analysis. *Front Surg*. 2023 Jan 17;10:1112147. PMID: 36733891.

Надійшла до редакції 19.06.2025

Прийнята до друку 01.09.2025

Електронна адреса для листування [yura.pavlychko@ukr.net](mailto:yura.pavlychko@ukr.net)

## ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

УДК 618.6 612.66 613.2-053.2 615.357 618.2-089.888

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-13>

**Л. Я. Барська<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-9254-4448>  
**Т. О. Кірсанова<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0009-0009-4499-4178>  
**І. В. Макогоненко<sup>2</sup>** <https://orcid.org/0009-0009-6489-2355>  
**А. В. Осіпова<sup>3</sup>** <https://orcid.org/0009-0009-7621-7461>  
**В. В. Біла<sup>3</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-3139-2313>

### ІНДУКЦІЯ ЛАКТАЦІЇ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИЙ ВИПАДОК ІНДУКЦІЇ

<sup>1</sup> Громадська організація «Українська академія медицини грудного вигодовування», Харків, Україна

<sup>2</sup> ТОВ «Клініка Професора Хмілья», Львів, Україна

<sup>3</sup> КНП «Перинатальний центр м. Києва», Київ, Україна

УДК 618.6 612.66 613.2-053.2 615.357 618.2-089.888

**Барська Л. Я.<sup>1</sup>, Кірсанова Т. О.<sup>1</sup>, Макогоненко І. В.<sup>2</sup>, Осіпова А. В.<sup>3</sup>, Біла В. В.<sup>3</sup>**  
**ІНДУКЦІЯ ЛАКТАЦІЇ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИЙ ВИПАДОК ІНДУКЦІЇ**

<sup>1</sup> Громадська організація «Українська академія медицини грудного вигодовування», Харків, Україна

<sup>2</sup> ТОВ «Клініка Професора Хмілья», Львів, Україна

<sup>3</sup> КНП «Перинатальний центр м. Києва», Київ, Україна

Грудне вигодовування (ГВ) – оптимальний спосіб годування дітей, особливо під час війни. Воно має численні переваги для здоров'я матері та дитини і є критично важливим для нації. Індукція лактації (ІЛ) – стимуляція вироблення молока без вагітності й пологів. Вона передбачає гормональну й медикаментозну підготовку, зціджування та стимуляцію лактації через годування. Література підтверджує, що молоко за ІЛ не відрізняється від природного, що важливо для вигодовування дітей із сурогатного материнства, усиновлених чи переміщених. Ми описали унікальний випадок: жінка з первинною аменореєю успішно годувала власним молоком дитину, народжену через сурогатне материнство.

Поширення знань про ІЛ серед медиків сприятиме підтримці сімей і збереженню ГВ у кризових умовах.

**Ключові слова:** грудне вигодовування, індукція лактації, галактогоги, грудне молоко, сурогатне материнство.

UDC 618.6 612.66 613.2-053.2 615.357 618.2-089.888

**L. Ya. Barska<sup>1</sup>, T. O. Kirsanova<sup>1</sup>, I. V. Makogonenko<sup>2</sup>, A. V. Osipova<sup>3</sup>, V. V. Bila<sup>3</sup>**  
**INDUCTION OF LACTATION. LITERATURE REVIEW AND A CASE OF INDUCTION**

*Ukrainian Academy of Breastfeeding Medicine, Kharkiv, Ukraine*

*LLC "Professor Khmil Clinic", Lviv, Ukraine*

*Municipal Non-Profit Enterprise "Perinatal Center of Kyiv", Kyiv, Ukraine*

Breastfeeding (BF) is the only method of feeding infants, especially during wartime, as it provides access to safe nutrition even in crisis situations. It offers numerous benefits for the health of children, mothers, and families in general. Because of the large-scale Russian invasion of Ukraine, breastfeeding has become a crucial factor in saving the nation's health.

**Our goal** was to conduct a detailed analysis of modern approaches to induced lactation (IL) presented in the global scientific literature and to present our own case of IL.

**Materials and methods.** The literature search in PubMed (April 2024) included studies from 1954 using the keywords: "induced lactation", "relactation", "adoptive breastfeeding", "galactagogues". A clinical case of successful lactation induction in a woman with primary amenorrhea without prior pregnancies is described, in accordance with the Helsinki Declaration and with informed consent.

**Discussion.** Induced lactation (IL) refers to the stimulation of milk production in individuals who have not experienced pregnancy or childbirth. It involves preparing the body and mammary glands through hormonal and medications, initiating milk production via pumping (with or without the use of galactagogues), and increasing milk supply through breastfeeding or regular pumping.

Despite the absence of a standardized protocol for IL, the literature demonstrates the possibility of successful lactation. According to research, the biochemical composition of milk obtained through IL is indistinguishable from that of milk produced during natural lactation. This makes IL a viable method of providing breast milk to infants, particularly in families with children born via surrogacy, in the process of



adoption, or in conditions of forced displacement. We described a unique clinical case in which a woman with primary amenorrhea successfully induced lactation without prior pregnancy or childbirth. She was able to feed her child, born via surrogacy, with her own breast milk.

**Conclusions.** Promoting knowledge about IL within the Ukrainian medical community will contribute to the effective support of families and ensure breastfeeding even in challenging life circumstances.

**Keywords:** breastfeeding, induced lactation, galactagogues, breast milk, surrogacy.

### Вступ

ГВ – єдиний оптимальний спосіб годування дітей, який в умовах широкомасштабного вторгнення Росії в Україну набуває неабияку цінність. Ефекти грудного вигодовування на здоров'я дітей, матерів і користь для родини продовжують вивчатися та ставати надбанням медичної спільноти [1]. Не викликає сумніву той факт, що ГВ в умовах війни набуває статус фактора, що рятє життя.

**Метою** цієї статті є аналіз сучасних підходів до ІЛ, представлених у світовій науковій літературі, а також опис клінічного випадку. Це необхідно для формування уявлення української медичної спільноти про ІЛ та сприяння підвищенню обізнаності фахівців у цьому питанні.

### Матеріали та методи

Пошук літератури здійснювався в базі даних PubMed станом на квітень 2024 року. Використані ключові слова та їх комбінації: induced lactation, induction lactation, galactagogues, breastfeeding without pregnancy. До аналізу включалися: оригінальні дослідження та клінічні випадки, оглядові статті.

Крім огляду літератури, ми описали клінічний випадок успішної індукції лактації у жінки з первинною аменореєю, яка не мала попередньої вагітності та пологів. Пацієнтка надала інформовану згоду на використання медичних даних, а її особисті дані були анонімізовані. Сурогатна матір надала письмову інформовану згоду на використання клінічних даних у науковій публікації, її особисті дані були анонімізовані.

Процедура екстракорпорального запліднення (ЕЗ) проведена в ТОВ «Клініка професора С. Хміль», м Львів. ЕЗ проведено згідно з наказом № 787 Міністерства охорони здоров'я України «Про затвердження Порядку застосування допоміжних репродуктивних технологій в Україні». Участь сурогатної матері в ЕЗ відбувалася згідно із цивільним та сімейним кодексами України, а також Законом України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» з дотриманням принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації.

Було проведено аналіз складу грудного молока за допомогою апарату Miris Human Milk Analyzer. Аналізатори грудного молока Miris НМА використовують метод інфрачервоної спектроскопії із середньою інфрачервоною областю (MIR, Mid-Infrared Spectroscopy) для визначення складу молока. Цей метод дає змогу швидко й точно вимірювати кількість основних поживних речовин у грудному молоці, зокрема жирів, вуглеводів (переважно лактози), білка (істинного білка), енергетичної цінності. Інфрачервона спектроскопія заснована на тому, що молекули в молоці поглинають інфрачервоне випромінювання на певних довжинах хвиль, і ця інформація дає змогу точно визначити концентрації різних компонентів. Молоко проходить через

оптичну камеру, де вимірюється його поглинання інфрачервоного світла на різних частотах, що відповідає концентрації жирів, вуглеводів та білків.

### Результати та їх обговорення

Індукція лактації – це процес стимуляції вироблення молока в індивідуума (жінки за народженням або людини, яка ідентифікує себе як жінка [2]) без наявності вагітності та пологів в анамнезі. Інакше кажучи, це лактація без народження дитини. ІЛ може бути корисною тим жінкам, які зіткнулись із сурогатним материнством, усиновленням за різними обставинами або мають необхідність годувати грудьми дитину молодшого віку. Важливо наголосити, що, на думку авторів, які працюють з ІЛ, успішну індуквану лактацію можна визначити як досягнення секреції молока, навіть якщо його кількість недостатня для виключного грудного вигодовування дитини. Успіх більше пов'язують із задоволеністю матері та її почуттям самореалізації, ніж з кількістю виробленого молока чи тривалістю грудного вигодовування [3].

Підручник з лактації Лоуренс [4] вказує, що перші згадування щодо успішної ІЛ датуються початком ХХ століття, коли було описано виникнення лактації без пологів у деяких жінок.

Пошук у системі PUBMED дає нам можливість ознайомитись із публікаціями, що описують ІЛ на рівні окремих кейсів, оглядів кейсів, а також окремих досліджень. На сьогодні, на жаль, ми не маємо єдиного, уніфікованого, побудованого на аргументах із високим ступенем доказовості протоколу або керівництва з ІЛ.

На сьогодні рівень знань медичних працівників щодо питань ІЛ залишається недостатнім. В Україні не було жодної публікації, присвяченої цій темі. У зв'язку із цим, на жаль, батьки, які звертаються до послуг сурогатного материнства або всиновлюють дітей, фактично позбавлені можливості ознайомитись з інформацією щодо ІЛ та годувати грудним молоком своїх дітей.

Перша публікація, яка дає можливість ознайомитись із досвідом ІЛ на тлі введення людського лютеїнізуючого гормону жінкам із раком молочної залози; зростання грудей у чоловіків після лікування естрогенами датується 1954 роком [5]. Тут демонструється можливість виникнення лактації як у жінок, так і у чоловіків на тлі проведення терапії лютеотропіном з 3-го по 7-й день лікування тривалістю впродовж декількох місяців.

Особливої уваги заслуговує стаття І. І. Грищенко від 1967 р. [6], у якій описано випадок, що відбувся в м. Харкові у жінки, яка мала безпліддя й удочерила новонароджену дитину жіночої статі в 1964 р. Їй було запропоновано почати масаж та зіджджування молочних залоз, фізіотерапію та психотерапію. Через 8 днів після початку такої підготовки у пацієнтки з'явилося молоко в грудях, а через 14 днів від початку вона почала прикладати дитину до грудей. Із цієї статті відомо, що

через рік від початку цих подій лактація у цієї жінки ще тривала.

Джемма Касорла-Ортіс та співавтори [7] у 2020 році провели якісне проспективне та перехресне загальне дослідження з використанням глибинних інтерв'ю 9 іспанських жінок, які пройшли індуковану лактацію або релактацію, щоб вигодовувати усиновлену дитину, або дитину, народжену через сурогатне материнство, або дитину, народжену від одностатевого партнера жінки через донорство сперми. Основною мотивацією індукованої лактації або релактації, зі слів опитаних жінок, було зміцнення близькості між матір'ю та дитиною через ГВ. Під час процесів індукованої лактації та релактації основними викликами для жінок були фізичні труднощі, брак інформації, відсутність підтримки з боку професіоналів і сумніви щодо успішного результату та можливості годувати своїх дітей.

Обізнаність медичних працівників у питаннях можливості ІЛ вивчалась Емілі Траутнер. Вона та співавтори [8] провели перехресне дослідження, у якому опитали учасників симпозиуму Всесвітньої професійної асоціації трансгендерного здоров'я (WPATH) у Буенос-Айресі, Аргентина. Учасники мали професійний досвід роботи з трансгендерними групами, могли заповнити опитування англійською мовою та були відвідувачами конференції. Автори опитали 82 респондентів, більшість з яких – медичні працівники (84 %). Середній вік респондентів становив 42,3 року. Медичні працівники в цій вибірці переважно спеціалізувалися на загальній / внутрішній медицині, психології, ендокринології та акушерстві / гінекології. Третина респондентів (34 %) заявили, що зустрічали транс-жінок, які висловлювали інтерес до ІЛ лактації. 17 респондентів (21 %) знали про постачальників, клініки або програми, які сприяли ІЛ за допомогою ліків чи інших засобів. Сім респондентів (9 %) допомогли транс-жінкам викликати лактацію, у середньому 1,9 транс-жінці за попередній рік. Два протоколи для ІЛ були згадані у вільних текстових відповідях, і 91 % респондентів вважали, що є потреба в спеціалізованих протоколах для транс-жінок.

**Літературні дані щодо індукції лактації.** Автори протоколу Д. Ньюмана [9] пропонують, спираючись на (як вказано на сайті клініки Д. Ньюмана та Л. Голдфарб) власний досвід та досвід ІЛ майже 500 жінок, схему, яка передбачає призначення оральних протизаплідних препаратів і галактогів (домперидону). Паралельно зі зцідженням грудей Ньюман і співавтори використовують оральні протизаплідні препарати не менш ніж за 6 місяців до появи дитини паралельно з прийманням домперидону. На думку авторів, призначення оральних протизаплідних препаратів за пів року до появи сурогатної дитини імітує гормональний вплив на молочну залозу під час вагітності. За 6 тижнів до появи дитини приймання протизаплідних закінчується, продовжується приймання домперидону по 20 мг 4 ази на день і проводиться зцідження грудей. Допускається так званий скорочений протокол, коли мати приймає протизаплідні препарати 30–60 днів паралельно з прийманням домперидону 20 мг 4 рази на день. Після припинення приймання протизаплідних препаратів рекомендується почати зцідження та прикладання

дитини до грудей за допомогою системи догодовування у грудей. Джек Ньюман вважає: «Якщо у матері менопауза через хірургічне видалення її репродуктивних органів або природна менопауза, вона все ще може годувати грудьми та виробляти молоко. Для годування жінці не потрібні матка і яєчники. Усе, що їй потрібно, це груди та функціонуючий гіпофіз».

Алісса Шнелл та співавтори у своїй статті [10] наголошують на триетапній системі стимулювання лактації, яка передбачає:

крок 1 – підготовка тіла та грудей до вироблення молока, у тому числі за допомогою гормональних і медикаментозних засобів;

крок 2 – початок виробництва молока до народження дитини (зцідження на тлі/без приймання галактогів);

крок 3 – годування дитини та збільшення кількості молока (прикладання, зцідження на тлі/без приймання галактогів).

Методи, якими можна досягти ІЛ у жінок та в трансгендерних жінок, описані в декількох оглядах. Етапи в рамках триетапної схеми ІЛ можуть бути пропущені або об'єднані залежно від обставин. Час початку кожного етапу також визначається на основі індивідуальних обставин і пріоритетів батьків, хоча найчастіше крок 1 починається приблизно за 6 місяців до народження дитини, Крок 2 часто починається приблизно за 6 тижнів до появи дитини, а крок 3 – коли дитина народжується.

Джемма Касорла-Ортіс та співавтори [7] зробили огляд окремих кейсів і невеликих досліджень, які були доступні авторам огляду в кількості 24 статей, включених у їх огляд. Автори узагальнили способи викликання ІЛ та поділилися результатами свого пошуку в рамках наукової роботи. На їх погляд, лактація може бути індукована за допомогою немедикаментозних методів (наприклад, ручної стимуляції грудей, використання молоковідсмоктувачів або прикладання дитини) або фармакологічно шляхом введення гормонів (прогестерону та естрогену) та/або галактогів.

Методи викликання лактації згідно статті Джемма Касорла-Ортіс та співавторів:

1. Немедикаментозні методи: автори цитують дослідження, де нігерійські жінки (N = 6) виробляли достатньо молока, щоб годувати усиновлену дитину лише за допомогою стимуляції грудей. Усі учасники раніше годували грудьми від 9 місяців до 2 років до початку індукції. У всіх випадках лактація ініціювалася смоктанням дитини щонайменше 10 разів на день протягом щонайменше 10 хвилин кожною груддю. Ці учасники почали виробляти молоко через 13–18 днів після початку смоктання, а через 21–28 днів у всіх випадках годування було лише грудним. Там цитується робота, де описано п'ять випадків, де усиновлені діти віком від 8 місяців до 5 років виявили бажання смоктати груди, шукаючи груди своєї прийомної матері. У трьох із п'яти випадків (60 %) ГВ було досягнуто лише за допомогою стимуляції грудей смоктанням.

2. Фармакологічні методи – комбіноване лікування гормонами. Джемма Касорла-Ортіс та співавтори також наводять дослідження, де комбіноване



лікування естрогеном і прогестероном припиняли принаймні за 24–48 годин до початку стимуляції грудей. Вказується, що призначали комбіновані гормони за 2,5–5 місяця до початку стимуляції грудей і залишали протягом 6–10 тижнів. Метод, який використовували, залежав від того, чи годували учасники раніше дитину грудьми. Якщо ні, то таким пацієнтам робили внутрішньом'язову ін'єкцію 100 мг медроксипрогестерону за 1 тиждень до стимуляції грудей і хлорпромазин 25 мг 4 рази на день до встановлення лактації. Учасники, які раніше годували груддю, отримували або хлорпромазин 25 мг 4 рази на добу, або метоклопрамід 10 мг 4 рази на добу, доки лактацію не було добре встановлено. Обидві групи стимулювали груди через часте смоктання дитини. В огляді сказано, що метод індукції змінювався залежно від того, чи мали учасники в анамнезі лактацію. Усі жінки використовували молоковідсмоктувач для стимуляції, але трьом жінкам (50 %), які раніше не годували грудьми, додатково вводили 2,5–40 мг неандрогенного прогестерону та 0,05–0,4 мг естрогену за 12–28 тижнів до початку стимуляції.

3. Інтраназальний окситоцин – використання назального спрею окситоцину відбувалося безпосередньо перед стимуляцією молоковідсмоктувачем і смоктанням дитини. Дозування в доступних джерелах знайти не вдалося.

4. Галактагоги – препаратом, який найбільш широко використовувався в розглянутих дослідженнях, був метоклопрамід, антагоніст дофаміну. Це пов'язано з тим, що домперидон як галактогог у США є недоступним у зв'язку з тим, що не прийнятий FDA (примітка авторів цієї статті). Дози метоклопраміду коливалися в межах 20–80 мг на день, і доза (5 мг/день) могла призначатися під час годування груддю; деякі жінки припиняли прийом метоклопраміду через період від 10 днів до 2 місяців. Також автори наводять статті, де використовували трав'яні добавки з галактогінним ефектом, іноді в поєднанні зі стимуляцією грудей з/або без додаткового приймання галактогогів чи гормонального лікування.

Л. Бертолло та співавтори [11] провели огляд публікацій щодо трансгендерних і трансфемінних пацієн-

тів, яким проводили ІЛ. Їх позиція така: література про ІЛ у трансгендерних жінок надає мало доказового матеріалу. Єдина наукова продукція, яка приносить безпрецедентні дані з цього питання, – це випадки. Докази щодо ІЛ у трансфемінних людей є рідкісними, обмеженими й відносно нещодавніми. На нашу думку, наявність таких публікацій дає можливість розуміти, що ІЛ можлива.

Ван Амерсфут та співавтори [12] наводять кейс індукції лактації у 37-річної трансгендерної жінки, опис випадку та рекомендації для клінічної практики, які викладені на рисунку 1.

Трехер Е. та співавтори [13] навели випадок 50-річної трансгендерної жінки з розладом гіперкоагуляції, яка змогла лактувати та годувати грудьми. Узагальнені дані щодо режиму встановлення декількох випадків ІЛ [14] цього огляду ми навели у вигляді табл. 1.

Таблиця 1

**Узагальнені дані щодо режиму медикаментозного втручання за індукції лактації у трансгендерних жінок**

Вид медикаментозного втручання	Дозування, яке наводиться в огляді Трехер Е. та співавторів
Початковий режим	
Естрадіол	Від 0,4 мг трансдермально раз на добу до 6 мг сублінгвально x 2 рази на день
Прогестерон	100–400 мг на день
Домперидон	30–40 мг на день
Максимальні дози препаратів	
Естрадіол	від 5 мг до 24 мг на добу
Прогестерон	від 100 мг до 800 мг на добу
Домперидон	80–90 мг на добу
Зціджування	0–8 разів на добу
Результат індукції	ГВ та докорм 4–9 місяців

**Склад молока при індукції лактації**

Склад молока при ІЛ досліджений недостатньо, проте в літературі зустрічаються окремі публікації на цю тему. У нашій статті ми наведемо наявні дані (Гри-

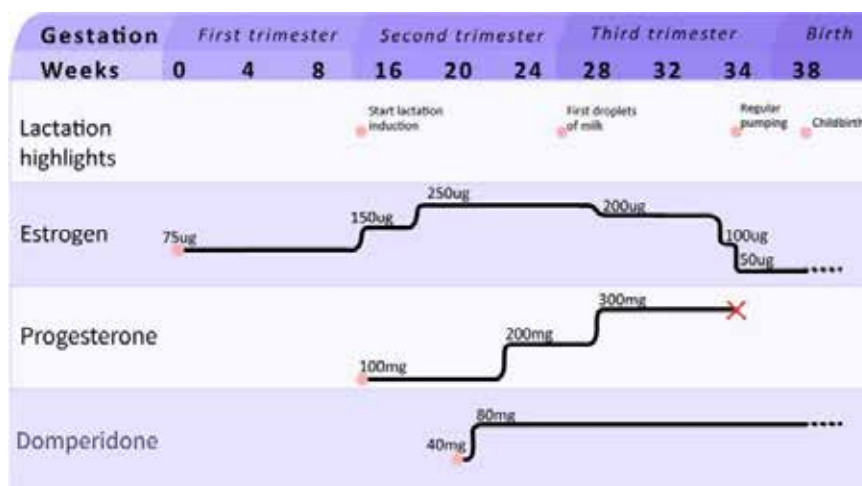


Рис. 1. Зведення основних моментів у режимі лікування з випадку Ван Амерсфут



щенко; Емі К. Веймер; Перрін М. Т.; Лоуренс) щодо складу молока за індукованої лактації, проте для формування висновків високого рівня доказовості потрібні додаткові дослідження (табл. 2). Водночас результати, представлені в наявних джерелах, свідчать про те, що склад індукованого молока є порівнянним зі складом звичайного грудного молока [6; 15; 16; 4]. Подібні дослідження потребують подальшого глибшого вивчення.

**Власний випадок індукції лактації.** Пацієнтка Х., 25 років (каріотип 46xx), звернулася зі встановленим діагнозом синдрому СМРКГ (синдром Маєра – Рокітанського – Кюстера – Гаузера) для реалізації репродуктивного потенціалу, оскільки мала давній анамнез безпліддя та відсутність менструації.

Аменорея, як первинна (відсутність менархе до 15 років або пізніше), так і вторинна (відсутність менструацій протягом понад три місяці в дівчат або жінок, які раніше мали регулярні цикли, або шість місяців у тих, хто мав нерегулярні менструації), є предметом уваги лікарів-репродуктологів. Терапія первинної аменореї спрямована на корекцію основної патології (якщо це можливо) та допомогу жінці в досягненні фертильності (якщо вона цього бажає) і профілактику ускладнень, що можуть виникнути внаслідок захворювання (наприклад, замісна терапія естрогенами для профілактики остеопорозу) [17]. СМРКГ є вродженою вадою розвитку: нерозвинений Мюллерів канал, що призводить до відсутньої матки й різного ступеня гіпоплазії верхньої частини піхви. СМРКГ є причиною 15 % випадків первинної аменореї. Оскільки велика частина піхви розвивається не з мюллерового каналу, а з уrogenітального синуса, поряд із сечовим міхуром і уретрою, вона формується навіть у тому випадку, коли Мюллерів канал повністю відсутній. Яєчники розвиваються не з Мюллерового каналу, тому в жінок із СМРКГ мають місце нормальні вторинні статеві ознаки, але ці жінки не фертильні через відсутність функціональної матки. Цей синдром успадковується аутосомно-домінантним

шляхом неповної пенетрантності і змінної експресії. СМРКГ підрозділяється на два типи: тип 1, у якому порушені тільки структури, що розвиваються з Мюллерового каналу (верхня частина піхви, шийка матки і матки), і тип 2, де порушені інші системи організму, найчастіше це ниркова та скелетна системи. СМРКГ другого типу має асоціацію MURCS (Müllerian duct aplasia-renal agenesis-cervicothoracic somite dysplasia). У випадках відсутності матки потрібно проводити каріотипування та визначення рівня загального тестостерону в сироватці крові для того, щоб відрізнити порушення розвитку Мюллерових проток (каріотип 46, XX з нормальним рівнем тестостерону для жінок) від синдрому андрогенної нечутливості (каріотип 46, XY та нормальний рівень тестостерону для чоловіків).

Досягнення фертильності для таких пацієнток стало можливим завдяки сурогатному материнству. Відсутність природної вагітності, мамо- та лактогенезу, проліферації та диференціювання тканини молочної залози, які притаманні звичайній вагітності, унеможливають єдиний природний шлях годування народжених таким шляхом дітей. Отже, ІЛ у біологічній матері дає можливість реалізації такими жінками грудного вигодовування.

У нашої пацієнтки було визначено антимюллерів гормон – 3,21 нг/мл та день овуляторного циклу за допомогою ультразвукового дослідження. Для цього виконали моніторинг фолікулів протягом 2 місяців, з урахуванням цього в першу фазу циклу була розпочата стимуляція суперовуляції за програмою допоміжних репродуктивних технологій, а саме екстракорпоральне запліднення. Шляхом пункції стінок піхви пацієнтки було отримано 28 ооцитів, відсоток запліднення, розвиток ембріонів та вихід бластоцист відповідав віковій групі пацієнтки. Сурогатною мамою виступила мама пацієнтки П. І., 49 років, яка мала резус-негативну групу крові, що також додавало складнощів цьому випадку. Після отримання результатів преімплантаційної генетичної діагностики було встановлено, що один

Таблиця 2

Склад молока при індукції лактації

Автор / компонент грудного молока	Грищенко	Веймер (1)	Веймер (2)	Веймер (3)	Веймер (4)	Перрін (1)	Перрін (2)	Лоуренс	Материнське молоко
білок, г/дл	0,6	1,2	1,1	1,0	1,0	2,30	2,21	1,6	0,9**–1,6***
жир, г/дл	0,6	4,1	5,6	5,9	6,2				3,4**
вуглеводи, г/дл	5,5	6,9	7,6	7,3	7,4			5,4	5,4***–6,7**
ккал/30, мл		21	25	25	26				20,4**
Активний sIgA, г/дл						0,105	0,091		0,089 (0,032) (0,064, 0,125)*
Лізоцим, од./мл						32 444	9667		42 933 (31 814) (19 733, 79 200)*
Лактоферин, г/дл						0,411	0,432		0,178 (0,042) (0,130, 0,206)*

Примітки: \* – середне (SD) (мін., макс.), дані Перрін;

\*\* – дані Веймер;

\*\*\* – дані Лоуренс.

із трьох протестованих ембріонів є еуплоїдним жіночим ембріоном, рекомендованим до переносу. Після діагностичної гістероскопії сурогатної матері з біопсією ендометрію, після підготовки ендометрію до кріопереносу було проведено ембріотрансфер 3.11.2023 сурогатній матері.

Наша пацієнтка мала непереборне бажання налагодити лактацію (як етап єднання з дитиною після народження). Тому, спираючись на наявні сьогодні літературні джерела, на 26-му тижні вагітності сурогатної матері було прийнято рішення розпочати ІЛ препаратом норетистерона 5 мг 2 рази на день.

17.06 проведено консультування з грудного вигодовування за участю IBCLC з демонстрацією за допомогою моделі грудей та ляльки техніки прикладання до грудей та зціджування руками, було обговорено необхідність припинення гормону норетистерону та рекомендовано почати приймання домперидона в дозі 10 мг х 3 р., визначені всі можливі виклики та складнощі максимально чуйно й емпатично.

– Х. 17.06 припинила приймання норетистерона та почала зціджування 6 разів на добу вручну по 20–30 хвилин, на фоні розпочатого в той самий день приймання домперидона 10 мг х 3 р.;

– 21.06 у Х. починається вироблення молока у вигляді крапель, з поступовим його збільшенням (рисунок 2);

– 21.06 дозу домперидона було збільшено до 30 мг х 3 р.;

11.07.2024 сурогатною матір'ю була народжена жива доношена дівчинка шляхом кесарського розтину. Впродовж 1-ї години життя відбувся контакт «шкіра до шкіри» новонародженої дитини та її перше прикладання до грудей Х. У перші дні життя новонародженої IBCLC ще мала онлайн-зв'язок із родиною, щоб допомогти з організацією грудного вигодовування. Х. годувала грудьми впродовж 3 місяців, докорм сумішшю становив до 60–100 мл на добу. Фізичний розвиток дитини відповідав нормам ВОЗ.



**Рис. 2. Вироблення індукційного молока через 14 днів від початку зціджування**

У віці трьох місяців дитина Х. перестала отримувати ГВ з невідомих причин. Проте Х. зазначає, що вважає своїм досягненням, що змогла забезпечити ГВ дитини протягом перших трьох місяців життя.

Молоко Х., яке було зціджене та зберігалось за температури мінус 18 °С з перших днів життя дитини було передано в аптечному термобоксі ІК-2М упродовж 24 годин на аналіз складу головних харчових нутрієнтів в КНП «Перинатальний центр м. Києва» автомобілем з Дніпра в Київ. 03.10.2024 команда КНП «Перинатальний центр м. Києва» прийняла молоко в уже розтанутому вигляді, температура в термобоксі за допомогою хладоелементів становила 2–8 °С. Було проведено аналіз складу грудного молока. Отримані результати представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

**Результат визначення складу молока отриманого внаслідок індукції лактації**

Компонент	Вміст, г/дл (1-ша проба)	Вміст, г/дл (2-га проба)
Білок	1,8	1,7
Жир	3,3	3,2
Вуглеводи	9,3	9,3
Енергія	78	76

### Висновки

1. Для ІЛ застосовуються гормональні препарати (оральні контрацептиви), галактогоги (домперидон) та механічне стимулювання за допомогою молоковідсмоктувача або ручного зціджування, але відсутня уніфікована схема підготовки й остаточні висновки щодо переваги того чи іншого методу.

2. Індукція лактації, яка супроводжується навіть незначним утворенням молока у жінок, що не проходили вагітність і пологи, трапляється досить часто відповідно до сучасних досліджень. Зокрема, ймовірність успішної індукції зростає за умов тісної співпраці між жінкою та консультантом з грудного вигодовування, а також за наявності можливості регулярного моніторингу процесу й індивідуального аналізу клінічного випадку.

3. Біохімічний склад молока, що виробляє жінка під час індукованої лактації, не відрізняється від складу молока жінок, які мали лактацію природним шляхом, згідно з наявними на сьогодні даними літератури.

4. Індукція лактації може становити цінну опцію для сімей, які з тих чи інших причин не мали можливості здійснити вагітність (зокрема, у випадках сурогатного материнства, усиновлення або за потреби організації грудного вигодовування для немовлят, яких жінка не народжувала). Поширення науково обґрунтованої інформації про ІЛ дасть змогу лікарям більш ефективно консультувати та підтримувати такі родини.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Подяка.** Ми вдячні лікарю консультанту з ГВ Іщенко Жанні, м. Дніпро, за допомогу.

**ЛІТЕРАТУРА**

1. Meek JY, Noble L, Section on Breastfeeding. Policy statement: Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. 2022;150(1):e2022057988. DOI: 10.1542/peds.2022-057988.
2. Academy of Breastfeeding Medicine. Clinical protocol No. 33: Lactation care for lesbian, gay, bisexual, transgender, queer, questioning, plus patients [Internet]. *Breastfeed Med*. [cited 2025 Jan 27]. Available from: <https://www.bfmed.org/protocols>. PMID: 32330392. DOI: 10.1089/bfm.2020.29152.rlf.
3. Cazorla-Ortiz G, Obregón-Gutiérrez N, Rozas-García MR, Goberna-Tricas J. Methods and success factors in induced lactation: A scoping review. *J Hum Lact*. 2020;36(4):739–49. PMID: 32926655. DOI: 10.1177/0890334420950321.
4. Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: A guide for the medical profession. 9th ed. St. Louis: Elsevier; 2021. <https://shop.elsevier.com/books/breastfeeding/lawrence/978-0-323-68013-4>.
5. Huggins C, Dao TL. Lactation induced by luteotrophin in women with mammary cancer; Growth of the breast of the human male following estrogenic treatment. *Cancer Res*. 1954;14(4):303–6. PMID: 13160955.
6. Grishchenko II, Grishchenko MP. [A rare case of incidence of lactation outside of pregnancy and puerperium]. *Akush Ginekol (Mosk)*. 1967;43(1):66. ISSN/ISBN: 0300-9092.
7. Cazorla-Ortiz G, Galbany-Estragués P, Obregón-Gutiérrez N, Goberna-Tricas J. Understanding challenges of induced lactation and relactation for nonpregnant Spanish mothers. *J Hum Lact*. 2020;36(3):528–36. DOI: 10.1177/0890334419852939.
8. Trautner E, McCool-Myers M, Joyner AB. Knowledge and practice of induction of lactation in trans women among professionals working in trans health. *Int Breastfeed J*. 2020;15(1):63. DOI: 10.1186/s13006-020-00308-6.
9. Canadian Breastfeeding Foundation. Induced lactation protocols [Internet]. Available from: [https://www.canadianbreastfeedingfoundation.org/induced/induced.shtml#toc\\_protocols](https://www.canadianbreastfeedingfoundation.org/induced/induced.shtml#toc_protocols).
10. Schnell A. The Three Step Framework for Inducing Lactation™. *J Hum Lact*. 2022;38(2):252–61. DOI: 10.1177/08903344221076531.
11. Bertollo LPG, Campos LAS, Suzuki TA et al. Lactation induction for transgender women and transfeminine people in health care: a scoping review. *Cien Saude Colet*. 2024;29(4):e18232023. DOI: 10.1590/1413-81232024294.18232023.
12. van Amesfoort JE, Van Mello NM, van Genugten R. Lactation induction in a transgender woman: case report and recommendations for clinical practice. *Int Breastfeed J*. 2024;19(18). DOI: 10.1186/s13006-024-00624-1.
13. Trahair ED, Kokosa S, Weinhold A, Parnell H, Dotson AB, Kelley CE. Novel lactation induction protocol for a transgender woman wishing to breastfeed: A case report. *Breastfeed Med*. 2024;19(4):301–5. DOI: 10.1089/bfm.2024.0012.
14. García-Acosta JM, San Juan-Valdivia RM, Fernández-Martínez AD, Lorenzo-Rocha ND, Castro-Peraza ME. Trans\* pregnancy and lactation: A literature review from a nursing perspective. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;17(1):44. DOI: 10.3390/ijerph17010044.
15. Weimer AK. Lactation induction in a transgender woman: Macronutrient analysis and patient perspectives. *J Hum Lact*. 2023;39(3):488–94. DOI: 10.1177/08903344231170559.
16. Perrin MT, Wilson E, Chetwynd E, Fogleman A. A pilot study on the protein composition of induced nonpuerperal human milk. *J Hum Lact*. 2015;31(1):166–71. DOI: 10.1177/0890334414552827.
17. Ledig S, Wieacker P. Clinical and genetic aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. *Med Genet*. 2018;30(1):3–11. DOI: 10.1007/s11825-018-0173-7.

Надійшла до редакції 18.02.2025

Прийнята до друку 01.09.2025

Електронна адреса для листування [kirsanovatanya1@gmail.com](mailto:kirsanovatanya1@gmail.com)

## ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

УДК 615.322:543.635.33:543.544.3

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-14>

*Н. Є. Бурда* <https://orcid.org/0000-0002-7435-5731>  
*І. О. Журавель* <https://orcid.org/0000-0001-8092-733X>  
*І. В. Орленко* <https://orcid.org/0000-0002-4057-7635>

ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЕШОЛЬЦІІ КАЛІФОРНІЙСЬКОЇ (*ESCHSCHOLZIA CALIFORNICA* CHAM.)

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

УДК 615.322:543.635.33:543.544.3

**Н. Є. Бурда, І. О. Журавель, І. В. Орленко**  
 ДОСЛІДЖЕННЯ ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЕШОЛЬЦІІ КАЛІФОРНІЙСЬКОЇ (*ESCHSCHOLZIA CALIFORNICA* CHAM.)

*Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна*

За допомогою методу газової хроматографії проведено дослідження жирнокислотного складу трави та коренів ешольції каліфорнійської.

За результатами проведеного експерименту в траві ешольції каліфорнійської було встановлено наявність 15 жирних кислот, з них 4 неідентифіковані, у коренях цієї рослини – 13 жирних кислот, з них 2 неідентифіковані. За сумою в обох видах досліджуваної сировини переважали ненасичені жирні кислоти. Серед ненасичених жирних кислот як у траві, так і в коренях переважала за вмістом лінолева кислота – 44,90 та 57,20 % відповідно.

Проведений експеримент розширює інформацію щодо хімічного складу сировини ешольції каліфорнійської. Також одержані результати можуть надалі використовуватися для вивчення нових видів фармакологічної активності та розробки лікарських засобів на основі сировини цієї рослини.

**Ключові слова:** *Eschscholzia californica* Cham. (ешольція каліфорнійська), жирнокислотний склад, газова хроматографія.

UDC 615.322:543.635.33:543.544.3

**N. Ye. Burda, I. O. Zhuravel, I. V. Orlenko**  
 STUDY OF THE FATTY ACID COMPOSITION OF CALIFORNIA POPPY (*ESCHSCHOLZIA CALIFORNICA* CHAM.)

*National University of Pharmacy, Kharkiv, Ukraine*

**Introduction.** *California poppy* (*Eschscholzia californica* Cham.) is an herbaceous plant of the *Papaveraceae* family, which is grown in Ukraine as an ornamental plant.

The plant contains alkaloids, flavonoids, and carotenoids. However, other groups of substances that may also affect the pharmacological activity of the plant are poorly understood. *California poppy* has antifungal, analgesic, anxiolytic and sedative effects.

Therefore, in the context of the holistic approach to the study of the chemical composition of the plant, it was advisable to study the fatty acid composition of *California poppy*.

The **aim** of the study was to investigate the fatty acid composition of the herb and roots of *California poppy*.

**Materials and methods.** The object of the study was the herb and roots of *California poppy* harvested in the flowering phase in July-August 2024 in the Kharkiv region (Ukraine). The fatty acid composition was studied by gas chromatography. The study of fatty acid methyl esters was carried out on a Selmichrome-1 gas chromatograph.

**Results.** As a result of the experiment, the presence of 15 fatty acids, including 4 unidentified ones, was found in the herb of *California poppy*, and 13 fatty acids, including 2 unidentified ones, in the roots of this plant. In total, unsaturated fatty acids prevailed in both types of raw materials studied. Among unsaturated fatty acids, linoleic acid prevailed in both herb and roots, with a content of 44.90 and 57.20%, respectively.

The experiment expands the information on the chemical composition of the raw material of *California poppy*. The results obtained can also be further used in the study of new types of pharmacological activity and the development of medicines based on the raw materials of this plant.

**Keywords:** *Eschscholzia californica* Cham. (*California poppy*), fatty acid composition, gas chromatography.

© Н. Є. Бурда, І. О. Журавель, І. В. Орленко, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



## Вступ

Ешольція каліфорнійська, або каліфорнійський мак (*Eschscholzia californica* Cham.) – трав'яниста рослина родини Макові (*Papaveraceae*), яка поширена від Північної Каліфорнії до Південно-Західної Мексики [1; 3]. В Україні цю рослину вирощують як декоративну.

За даними закордонних науковців, до хімічного складу ешольції каліфорнійської входять алкалоїди, флавоноїди, каротиноїди [1; 8]. Однак інші групи речовин, які також можуть впливати на фармакологічну активність рослини, малодосліджені. Встановлено, що ешольція каліфорнійська виявляє протигрибкову, знеболювальну, анксиолітичну, седативну дію, має позитивний ефект за вазомоторного головного болю [5; 8; 9; 12; 14].

Крім того, на сьогодні екстракти ешольції каліфорнійської входять до складу дієтичних добавок, зокрема з м'якою седативною активністю [4].

У контексті комплексного дослідження хімічного складу рослин слід вивчати не тільки основні класи біологічно активних речовин, що безпосередньо обумовлюють фармакологічну активність, а й інші групи сполук. Такий підхід дає змогу повною мірою виявити або спрогнозувати потенціал використання рослини у фармацевтичній практиці.

Відомо, що жирні кислоти проявляють різну фармакологічну активність, зокрема антибактеріальну, протизапальну, антиоксидантну, мають імуномодулювальний і цитопротекторний потенціал [2; 6; 13].

Тому для поглибленого вивчення хімічного складу ешольції каліфорнійської було доцільним провести дослідження її жирнокислотного складу.

**Метою** роботи було вивчення жирнокислотного складу трави та коренів ешольції каліфорнійської.

## Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були трава та корені ешольції каліфорнійської, які заготовлено у фазу цвітіння у липні – серпні 2024 р. у Харківській області (Україна).

Вивчення жирнокислотного складу проводили методом газової хроматографії на хроматографі «Селміхром-1» з полум'яно-іонізаційним детектором за відомою методикою [10; 11].

Під час експерименту використовували стандартні зразки жирних кислот виробництва Merck.

## Результати дослідження та їх обговорення

Газову хроматограму суміші стандартних зразків жирних кислот наведено на рис. 1.

Результати визначення якісного складу та кількісного вмісту жирних кислот у траві та коренях ешольції каліфорнійської наведені на рис. 2–4 та в таблиці 1.

Як видно з вищенаведених даних, за результатами проведеного експерименту в траві ешольції каліфорнійської було встановлено наявність 15 жирних кислот, з них 4 неідентифіковані, у коренях цієї рослини – 13 жирних кислот, з них 2 неідентифіковані.

Як видно на рис. 4, за сумою в обох видах досліджуваної сировини переважали ненасичені жирні кислоти.

Серед ненасичених жирних кислот як у траві, так і в коренях переважала за вмістом лінолева кислота – 44,90 та 57,20 % відповідно. Крім того, у траві ешольції каліфорнійської у значній кількості накопичувалися олеїнова (14,95 %) та ліноленова (15,67 %) кислоти. Щодо коренів, то вміст ліноленової кислоти становив 12,30 %, олеїнової – 5,25 %.

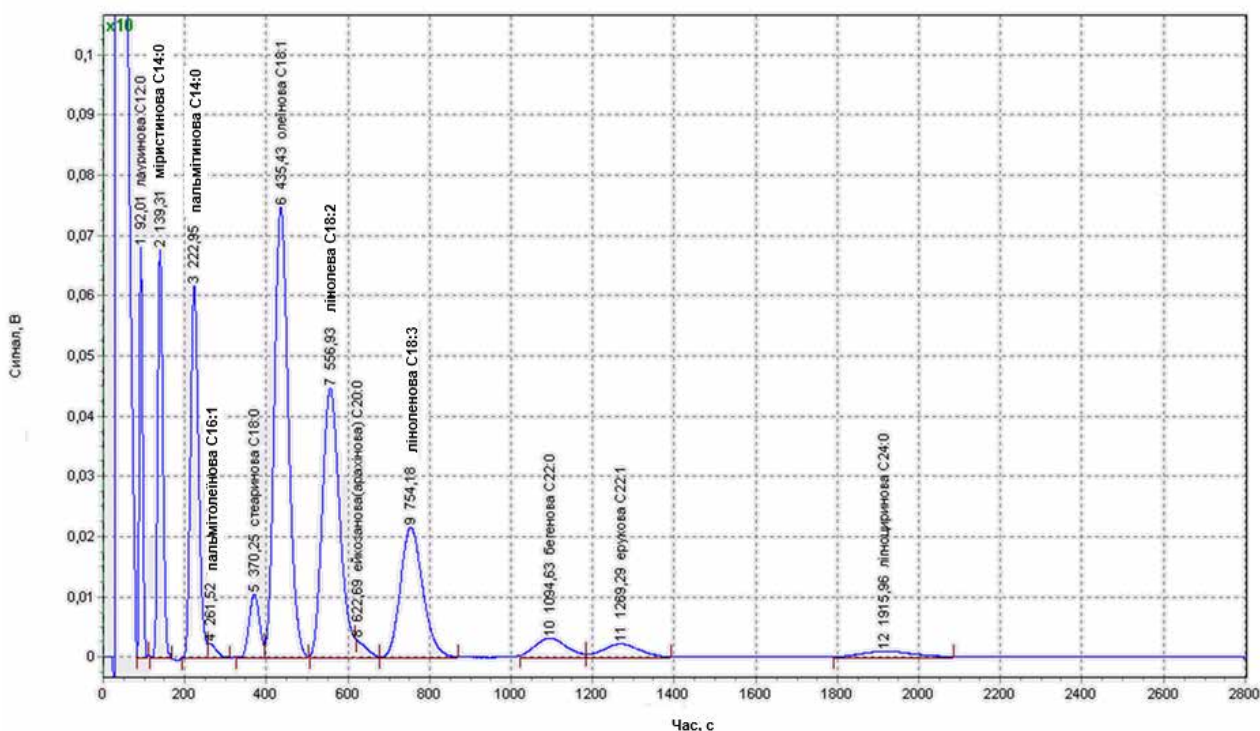


Рис. 1. Газова хроматограма суміші стандартних зразків жирних кислот



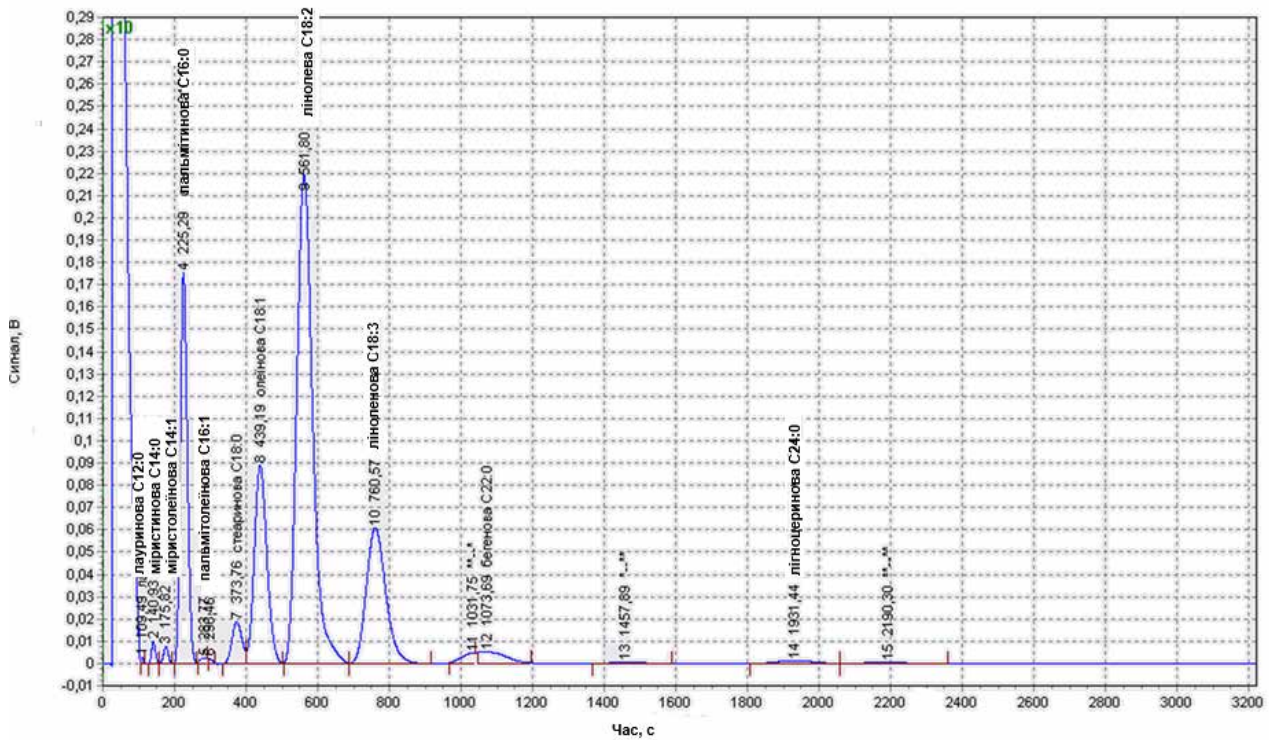


Рис. 2. Газова хроматограма жирних кислот у траві ешольції каліфорнійської

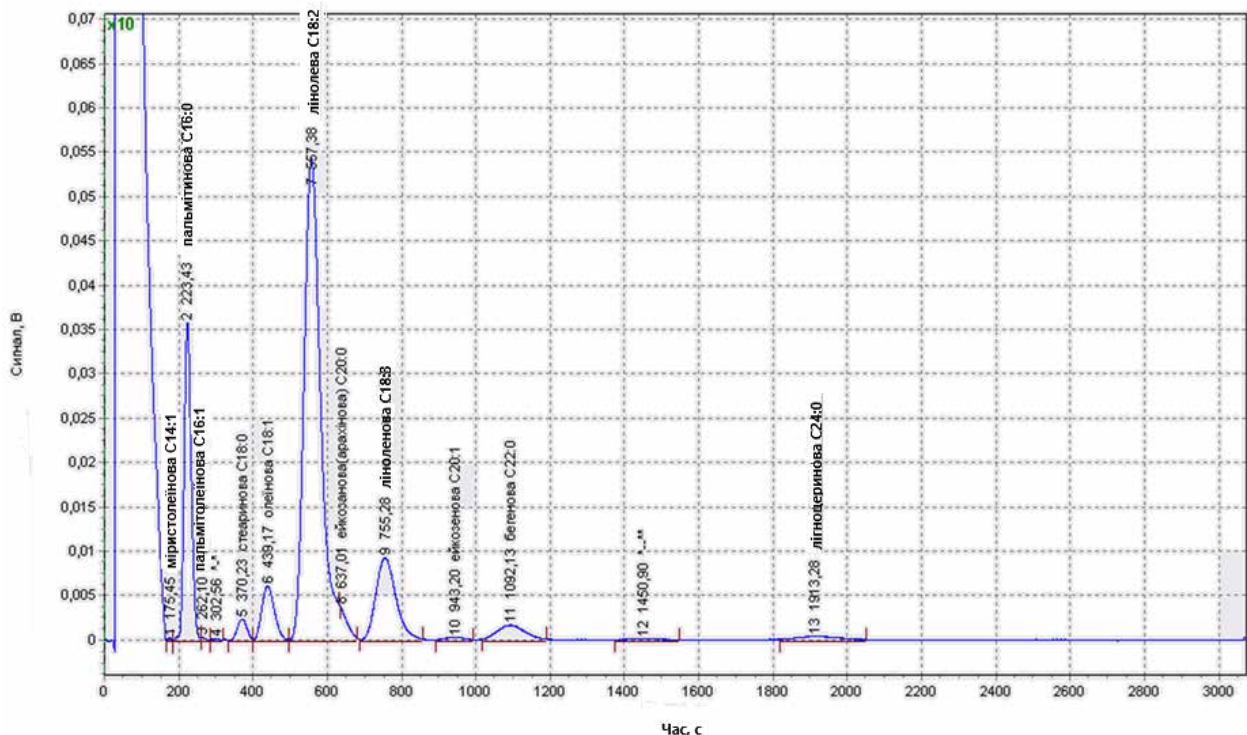


Рис. 3. Газова хроматограма жирних кислот у коренях ешольції каліфорнійської

Серед ідентифікованих насичених жирних кислот у траві та коренях ешольції каліфорнійської домінувала пальмітинова кислота, вміст якої був 16,55 та 16,95 % відповідно.

Слід зазначити, що у траві досліджуваної рослини були відсутні арахідова та гондоїнова кислоти, а в коренях – лауринова і міристинова.

Отже, якісний склад жирних кислот у траві та коренях між собою значно не відрізнявся, однак за кількісним вміст конкретних кислот відмічалися певні відмінності. Щодо сумарного вмісту насичених і ненасичених жирних кислот в обох видах рослинної сировини, то істотної різниці не було.



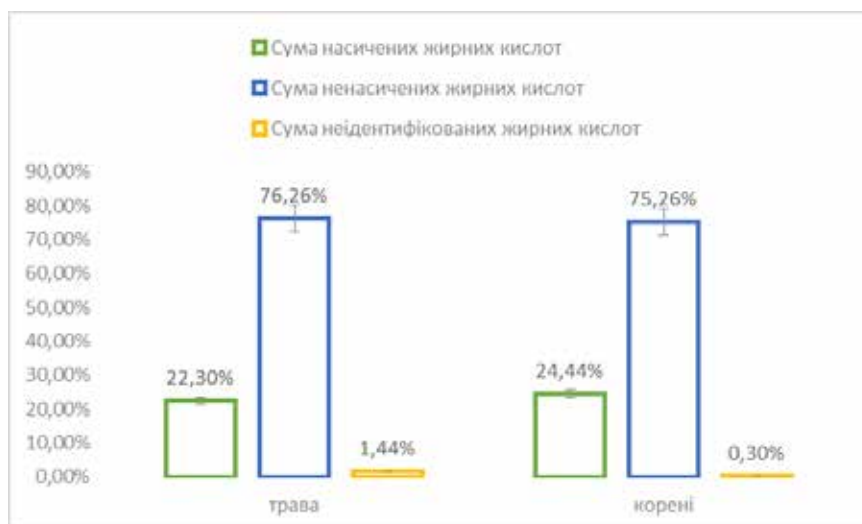


Рис. 4. Кількісний вміст суми насичених, ненасичених і неідентифікованих жирних кислот у траві та коренях ешольції каліфорнійської

Таблиця 1

Жирнокислотний склад трави та коренів ешольції каліфорнійської

№	Жирні кислоти	Вміст жирних кислот, % (n = 5, середнє значення ± SD, p ≤ 0,05)	
		трава ешольції каліфорнійської	корені ешольції каліфорнійської
Насичені жирні кислоти			
1	лауринова (C 12:0)	0,10 ± 0,01	–
2	міристинова (C 14:0)	0,51 ± 0,01	–
3	пальмітинова (C 16:0)	16,55 ± 4,37	16,95 ± 0,29
4	стеаринова (C 18:0)	2,60 ± 0,03	1,54 ± 0,03
5	арахінова (C 20:0)	–	1,65 ± 0,03
Ненасичені жирні кислоти			
6	міристолеїнова (C 14:1)	0,48 ± 0,01	0,06 ± 0,01
7	пальмітолеїнова (C 16:1)	0,26 ± 0,01	0,08 ± 0,01
8	олеїнова (C 18:1)	14,95 ± 0,25	5,25 ± 0,09
9	лінолева (C 18:2)	44,90 ± 0,82	57,20 ± 1,10
10	ліноленова (C 18:3)	15,67 ± 0,29	12,30 ± 0,21
11	гондоїнова (C 20:1)	–	0,37 ± 0,01
12	бегенова (C 22:0)	1,91 ± 0,03	3,15 ± 0,05
13	лігноцеринова (C 24:0)	0,63 ± 0,01	1,15 ± 0,02
Неідентифіковані жирні кислоти			
14	неідентифікована 1	0,11 ± 0,01	0,06 ± 0,01
15	неідентифікована 2	0,88 ± 0,02	–
16	неідентифікована 3	0,20 ± 0,01	0,24 ± 0,01
17	неідентифікована 4	0,25 ± 0,01	–

Примітка: «–» – жирну кислоту не виявлено.

### Висновки

1. За допомогою методу газової хроматографії вивчено якісний склад і визначено кількісний вміст жирних кислот у траві та коренях ешольції каліфорнійської. У траві ешольції каліфорнійської визначено наявність 15 жирних кислот, у коренях – 13.

2. За результатами проведеного експерименту встановлено, що за сумарним вмістом у траві та коренях ешольції каліфорнійської переважали ненасичені жирні

кислоти. Крім того, серед ненасичених жирних кислот в обох досліджуваних видах сировини домінувала за вмістом лінолева кислота, серед насичених – пальмітинова.

3. Проведений експеримент розширює інформацію щодо хімічного складу сировини ешольції каліфорнійської. Також одержані результати можуть надалі використовуватися для вивчення нових видів фармакологічної активності та розробки лікарських засобів на основі сировини цієї рослини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Al-Snafi AE. *Eschscholzia Californica*: A Phytochemical and Pharmacological – Review. *Indo Am. J. P. Sci.* 2017;4(02):57–263. DOI: 10.5281/zenodo.344931.
2. Arellano H, Nardello-Rataj V, Szunerits S, Boukherroub R, Fameau A-L. Saturated long chain fatty acids as possible natural alternative antibacterial agents: Opportunities and challenges. *Advances in Colloid and Interface Science.* 2023;318:102952. DOI: 10.1016/j.cis.2023.102952.
3. Becker A, Yamada Y, Sato F. *California poppy (Eschscholzia californica)*, the *Papaveraceae* golden girl model organism for evodevo and specialized metabolism. *Front Plant Sci.* 2023;14:1084358. DOI: 10.3389/fpls.2023.1084358.
4. Compendium. Calmavis. (In Ukrainian). Available from: <https://compendium.com.ua/dec/321121/>.
5. Fedurco M, Gregorová J, Šebrlová K, et al. Modulatory effects of *Eschscholzia californica* alkaloids on recombinant GABA<sub>A</sub> receptors. *Biochem Res Int.* 2015;2015(1): 617620. DOI: 10.1155/2015/617620.
6. Fratianni F, d’Acerno A, Ombra MN, et al. Fatty acid composition, antioxidant, and in vitro anti-inflammatory activity of five cold-pressed *Prunus* seed oils, and their anti-biofilm effect against pathogenic bacteria. *Front. Nutr.* 2021;8. DOI: 10.3389/fnut.2021.775751.
7. Gafner S, Dietz BM, McPhail KL, et al. Alkaloids from *Eschscholzia californica* and their capacity to inhibit binding of [3H]8-Hydroxy-2-(di-N-propylamino)tetralin to 5-HT1A receptors in Vitro. *J Nat Prod.* 2006;69(3):432–435. DOI: 10.1021/np058114h.
8. Manda VK, Ibrahim MA, Dale OR, et al. Assessment of drug interaction potential of *Eschscholzia californica* (*California poppy*) through modulation of CYPs, P-gp and PXR. *Planta Med.* 2015;81:PG15. DOI: 0.1055/s-0035-1556246.
9. Manda VK, Ibrahim MA, Dale OR, et al. Modulation of CYPs, P-gp, and PXR by *Eschscholzia californica* (*California Poppy*) and Its Alkaloids. *Planta Med.* 2016; 82(6):551–558. DOI: 10.1055/s-0042-103689.
10. Pinkevych VO, Dababneh MF., Burda NYe., Zhuravel IO. Fatty acid composition of night-scented stock (*Matthiola bicornis* (Sibth. & Sm.) DC.) raw materials. *Curr. Issues Pharm. Med. Sci.* 2021;34(1):34–41. DOI: 10.2478/cipms-2021-0007.
11. Polyshchuk Yu, Burda N, Fedosov A. Fatty acids determination in *Lychnis coronaria* (L.) Murray ex Desr. raw materials by GC method. *Herba Polonica.* 2024;70(1):1–6. DOI: 10.5604/01.3001.0054.2853.
12. Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Misslin R, Mortier F. Neurophysiological effects of an extract of *Eschscholzia californica* Cham. (*Papaveraceae*). *Phytother Res.* 2001;15(5):377–81. DOI: 10.1002/ptr.884.
13. Salsinha AS, Socodato R, Relvas JB, Pintado M. Chapter 3 – The pro- and antiinflammatory activity of fatty acids. *Bioactive Lipids.* 2023:51–75. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824043-4.00002-6>.
14. Vivolia E, Maidecchi A, Biliac AR, Galeottia N, Norcini M, Ghelardini C. Antihyperalgesic effect of *Eschscholzia californica* in rat models of neuropathic pain. *Natural Product Communications.* 2008;3(12):2099–2102. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1934578X0800301230>.

Надійшла до редакції 03.03.2025

Прийнята до друку 01.09.2025

Електронна адреса для листування [nadegdaburda@ukr.net](mailto:nadegdaburda@ukr.net)

K. M. Machohan <https://orcid.org/0009-0004-5397-1131>

Z. V. Hubrii <https://orcid.org/0000-0003-2533-6857>

N. Ye. Stadnytska <https://orcid.org/0000-0002-7533-9610>

R. O. Petrina <https://orcid.org/0000-0002-5416-1999>

S. V. Khomyak <https://orcid.org/0000-0003-1931-1688>

## COMPARATIVE PHYTOCHEMICAL ANALYSIS AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF EXTRACTS FROM *ALOE VERA* LEAF PEEL AND GEL

Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

UDC 581.192:581.84-027.23

K. M. Machohan, Z. V. Hubrii, N. Ye. Stadnytska, R. O. Petrina, S. V. Khomyak

### COMPARATIVE PHYTOCHEMICAL ANALYSIS AND ANTIOXIDANT PROPERTIES OF EXTRACTS FROM *ALOE VERA* LEAF PEEL AND GEL

Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

**Introduction.** For the industrial production of extracts, *Aloe vera* gel is usually used as raw material, and the outer shell, which makes up more than 30% of the total leaf mass, is mostly burned or composted. However, recent studies indicate that *Aloe vera* skin also contains valuable biologically active substances, which makes it a promising material for further research and use in medical and cosmetic products.

**Objective.** To evaluate the phytochemical properties and compare the content of polyphenols, flavonoids, antioxidant compounds, and antioxidant activity of extracts from the peel and gel of *Aloe vera* leaves.

**Materials and methods.** To obtain the extracts, dry raw materials of *Aloe vera* were used. 2 g of homogenized dried raw materials were weighed and poured with a water-ethanol mixture with an ethanol content of 30%, 50%, 70% and 90%; 2% dimethyl sulfoxide (DMSO); distilled water in a ratio of raw materials: extractant 1:10. Phytochemical screening, determination of the content of extractive substances, polyphenols, flavonoids, and antioxidants were carried out using appropriate methods.

**Results.** Comparative analysis of *Aloe vera* peel and gel extracts showed a higher content of bioactive compounds in the peel. Phytochemical screening confirmed the presence of tannins, flavonoids, anthraquinones, mucilage, inulin, and reducing sugars.

Among the investigated solvents, the 70% ethanol extract of *Aloe vera* peel demonstrated the most promising results, with the highest levels of bioactive substances and the strongest antioxidant activity.

**Conclusions.** The study established that *Aloe vera* peel extracts contain a significantly higher concentration of bioactive compounds compared to gel extracts, particularly in terms of polyphenols, flavonoids, and antioxidant components. These findings highlight the potential of *Aloe vera* peel as a valuable source of biologically active compounds, supporting its sustainable, zero-waste utilization in pharmaceutical and cosmetic applications.

**Keywords:** *Aloe vera*, polyphenols, flavonoids, antioxidant activity, spectroscopy.

УДК 581.192:581.84-027.23

К. М. Мачоган, З. В. Губрій, Н. Є. Стадницька, Р. О. Петріна, С. В. Хом'як

### ПОРІВНЯЛЬНИЙ ФІТОХІМІЧНИЙ АНАЛІЗ ТА АНТИОКСИДАНТНІ ВЛАСТИВОСТІ ЕКСТРАКТІВ ЗІ ШКІРКИ ТА ГЕЛЮ ЛИСТЯ *ALOE VERA*

Національний університет «Львівська політехніка», Львів, Україна

Метою досліджень був фітохімічний скринінг і порівняння вмісту поліфенолів, флавоноїдів, антиоксидантної активності екстрактів зі шкірки та гелю листя *Aloe vera*. Об'єктом для досліджень були шкірка та гель листя *Aloe vera*; екстрагент – вода, диметилсульфоксид, 30%, 50%, 70%, 90% етанол; співвідношення сировина : екстрагент – 1:10. Екстракти одержували методом мацерації.

Порівняльне дослідження екстрактів шкірки та гелю листя *Aloe vera* показало, що екстракти саме зі шкірки містять більшу кількість екстрактивних речовин, поліфенольних сполук, флавоноїдів, антиоксидантів. Серед спиртових екстрактів за всіма досліджуваними показниками лідером виявився 70%-й етанольний екстракт зі шкірки, у якому вміст екстрактивних речовин 0,017 мг/мл, поліфенолів – 0,091 мгГК/мл, флавоноїдів – 0,0725 мгК/мл, антиоксидантних речовин – 0,085 мгАК/мл, відсоток інгібування цього екстракту становив 90,6 %.

**Ключові слова:** *Aloe vera*, поліфеноли, флавоноїди, антиоксидантна активність, спектроскопія.

#### Introduction

Many products derived from *Aloe vera* raw materials have long been used in healthy nutrition, as well as for medical and cosmetic purposes. It is also known that *Aloe*

*vera* has been used topically to heal wounds and various skin conditions, as well as orally as a laxative. The extract of whole *Aloe vera* leaves, including the gel, contains more than 200 chemicals [1]. The chemical composition of the plant depends on many factors: type and conditions of cultivation, time of harvest, climate, position of the leaves on the stem, type of aloe and method of harvesting the leaves [2]. *Aloe vera* contains pharmacologically active ingredients associated with various biological effects, including

© K. M. Machohan, Z. V. Hubrii, N. Ye. Stadnytska et al, 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



fungicidal, antiviral, antibacterial, anti-inflammatory, laxative, immunomodulatory and anticancer, wound healing, hepatoprotective, anti-diabetic, anti-ulcer, and anti-hyperlipidemic [3; 4]. The inner transparent gel of the leaves is believed to be responsible for most of the plant's therapeutic properties. In dry form, the gel contains sugars, minerals, proteins, lipids and phenolic compounds. The middle layer consists of a bitter, yellow latex that contains anthraquinones and glycosides. The outer thick layer (peel) performs a protective function and synthesises a number of valuable biologically active compounds in addition to carbohydrates and proteins [5].

Cosmetic products with *Aloe vera* are very popular due to their moisturising, anti-inflammatory, soothing and regenerating properties. *Aloe vera* is included in face masks, moisturising creams and lotions, face and body gels, sunscreens, and hair care products [6].

The combination of research and practical applications points to the significant potential of *Aloe vera* in pharmaceuticals and cosmetics, emphasising the importance of both a medical and cosmetic resource. Further scientific research could expand the use of *Aloe vera* and confirm new therapeutic possibilities, opening up broader prospects for the health and beauty industries.

Traditionally, the gel of the plant's leaves is used to make medicines and cosmetics, while the peel ends up as production waste.

**The aim of the study.** Evaluation of phytochemical properties and comparison of the content of polyphenols, flavonoids, antioxidant compounds and antioxidant activity of extracts from the peel and gel of *Aloe vera* leaves.

#### Materials and methods of research

**Preparation of plant material.** The raw material for the study was fresh *Aloe vera* leaves, which were washed with running water and left in it for 15 minutes to remove alloxin. The narrow ends of the leaves, which contain a small amount of gel, were cut off. The leaves were filleted, separating the skin and gel. For drying, the gel was cut into small cubes with a face length of 2 x 2 mm, and the peel was cut into 5 x 5 mm squares. The raw materials were dried for 48 hours at 50°C [7].

**Preparation of extracts.** To obtain the extracts, dry *Aloe vera* raw materials were used. 2 g of homogenised dried raw materials were weighed and poured into an ethanol-water mixture containing 30%, 50%, 70% and 90% ethanol; 2% dimethyl sulfoxide (DMSO); distilled water in the ratio of raw material: extractant 1:10. The extraction was carried out for 12 days at 8 °C. For further studies, the resulting extracts were filtered and centrifuged at 5,000 rpm for 12 min and stored at 4 °C [8].

**Determination of the content of extractive substances.** 1 ml of the respective extracts were placed in a pre-weighed and constant weight buret. The solvent was evaporated in a water bath, then dried at 105 °C to constant weight, cooled in a desiccator and weighed [9].

**Study of the qualitative composition of the extracts.** Free anthraquinones: 250 µl of the extract was put into a test tube and 250 µl of dilute ammonia solution was added and the contents were mixed. The appearance of a red colour was observed [10].

Combined anthraquinones: 3 drops of 10% iron (III) chloride solution were added to 250 µl of the extract, heated for 5 min in a water bath, then cooled and mixed with 5 ml of chloroform. Next, 100 µl of dilute ammonia solution was added and stirred. The intensification of the red colour of the solution was observed [10].

Sterols and triterpenes: 250 µl of the alcohol extract was evaporated to dryness in a test tube, the residue was dissolved in 20 µl of acetic acid and 20 µl of chloroform was added. The resulting mixture was carefully layered on 100 µl of concentrated sulfuric acid. A brown or violet-red ring formed in the contact zone of the two liquids [10].

Saponins: 10 ml of aqueous extract was poured into a test tube and stirred for 15 s, then settled for 15 min. The presence of saponins is indicated by the appearance of a stable foam above 1 cm in height [10].

Coumarins: 250 µl of the alcoholic extract was evaporated, and 200 µl of hot water was added to the residue. After that, 0.5 ml of 25% ammonia solution was added to the resulting solution. The appearance of fluorescence under UV light at a wavelength of 366 nm was observed [10].

Mucus: 5 ml of 96% ethanol was added to 1 ml of aqueous extract. After 10 min, the formation of a flaky precipitate was observed [13].

Reducing sugars: 5 ml of the aqueous extract was evaporated to dryness. To the residue was added 1 ml of Fehling's reagent. The appearance of an orange precipitate was observed [10].

Tannins: 250 µl of extracts were saturated with sodium acetate, and then 3 drops of FeCl<sub>3</sub> were added. The appearance of a blue-black colour was observed [10].

Flavonoids: Method 1: A few drops of a 20% alcohol-water NaOH solution were added to 250 µl of extracts. For comparison, a similar reaction was performed with a 0.1% rutin solution. The appearance of a yellow colour was observed [11].

Method 2: 3 drops of 10% FeCl<sub>3</sub> solution were added to 250 µl of the studied extracts and a similar reaction with 0.1% rutin solution was performed for comparison. The appearance of a brown or dark green colour was observed at a high concentration of flavonoids [12].

Inulin: 3 drops of α-naphthol were added to 250 µl of the studied extracts, mixed, and slowly poured into a test tube with concentrated sulfuric acid. The appearance of a purple ring was observed [12].

**Quantitative determination of polyphenolic compounds.** To 20 µl of extracts were added 1580 µl of water and 100 µl of Folin-Ciocalteu reagent. Incubated for 5 min, after which 300 µl of sodium carbonate solution was added. The reaction was incubated for another 1.5 hours in a dark place to complete the reaction. Measurements of the optical density of the solutions with a layer thickness of 10 mm were carried out at a wavelength of 765 nm using an Ulab 108 spectrophotometer. All measurements were performed in triplicate [13].

**Quantitative determination of flavonoids.** The total flavonoid content was determined by the spectrophotometric method [14]. For the study, 0.8 ml of the extract was mixed with 8.4 ml of an alcohol-water mixture with the corresponding ethanol content and 0.8 ml of a 2% aluminium chloride solution. It was kept in the dark at room

temperature for 40 min. A mixture of 0.8 ml of the extract and 9.2 ml of the alcohol-water mixture was used as a compensation solution. The total flavonoid content, expressed in milligrams of quercetin equivalents (QE) per 1 ml of extract (mgQE/ml), was calculated according to the calibration graph of solutions of the standard compound quercetin. All measurements were performed in triplicate.

Determination of the antioxidant effect by the DPPH method. 1800 µL of ethanol solution of DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) with a concentration of 0.04 mg/ml was mixed with 200 µL of the extract under study [15; 16]. After mixing, the samples were kept in a dark place for 30 minutes. For the control, 200 µL of 70% ethanol and 1800 µL of DPPH solution were mixed. The optical density of the studied solutions was measured using an Ulab 108 spectrophotometer at a wavelength of 517 nm. Measurements were performed in triplicate.

The antioxidant activity was calculated by the formula:

$$AOA(\%) = 100 \cdot (A_0 - A) / A_0,$$

where  $A_0$  – is the optical density of a solution of DPPH in ethanol with a concentration of 2 mg/50 ml;  $A$  – is the optical density of the solution of the studied extract.

The total antioxidant content, expressed in milligrams of ascorbic acid (AA) equivalents per 1 ml of extract

(mgAA/ml), was calculated according to the calibration graph of solutions of the standard compound, ascorbic acid. Measurements were performed in triplicate.

### Research results and their discussion

As a result of maceration, the following extracts were obtained: on the basis of distilled water, 2% DMSO, 30%, 50%, 70% and 90% water-ethanol mixture, using the following raw materials – dried gel and dried peel.

The determination of extractive substances was carried out by the gravimetric method at a temperature of 105 °C. The results are shown in Fig. 1.

The highest content of extractives in peel extracts was found in the aqueous extract, followed by 2% DMSO, and the leader among alcohol extracts was 70% ethanol. In all extracts from the gel, the content of extractive substances is lower than in similar extracts from the peel.

Phytochemical screening was carried out for aqueous and 70% water-ethanol extracts from *Aloe vera* peel and gel. The results of the phytochemical screening of the studied extracts are given in Table 1.

Tannins, flavonoids, mucilage and inulin were found in all the extracts studied. However, coumarins and starch were absent. Reducing sugars were found in aqueous and alcoholic extracts. It was found that saponins were absent

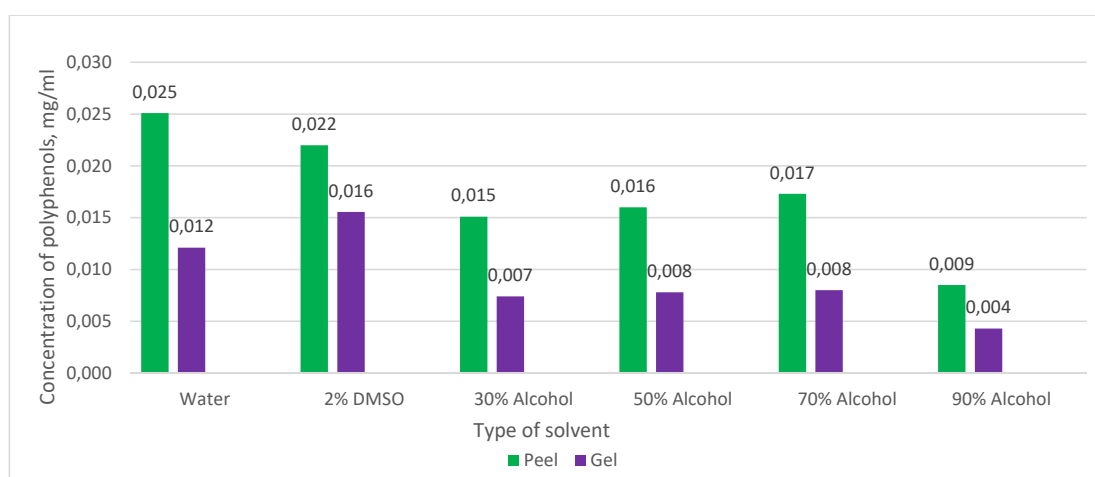


Fig. 1. Quantitative content of extractive substances

Table 1

### Phytochemical screening of the studied extracts

Biologically active substances	Type of extract			
	Water from gel	Alcohol from gel	Water from peel	Alcohol from peel
Tannins	+	+	+	+
Flavonoids	+	+	+	+
Anthraquinones	+	+	+	+
Sterols and triterpenes	–	+	–	+
Saponins	+	–	+	–
Coumarins	–	–	–	–
Mucus	+	+	+	+
Starch	–	–	–	–
Inulin	+	+	+	+
Reducing sugars	–	–	+	+

in the alcohol extracts, but sterols and triterpenes were present.

The infrared spectra of *Aloe vera* peel and gel were studied to identify the functional active groups of substances [17; 18]. These studies help to better understand the similarities and differences in the chemical composition of *Aloe vera* peel and gel (Fig. 2).

In both spectra, there is a broad absorption band (3200–3500  $\text{cm}^{-1}$ ), indicating the valence vibrations of O-H groups. In the IR spectrum of the peel, the broad band is shifted towards short wavelengths, indicating the absence of free water.

Sharp absorption bands (pprox. 2800–3000  $\text{cm}^{-1}$ ) – valence vibrations of the C-H bond in alkanes – are present in the IR spectra of the peel and gel.

Similarly, the following absorption bands are present in both IR spectra obtained: at 1720  $\text{cm}^{-1}$ , which corresponds to the valence vibrations of C = O, indicating the presence of carbonyl compounds such as ketones, aldehydes or carboxylic acids; Absorption bands in the range of 1500–1600  $\text{cm}^{-1}$  are associated with C=C valence vibrations in aromatic rings and N-H strain vibrations, indicating the presence of aromatic compounds and proteins; Absorption

bands in the range of 1300–1400  $\text{cm}^{-1}$  are associated with C-H strain vibrations, indicating the presence of methyl or methylene groups.

The absorption band in the infrared spectrum of the gel at 1240.7  $\text{cm}^{-1}$  is indicative of valence vibrations of C-O in alcohols, simple or esters.

Additional absorption bands in the range of 1000–1100  $\text{cm}^{-1}$  of the peel IR spectrum may indicate C-O valence vibrations in alcohols, simple or esters.

In general, the spectra for both the gel and the peel are quite similar, indicating the presence of key functional groups such as hydroxyl, carbonyl and aliphatic hydrocarbon groups.

The total polyphenol content of *Aloe vera* extracts was determined using the Folin-Cocalteu spectrophotometric method. Gallic acid (GA) was used as a standard, and the total amount of polyphenols was expressed as mgGA/ml of gallic acid equivalents. The calculation was carried out according to the calibration graph equation  $y = 1.339x + 0.0315$  with  $R^2 = 0.9832$ , where x is the concentration of gallic acid solution (mg/ml) and y is the optical density. The results of the calculations are shown in Fig. 3.

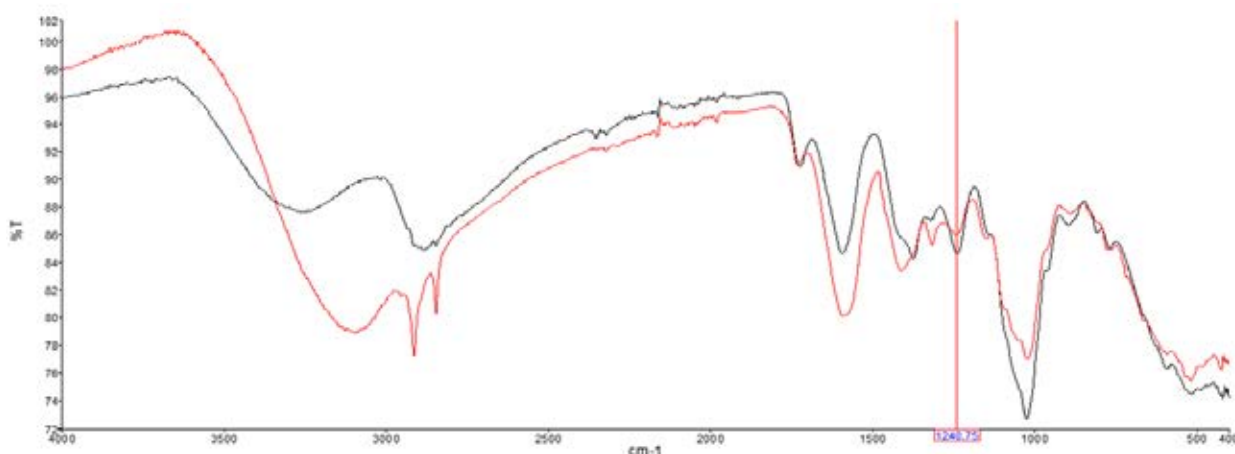


Fig. 2. Infrared spectra of *Aloe vera* peel (red) and gel (black)

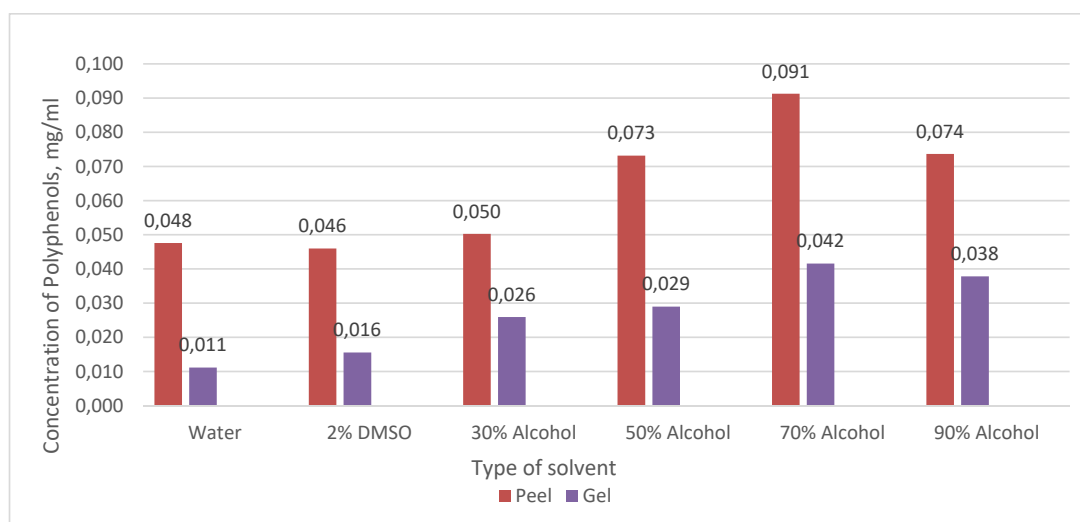


Fig. 3. Quantification of polyphenols



70% Ethanolic extract from the peel showed the highest polyphenol content (0.091 mg/ml). This indicates that this extract may be particularly useful for studies of antioxidant properties. Lower polyphenol content was found in the gel extracts, which indicates an uneven distribution of polyphenolic compounds in the plant leaves.

One of the widely used methods for the determination of flavonoids in plant extracts is spectrophotometric analysis using aluminium chloride, where  $\text{Al}^{3+}$  is used as a complexing agent. When  $\text{AlCl}_3$  is added, yellow-coloured  $\text{Al}^{3+}$ -flavonoid complexes are formed, which are recorded at a wavelength of 420 nm.

The content of flavonoids in the samples was calculated according to the equation of the calibration graph of quercetin solutions  $y = 5.1012x + 0.0346$  with  $R^2 = 0.9823$ , the X-axis is the concentration of quercetin expressed in milligrams per millilitre (mg/ml), the Y-axis is the optical density measured by a spectrophotometer. Fig. 4 shows the results of the study on the determination of flavonoids in *Aloe vera* extracts.

The study showed that the peel of *Aloe vera* has a higher flavonoid content than the gel, regardless of the type of solvent used. The highest concentration of flavonoids was found in the 70% ethanol extract from the peel (0.0725 mg/ml) and in the 90% ethanol extract from the gel (0.036 mg/ml).

These results indicate the feasibility of using *Aloe vera* peel to obtain extracts with a high content of flavonoids, which are interesting for further research and practical application in medicine or cosmetology.

The antioxidant activity of *Aloe vera* extracts was assessed by the DPPH method and expressed as a percentage of free radical inhibition by such biologically active substances as polyphenols, including flavonoids. The percentage of free radical inhibition is calculated by the formula:

$$\% \text{DPPH}^+ = \left( \frac{A_0 - A_1}{A_0} \right) \cdot 100$$

where,  $A_0$  – is the absorbance of the control solution,  $A_1$  – is the absorbance of the test extract.

The measurement results are shown in Fig. 5.

The highest percentage of inhibition was observed in the 70% ethanol extract from both the peel and the gel of the plant leaves. 2% DMSO extracts have the lowest antioxidant activity.

The total content of antioxidant substances in terms of ascorbic acid (mgAA/ml) was calculated according to the regression equation  $y = 1089.6 \times -2.1341$  with  $R^2 = 0.9995$  of the calibration curve of optical density versus ascorbic acid concentration (AA concentrations: 0.08, 0.06, 0.04, 0.02, and 0.01 mg/ml).

The measurement results are shown in Fig. 6.

Ethanolic peel extracts contain the most antioxidant substances, including polyphenolic compounds, including flavonoids. In particular, the 70% ethanolic peel extract has the highest antioxidant content in terms of ascorbic acid (0.08512 mgAA/ml), making it the best choice for further research.

Since the preliminary results of quantitative studies showed that the content of polyphenols, flavonoids, and antioxidants was higher in peel extracts, these extracts were chosen for the study of UV spectra in the visible region.

According to Table 2, all UV spectra of the studied extracts have peaks at a wavelength in the range of 370–385 nm. According to the literature [19; 20], the following substances give absorption peaks in this range:

1) flavonoids: quercetin – can have a maximum absorption in the range of 370–380 nm; camphor – can have a maximum absorption of about 375–380 nm;

2) anthraquinones: alloxin – may have an absorption in the ultraviolet region of the spectrum close to 375–380 nm; emodin – may have a maximum absorption of about 380 nm;

3) polyphenols: a broad group of compounds that includes flavonoids, phenolic acids and other polyphenolic structures that can have absorption maxima in the range of 350–400 nm. For example, caffeic acid and its derivatives can have an absorption maximum in the range of 370–380 nm.

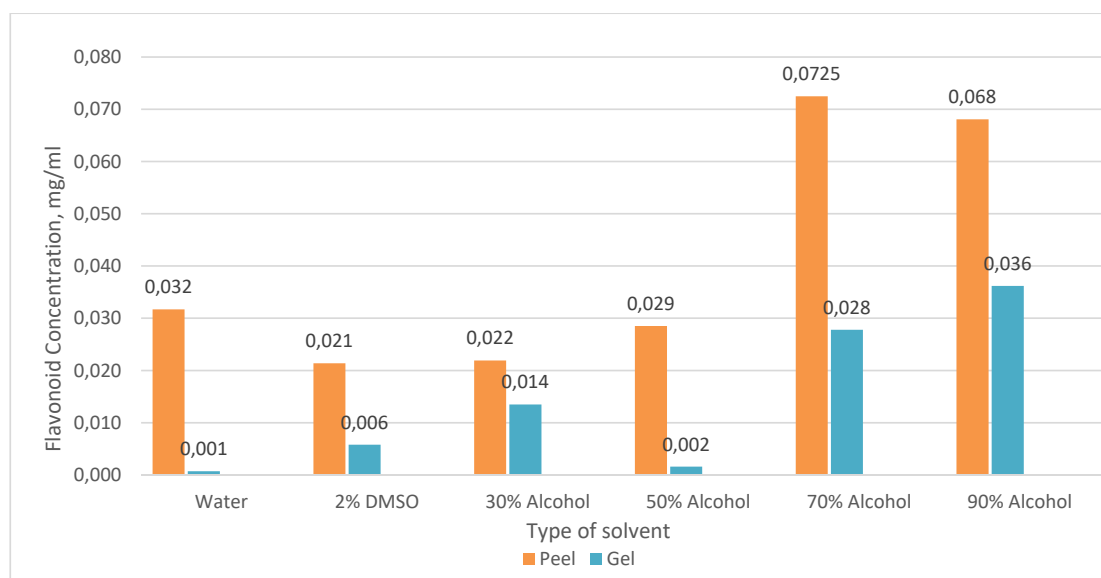


Fig. 4. Quantitative content of flavonoids in the studied extracts

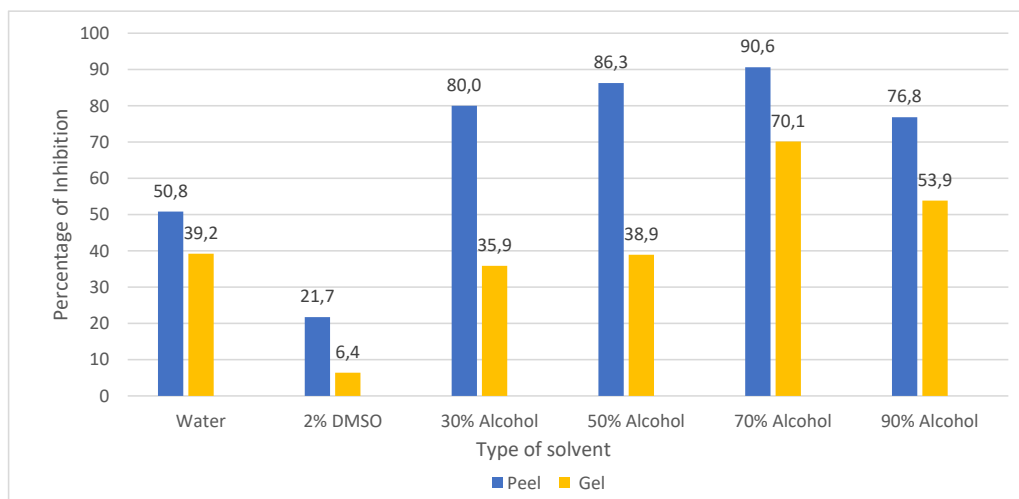


Fig. 5. Antioxidant activity of *Aloe vera* extracts

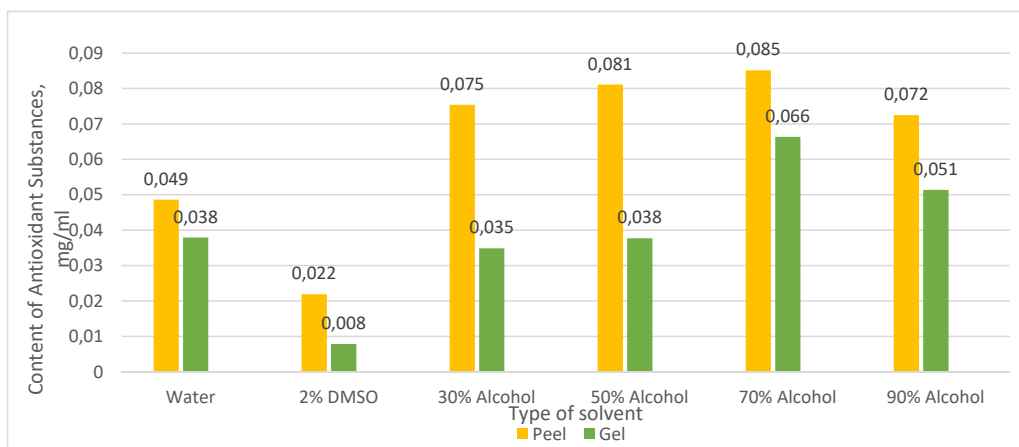


Fig. 6. Concentration of antioxidant substances

Table 2

Results of spectrophotometric analysis of peel extracts

Solvents	Wavelengths, nm	Absorption
Aqueous	370.1	1,3892
2% DMSO	371.5	1,139
30% ethyl alcohol	375	1,435
50% ethyl alcohol	375	2,0785
70% ethyl alcohol	385.5; 665	2.2702; 0.2199
90% ethyl alcohol	372.5; 665	1.8837; 0.2907

The appearance of a peak at 665 nm may indicate the presence of certain compounds that absorb light in the red part of the visible spectrum. The most likely compound to produce an absorption peak in this range is chlorophyll.

### Conclusions

As a result of a comparative study of *Aloe vera* leaf peel and gel extracts, it was found that aqueous, 2% DMSO, 30%, 50%, 70%, 90% ethanol extracts from the peel contain a higher amount of extractive substances, antioxidants, including polyphenolic compounds, including flavonoids. According to phytochemical tests, it

was found that peel extracts are rich in tannins, flavonoids, anthraquinones, mucilage, inulin and reducing sugars. Among the alcoholic extracts, the leader in all studied parameters was a 70% ethanol extract from the peel, which contained 0.017 mg/ml of extractives, 0.091 mgGC/ml of polyphenols, 0.0725 mgC/ml of flavonoids, 0.085 mgAC/ml of antioxidants, and a percentage of inhibition of this extract of 90.6%. All these results indicate the feasibility of further studies of *Aloe vera* peel extracts as a valuable source of biologically active substances, which will ensure the comprehensive waste-free use of *Aloe vera* leaves.

# BIBLIOGRAPHY

1. Martínez-Burgos WJ, Serra JL, Marsiglia FRM, et al. Aloe vera: From ancient knowledge to the patent and innovation landscape – A review. *South African Journal of Botany*. 2022;147:993–1006. DOI: 10.1016/j.sajb.2022.02.034.
2. Kumar S, Yadav A, Yadav M, Yadav JP. Effect of climate change on phytochemical diversity, total phenolic content and in vitro antioxidant activity of *Aloe vera* (L.). *Burm.f. BMC Research Notes*. 2017;10:60. DOI: 10.1186/s13104-017-2385-3.
3. Kumar S, Kalita S, Basumatary IB, Kumar Sh, Ray S, Mukherjee A. Recent advances in therapeutic and biological activities of *Aloe vera*. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*. 2024;57:103084. DOI: 10.1016/j.bcab.2024.103084.
4. Akaberi M, Sobhani Z, Javadi B, Sahebkar A, Emami SA. Therapeutic effects of *Aloe* spp. in traditional and modern medicine: A review. *Biomed Pharmacother*. 2016;84:759–772. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.09.096.
5. Catalano A, Ceramella J, Iacopetta D, et al. *Aloe vera* – An Extensive Review Focused on Recent Studies. *Foods*. 2024;13(13):2155. DOI: 10.3390/foods13132155.
6. Zhu J, Zheng Y, Ge Y. Study on the application of *Aloe vera* in cosmetology and clinical treatment of skin diseases. *Journal of Holistic Integrative Pharmacy*. 2024;5(4):299–304. DOI: 10.1016/j.jhip.2024.11.006.
7. Hossen MM, Hossain ML, Mitra K, Hossain B, Bithi UH., Uddin MN. Phytochemicals and *in-vitro* antioxidant activity analysis of *Aloe vera* by-products (skin) in different solvent extract. *Journal of Agriculture and Food Research*. 2022;10:100460. DOI: 10.1016/j.jafr.2022.100460.
8. Liu C, Cui Y, Pi F, Cheng Y, Guo Y, Qian H. Extraction, Purification, Structural Characteristics, Biological Activities and Pharmacological Applications of Acemannan, a Polysaccharide from *Aloe vera*: A Review. *Molecules*. 2019;24(8):1554. DOI: 10.3390/molecules24081554.
9. Maslov OY, Komisarenko MA, Kolisnyk SV, Golik MY, Tsapko YO, Akhmedov EY. Determination of the extraction frequency of green tea leaves by the antioxidant method. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2022;20(1(77)):28–34. DOI: 10.24959/ophcj.22.252320
10. Benzidia B, Barbouchi M, Hammouch H, et al. Chemical composition and antioxidant activity of tannins extract from green rind of *Aloe vera* (L.) *Burm. F. Journal of King Saud University – Science*. 2019;31(4):1175–1181. DOI: 10.1016/j.jksus.2018.05.022.
11. Usman H, Abdulrahman F, Usman A. Qualitative phytochemical screening and *in vitro* antimicrobial effects of methanol stem bark extract of *Ficus thonningii* (Moraceae). *African journal of traditional, complementary, and alternative medicines*. 2009;6(3):289–295. DOI: 10.4314/ajtcam.v6i3.57178.
12. Kancherla N, Dhakshinamoothi A, Chitra K, Komaram RB. Preliminary Analysis of Phytoconstituents and Evaluation of Anthelmintic Property of *Cayratia auriculata* (In Vitro). *Maedica*. 2019;14(4):350–356. DOI: 10.26574/maedica.2019.14.4.350.
13. Stadnytska N, Monka N, Manko N, et al. The study of the phenolic compounds, antioxidant activity and antibacterial effect of herbal ethanol extracts of *Scorzonera purpurea* subsp. *rosea*. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2023;16(8):3945–3950. DOI: 10.52711/0974-360X.2023.00649.
14. Sushynskyi O, Petrina R, Gubriy Z, Khomyak S, Mykytyuk Z, Novikov V. Optical sensor of flavonoids based on liquid crystal. *Informatyka, Automatyka, Pomiar w Gospodarce i Ochronie Srodowiska*. 2019; 9(1):61–64. DOI: 10.5604/01.3001.0013.0934
15. Konechna R, Khropot O, Petrina R, Kurka M, Gubriy Z, Novikov V. Research of antioxidant properties of extracts of the plants and the callus biomass. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2017;10(7):182–185. DOI: 10.22159/AJPCR.2017.V10I7.18408
16. Liubas N, Iskra R, Stadnytska N, Monka N, Havryliak V, Lubenets V. Antioxidant activity of thiosulfonate compounds in experiments *in vitro* and *in vivo*. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 2022;12(3):3106–3116. DOI: 10.33263/BRIAC123.31063116.
17. Meza-Valle KZ, Saucedo-Acuña RA, Tovar-Carrillo KL, Cuevas-González JC, Zaragoza-Contreras EA, Melgoza-Lozano J. Characterization and Topical Study of *Aloe Vera* Hydrogel on Wound-Healing Process. *Polymers*. 2021;13(22):3958. DOI: 10.3390/polym13223958.
18. Beverina M, Sanchez-Cortes S, Schabes FI, Zapata J, Arias Cassará ML, Tuttolomondo ME. Spectroscopic characterization (Raman and infrared) of *Aloe maculata* from the north Argentina region. *Vibrational Spectroscopy*. 2022;122:103423. DOI: 10.1016/j.vibspec.2022.103423.
19. Mabasa XE, Mathomu LM, Madala NE, Musie EM, Sigidi MT. Molecular Spectroscopic (FTIR and UV-Vis) and Hyphenated Chromatographic (UHPLC-qTOF-MS) Analysis and *In Vitro* Bioactivities of the *Momordica balsamina* Leaf Extract. *Biochemistry research international*. 2021;1:1–12. DOI: 10.1155/2021/2854217.
20. Ebrahimi P, Hoxha L, Mihaylova D, Nicoletto M, Lante A. UV-A treatment of phenolic extracts impacts colour, bioactive compounds and antioxidant activity. *Journal of the Science of Food and Agriculture*. 2024;104(15):9559–9568. DOI: 10.1002/jsfa.13780.

Надійшла до редакції 13.04.2025

Прийнята до друку 01.09.2025

Електронна адреса для листування zoriana.v.hubrii@lpnu.ua

УДК 615.917:547.233

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2025-4-16>

**Р. Є. Хома<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0002-5312-6382>  
**В. О. Гельмбольдт<sup>2</sup>** <http://orcid.org/0000-0001-8492-964X>  
**С. В. Водзінський<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0003-0479-2917>  
**Т. М. Щербакова<sup>1</sup>** <https://orcid.org/0000-0001-7680-9883>  
**О. П. Єфіменко<sup>3</sup>** <https://orcid.org/0009-0005-8123-7353>

## ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АЛКІЛАМІНІВ – ХЕМОСОРБЕНТІВ КИСЛИХ ГАЗІВ. ІНГАЛЯЦІЙНА ТОКСИЧНІСТЬ

<sup>1</sup> Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

<sup>2</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

<sup>3</sup> Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», Дніпро, Україна

УДК 615.917:547.233

**Р. Є. Хома<sup>1</sup>, В. О. Гельмбольдт<sup>2</sup>, С. В. Водзінський<sup>1</sup>, Т. М. Щербакова<sup>1</sup>, О. П. Єфіменко<sup>3</sup>**  
**ХІМІКО-ТОКСИКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ АЛКІЛАМІНІВ – ХЕМОСОРБЕНТІВ КИСЛИХ ГАЗІВ. ІНГАЛЯЦІЙНА  
ТОКСИЧНІСТЬ**

<sup>1</sup> Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Одеса, Україна

<sup>2</sup> Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

<sup>3</sup> Національний технічний університет «Дніпровська політехніка», Дніпро, Україна

Для забезпечення захисту організму людини від впливу отруйних, небезпечних хімічних речовин у рамках технологій тактичної медицини виробляються засоби індивідуального й колективного захисту. Органічні аміни широко використовуються як хемосорбенти у складі протигазових елементів вказаних засобів, що робить аналіз та оцінку їх токсичності, зокрема інгаляційної, дуже важливою. Огляд експериментального матеріалу, присвяченого цій тематиці, проводився по відкритим наукометричним базам даних. Відмічено, що вивчення інгаляційної токсичності є складнішим, ніж інші види токсикологічних досліджень. Розглянуті особливості визначень токсичності в рядах летючих органічних амінів, відмічені труднощі їх зіставлення. Інгаляційну токсичність легколетючих амінів знижують введенням у них полярних гідроксогруп, створенням на їх основі полімерів або сополімерів, зокрема імпрегнованих волокнистих матеріалів, біорозкладанню яких сприяє використання штучних природних або синтетичних волокон. Відмічається, що визначення залежності будова – токсичність (зокрема, інгаляційна) для амінів потребує подальших досліджень у порівнянних умовах.

**Ключові слова:** інгаляційна токсичність, специфічна токсичність, алкіламіни, ліпофільність, кореляції.

UDC 615.917:547.233

**R. E. Khoma<sup>1</sup>, V. O. Gelmboldt<sup>2</sup>, S. V. Vodzinskii<sup>1</sup>, T. M. Shcherbakova<sup>1</sup>, O. P. Yefimenko<sup>3</sup>**  
**ALKYLAMINES CHEMICAL-TOXICOLOGICAL PROPERTIES – ACID GASES CHEMOSORBENTS.  
INHALATION TOXICITY**

<sup>1</sup> Odesa I. I. Mechnikov National University, Odesa, Ukraine

<sup>2</sup> Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

<sup>3</sup> Dnipro University of Technology, Dnipro, Ukraine

**Introduction.** To ensure protection of the human body from the effects of toxic, dangerous chemicals, means of individual and collective protection agents are produced within the framework of tactical medicine technologies. Organic amines are widely used as chemosorbents in the composition of anti-gas elements of the above-mentioned agents.

**A review** of experimental material devoted to this topic was conducted on open scientometric databases Scopus, Web of Science, Science Direct (Elsevier), Google Scholar, PubMed, etc., and analyzes such toxicity indicators as LC<sub>0</sub>, LC<sub>50</sub>, LOAEL, NOAEL, RD<sub>50</sub>, Rfc, TLV, MPC.

**Results.** The toxicity of volatile organic compounds is conventionally divided into specific (reactive, chemical), which is the result of irreversible covalent interaction of its reactive groups with bioreceptors, and nonspecific (nonreactive, physical), which is associated with the interaction with bioreceptors of the so-called “inert” compounds and includes all types of reversible weak non-covalent interactions. Important parameters of the nonspecific toxicity of an organic compound are its saturated vapor pressure and lipophilicity. It is noted that the study of inhalation toxicity is more difficult than other types of toxicological studies due to the technical requirements for the creation and characterization of the exposure atmosphere, as well as the determination of the dose delivered to the respiratory tract. The features of determining toxicity in the series of volatile organic amines are considered and difficulties in comparing them are noted due to the discrepancy between the legislation of different countries regarding hygienic standards, which differ by tens of times. Inhalation toxicity of volatile amines is reduced by introducing polar hydroxyl groups into them, increasing the ability of amines to intermolecular interaction or by creating polymers or copolymers on their basis, in particular impregnated fibrous materials, the biodegradation of which is facilitated by the use of artificial natural or synthetic fibers.

© Р. Є. Хома, В. О. Гельмбольдт, С. В. Водзінський та ін., 2025

Стаття поширюється на умовах ліцензії



It is noted that the determination of the structure-toxicity relationship (in particular, inhalation) for amines requires further research under comparable conditions.

**Keywords:** inhalation toxicity, specific toxicity, alkylamines, lipophilicity, correlations.

### Вступ

Згідно з розпорядженням Кабінету Міністрів України від 24 грудня 2019 р. № 1358-р «Перелік критичних технологій у сфері виробництва озброєння та військової техніки» до технологій тактичної медицини віднесено технології захисту організму людини від впливу отруйних, небезпечних хімічних речовин, інфекційних захворювань і радіації. Останні можна поділити на кілька категорій: засоби індивідуального й колективного захисту, дезактивація та дезінфекція, а також профілактичні заходи. Для спорядження протигазових фільтрів засобів індивідуального захисту органів дихання та фільтровентиляційних установок споруд колективного захисту, що забезпечують уловлення токсичних кислих газів ( $\text{SO}_2$ ,  $\text{SiF}_4$ ,  $\text{HF}$ ,  $\text{HCl}$ ,  $\text{Cl}_2$  та ін.) широко використовують хемосорбенти на основі N-вмісних органічних основ (Am, у тому числі алкіламінів), їх полімерних і нанесених форм, зокрема іонообмінних волокнистих матеріалів (IBM) та імпрегнованих волокнистих хемосорбентів (IBXC) [1–5]. Викиди Am можуть відбуватися внаслідок випаровування (із водних розчинів та поверхні IBXC), випадкових розливів (у разі синтезу IBM або приготування водних розчинів та IBXC) та попадання відпрацьованих хемосорбентів у навколишнє середовище (водойми, ґрунти тощо). При цьому важливо, щоб хімічні сполуки, що використовуються в хемосорбційних процесах, мали мінімальну токсичність, що дає змогу мінімізувати негативний вплив на навколишнє середовище і здоров'я людини.

Досвід авторів цієї статті в практичному застосуванні Am як хемосорбентів кислих газів або сировини для отримання хемосорбентів, дані оригінальних публікацій дають змогу з великого різноманіття класів органічних основ виділити чотири найбільш перспективних: алкілі-аріламіни, азотисті гетероцикли та аміді [1; 2; 5–7].

Принципово важливими є питання безпеки експлуатації хемосорбентів: усі N-вмісні органічні основи є більшою чи меншою мірою токсичними сполуками [8–12], і в цьому зв'язку актуальна можливість попередньої оцінки ступеню токсичності (у тому числі еко-токсичності та біорозкладності) тої чи іншої сполуки. Арилами́ни та азотисті гетероцикли – високотоксичні органічні сполуки, які безпосередньо пов'язані з виникненням різних видів онкозахворювань [13; 14]. Аміді, хоч і є низькотоксичними сполуками, проте вони менш реакційноздатні, ніж аміни, у реакціях із кислотними реагентами. Тому в цьому огляді увагу приділено проблемі токсикологічних властивостей саме алкіламінів.

**Метою роботи** є спроба аналізу й узагальнення наявного досвіду оцінювання характеристик інгалаційної токсичності алкіламінів, тобто виду токсичності, яка виникає в разі потрапляння сполуки в організм через органи дихання.

### Матеріали та методи дослідження

Були проаналізовані сучасні наукові публікації з використанням відкритих наукометричних баз даних

Scopus, Web of Science, Science Direct (Elsevier), Google Scholar, PubMed та інших інтернет-ресурсів. Пошук літературних джерел проводився за допомогою таких ключових слів: токсичність (пероральна, інгалаційна, дермальна, внутрібрюшинна) амінів, інгалаційна токсичність ( $\text{LC}_{01}$ ,  $\text{LC}_{50}$ ,  $\text{LOAEL}$ ,  $\text{NOAEL}$ ,  $\text{RD}_{50}$ ,  $\text{Rfc}$ ,  $\text{TLV}$ ,  $\text{ГДК}$ ) амінів, біодоступність (біорозкладність) алкіламінів, специфічна, неспецифічна токсичність. Значення ліпофільності ( $\lg P_{\text{ow}}$ ) розраховані методом QSAR із використанням програми HyperChem 8.01 (<http://hypercube.com>).

### Результати дослідження та їх обговорення

Як відомо, інгалаційний шлях введення токсичних хімічних сполук здатний викликати як структурно функціональні порушення органів дихання, так і найважчі розлади всього організму [10]. Потрапляння хімічних сполук через дихальну систему є найшвидшим шляхом введення їх в організм. Це зумовлено великою площею поверхні легених альвеол (за підрахунками вона становить 100–120  $\text{m}^2$ ) і безперервним струмом крові по легених капілярах.

Інгалаційна токсичність сполук, зокрема алкіламінів, всебічно оцінена такими показниками:

–  $\text{LC}_{01}$  – максимальна концентрація токсиканта в повітрі, що не є летальною для піддослідних тварин [15];

–  $\text{LC}_{50}$  – концентрація токсиканта в повітрі, що є летальною для 50 % піддослідних тварин [9; 11; 15–17];

–  $\text{LOAEL}$  – найменша концентрація сполуки, за якої спостерігається токсичний або несприятливий ефект [8; 18–22];

–  $\text{NOAEL}$  – найвища концентрація токсиканту, за якої не спостерігається токсичний або несприятливий ефект [8; 16; 18; 20–22];

–  $\text{RD}_{50}$  – концентрація токсиканта, що спричинює зменшення частоти дихання на 50 % [11; 16];

–  $\text{Rfc}$  – оцінка концентрації тривалого інгалаційного впливу на людей (включаючи чутливі підгрупи), яка, ймовірно, не матиме ризику шкідливих наслідків протягом життя [18; 23];

–  $\text{TLV}$  – максимальна середня концентрація токсиканта в повітрі, якій можуть піддаватися здорові дорослі працівники протягом 8-годинного робочого дня та 40-годинного робочого тижня (протягом усього трудового життя) без істотних негативних наслідків для здоров'я [24–26];

–  $\text{ГДК}$  – показник безпечного рівня вмісту токсикантів у повітрі, максимальна кількість токсиканта в одиниці об'єму повітряного середовища, що майже не впливає на здоров'я людини [27].

#### Інгалаційна токсичність

Спочатку зупинимося на особливостях визначення інгалаційної токсичності. Слід зазначити, що інгалаційні дослідження зазвичай складніші, ніж інші види токсикологічних досліджень, через технічні вимоги до створення та характеристики атмосфери впливу,



а також визначення дози, що доставляється в дихальні шляхи [9]. Інгаляційну дозу визначити складніше, ніж дозу за інших шляхів введення. У разі перорального, парентерального або підшкірного введення досліджуваного агента дається певна дискретна його кількість. Під час вдихання доза, що вводиться, залежить від концентрації агента, часу експозиції, розміру частинок і характеру дихання. Крім того, вплив на людину може відбуватися за носового, орального або ороназального режимів дихання, тоді як більшість звичайних тварин можуть вдихати тільки через ніс [9]. Ці факти створюють відмінності в розподілі доз, які потрібно усувати шляхом зміни розміру аеродисперсних частинок чи процедури дозування. Вони також призводять до потенційних відмінностей у місці введення токсикантів між тваринами та людьми.

Відомо, що поширеним джерелом дискомфорту та відволікання на робочому місці та в загальному середовищі є так зване периферичне хемосенсорне подразнення (PCSI), за якого відбувається взаємодія між сполукою з властивостями PCSI та сенсорними рецепторами на відкритих поверхнях тіла (шкірі та слизових оболонках), що призводить до локального дискомфорту або болю в місці контакту, а також певних пов'язаних місцевих і системних рефлексів [28].

Для будь-якої легкої хімічної сполуки існує різниця в концентрації, що викликає типову реакцію PCSI у разі стимуляції рецепторів у слизовій оболонці носа, та концентрації, яка потрібна для стимуляції легеневих рецепторів. У більшості випадків і в непошкодженій тварини переважатиме назальна трійчаста аферентна реакція. Із цього випливає, що визначення відношення між концентрацією, що викликає назальну реакцію, і концентрацією, що викликає подразнення легень, може бути використане як індекс межі попередження про потенційне пошкодження легень. Це було вивчено з використанням неушкоджених мишей для визначення реакції PCSI на стимуляцію тригеміну та порівняння результату з результатом, отриманим за дії на мишей зі канюльованою трахеєю для визначення легеневої реакції [29]. У мишей, на відміну від інших видів, розвивається зниження частоти дихання у відповідь на стимуляцію легеневих рецепторів через розвиток паузи між кінцем видиху та початком подальшого вдиху. Тривалість паузи збільшується з концентрацією впливу. Методи, які можуть використовуватися для визначення концентрацій структурного та/або функціонального пошкодження легень, викликаного подразником, для прямого порівняння зі значеннями  $nRD_{50}$ , передбачають ультраструктурні зміни, зміни функції легень (включно з резистентністю), виявлення набряку легень після промивання легень, а також вимірювання білка та лактатдегідрогенази в рідині для промивання легень [29].

Акумуляція хімічних сполук у ліпідних мембранах клітин грає ключову роль у загальній неспецифічній (нереактивній, фізичній) токсичності, яку ще називають наркозом [30]. Неспецифічний гострий летальний наркоз характерний як для водних організмів, так і для ссавців. Цей механізм токсичної дії безпосередньо пов'язаний із кількістю, а не х хімічною структу-

рою задіяних токсикантів [10]. Для сполук із загальною неспецифічною токсичністю можна передбачити загальний механізм токсичності для водних і теплокровних організмів [10].

Фізичний механізм обумовлений зворотною взаємодією «інертних» (нереактивних) летючих органічних сполук (алканів, аренів, альдегідів, алканолів, кетонів, етерів та ін.) з біорецепторами [31]. Він охоплює всі типи слабких нековалентних взаємодій. Було припущено [31], що інгаляційна токсичність нереактивних летючих сполук усередині гомологічних рядів прямо пропорційна тиску насиченої пари ( $lg P^0$ ).

Брінк і Пастернак [32], узагальнюючи висновки Фергюсона [33], ввели поняття термодинамічної активності газоподібного наркотичного засобу:

$$a = P^{nar}/P^0,$$

де  $P^{nar}$  – парціальний тиск ряду наркотичних сполук, що викликають певний ефект на цю біосистему через фізичний механізм.

Спорідненість молекул PCSI до взаємодії з мембранно-асоційованими сайтами зв'язування є основним фактором, що визначає силу реакції PCSI [29]. У деяких випадках ці ефекти можуть бути пов'язані з групами  $-SH$  або  $-NH_2$  мембранних білків або ферментів та/або амідним азотом пептидного зв'язку. Однак, імовірно, для різних хімічних угруповань діють різні механізми.

Збільшення сили сенсорного подразнення, виміряне як  $RD_{50}$  (ppm; миші-самці), викликане збільшенням поляризованості, кислотності водневих зв'язків і ліпофільності «інертних» летючих хімічних сполук [29]. Показник інгаляційної токсичності ( $lg RD_{50}$ ) вказаних сполук змінюється симбатно з їх коефіцієнтом розчинності Оствальда в оливковій олії, тобто з ліпофільністю, і рівною мірою антибатно зі значеннями  $lg P^0$ .

Умовно за механізмом дії токсичність розділяють на неспецифічну (нереактивну, фізичну) та специфічну (реактивну, хімічну) [10; 29; 31]. У фізичному механізмі домінує пасивний транспорт і фізичні взаємодії; хімічний механізм також має вказані ефекти, тому що хімічна сполука все ще повинна досягати місця дії, а також компонента реактивності [34].

Чіткого розподілу між нереактивними та реактивними подразниками на біологічну систему не існує. Є інший підхід [28; 31; 35] до розподілу летючих токсичних сполук на дві групи – на основі відношення парціального тиску їх пари в повітрі, що викликає цей токсикологічний ефект до концентрації їх насиченої пари ( $P^{RD50}/P^0$ ). Хімічні сполуки із зазначеним співвідношенням  $> 0,1$  характеризують за допомогою фізичного механізму, а сполуки із співвідношенням  $< 0,1$  – за допомогою хімічного.

У випадку неспецифічної токсичності для водних організмів гарні однопараметрові QSAR моделі отримують за використання константи розподілу октанол – вода ( $lg P_{o/w}$ ) [10]. Проте використання цього параметра для опису нереактивної інгаляційної токсичності алканів, алкенів, алкінів, аренів та алканолів не дало будь-якої значущої кореляції [10]. Подібний незадовільний результат був отриманий і за використання константи розподілу вода – повітря ( $lg P_{w/a}$ ).

Специфічна (реактивна, хімічна) токсичність є результатом оборотних або незворотних способів ковалентної або іонної взаємодії реакційноспроможних (за відношенням до нуклеофільної групи [29]) летючих органічних сполук (алканалів, алкеналів, галогеналкенів, алкілмінів, алкенамінів, естерів карбонових кислот, азотистих гетероциклів) з біологічними рецепторами. Для цих сполук інгалаційна токсичність безпосередньо не пов'язана з їх ліпофільністю чи тиском насиченої пари.

Усі досліджені в роботі [31] алкіл- та аліламіни характеризуються  $P^{RD_{50}}/P^0 < 0,1$  (тобто сполуки із хімічною інгалаційною активністю); для цих сполук, на думку [31], не повинно бути ніякого зв'язку між  $\lg P^0$  та  $\lg RD_{50}$ .

У дослідженнях [36] для визначення сенсорного подразнення верхніх дихальних шляхів ( $nRD_{50}$ ) та подразнення легень ( $tRD_{50}$ ) використовували тварин (мишей-самців), які вдихали повітря, у якому містився токсикант, через ніс та трахеальну канюлю відповідно.

#### Інгалаційна токсичність алкіламінів

Зіставлення деяких фізико-хімічних властивостей та інгалаційної токсичності алкіламінів наведено в таблиці. У рядах алкіламінів  $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2 > (\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$ ,  $n\text{-C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2 > (n\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NH} > (\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$ ,  $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2 > (n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{NH}$  інгалаційна токсичність знижується зі збільшенням ступеня алкілювання атома N [26; 30]: первинні > вторинні > третинні.

Розгалуження вуглецевого скелета у випадку пропіл-, бутіл- та октиламінів призводить до зменшення назальної токсичності, тобто  $\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2 > (\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$ ,  $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{NH}_2 > (\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2\text{NH}_2$ ,  $n\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2 > (\text{CH}_3)_3\text{CCH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CNH}_2$ ,  $(n\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NH} > (i\text{-C}_3\text{H}_7)_2\text{NH}$ ,  $(n\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{NH} > (i\text{-C}_4\text{H}_9)_2\text{NH}$  [29].

Згідно з експериментальними даними [36; 37], збільшення молекулярної маси первинних *n*-алкіламінів (до  $n\text{-C}_7\text{H}_{15}\text{NH}_2$  включно) супроводжується підвищенням їх інгалаційної токсичності, причому:

$$\lg(nRD_{50}) = 2,74 - 0,0114 \cdot M_{\text{Am}}; R^2 = 0,9866; n = 7;$$

$$\lg(tRD_{50}) = 3,52 - 0,0154 \cdot M_{\text{Am}}; R^2 = 0,9735; n = 6.$$

Поряд із цим зростання значень емпіричної функції  $pK_a + \lg P_{\text{o/w}}$  первинних алкіламінів призводить до посилення їх інгалаційної токсичності:

$$\lg(nRD_{50}) = 6,63 - 0,42 \cdot (pK_a + \lg P_{\text{o/w}}); R^2 = 0,9726; n = 8;$$

$$\lg(tRD_{50}) = 8,45 - 0,54 \cdot (pK_a + \lg P_{\text{o/w}}); R^2 = 0,9419; n = 8.$$

Співвідношення значень  $RD_{50}$  у мишей з канюлюванням трахеї та в інтактних мишей ( $tRD_{50}/nRD_{50}$ ) можна використовувати як порогове значення, створюване інтактною реакцією PCSI. Чим ближче це відношення до одиниці, тим ближче концентрація, що викликає подразнення легень, до концентрації, що викликає назальну стимуляцію трійчастого нерва. Згідно з даними [29], лише один первинний насичений

Таблиця

Фізико-хімічні властивості та токсикологічні характеристики алкіламінів

№ з/п	Амін		Фізико-хімічні властивості			Інгалаційна токсичність		
	Хімічна назва	Формула	M, г/моль	$pK_a$ [2; 38]	$\lg P_{\text{o/w}}$	$RD_{50}^*$ , ppm [31]	$nRD_{50}^*$ , ppm [29]	$tRD_{50}^*$ , ppm [29]
1.	метиламін	$\text{CH}_3\text{NH}_2$	31,10	10,63	–	141	–	–
2.	етиламін	$\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$	45,08	10,70	–	151	–	–
3.	<i>n</i> -пропіламін	$\text{C}_3\text{H}_7\text{NH}_2$	59,12	10,60	0,20	150	115	500
4.	<i>ізо</i> -пропіламін	$(\text{CH}_3)_2\text{CHNH}_2$	59,12	10,63	0,14	157	158	489
5.	<i>n</i> -бутиламін	$\text{C}_4\text{H}_9\text{NH}_2$	73,13	10,77	0,20	116	84	226
6.	вторбутиламін	$\text{C}_2\text{H}_5\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_2$	73,13	10,56	0,61	91	–	–
7.	<i>ізо</i> -бутиламін	$(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2\text{NH}_2$	73,13	10,48	0,60	–	91	406
8.	<i>трет</i> -бутиламін	$(\text{CH}_3)_3\text{CNH}_2$	73,13	10,68	0,22	178	–	–
9.	<i>n</i> -пентамін	$\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NH}_2$	87,23	10,63	0,99	–	64	119
10.	<i>n</i> -гексиламін	$\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NH}_2$	101,25	10,56	1,39	50	42	93
11.	<i>n</i> -гептиламін	$\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NH}_2$	115,28	10,67	1,78	–	25	62
12.	<i>n</i> -октиламін	$\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2$	129,31	10,65	2,18	–	17	35
13.	<i>трет</i> -октиламін	$(\text{CH}_3)_3\text{CHCH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_2$	129,31	10,74	1,85	–	80	96
14.	N,N-диметиламін	$(\text{CH}_3)_2\text{NH}$	45,08	10,73	–	290	–	–
15.	N,N-діетиламін	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{NH}$	73,14	10,84	0,48	193	184	549
16.	N,N-ди-( <i>n</i> -пропіл)амін	$(\text{C}_3\text{H}_7)_2\text{NH}$	101,25	10,65	1,42	92	92	222
17.	N,N-ди-( <i>i</i> -пропіл)амін	$[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]_2\text{NH}$	101,25	11,05	1,31	161	161	102
18.	N,N-ди-( <i>n</i> -бутил)амін	$(\text{C}_4\text{H}_9)_2\text{NH}$	129,31	11,25	2,21	127	173	106
19.	N,N,N-триметиламін	$(\text{CH}_3)_3\text{N}$	59,12	9,80	0,16	61	–	–
20.	N,N,N-триетиламін	$(\text{C}_2\text{H}_5)_3\text{N}$	101,25	10,75	1,18	171	186	691

Примітка: \*миші-самці.

аліфатичний моноамін ( $t\text{-C}_8\text{H}_{17}\text{NH}_2$ ) має близькі значення  $nRD_{50}$  і  $tRD_{50}$  з відношенням  $tRD_{50}/nRD_{50}$ , рівним 1,2. Однак три вторинні насичені аліфатичні аміни мають відношення  $tRD_{50}/nRD_{50} < 1,0$ , а саме ( $i\text{-C}_3\text{H}_7$ )<sub>2</sub>NH (0,63), ( $n\text{-C}_4\text{H}_9$ )<sub>2</sub>NH (0,61) та ( $i\text{-C}_4\text{H}_9$ )<sub>2</sub>NH (0,96), що вказує на те, що настанови щодо професійного впливу для цих хімічних сполук потрібно суворо дотримуватись.

На жаль, літературні дані щодо  $RD_{50}$  обмежені. На першу думку спадає, що для більш широкої оцінки інгалаційної токсичності амінів можна було б використати дані про ГДК робочої зони. Проте в різних країнах ці гігієнічні норми відрізняються у десятки разів. Так, у базі даних GESTIS – International Limit Values for Chemical Agents (GESTIS-ILV) [39], що містить колекцію професійних граничних значень для небезпечних сполук (понад 2000), зібраних із 35 списків (29 країн), значення TWA відрізняється в 30 разів. Крім того, у США TLV – це керівні принципи (а не стандарти), підготовлені Американською конференцією урядових фахівців із промислової гігієни (ACGIH) для надання допомоги фахівцям із промислової гігієни у прийнятті рішень щодо безпечних рівнів впливу різних небезпек, які зустрічаються на робочому місці [24; 40]. Водночас у нашій країні TLV – це нормативи, затверджені наказом МОЗ України [27].

Вміст у повітрі лише 48 Ам (зокрема, 20 алкіламінів) регламентується українським законодавством [27]. Серед згаданих сполук рахуються  $\text{C}_1\text{--}\text{C}_3$  та  $\text{C}_{15}\text{--}\text{C}_{20}$  моноалкіламіни, три діалкіламіни, п'ять триалкіламінів та по одному алкілендіаміну та діалкілентриаміну. Ця вибірка не дає змоги виявити тенденції та взаємозв'язки між цим типом токсичності алкіламінів та їх фізико-хімічними характеристиками.

Особливе місце посідають етаноламіни. Так, введення гідроксигрупи до метильних груп моно-, ді- та триетиламінів значно зменшує їх інгалаційну токсичність [19; 27; 39–41]. За даними [42; 43] N-алкілпохідні моноетаноламіну (MEA) практично не проявляють ознак інгалаційної токсичності, на відміну від самого MEA [12; 40; 42; 44], діетаноламіну [18; 19], триетаноламіну [19], діетиламіноетанола [45],  $\text{C}_1\text{--}\text{C}_4$ ,  $\text{C}_6$  моно-

алкіламінів [25; 27; 29; 39–41; 46–51],  $\text{C}_1\text{--}\text{C}_3$  ді- та триалкіламінів [25; 39; 40; 52; 53].

Слід відзначити, що питання щодо інгалаційної токсичності легколетючих алкіламінів може бути вирішено шляхом переведення їх в полімерні та сополімерні (зокрема, ІВМ) форми [4]. Проте при цьому гостро стає проблема щодо біорозкладності вказаних форм, рішення якої можливе такими шляхами: зв'язування Ам в сополімери, які легко піддаються біорозкладанню; приготування ІВХС нанесенням більш біодоступних і менш екотоксичних Ам (наприклад, моноетаноламіну [54; 55]) на штучні (віскоза, хітозан тощо) або синтетичні (полілактид тощо) волокна [56; 57].

### Висновки

Слід констатувати, що, незважаючи на значну кількість публікацій, присвячених різним аспектам проблеми інгалаційної токсичності алкіламінів, обмеженість даних щодо  $RD_{50}$ , відмінності у вимогах гігієнічних норм різних країн, включно з Україною, а також дуже обмежена вибірка алкіламінів, вміст яких в атмосфері повітря регламентується національним законодавством, не дають змоги виявити якісь загальні тренди впливу структурних характеристик алкіламінів на показники їх інгалаційної токсичності. Очевидно, що реальну оцінку відносної інгалаційної токсичності алкіламінів і факторів впливу на ці показники можна зробити лише на підставі аналізу результатів систематичних токсикологічних досліджень цих сполук в однакових умовах. Проте за всіх розбіжностей, які мають місце в літературі, можна зробити висновок, що введення гідроксильної групи в алкільний залишок алкіламінів значно знижує показники токсичності цих сполук. Можливе пояснення цього факту полягає в тому, що заміщення типу  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{--NH}_2 \rightarrow \text{HO--CH}_2\text{CH}_2\text{--NH}_2$  супроводжується суттєвим зростанням можливості заміщених сполук до міжмолекулярної Н-асоціації (поява двох Н-донорних груп замість однієї) [58], у тому числі в газовій фазі [59], і, як наслідок, зменшенням летючості та токсичності [60].

### ЛІТЕРАТУРА

- Ennan AA, Khoma RE. Impregnated fibrous chemosorbents of acid gases for respiratory purpose [Imprehnovani voloknysti khemosorbenty kyslykh haziv respiratornoho pryznachennia] *Visn Odes nac univ, Him.* 2017;22(6):751–760 (in Ukrainian).
- Khoma RE. Acid-base interaction and sulfoxidation at chemisorption of sulfur dioxide by alkylamines aqueous solutions. Thesis of Doctor's degree dissertation, 02.00.01. Kyiv; 2019. 427 p. (in Ukrainian).
- Ennan AA-A, Dlubovskii RM, Khoma RE. Water role in the gases chemisorption processes by sorption-active materials [Rol vody u protsesakh khemosorbtsii haziv sorbtsiino-aktyvnymy materialamy]. *Visn Odes nac univ, Him.* 2021;26(3): 6–26. DOI: 10.18524/2304-0947.2021.3(79).240717 (in Ukrainian).
- Ennan AA-A, Dlubovskii RM, Khoma RE. Non-woven ion-exchange fibrous materials in air sanitary cleaning. *Ukr Chem J.* 2021;87(7):11–32. DOI: 10.33609/2708-129x.87.07.2021.3-24.
- Ennan AA-A, Khoma R, Dlubovskii RM, Zakharenko YS, Benkovska T, Knysh IM. Mono- та bifunktsionalni imprehnovani voloknysti khemosorbenty respiratornoho pryznachennia [Mono- and bifunctional impregnated fiber chemosorbents for respiratory purpose]. *Visn Odes nac univ, Him.* 2022;27(1):5–30. DOI: 10.18524/2304-0947.2022.1(81).248297.
- Wang D, Xie J, Li G, et al. Multiobjective Evaluation of Amine-Based Absorbents for  $\text{SO}_2$  Capture Process Using the  $\text{pK}_a$  Mathematical Model. *ACS Omega.* 2022;7(3):2897–2907. DOI: 10.1021/acsomega.1c05766.
- Kim K, Lim H, Park HS, Kang JH, Park J, Song H. Capture of Sulfur Dioxide in Ship Exhaust Gas by Tertiary Amine Absorbents. *Chem Eng Technol.* 2024;47(10):e202300328. DOI: 10.1002/ceat.202300328.
- Gupta PK. Problem Solving Questions in Toxicology. Springer, Cham; 2020. 346 p. DOI: 10.1007/978-3-030-50409-0.
- de Wolf W, Lieder PH, Walker JD. Application of QSARs: Correlation of Acute Toxicity in the Rat Following Oral or Inhalation Exposure. *QSAR Comb Sci.* 2004;23(7):521–525. DOI: 10.1002/qsar.200430861.

10. Raevsky OA, Modina EA, Raevskaya OE. QSAR models of the inhalation toxicity of organic compounds. *Pharm Chem J*. 2011;45:165–169. DOI: 10.1007/s11094-011-0585-z.
11. Rusin A, Stolecka K. An Analysis of Hazards Caused by Emissions of Amines from Carbon Dioxide Capture Installations. *Pol J Environ Stud*. 2016;25(3):909–916.
12. Svendsen C, Låg M, Lindeman B, Andreassen M, Granum B. New knowledge on health effects of amines and their derivatives associated with CO<sub>2</sub> capture. 2023. NIPH. 24 p.
13. Iwasaki M, Tsugane S. Dietary heterocyclic aromatic amine intake and cancer risk: epidemiological evidence from Japanese studies. *Genes Env*. 2021;23:33. DOI: 10.1186/s41021-021-00202-5.
14. Gheni SA, Ali MM, Ta GC, Harbin HJ, Awad SA. Toxicity, Hazards, and Safe Handling of Primary Aromatic Amines. *ACS Chem Health Saf*. 2024;31(1):8–21. DOI: 10.1021/acs.chas.3c00073.
15. Bakand S. Cell culture techniques essential for toxicity testing of inhaled materials and nanomaterials in vitro. *J Tissue Sci Eng*. 2016;7(3):1000181-1–1000181-5.
16. Pauluhn J. Derivation of thresholds for inhaled chemically reactive irritants: Searching for substance-specific common denominators for read-across prediction. *Regul Toxicol Pharm*. 2022;130:105131. DOI: 10.1016/j.yrtph.2022.105131.
17. Wang X, Liu W, Duan H, Fang P, Zhang N, Zhou X. Study on quantitative structure-biodegradability relationships of amine collectors by GFA-ANN method. *J Hazard Mater*. 2021;415:125628. DOI: 10.1016/j.jhazmat.2021.125628.
18. Haney JT, McCant D, Honeycutt ME, Lange S. Development of an inhalation reference concentration for diethanolamine. *Regul Toxicol. Pharmacol*. 2018;92:55–66. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.11.011.
19. Gamer AO, Rossbacher R, Kaufmann W, van Ravenzwaay B. The Inhalation toxicity of di- and triethanolamine upon repeated exposure. *Food Chem. Toxicol*. 2008;46(6):2173–2183.
20. Tualeka AR, Jalaludin J. Observation of Adverse Effect on Level Ammonia through Expression of CD8 Lymphocyte in Mice. *Malaysian J Med Health Sci*. 2018;14(SP2):71–77.
21. Lathouri M, Korre A, Dusinska M, Durucan S. Human Health hazard assessment strategy for amine emissions around PCC facilities. 2022. 67 p.
22. Hartwig A, MAK Commission, Arand M. N'-(3-Aminopropyl)-N'-dodecylpropane-1,3- diamine. *The MAK Collection for Occupational Health and Safety*. 2023;8(1):1–20. DOI: 10.34865/mb237282e8\_1or.
23. Piccardo MT, Geretto M, Pulliero A, Izzotti A. Odor emissions: A public health concern for health risk perception. *Env. Res*. 2022;204:An 112121.
24. TLV Chemical Substances Introduction. Available from: <https://www.acgih.org/science/tlv-bei-guidelines/tlv-chemical-substances-introduction/>.
25. Jang J-K. Amines as occupational hazards for visual disturbance. *Ind. Health*. 2016;54(2):101–115. DOI: 10.2486/ind-health.2015-0071.
26. Mozaffari S, Valipour F, Jalilian ZH, Yavar A. Quantitative risk analysis and control measure evaluation for workplace exposure to aliphatic amines: A case study in the foundry sector. *Int. Arch. Health Sci*. 2024;11(3):160–166. DOI: 10.48307/iahsj.2024.411438.1043.
27. Order of Ministry of Health of Ukraine No. 813. 10.05.2024. Derzhavni medyko-sanitarni normatyvy “Hranychno dopustymi kontsentratsii khimichnykh i biolohichnykh rehovyn v atmosfernomu povitri naselenykh mist” [State medical and sanitary standards “Maximum permissible concentrations of chemical and biological substances in the atmospheric air of populated areas”] (in Ukrainian). Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/en/z0763-24?lang=uk#Text>.
28. Alarie Y. Toxicological evaluation of airborne chemical irritation allergens using respiratory reflex reactions. In BJK Leong (Ed.), *Proceedings of the International Toxicology and Technology Symposium*. Ann Arbor Science Publications, Ann Arbor; 1981:207–231.
29. Ballantyne B. Peripheral Chemosensory Irritation: Fundamentals, Investigation and Applied Considerations. In *General, Applied and Systems Toxicology*. John Wiley & Sons; 2009. 32 p. DOI: 10.1002/9780470744307.gat060.
30. Escher BI, Glauch L, König M, Mayer P, Schlichting R. Baseline Toxicity and Volatility Cutoff in Reporter Gene Assays Used for High-Throughput Screening. *Chem. Res. Toxicol*. 2019;32(8):1646–1655. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.9b00182.
31. Alarie Y, Schaper M, Nielsen GD, Abraham MH. Structure-activity relationships of volatile organic chemicals as sensory irritants. *Arch Toxicol*. 1998;72(3):125–140. DOI: 10.1007/s002040050479.
32. Brink F, Posternak JM. Thermodynamic analysis of the relative effectiveness of narcotics. *J Cell Comp Physiol*. 1948;32:211–233. DOI: 10.1002/jcp.1030320208.
33. Ferguson J. The use of chemical potentials as indices of toxicity. *Proc. Roy. Soc. (London)* 1939; B127:387–404.
34. Garcés M, Cáceres L, Chiappetta D, Magnani N, Evelson P. Current understanding of nanoparticle toxicity mechanisms and interactions with biological systems. *New J Chem*. 2021;45(32):14328–14344. DOI: 10.1039/d1nj01415c.
35. Abraham MH, Sanchez-Moreno R, Gil-Lostes J, Cometto-Muniz JE, Cain WS. Physicochemical Modeling of Sensory Irritation in Humans and Experimental Animals. In JB Morris, DJ Shusterman (Eds.): *Toxicology of the Nose and Upper Airways*. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2010:376–389. DOI: 10.3109/9781420081886.
36. Raevsky OA, Grigor'ev VYu, Dearden JC, Weber EE. Classification and Quantification of the Toxicity of Chemicals to Guppy, Fathead Minnow, and Rainbow Trout. Part 2. Polar Narcosis Mode of Action. *QSAR Comb Sci*. 2009;28(1):1–12. DOI: 10.1002/qsar.200860016.
37. Gagnaire F, Azim S, Bonnet P, Simon P, Guenier JP, De Ceaurriz J. Nasal irritation and pulmonary toxicity of aliphatic amines in mice. *J Appl Toxicol*. 1989;9(5):301–304. DOI: 10.1002/jat.2550090504.
38. *CRC handbook of chemistry and physics. A ready-reference book of chemical and physical data*. Ed. by Haynes WM, Lide DR, Bruno TJ. London: CRC Press, 97th ed.; 2016–2017. 5–88–5–97.

39. GESTIS – International Limit Values for Chemical Agents (GESTIS-ILV). Available from: <http://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-internationale-grenzwerte-fuer-chemische-substanzen-limit-values-for-chemical-agents/index-2.jsp>.
40. Table of IDHL Values. Immediately Dangerous to Life or Health (IDLH) Values. Available from: <https://www.cdc.gov/niosh/idlh/intridl4.html>.
41. TLV/BEI Guidelines. Available from: <https://www.acgih.org/science/tlv-bei-guidelines/>.
42. Bergfeld WF, Belsito DV, Hill RA, et al. Final Amended Report. On the Safety Assessment of Ethanolamine and Ethanolamine Salts as Used in Cosmetics. Washington: Cosmetic Ingredient Review; 2012. 19 p.
43. Hartwig A, MAK Commission, Arand M. Methyldiethanolamin. *MAK Collect Occup Health Saf.* 2024;9(1):Doc006. DOI: 10.34865/mb10559kskd9\_1ad.
44. Gad SC. Ethanolamine. In: Wexler W (Ed.) Encyclopedia of Toxicology. Elsevier; 2024;4:413–417. DOI: 10.1016/B978-0-12-824315-2.00559-5.
45. Hartwig A, MAK Commission, Arand M. 2-Diethylaminoethanol. *MAK Collect Occup Health Saf.* 2024;9(3):Doc059. DOI: 10.5167/uzh-269685.
46. Hartwig A, MAK Commission. n-Butylamine, sec-Butylamine, iso-Butylamine, tert-Butylamine. *MAK Collect Occup Health Saf.* Weinheim: Wiley-VCH; 2019;4(4):1881–1892. DOI: 10.34865/mb0210isme6019\_w.
47. Araki A, Azuma K, Endo G, et al. Occupational exposure limits for cumene, 2,4-dichlorophenoxy acetic acid, silicon carbide whisker, benzyl alcohol, and methylamine, and carcinogenicity, occupational sensitizer, and reproductive toxicant classifications. *J Occup. Health.* 2019;61(4):328–330. DOI: 10.1002/1348-9585.12073.
48. Hartwig A, MAK Commission, Arand M. Methylamine. *MAK Collect Occup Health Saf.* 2022;7(2):Doc033. DOI: 10.34865/mb7489e7\_2ad.
49. Manieu C, Astuto MC, Cattaneo I. Methylamine. In: Wexler W (Ed.). Encyclopedia of Toxicology, fourth ed. Elsevier; 2024;6:245–250. DOI: 10.1016/B978-0-12-824315-2.00198-6.
50. Astuto MC, Cattaneo I, Manieu C. Ethylamine. In: Wexler W (Ed.). Encyclopedia of Toxicology, fourth ed. Elsevier; 2024;4:451–455. DOI: 10.1016/B978-0-12-824315-2.00194-9.
51. Safety Assessment of Diisopropanolamine, Triisopropanolamine, Isopropanolamine, and Mixed Isopropanolamines as Used in Cosmetics. Cosmetic Ingredient Review. 2024. 48 p.
52. Pamirsky I, Artemenko A, Golokhvast K. Diethylamine. In: Wexler W (Ed.). Encyclopedia of Toxicology, fourth ed. Elsevier; 2024;3:731–737. DOI: 10.1016/B978-0-12-824315-2.00592-3.
53. Qiu Z, Li G, An T. In vitro toxic synergistic effects of exogenous pollutants - trimethylamine and its metabolites on human respiratory tract cells. *Sci Total Env.* 2021;783:146915. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.146915.
54. Buvik V, Vevelstad SJ, Brakstad OG, Knuutila HK. Stability of Structurally Varied Aqueous Amines for CO<sub>2</sub> Capture. *Ind Eng Chem Res.* 2021;60(15):5627–5638. DOI: 10.1021/acs.iecr.1c00502.
55. Ismagilova A, Kisand V, Vares L. Ecotoxicity risk assessment of amines used in ‘switchable water’ and CO<sub>2</sub>-capturing processes. *Environ Sci Processes Impacts.* 2025;27:974–980. DOI: 10.1039/D4EM00657G.
56. Vasanthi K. Biodegradable Polymers – A Review. *Polym Sci.* 2017;3(1). DOI: 10.4172/2471-9935.100022.
57. Klymenko NY, Siora IV, Novikova EA, et al. Destruction of hydrocarbons by the composite system based on the nanosilicas and yeast cells mixture in aqueous medium. *J Water Chem Technol.* 2017;39:209–213. DOI: 10.3103/S1063455X17040051.
58. Jadhavpatil V, Undre P, Helambe S. Dielectric Relaxation in Water-Ethanolamine Mixtures as a Function of Composition and Temperature. *Integr Ferroelectr.* 2019;202(1):112–121. DOI: 10.1080/10584587.2019.1674829.
59. Lane JR, Schröder SD, Saunders GC, Kjaergaard HG. Intramolecular hydrogen bonding in substituted aminoalcohols. *J Phys Chem A.* 2016;120(32):6371–6378. DOI: 10.1021/acs.jpca.6b05898.
60. François MHJ-J, Buvik V, Vernstad K, Knuutila HK. Assessment of the volatility of amine degradation compounds in aqueous MEA and blend of 1-(2HE)PRLD and 3A1P. *Carbon Capture Sci Technol.* 2024;13:100326. DOI: 10.1016/j.ccst.2024.100326.

Надійшла до редакції 28.03.2025

Прийнята до друку 01.09.2025

Електронна адреса для листування [rek@onu.edu.ua](mailto:rek@onu.edu.ua)



**ЧЛЕН-КОРЕСПОНДЕНТ НАМН УКРАЇНИ, ПРОФЕСОР  
МИКОЛА ЛЕОНІДОВИЧ АРЯЄВ  
(ДО 75-РІЧЧЯ ВІД ДНЯ НАРОДЖЕННЯ)**



26 листопада 2025 року виповнилося 75 років від дня народження видатному вченому, доктору медичних наук, професору, члену-кореспонденту НАМН України, голові Одеської асоціації педіатрів і неонатологів, завідувачу кафедри педіатрії Одеського національного медичного університету Аряєву Миколі Леонідовичу.

Народився ювіляр 26 листопада 1950 р. в м. Одесі в родині лікаря. Микола Леонідович з юності був оточений атмосферою гуманізму, наукового пошуку та глибокої відповідальності за здоров'я людини. Його батько – видатний вчений, завідувач кафедри анестезіології – залишив не тільки блискучу професійну спадщину, а й приклад чесності, людяності й сили знань; мати працювала інженером у науково-дослідному інституті. В 1967 р. він закінчив загальноосвітню середню школу №117 м. Одеси із золотою медаллю; з 1967 по 1973 р. навчався в Одеському медичному інституті ім. М.І.Пирогова, отримав диплом з відзнакою за спеціальністю «Лікувальна справа».

Після закінчення Одеського державного медичного інституту ім. М.І.Пирогова з 1973 по 1976 р. працював науковим співробітником в Українському науково-дослідному інституті очних хвороб та тканинної терапії ім. акад. В. П. Філатова (м. Одеса). З 1976 по 1984 р. – асистент кафедри педіатрії Одеського державного медичного інституту ім. М.І. Пирогова. З 1984

по 1986 р. – доцент кафедри педіатрії Одеського державного медичного інституту ім. М.І. Пирогова. З 1986 р. – професор кафедри педіатрії та був призначений на посаду завідувача кафедри педіатрії Одеського національного медичного університету.

З жовтня 1998 року і по теперішній час очолює Одеську асоціацію педіатрів і неонатологів.

У 1974 р. М.Л. Аряєв захистив кандидатську дисертацію «Вплив тканинних препаратів за В.П. Філатовим на центральну нервову систему (експериментально-клінічне дослідження)», а в 1986 р. – дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук на тему «Клінічне значення змін структури та функції біологічних мембран при захворюваннях органів дихання у дітей ». У 1986 р. М.Л. Аряєву присвоєно вчене звання професора, у 2003 р. – обрано членом-кореспондентом Національної Академії медичних наук України за фахом «Педіатрія».

Микола Леонідович Аряєв – відомий учений, кваліфікований лікар-педіатр, який володіє широким арсеналом терапевтичних методів лікування захворювань дитячого віку та неонатального періоду. Проходив стажування в клініках Європи та США.

Основні напрями наукової діяльності М.Л. Аряєва пов'язані з проблемами неонатології, пульмонології дитячого віку, ендокринології, біопсихосоціальної педіатрії та біоетики. М.Л. Аряєв вперше запропонував та розробив нові методи профілактики та ведення внутрішньошлункових крововиливів, гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС, затримки внутрішньоутробного розвитку плода за допомогою біологічно активних фармакологічних препаратів. Новаторськими є роботи щодо запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини та вдосконалення мультидисциплінарного медичного спостереження дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями. На основі вивчення молекулярно-біохімічних механізмів мембранопатологічних процесів при бронхолегеневих захворюваннях сприяв становленню нового напрямку пульмонології дитячого віку – клінічної мембранології. Автор генетичних досліджень дітей хворих на муковісцидоз та дефіцит альфа-1-антитрипсину. В галузі біопсихосоціальної педіатрії на основі результатів міжнародного співробітництва сприяв розробці національної моделі первинної медико-санітарної допомоги дітям, концепцій попередження синдрому раптової смерті у дітей, протидії жорстокому поводженню з дітьми та їх психологічної підтримки у кризових станах. Сприяв становленню та розвитку біоетики в Україні як автор національного підручника, типових навчальних програм, численних публікацій, завідувач опорної кафедри з викладання

біоетики та біобезпеки у вищих медичних навчальних закладах України.

Професор М. Л. Аряєв є координатором та керівником понад 20 конкурсних вітчизняних та міжнародних дослідницьких програм та грантів МОЗ, ДКНТ України, Відродження, Matra, Lien-Tacis, AINA, IOS, UNICEF, WHO, MSF, ECAS, ICCPS та інш.

Микола Леонідович – автор понад 600 наукових праць, у тому числі 25 монографій, 15 підручників (у тому числі 2 національних), 30 навчальних посібників, численних патентів та авторських свідоцтв. Підготував 2-х докторів, 27-м кандидатів медичних наук та 1 доктора філософії.

Проф. Аряєв М.Л. обіймав адміністративні та громадські посади. З 1987 по 2000 рр. виконував обов'язки заступника декана факультету удосконалення лікарів. Працював на посаді проректора з науково-педагогічної роботи ОНМедУ (з 1994 по 2013 рр.). Був членом Центральної виборчої комісії Верховної Ради України (з 1987 по 1992 рр.), експертом ВАК України (з 2010 по 2016 рр.).

З 2011 р. по теперішній час проф. Аряєв М.Л. є головою консультативно-експертної комісії «Неонатологія. Лікарські засоби» Державного експертного центру МОЗ України), членом Вчених рад навчальних та науково-дослідницьких закладів та низки редакційних колегій фахових журналів.

Професор М.Л. Аряєв Член Польської медичної академії, Міжнародної медичної академії Альберта

Швейцера, член Ради Європейського союзу психосоматичної та соціальної медицини, член Правління Української асоціації неонатологів, голова Одеської асоціації педіатрів та неонатологів, член редакційних колегій і редакційних рад багатьох вітчизняних та закордонних професійних журналів.

Наукова робота та громадська діяльність Миколи Леонідовича Аряєва відзначена високими нагородами, зокрема нагороджено Олімпійською медаллю Гіппократа (Греція), Золотою медаллю Польської медичної академії, медаллю Міжнародної медичної академії Альберта Швейцера, медаллю «За бездоганну медичну службу» Української асоціації неонатологів, почесними грамотами МОЗ України, Одеської обласної державної адміністрації та Одеської міської ради м. Одеси.

Своє 75-річчя Микола Леонідович зустрічає у розквіті творчих сил, значного наукового потенціалу як яскрава особистість, мудрий керівник і наставник, прекрасний лікар, чудова людина.

Щиро вітаємо Миколу Леонідовича! Зичимо Вам, шановний професоре, невичерпного здоров'я, щасливого довголіття, невинного натхнення, яскравих професійних звершень, успішної реалізації всіх Ваших мрій, задумів і нових починань. Нехай у Вашому житті завжди буде гармонія, підтримка однодумців, тепло родинного кола та вдячність поколінь, яким Ви присвятили свою працю.

**З повагою – колеги, учні, послідовники**

# 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](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 редактуванням 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](mailto: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](mailto: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](mailto:omj@onmedu.od.ua)

Науковий редактор – Антоненко Петро, тел.: +380 (97) 587 56 36

Сторінки журналу: [journal.odmu.edu.ua](http://journal.odmu.edu.ua), [journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home](http://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home)

25. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

*Середній час очікування публікації* (від дня подачі до дня публікації) – 2–8 місяців (залежно від фактичної кількості поданих авторами публікацій у конкретний випуск).



### ДЕКЛАРАЦІЯ щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), **(П.І.Б. автора або авторів – зазначаються всі автори наукової статті)**, декларує(мо), що у статті **(назва наукової статті)** наявний оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), **відсутні** некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не містяться елементи плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

**Примітки:** 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної установи.

### ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ рукописів наукових статей, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню. Завданням рецензування є максимально об'єктивна оцінка змісту наукової статті, її відповідності вимогам журналу, аналіз її переваг та недоліків, винесення конкретних рекомендацій щодо її вдосконалення. Відповідальний секретар журналу проводить попередній аналіз статей, що надійшли до редакції, їхню відповідність тематиці та спеціалізації журналу. Рецензентів призначає головний редактор журналу. В окремих випадках за рішенням головного редактора призначення рецензента(ів) може бути доручене члену редакційної колегії або вирішене на засіданні редакційної колегії.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці – доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. У разі потреби редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Рецензенти мають відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з Наказом МОН України від 15.01.2018 № 32. Наукові статті, що надійшли до журналу, спрямовуються на рецензію одному рецензенту, за необхідності – двом рецензентам. Для всіх статей, що надходять до журналу, визначається рівень їхньої унікальності за допомогою Системи програмно-обчислювального комплексу Strikeplagiarism.com.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, переваги й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензування проводиться конфіденційно за принципом подвійного «сліпого» рецензування (ані автор, ані рецензент не знають П.І.Б. одне одного). Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

В окремих випадках на прохання рецензента та за узгодженням із редакційною колегією журналу взаємодія рецензента та автора може відбуватись у відкритому режимі. Така практика застосовується лише в тому випадку, якщо відкрита взаємодія забезпечить поліпшення викладу матеріалу роботи, що рецензується. Зазвичай рецензент робить висновок щодо можливості публікації статті протягом 14 діб.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через сім днів після одержання. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання прейрипту, у якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден із думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

У разі потреби за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.

## INFORMATION ABOUT EDITION

### “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“Odesa Medical Journal”)

#### Publication information

“Odes’kij medičnij žurnal” (“Odesa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founder and publisher of “Odesa Medical Journal” is the Odesa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

“Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “A” (branch – medical sciences, specialties – 221 “Dentistry”, 222 “Medicine”, 226 «Pharmacy, industrial pharmacy», 228 “Pediatrics” (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 1721 dated 10.12.2024, appendix 6; available at <https://mon.gov.ua/static-objects/mon/uploads/public/675/c49/0fe/675c490fea3a6035511617.pdf>).

About 90 articles are published in the Journal annually.

It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory, BASE-Search, Google Academy, “Scientific Periodics of Ukraine”, “Scientific Periodics of Ukraine”. The Scopus Content Selection & Advisory Board (CSAB) has reviewed application of the Odesa Medical Journal and approved it for coverage in Scopus database 25.10.2023. In August 2022, the scientific publication “Odesa Medical Journal” received a three-month scholarship from the “Support to Ukrainian Editorial Staff” (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff) project. SUES is an initiative of European institutions and organizations, the purpose of which is to support the scientific community of Ukraine.

The Journal is distributed by subscription. The Journal can be subscribed at any subscription point. Subscription index – 48717.

ISSN 2226-2008

Frequency of the Journal: The Journal appears bimonthly.

DOI 10.54229/2226-2008, 10.32782/2226-2008 (since N 3 (181) 2022)

#### THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“ODESA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“Odesa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, dentistry and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem and original articles with total volume of 7–15 pages, reviews – up to 12–20 pages.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, dental and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental and applied problems in 221 – dentistry, 222 – medicine, 226 – pharmacy, industrial pharmacy, 228 – pediatrics;

– genetics and applied aspects of medical genetics;

– biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

– works on modern cellular technologies;

– modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

– achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

– prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) c) experimental manuscripts, reviews, clinical cases, novel methods and technologies on current issues of dentistry, medicine, pediatrics, and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries, materials on history of science and medicine, pharmacy, dentistry, reviews.

5. The author sends to the editorial office an on-line version of the article with a scan of the first page and signatures of all authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “Odesa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of

the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal's site and in other sources.

6. An article is accompanied with a scan of (1) letter to the editorial staff, a vised signature of the chief and the seal of the establishment where the work was done, (2) information about the authors (with each author's contribution statement detailing his/her participation in the work), (3) the declaration of originality of the text of the scientific article and for the home authors also (4) by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right – 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian and English.

10. The material of the article should be placed in the following order:

a) UDC index – on the left correspondingly to key words;

b) initials and the last name of the author (authors), authors' ORCID ID;

c) the title of the article;

d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country. If there are several authors and they work in different institutions, it is necessary to indicate in Arabic numerals a digital superscript corresponding to the institution where each of the authors works; and the name of the institution must be indicated with the appropriate numerical designation, e-mail, phone number;

e) two abstracts – in Ukrainian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page). Ukrainian abstracts after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five);

f) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;

g) formulation of the aim of the article (raising a task);

h) research materials and methods with descriptions of research methods, number and distribution of the research objects. Compliance with the principles of the World Medical Association Code of Ethics (Helsinki Declaration) for human research or the principles of the EU Directive 2010/10/63 EU on animal experiments should be noted;

i) presentation of the main material of the study with a full justification of the obtained scientific results;

j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;

k) references in the citation order or after the alphabet order.

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration,

the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are inprinted or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones – by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones – with a red pencil; subscript and superscript letters – by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 10 years and only sometimes – more early publications. In the original works they quote no more than 20 sources, in the reviews – about 60. Every work in the references should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works which have not been published yet.

17. The references should be arranged in Latin alphabet according to rules below in English or transliterated according to the National Library of Medicine (NLM) standard or Vancouver style.

#### **For articles:**

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

The authors' surnames and the title of the Journal are given in Latin in transliteration, the title of the article is translated into English. Transliteration can be done automatically at the site: <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. In the bibliographic reference of each source it is necessary to specify all authors, separating from each other a comma and a space. Initials are indicated after the surname, punctuation marks are not separated. The full names of the authors are not given. In the case of 7 or more authors, the reference "et al." after the first three surnames. If the authors are 6 or less, "et al." not used. After the list of authors a point and a space is put. The title of the publication is given in English in full, without abbreviations. After the title of the article a

point and a space are put. The title of the periodical is given in English or transliterated with the symbols of the Latin alphabet. It is allowed to cite the registered abbreviations of the title of the periodical. Usually this form of writing is accepted by the publication itself, it can be found on the website of the Journal, publisher, on the ISSN website, or it is necessary to give its full name without abbreviation. The names of domestic Journals cannot be abbreviated. After the title of the publication a point and a space are put. Information about the publication: the year of publication is separated by a semicolon, then the volume's number is given, if necessary, in parentheses indicate the number of the Journal, after the colon follows the range of pages. For an article that is not published in English, the language of the original is indicated in parentheses at the end of the generated link. Additional information about the article – DOI number («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, source access mode, etc. – is provided at the end of the link as hyperlink. Search form for DOI: Crossrefsystem.

**For materials of conferences:**

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultra-structure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the work – in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English title), indicated by italic. Translation of the title into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) – in English.

**For monographs and other books:**

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, authors; Panasyuk YN, editor. *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](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](mailto: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](mailto: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](mailto:omj@onmedu.od.ua)

Scientific editor – Petro Antonenko, phone: + 380 (97) 587 56 36

Journal sites: [journal.odmu.edu.ua](http://journal.odmu.edu.ua),

[journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home](http://journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home)

25. The articles that fail to meet these requirements are not admitted. Reprinting of articles is possible only with the written consent of the editors and with reference to the Journal.

*The average waiting time of publication* (from the day of submission to the day of publication) is 2–3 months (depending on the actual number of publications submitted by authors to a definite issue).

## DECLARATION on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) (*name, first name and patrymonic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)*) declare that in (*the name of the scientific article*) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine “On Higher Education” **absent**.

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate’s and doctoral dissertations have the proper references.

I’m(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal of scientific article publication in the scientific journals of the Odesa National Medical University.

**Date**

**Signature(s)**

**Notes:** 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

## MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER

Scientific articles submitted to “Odes’kij medičnij žurnal” (“Odesa Medical Journal”) need reviewing. The task of reviewing is the most objective assessment of the content of the scientific article, its compliance with the requirements of the Journal, analysis of its advantages and disadvantages, making specific recommendations for its improvement. The executive secretary of the Journal conducts a preliminary analysis of the articles received by the editors, their relevance to the subject and specialization of the Journal. The reviewers are appointed by the editor-in-chief of the Journal. In some cases, by the decision of the editor-in-chief, the appointment of the reviewer (s) may be entrusted to a member of the editorial board or decided at the meeting of the editorial board.

The reviewers of the Journal are experienced specialists – doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors invite external experts for cooperation. The reviewers must meet the qualification requirements in accordance with the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 15.01.2018 No 32. The scientific articles submitted to the Journal are sent for review to one reviewer, if necessary – to two reviewers. For all articles submitted to the Journal, the level of their uniqueness is determined using the programming and computing suite Strikeplagiarism.com. The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondence of the article style to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn at the end.

Reviewing is conducted confidentially by the principle of double “blind” reviewing (neither the author nor the reviewer know each other’s names). The review is provided to the author of the article at his request without a signa-

ture, indication of the name, position and place of work of the reviewer. In some cases, at the request of the reviewer and in agreement with the editorial board of the Journal, the interaction of the reviewer and the author may take place in an open mode. This practice is used only if open interaction will improve the presentation of the peer-reviewed work. Usually the reviewer concludes that the article can be published within 14 days.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in. The articles submitted to authors for correction should be returned to the editors no later than seven days after receipt. Proofreaders are not sent to the authors, but if this does not disturb the schedule of the Journal, it is possible to provide a preprint in which it is permissible to correct only typing and factual errors.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent a reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer’s point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief’s or vice-editor-in-chief’s decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.



Науково-практичний журнал

## ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (195) 2025

Коректура • *Ірина Чудеснова*

Комп'ютерна верстка • *Вікторія Гайдабрус*

E-mail: [omj@onmedu.od.ua](mailto:omj@onmedu.od.ua)

Сайти: <http://journals.onmedu.od.ua>, <http://journal.odmu.edu.ua>

Підписано до друку: 08.09.2025.

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.

Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 10,87. Ум. друк. арк. 13,02.

Замов. № 1025/830. 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](mailto:mailbox@helvetica.ua)

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 7623 від 22.06.2022 р.