

ISSN 2226-2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (186)/2024

ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (186)



Видавничий дім
«Гельветика»
2024

Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення
№ 37 від 11.01.2024. Протокол № 1

«Одеський медичний журнал» включений до Переліку наукових фахових видань України в категорії «Б»
(галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «Стоматологія», 222 «Медицина»,
226 «Фармація, промислова фармація», 228 «Педіатрія») згідно з наказами Міністерства освіти і науки
України № 894 від 10.10.2022 р. (додаток 2) та № 185 від 20.02.2023 р. (додаток 4).

Засновник і видавець – Одеський національний медичний університет

Одеський медичний журнал

№ 1 (186) 2024

Заснований у 1926 році, поновлений у 1997 році

Головний редактор

Академік НАМН України, лауреат Державної премії України,
доктор медичних наук, професор В. М. ЗАПОРОЖАН

Науковий редактор

Професор П. Б. АНТОНЕНКО

Відповідальний секретар

Доцент І. В. ЮРЧЕНКО

Редакційна колегія

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

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон – Університетська клініка Лундського університету (Швеція), А. Борткієвіч – Інститут медицини праці
ім. Нофера (Лодзь, Польща), І. І. Гук – Віденський медичний університет (Австрія), А. Д. Клісарова – Варненський медичний
університет (Болгарія), М. П. Ландіні – Болонський університет (Італія), В. Скрипаріу – Університет медицини та фармації
імені Г. Попа (Ясси, Румунія), Д. Уїтлі – BioMedES (Велика Британія), Р. Хусс – Університетська клініка Аугсбургського уні-
верситету (Німеччина), В. Чупіна – Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету,
протокол № 7 від 28.03.2024 р.

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

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2024-1

© Одеський національний медичний університет, 2024

ISSN 2226-2008

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ODES'KIY MEDICHIJ ZURNAL

№ 1 (186)



Publishing House
“Helvetica”
2024

Decision of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine
№ 37 from 11.01.2024. Protocol № 1

“The Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “B” (branch – medical sciences, specialties – 221 “Dentistry”, 222 “Medicine”, 226 “Pharmacy, industrial pharmacy”, 228 “Pediatrics”) according to the Orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 894 dated 10.10.2022 (appendix 2) and No. 185 dated 20.02.2023 (appendix 4).

The founder and publisher of “The Odesa Medical Journal” is the Odesa National Medical University.

Odes'kij medicinij zurnal

№ 1 (186) 2024

Founded in 1926, refounded in 1997

Editor-in-chief

Academician of NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner,
MD, Professor V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

Professor P. B. ANTONENKO

Executive Secretary

Associate Professor I. V. YURCHENKO

Editorial Board

P. B. Antonenko, M. L. Ariaiev, V. O. Helmboldt, L. S. Hodlevskyi, M. Ya. Holovenko, V. N. Horokhivskyi, B. P. Hromovyk, V. V. Hrubnik, O. V. Denha, B. S. Zaporozhchenko, M. M. Lebedyuk, V. G. Marichereda, S. M. Marchyshyn, V. V. Nikolaievskyi, Ya. V. Rozhkovskyi, Ninel Revenco, G. S. Senatorova, A. S. Son, L. M. Unhurian, S. A. Shnaider

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), A. Bortkiewicz – Nofer Institute of Occupational Medicine (Lodz, Poland), I. I. Guk – Medical University of Vienna (Austria), A. D. Klisarova – Medical University of Varna (Bulgaria), 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 of Ministry of Health of Ukraine Scientific Board
on 28 March of 2024, protocol № 7

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

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2024-1

© The Odesa National Medical University, 2024

ЗМІСТ

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

В. Б. Пиндус, О. А. Макаренко, Т. О. Пиндус, М. В. Анісімов, І. Й. Тарасенко ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ НА ТЛІ МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРЕКИСНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ.....	9
О. Р. Mialiuk, М. І. Marushchak, R. O. Sabadyshyn, L. R. Korobko, M. V. Kaskiv, P. M. Nevgadovska, N. V. Zakharko THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN THE LIVER AND PANCREAS OF RAT PUPS EXPOSED TO MATERNAL PARTIAL FOOD DEPRIVATION DURING PREGNANCY.....	13

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

В. М. Соколов, Г. М. Рожковська, В. М. Цвіговський, Т. К. Дорофєєва, О. А. Корсун, О. О. Долгушин, О. М. Діус, О. Д. Слюсаренко, А. С. Арбатська РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ДІАГНОСТИЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ.....	18
П. В. Танасієнко, С. О. Гур'єв, І. В. Ковалишин ТРАВМОГЕНЕЗ ФЛОТУЮЧОГО СТЕГНА У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ.....	24
Н. В. Коновалова, С. М. Єпішева, З. Е. Дьячкова, А. А. Терещенко, М. О. Новікова ЦЕНТРАЛЬНА АБІОТРОФІЯ СІТКІВКИ ШТАРГАРДА. КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ	28
Ф. В. Гладких, Т. І. Лядова АНАЛГЕТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КРІОЕКСТРАКТІВ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН ТА КОНДИЦІОНОВАНОГО СЕРЕДОВИЩА МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АУТОІМУННОГО АРТРИТУ.....	35
Н. О. Poludenko, P. B. Antonenko, K. O. Antonenko, Ya. V. Rozhkovskiy, K. F. Shemonayeva, O. M. Komlevoi PROGNOSTIC VALUE OF CYP3A4*1B POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS	42
А. П. Щелкунов АНАТОМО-ТОПОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗТАШУВАННЯ ШИЛОПОДІБНОГО ВІДРОСТКА СКРОНЕВОЇ КІСТКИ ТА ОТОЧУЮЧИХ ЙОГО СТРУКТУР У НОРМІ ТА У РАЗІ ЙОГО ПОДОВЖЕННЯ	48
О. V. Bachynska, I. T. Doan, V. V. Kozlov, L. I. Hetman, V. I. Romanchuk, O. A. Gerasymenko, O. S. Sovirda PROBLEMATIC ISSUES OF PRESCRIBING ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV/TUBERCULOSIS CO-INFECTED PATIENTS IN UKRAINE.....	54

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

О. В. Кравець, В. В. Єхалов, Д. А. Кріштафор ОСОБЛИВОСТІ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАМФЕТАМІНОВОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД).....	62
В. М. Запорожан, В. Г. Марічереда, Л. І. Берлінська, Ю. Ю. Петровський, О. М. Павловська, Г. Л. Лавриненко УСКЛАДНЕННЯ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ НА ТЛІ НАДМІРНОЇ ВАГИ ТА ОЖИРІННЯ.....	68

НОВІ МЕТОДИ І ТЕХНОЛОГІЇ

В. Г. Марічерда, Т. М. Орабіна, О. П. Рогачевський, В. І. Борщ, М. П. Первак, І. П. Анненкова,
Ю. Ю. Петровський

СЦЕНАРІЙ-ОРІЄНТОВАНЕ СИМУЛЯЦІЙНЕ НАВЧАННЯ ЯК ІНСТРУМЕНТ
ПРОБЛЕМНО-ОРІЄНТОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ НЕВІДКЛАДНОЇ
ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ.....75

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

Л. В. Беш, Л. П. Дедишин, О. І. Мацюра, С. В. Герасімов

МУЛЬТИСИСТЕМНИЙ ЗАПАЛЬНИЙ СИНДРОМ, АСОЦІЙОВАНИЙ
ІЗ COVID-19 У ДІТЕЙ. АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД.....83

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

N. A. Kopak, S. V. Vasyliuk

MARKETING RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE
IN THE SEGMENT OF ANTIVIRAL DRUGS FOR SYSTEMIC USE.....88

B. V. Prystupa, S. I. Bogatu, V. Y. Kresyun, I. A. Boiko, L. M. Unhurian

DOSE-DEPENDENT EFFECT OF HEXADECYL ESTER OF IBUPROFEN
ON THE MODEL OF FORMALIN-INDUCED INFLAMMATION.....95

CONTENTS

THEORY AND EXPERIMENT

V. B. Pyndus, O. A. Makarenko, T. O. Pyndus, M. V. Anisimov, I. Y. Tarasenko EXPERIMENTAL EVALUATION OF BIOCHEMICAL MARKERS OF RAT ORAL MUCOSA AGAINST THE BACKGROUND OF MODELING PEROXIDE PERIODONTITIS AND TREATMENT-PREVENTION MEASURES.....	9
O. P. Mialiuk, M. I. Marushchak, R. O. Sabadyshyn, L. R. Korobko, M. V. Kaskiv, P. M. Nevgadovska, N. V. Zakharko THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN THE LIVER AND PANCREAS OF RAT PUPS EXPOSED TO MATERNAL PARTIAL FOOD DEPRIVATION DURING PREGNANCY.....	13

CLINICAL PRACTICE

V. M. Sokolov, G. M. Rozhkovska, V. M. Tsvigovsky, T. K. Dorofeyeva, O. A. Korsun, O. O. Dolgushin, O. M. Dlus, O. D. Slyusarenko, A. S. Arbatska RETROSPECTIVE ANALYSIS OF DIAGNOSTIC IMAGES OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS.....	18
P. V. Tanasienko, S. O. Guriev, I. V. Kovalishyn TRAUMOGENESIS OF THE FLOATING HIP IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA.....	24
N. V. Konovalova, S. M. Yepisheva, Z. E. Diachkova, A. A. Tereshchenko, M. A. Novikova STARGARDT'S CENTRAL ABIOTROPHY OF THE RETINA. A COMPREHENSIVE APPROACH TO DIFFERENTIAL DIAGNOSIS.....	28
F. V. Hladkykh, T. I. Liadova ANALGESIC POTENTIAL OF CRYOEXTRACTS OF BIOLOGICAL TISSUES AND CONDITIONED MEDIA OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ARTHRITIS.....	35
H. O. Poludenko, P. B. Antonenko, K. O. Antonenko, Ya. V. Rozhkovskiy, K. F. Shemonayeva, O. M. Komlevoi PROGNOSTIC VALUE OF <i>CYP3A4*1B</i> POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS	42
A. P. Shchelkunov ANATOMICAL AND TOPOGRAPHIC FEATURES OF LOCATION OF THE STYLOID PROCESS OF THE TEMPORAL BONE AND SURROUNDING STRUCTURES IN NORMAL CONDITIONS AND UNDER STYLOID PROCESS ELONGATION.....	48
O. V. Bachynska, I. T. Doan, V. V. Kozlov, L. I. Hetman, V. I. Romanchuk, O. A. Gerasymenko, O. S. Sovirda PROBLEMATIC ISSUES OF PRESCRIBING ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV/TUBERCULOSIS CO-INFECTED PATIENTS IN UKRAINE.....	54

LITERATURE REVIEW

O. V. Kravets, V. V. Yekhalov, D. A. Krishtafor FEATURES OF ANESTHESIA PROVISION IN PATIENTS WITH METHAMPHETAMINE ADDICTION (LITERATURE REVIEW).....	62
V. M. Zaporozhan, V. H. Marichereda, L. I. Berlinska, Yu. Yu. Petrovskiy, O. M. Pavlovska, G. L. Lavrynenko COMPLICATIONS DURING PREGNANCY ON THE BACKGROUND OF OVERWEIGHT AND OBESITY.....	68

NEW METHODS AND TECHNOLOGIES

V. H. Marichereda, T. M. Orabina, O. P. Rogachevskyi, V. I. Borshch, M. P. Pervak, I. P. Annienkova,
Yu. Yu. Petrovskyi

SCENARIO-BASED SIMULATION LEARNING AS A TOOL
OF A PROBLEM-BASED APPROACH TO IMPROVING THE QUALITY
OF EMERGENCY CARE IN UKRAINE.....75

A CASE FROM MEDICAL PRACTICE

L. V. Besh, L. P. Dedyshyn, O. I. Matsyura, S. V. Gerasimov

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH COVID-19 IN CHILDREN.
LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASES.....83

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

N. A. Kopak, S. V. Vasyliuk

MARKETING RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE
IN THE SEGMENT OF ANTIVIRAL DRUGS FOR SYSTEMIC USE.....88

B. V. Prystupa, S. I. Bogatu, I. A. Boiko, L. M. Unhurian, V. Y. Kresyun

DOSE-DEPENDENT EFFECT OF HEXADECYL ESTER OF IBUPROFEN
ON THE MODEL OF FORMALIN-INDUCED INFLAMMATION.....95

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

УДК 57.084.1:[616-08-039.71+616-092.9]

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

В. Б. Пиндус¹ <https://orcid.org/0000-0002-2463-082X>
О. А. Макаренко² <https://orcid.org/0000-0001-8029-4392>
Т. О. Пиндус¹ <https://orcid.org/0000-0002-2283-9750>
М. В. Анісімов² <https://orcid.org/0000-0002-8750-0459>
І. Й. Тарасенко³ <https://orcid.org/0009-0002-5203-5777>

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ НА ТЛІ МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРЕКИСНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ

¹ВПНЗ «Львівський медичний університет», Львів, Україна
²Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії
Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна
³Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 57.084.1:[616-08-039.71+616-092.9]

В. Б. Пиндус¹, О. А. Макаренко², Т. О. Пиндус¹, М. В. Анісімов², І. Й. Тарасенко³
**ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ОЦІНКА БІОХІМІЧНИХ МАРКЕРІВ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ЩУРІВ
НА ТЛІ МОДЕЛЮВАННЯ ПЕРЕКИСНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ**

¹ВПНЗ «Львівський медичний університет», Львів, Україна

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

³Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Стаття присвячена моделюванню перекисного пародонтиту та застосуванню лікувально-профілактичних заходів з метою експериментально оцінити біохімічні показники слизової оболонки порожнини рота щурів. У експерименті задіяли модель перекисного пародонтиту. Щури були розділені на групи по 8 штук у кожній. Результати виявили запалення та значний рівень умовно-патогенних бактерій у слизовій оболонці порожнини рота щурів із перекисним пародонтитом. Додаткове введення комплексу шурам із пародонтитом призвело до вираженої пародонтопротекторної дії: у слизовій оболонці порожнини рота щурів під впливом комплексу не виявлено відмінностей у рівні маркерів запалення, мікробного обсіменіння, перекисного окиснення ліпідів та активності антиоксидантної системи порівняно зі здоровими щурами. Крім того, комплекс проявив виражену гепатопротекторну дію у тварин у разі тривалого вживання переокисленої олії.

Ключові слова: перекисний пародонтит, кісткова тканина, щури, експеримент, біохімічні маркери.

UDC 57.084.1:[616-08-039.71+616-092.9]

V. B. Pyndus¹, O. A. Makarenko², T. O. Pyndus¹, M. V. Anisimov², I. Y. Tarasenko³
**EXPERIMENTAL EVALUATION OF BIOCHEMICAL MARKERS OF RAT ORAL MUCOSA AGAINST
THE BACKGROUND OF MODELING PEROXIDE PERIODONTITIS AND TREATMENT-PREVENTION
MEASURES**

¹PHEI "Lviv Medical University", Lviv, Ukraine

²State Establishment "The Institute of Stomatology and Maxillo-facial Surgery National Academy of Medical Sciences of Ukraine"
(SE ISMFS NAMS), Odesa, Ukraine

³Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

A deep understanding of the biochemical changes occurring in the periodontium during the development and progression of periodontitis is important for developing effective methods of treatment and prevention of this disease.

The aim of the present study was to experimentally evaluate biochemical markers of the oral mucosa of rats against the background of modeling peroxidative periodontitis and treatment-prevention measures.

Materials and methods. During the experiment, changes in biochemical parameters of oral mucosa under the influence of therapeutic and prophylactic measures developed for patients with varying degrees of periodontal tissue damage were evaluated using a model of peroxidative

© В. Б. Пиндус, О. А. Макаренко, Т. О. Пиндус та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



periodontitis. The experiment involved 32 two-month-old Wistar rats of herd breeding. The rats were divided into groups of 8 rats each. A statistically significant difference between alternative quantitative features with a distribution corresponding to the normal law was evaluated using Student's t-test. The difference was considered statistically significant at $p < 0.01$.

Results. The experiment determined that the presence of inflammation and a high level of contamination with opportunistic bacteria was recorded in the oral mucosa of rats with peroxidative periodontitis. Additional administration of the treatment and preventive complex (TPC) to rats with periodontitis contributed to a more pronounced periodontal protective effect: in the oral mucosa of rats under the influence of complex, markers of inflammation, microbial contamination, lipid peroxidation and antioxidant system activity did not differ from the corresponding level in healthy rats. In addition, complex showed a pronounced hepatoprotective effect in animals with prolonged use of peroxidized oil.

Key words: peroxidized periodontitis, bone tissue, rats, experiment, biochemical markers.

Постановка проблеми. Пародонтит, який є однією з найпоширеніших патологій порожнини рота, характеризується запальними процесами, що вражають підтримуючі зубні структури, включаючи альвеолярну кістку, періодонт і ясна [1]. Це захворювання може призвести не лише до втрати зубів, але й асоціюється із системними захворюваннями, такими як серцево-судинні порушення та діабет. Останні дослідження вказують на значну роль окислювального стресу в патогенезі пародонтиту, що сприяє розвитку та прогресуванню цього захворювання [2].

Окислювальний стрес, викликаний надлишком вільних радикалів, може спричинити пошкодження клітинних компонентів, включаючи ліпіди, білки та ДНК, що своєю чергою сприяє деструкції тканин пародонту. Запальні медіатори, які виробляються внаслідок окислювального стресу, можуть посилювати запальну відповідь та тканинну деградацію [3].

Вивчення біохімічних маркерів у слизовій оболонці порожнини рота відіграє ключову роль у розумінні механізмів розвитку пародонтиту. Аналіз таких маркерів, як маркери запалення, антиоксидантної активності та маркери окислювального стресу, може надати цінну інформацію про стан пародонтальних тканин та ефективність лікувально-профілактичних заходів [4].

Експериментальні дослідження на моделях тварин, таких як щури, дають можливість детально дослідити патофізіологічні зміни в пародонті під впливом різних факторів, включаючи окислювальний стрес та запалення [5]. Такі моделі є важливими для розробки нових терапевтичних стратегій для лікування та профілактики пародонтиту [6; 7].

Таким чином, глибоче розуміння біохімічних змін, що відбуваються в пародонті під час розвитку та прогресування пародонтиту, є важливим для розробки ефективних методів лікування та профілактики цього захворювання.

Формулювання мети статті (постановка завдання).

Мета цього дослідження – експериментально оцінити біохімічні маркери слизової оболонки порожнини рота щурів на тлі моделювання перекисного пародонтиту та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали і методи дослідження. Були проведені експериментальні дослідження, в процесі яких оцінювали на щурах за допомогою моделі перекисного пародонтиту зміни біохімічних показників щелеп щурів під дією лікувально-профілактичних заходів, розроблених для пацієнтів із різним ступенем ураження тканин пародонту. В експерименті були використані 32 двомісячні щури лінії Вістар стадного розведення.

Експериментальні дослідження проводили в лабораторії біохімії та віварію ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІСЦЛХ НАМН»). Усі експерименти на щурах проводилися за затвердженими в ДУ «ІСЦЛХ НАМН» стандартними операційними процедурами, розробленими відповідно до Методичних вказівок Фармакологічного комітету МОЗ України та Міжнародних правил роботи з лабораторними тваринами [8; 9].

Щури були розділені на групи по 8 шт. у кожній:

- інтактну;
- модель перекисного пародонтиту (МПП);
- МПП + «Мінерол» (НВМП «ГЕБОР», Україна) + зубна паста «Мінерол» (НВМП «ГЕБОР», Україна);
- МПП + «Мінерол» + зубна паста «Мінерол» + лікувально-профілактичний комплекс (ЛПК).

Модель перекисного пародонтиту застосовували у 24 щурів протягом 60 днів шляхом додавання у корм переокисленої олії 10 мл/кг маси щурів.

Тваринам 3 та 4 груп вранці з першого дня моделювання перекисного пародонтиту вводили *per os* препарат «Мінерол» у дозі 1 г/кг, чистили зуби пастою «Мінерол» за допомогою спеціальної щітки. Через 6 годин щурам 4-ої групи вводили ЛПК, що включав препарати: «Ортомо Імун» («Orthomol Pharmazeutische Vertriebs», Німеччина) 300 мг/кг (таблетки), 2 мл/кг (питний), «Герон-віт» («ДанікаФарм», Україна) 500 мг/кг, «Лізодент» (НПА «Одеська біотехнологія», Україна) – 1 мл розчину.

Тривалість моделювання патології та лікувально-профілактичних заходів становила 60 днів. Тварин виводили з експерименту під тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). У щурів виділяли слизову оболонку порожнини рота (СОПР).

Під час статистичної обробки отриманих результатів використовувалася комп'ютерна програма STATISTICA 6.1. для оцінки їхньої достовірності та похибок вимірювань. Статистично значущу відмінність між альтернативними кількісними ознаками з розподілом, відповідним нормальному закону, оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента. Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,01$ [10].

Виклад основного матеріалу дослідження. У таблиці 1 представлено результати аналізу деяких показників запалення та мікробного обсіменіння у слизовій оболонці порожнини рота експериментальних тварин.

У слизовій оболонці порожнини рота щурів 2-ї групи розвиток перекисного пародонтиту призвів до

достовірного збільшення активності кислоти фосфатази та еластази – маркерів запалення в 1,5 ($p<0,001$; табл. 1) та 1,4 рази ($p<0,001$; табл. 1) відповідно порівняно з інтактною групою. Рівень активності уреаз у тварин з перекисним пародонтитом достовірно підвищився у 1,8 рази ($p<0,001$) порівняно з інтактною групою, що може свідчити про ріст мікробного обсіменіння слизової оболонки порожнини рота (табл. 1).

За результатами аналізу встановлено, що в 3-й групі щурів, які отримували «Мінерол» із зубною пастою «Мінерол», спостерігалось зниження активності кислоти фосфатази на 23,0% ($p_1>0,01$; табл. 1) та достовірне зниження активності еластази і уреаз на 16,0% ($p_1<0,05$; табл. 1) та на 26,5% ($p_1<0,01$; табл. 1) відповідно до рівня показників у 2-й групі тварин з модельованим перекисним пародонтитом.

Встановлено, що додатковий прийом лікувально-профілактичного комплексу у слизовій оболонці щурів 4-ої групи призводив до достовірного зниження всіх біохімічних показників. Так, активність кислоти фосфатази достовірно знижувалась у 1,6 рази ($p_1<0,001$), уреаз – в 2,3 рази ($p_1<0,001$) та еластази – на 25,4% ($p_1<0,001$; табл. 1).

Результати дослідження показників антиоксидантно-прооксидантної системи у слизовій оболонці

порожнини рота щурів у разі перекисного пародонтиту та лікувально-профілактичних заходів представлені в таблиці 2.

За результатами аналізу визначено, що моделювання пародонтиту у 2-й групі призвело до інтенсифікації процесів перекисного окиснення ліпідів у слизовій оболонці порожнини рота щурів: вміст малонового діальдегіду (МДА) – кінцевого продукту перекисного окиснення ліпідів – достовірно підвищився у 1,6 рази ($p<0,001$), а активність каталази у разі моделювання перекисного пародонтиту достовірно знизилась на 21,7% ($p<0,001$) порівняно з показниками у інтактних тварин. Також антиоксидантно-прооксидантний індекс у цій групі достовірно знизився в 2 рази ($p<0,001$; табл. 2).

Встановлено, що у разі застосування профілактичного комплексу «Мінерол» у 3-й групі відзначалась тенденція до збільшення показників активності каталази до рівня значень у інтактних щурів ($p<0,05$; табл. 2). При цьому вміст МДА та індекс аналітичного профілю (АПІ) достовірно збільшився на 25,9% ($p_1<0,001$) та в 1,5 рази ($p_1<0,001$; табл. 2) порівняно з показниками у 2-ої групи.

У слизовій оболонці порожнини рота щурів 4-ої групи, яка додатково до комплексу «Мінерол» отримувала

Таблиця 1

Маркери запалення у слизовій оболонці порожнини рота щурів у разі пародонтиту та лікувально-профілактичних заходів

№	Показники Групи тварин	Активність кислоти фосфатази, мккат/кг	Активність еластази, мккат/кг	Активність уреаз, мккат/кг
1	Інтактна	24,72±1,80	67,43±1,42	0,64±0,02
2	Модель перекисного пародонтиту (МПП)	36,59±2,10 $p<0,001$	96,76±3,86 $p<0,001$	1,17±0,09 $p<0,001$
3	МПП + комплекс «Мінерол»	28,19±2,11 $p>0,2$ $p_1>0,01$	81,24±5,92 $p<0,05$ $p_1<0,05$	0,86±0,05 $p<0,001$ $p_1<0,01$
4	МПП + комплекс «Мінерол» + ЛПК	23,50±2,0 $p>0,6$ $p_1<0,001$	72,19±2,15 0,05< $p<0,1$ $p_1<0,001$	0,50±0,03 $p<0,001$ $p_1<0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою, p_1 – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Перекисний пародонтит».

Таблиця 2

Показники антиоксидантно-прооксидантної системи у слизовій оболонці порожнини рота щурів у разі пародонтиту та лікувально-профілактичних заходів

№	Показники Групи тварин	Активність каталази, мкат/кг	Вміст МДА, ммоль/кг	Індекс АПІ
1	Інтактна	9,67±0,31	21,61±1,04	4,47±0,26
2	Модель перекисного пародонтиту (МПП)	7,57±0,20 $p<0,001$	34,56±1,36 $p<0,001$	2,19±0,14 $p<0,001$
3	МПП + комплекс «Мінерол»	8,45±0,41 $P<0,05$ 0,05< $p_1<0,1$	25,61±1,90 0,05< $p<0,1$ $p_1<0,001$	3,30±0,18 $p<0,001$ $p_1<0,001$
4	МПП + комплекс «Мінерол» + ЛПК	10,15±0,28 $p>0,1$ $p_1<0,001$	23,54±1,22 $p>0,2$ $p_1<0,001$	4,31±0,23 $p>0,6$ $p_1<0,001$

Примітка: p – показник вірогідності відмінностей з інтактною групою, p_1 – показник вірогідності відмінностей з 2-ю групою «Перекисний пародонтит».

мувала ЛПК, зазначено стимуляцію антиоксидантної активності: активність каталази достовірно збільшилась на 34,1% ($p_1 < 0,001$), вміст МДА достовірно знизився в 1,5 раза ($p_1 < 0,001$). Завдяки цим змінам у слизовій оболонці порожнини рота щурів 4-ої групи достовірно підвищився індекс АПІ у 1,9 раза ($p_1 < 0,001$; табл. 2) стосовно значень у щурів з модельованою патологією.

Висновки. У слизовій оболонці порожнини рота щурів з перекисним пародонтитом зареєстровано наявність запалення та високий рівень контамінації умовно-патогенними бактеріями.

Додаткове введення шурам з пародонтитом ЛПК сприяло більш вираженій пародонтопротекторній ефек-

тивності: у слизовій оболонці порожнини рота щурів під впливом «Мінеролу» та ЛПК маркери запалення, мікробного обміненія, перекисного окиснення ліпідів та активності антиоксидантної системи не відрізнялись від відповідного рівня у здорових щурів. Крім того, ЛПК проявив виражену гепатопротекторну дію у тварин на тлі тривалого вживання переокисленої олії.

Порівняльне дослідження ефективності профілактичного впливу двох схем у 3-й (Перекисний пародонтит + комплекс «Мінерол») та 4-й (Перекисний пародонтит + комплекс «Мінерол» + ЛПК) групах за показниками слизової оболонки порожнини рота у досліджуваних щурів виявило більш виражену ефективність у 4-й групі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ertugrul AS, Tekin Y, Talmac AC. Comparing the efficiency of Er,Cr:YSGG laser and diode laser on human β -defensin-1 and IL-1 β levels during the treatment of generalized aggressive periodontitis and chronic periodontitis. *J Cosmet Laser Ther.* 2017 Nov; 19(7):409–417. doi: 10.1080/14764172.2017.1334923.
2. Kornuthisopon C. Application of autologous blood-derived platelet-rich fibrin for periodontitis treatment in dogs. *Chulalongkorn University Theses and Dissertations (Chula ETD).* 2017. doi: 10.58837/CHULA.THE.2017.561.
3. Zubachyk V, Ilchysyn M. Zastosuvannya ozonovanoyi oblipykhovoyi oliyi dlya profilaktyky ta likuvannya tyutyunoza-lezhnogo parodontytu v eksperymenty [The use of ozonated sea buckthorn oil in the prevention and treatment of tobacco dependence periodontitis in the experiment]. *Likars'ka sprava – Medical case.* 2014; 12:91–94. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/LiSp_2014_12_17 (in Ukrainian).
4. Dzampaieva Zh, Khadartsev A. Effects of complex phytoadaptogens in the treatment of experimental periodontitis associated with chronic stress. *Journal of International Dental & Medical Research.* 2021; 14(3):988.
5. Samoilenko A., Drok V. Morfolohichni osoblyvosti spoluchnoyi tkanyny v eksperymental'niy modeli parodontytu ta ortodontychnoho likuvannya u shchuriv [Morphological features of connective tissue in experimental model of periodontitis, and orthodontic treatment in rats]. *Suchasna stomatolohiya – Actual Dentistry.* 2019; 4:68–71. Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2019_4_16. doi: 10.33295/1992-576X-2019-4-68 (in Ukrainian).
6. Nasution DL Ichwana, Tjahajawati S, Indriyanti R, et al. Antibacterial test of Peperomia pellucida (L.) Kunth extract against Porphyromonas Gingivalis as a potential herb for periodontitis: a laboratory experiment. *Padjadjaran Journal of Dentistry.* 2023; 35(3):181–186. doi: 10.24198/pjd.vol35no3.47856.
7. Chen DJ, Lai Z., Fu C. Observation of the short-term nursing effect of periodontal flap surgery under microscope assisted periodontitis in the treatment of moderate to severe periodontitis. *International Journal of Frontiers in Medicine.* 2021; 3(5): 1–6. doi: 10.25236/IJFM.2021.030501.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Strasbourg. Council of Europe. 1986; 123:51. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>.
9. Nakaz Ukrayiny «Pro zatverdzhennya Poryadku provedennya naukovykh ustanovamy doslidiv, eksperymentiv na tvarynakh» [Order of Ukraine “On Approval of the Procedure for Conducting Experiments and Experiments on Animals by Scientific Institutions”]. *Ministerstvo osvity i nauky Ukrayiny – Ministry of Education and Science of Ukraine. zakon.rada.gov.ua.* 2012; 249. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text> (in Ukrainian).
10. Repetska OM. Dynamika pokaznykiv bilkovoho obminu rotovoyi ridyny pislya kompleksnoho likuvannya heneralizovanoho parodontytu u osib molodoho viku na tli pervynnoho hipotyreozy [Dynamics of protein metabolism indicators in the oral fluid after complex treatment of generalized periodontitis in young persons on the background of primary hypothyroidism]. *Ukrayins'kyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu – Ukr. ž. med. biol. sportu.* 2022; 7:4(38):95–99. Available from: <https://jmbs.com.ua/pdf/7/4/jmbs0-2022-7-4-095.pdf>. doi: 10.26693/jmbs07.04.095 (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 16.02.2024 р.

Прийнята до друку 21.03.2024 р.

Електронна адреса для листування ryndus@gmail.com

UDC 615.874.1-06:612.015.11:616.36-074:616.37
DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-2>

O. P. Mialiuk¹ <https://orcid.org/0000-0002-5090-6607>
M. I. Marushchak² <https://orcid.org/0000-0001-6754-0026>
R. O. Sabadyshyn¹ <https://orcid.org/0000-0002-9754-8667>
L. R. Korobko¹ <https://orcid.org/0000-0003-4104-3253>
M. V. Kaskiv¹ <https://orcid.org/0000-0002-6914-0867>
P. M. Nevgadovska¹ <https://orcid.org/0000-0003-4104-3253>
N. V. Zakharko¹ <https://orcid.org/0000-0003-1925-8485>

THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN THE LIVER AND PANCREAS OF RAT PUPS EXPOSED TO MATERNAL PARTIAL FOOD DEPRIVATION DURING PREGNANCY

¹ Municipal Institution of Higher Education “Rivne Medical Academy” of Rivne Region Council, Rivne, Ukraine

² Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

UDC 615.874.1-06:612.015.11:616.36-074:616.37

O. P. Mialiuk¹, M. I. Marushchak², R. O. Sabadyshyn¹, L. R. Korobko¹, M. V. Kaskiv¹, P. M. Nevgadovska¹, N. V. Zakharko¹
THE DEVELOPMENT OF OXIDATIVE STRESS IN THE LIVER AND PANCREAS OF RAT PUPS EXPOSED TO MATERNAL PARTIAL FOOD DEPRIVATION DURING PREGNANCY

¹ Municipal Institution of Higher Education “Rivne Medical Academy” of Rivne Region Council, Rivne, Ukraine

² Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

It is known that a deficiency of carbohydrates in pregnant women leads to a delay in intrauterine development in the fetus, causing stress in the mitochondria. The liver is highly susceptible to oxidative stress, taking into account that it is rich in mitochondria. There is a lack of studies on the pancreas of an offspring whose mothers received poor nutrition.

The aim of the study – identification and study of the harmful effects of partial food deprivation in pregnant women on the tissues of the pancreas and liver of the offspring.

Materials and methods. The state of oxidative-antioxidant homeostasis in the tissue of the pancreas and liver was determined in 67 rats, which were divided into 4 groups: control group, newborn rats, 1-month-old rats, 3-month-old rats. The model of partial food deprivation was applied to mother rats of the studied groups during pregnancy.

Results. The study of lipid peroxidation indicators in the pancreatic tissue of newborn rats showed the presence of activation of lipid peroxidation. In the tissue of the pancreas, the activity of superoxide dismutase decreased significantly in the 4th experimental group below the control by 45.2% ($p < 0.01$). The same happened with the activity of catalase. The use of partial food deprivation in mothers led to the activation of lipid peroxidation in the hepatocytes of rat pups, in particular, the maximum content of diene conjugates increased reliably by 95.4% ($p < 0.01$), and reactive substances of thiobarbituric acid – by 64.4% ($p < 0.01$) in the 3rd experimental group compared to the control group. In the 3rd experimental group, there is a sharp decrease in the activity of superoxide dismutase and catalase, and in the 4th group, the indicators balance out and almost reach the target level of the control group.

Conclusions. A high probability in the development of liver pathologies within one month after birth and a complicated course of pancreatic diseases at all stages of the experiment has been proven.

Key words: oxidative stress, pancreas, liver, food nutritional deprivation, pregnancy.

УДК 615.874.1-06:612.015.11:616.36-074:616.37

О. П. Мялюк¹, М. І. Марущак², Р. О. Сабадішин¹, Л. Р. Коробко¹, М. В. Касків¹, П. М. Невгадовська¹, Н. В. Захарко¹
РОЗВИТОК ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ У ПЕЧІНКІ ТА ПІДШЛУНКОВІЙ ЗАЛОЗІ ЩУРЯТ, МАТЕРІ ЯКИХ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ ЗАЗНАЛИ ЧАСТКОВОЇ ХАРЧОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ

¹ КЗВО «Рівненська медична академія» Рівненської обласної ради, Рівне, Україна

² Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України, Тернопіль, Україна

У статті експериментально доведено шкідливий вплив часткової харчової депривації у вагітних на тканини підшлункової залози та печінки потомства. В одномісячних щурят розвиток оксидативного стресу зі зниженням активності антиоксидантної системи у тканинах печінки сягає свого максимуму, тоді як у тканинах підшлункової залози досліджувані показники зазнають найбільших змін наприкінці 3 місяця від народження. Тому можна говорити про високу ймовірність розвитку патологій печінки у термін один місяць після народження і зростання ризику розвитку ускладненого перебігу захворювань підшлункової залози з народження до 3 місяців спостереження.

Ключові слова: оксидативний стрес, підшлункова залоза, печінка, харчова депривація, вагітність.

Introduction. Throughout pregnancy, the developing fetus relies entirely on the maternal environment for nutrition. The intrauterine setting serves as a pivotal determinant in the intrauterine programming of chronic diseases in adulthood, encapsulated by the concept known

© O. P. Mialiuk, M. I. Marushchak, R. O. Sabadyshyn et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



as the Fetal Origin of Adult Disease (FOAD) [1]. Pregnancy and early postnatal development constitute metabolically intricate periods for both the mother and offspring [2].

Carbohydrate deficiency in pregnant women is recognized for inducing intrauterine growth retardation in the fetus, triggering stress in the mitochondria, a crucial organelle in energy production. Mitochondria, pivotal in aerobic respiration, utilize oxygen as the final electron acceptor; however, the consequence is the hyperproduction of reactive oxygen species (ROS) and ROS byproducts [3, 4]. While low levels of ROS are essential for specific enzymatic reactions and signaling pathways, an excess presence leads to oxidative damage to macromolecules. Oxidative stress ensues when there is an imbalance between ROS production and antioxidant enzymes responsible for converting ROS into less harmful molecules [5]. The mitochondrial electron transport chain, acting as both a source and target of ROS, typically coexists with oxidative stress in cases of mitochondrial dysfunction [6].

The liver is highly susceptible to oxidative stress because of its richness in mitochondria and integral role in nutrient metabolism [7]. Various chronic liver diseases, such as nonalcoholic steatohepatitis, exhibit heightened markers of oxidative stress often accompanied by the accumulation of damaged or dysfunctional mitochondria [8]. Studies involving intrauterine growth retardation in offspring reveal evidence of hepatic oxidative stress. For instance, newborn pigs experiencing growth retardation displayed elevated levels of hepatic alpha-1-acid glycoprotein at birth, signifying systemic oxidative stress in hepatocytes [9]. Pro-/antioxidant balance could depend on genetic polymorphism of detoxification liver enzymes. For instance, according to *cytochrome P-4502E1 (CYP2E1)* polymorphism, there is a higher concentration of diene conjugates in the blood and lower plasma catalase activity in the individuals with “*rapid metabolizers*” genotype comparatively with the persons with “*slow metabolizers*” genotypes [10].

Comparatively poor attention has been paid to pancreatic dysfunction despite the fact that it may form the basis for identifying risk groups prone to glandular disease. There is a lack of studies focusing on the functional state and mechanisms of pancreatic dysfunction in children whose intrauterine development occurred under the influence of adverse environmental factors during maternal pregnancy. Among those influential factors, an unbalanced diet in pregnant women, characterized by a deficiency in protein and other essential nutrients plays the main role. The mechanisms of pancreatic cell damage in various pancreatic pathologies often involve oxidative stress resulting from disturbance in oxidative-antioxidant homeostasis (OAH) [11].

Considering the insufficient study of the role of OAH disorders in the pathogenesis of pancreatic and hepatic damage caused by negative exogenous factors taking effect on the mother-fetus system, the significance of experimental research of this scientific problem becomes obvious. Consequently, a better understanding of these mechanisms is crucial, hence the relevance and need for experimental studies to shed light on this complex scientific problem.

The aim of the study is the identification and study of the harmful effects of partial food deprivation in pregnant women on the tissues of the pancreas and liver of the offspring.

Materials and Methods. The research was conducted at the vivarium of I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine. 67 rats were involved for the evaluation of OAH in the pancreatic and liver tissues. The rats were divided into groups: the 1st group (control) consisted of 15 animals with mothers following a balanced diet during pregnancy, the 2nd group, (experimental) consisted of 25 newborn rats from mothers having unbalanced diet, the 3rd group consisted of 1-month-old rats (14 rats), and the 4th group consisting of 3-month-old rats (13 rats).

The model of food deprivation was implemented using a patented method (Ukraine Patent No. 147539 dated 19.05.2021), involving conditions of partial nutritional starvation with a 70% reduction in the ration while maintaining nutrient balance (proteins, fats, carbohydrates) and essential vitamins and minerals [12]. To control starvation and prevent coprophagy, a special grid was placed on the bottom. The rats in the experimental group were individually given a daily ration of 15.0 g of food grain mixture, with unlimited access to water and a 12-hour light/dark regimen. Under these conditions, litter (sawdust) and excrement were excluded from the diet of rats. Partial food deprivation in rats was applied for 15 days from the moment of fixation of pregnancy. Rats in the control group received a daily feed ration of 50 g.

Animals were euthanized by bloodletting under sodium thiopental anesthesia (40 mg/kg of the animal's body weight intraperitoneally), and the pancreas and liver were subsequently removed. The determination of lipid peroxidation (LPO) activity involved assessing diene conjugates (DC) and reactive substances of thiobarbituric acid (TBA-RS), while the antioxidant defence system (AOS) activity was determined by measuring the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) using the BioMajesty JCA-BM6010/C biochemical analyzer (manufacturer: DiaSys Diagnostic Systems).

Experimental procedures met the national “General Ethical Principles for Animal Research” (Ukraine, 2001), agreed with the recommendations of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 18.03.86), the Declaration of Helsinki adopted by the General Assembly of the World Medical Association (1964–2000), the Charter of the Ukrainian Bioethics Association, and the norms of Good Laboratory Practice (GLP) (1992). Statistical analysis of the results was performed using STATISTICA-10 software, and Mann-Whitney U-test was used to assess the reliability of differences.

Results and Discussion. The study was conducted to determine the adverse effects of maternal partial nutritional deficiency during pregnancy on the pancreatic and liver tissues of the offspring.

Prooxidant/antioxidant balance in the pancreas. The examination of LPO indicators in the pancreatic tissue of newborn rats (Table 1) revealed a notable activation of lipid

peroxidation: a significant increase in the DC and TBA-RS levels compared to the control group. In 1-month-old baby rats, the studied parameters probably exceed the control levels observed both in new-borns and in the same age group. Although the activation of POL is comparatively milder than in neonates, accumulation of both primary and intermediate POL products is observed. This trend persists in 3-month-old rats, indicating a sustained activation of peroxidation processes, a factor contributing to membrane destabilisation. Exposure of hydroxyl radicals to diene conjugates of fatty acids leads to the formation of lipid hydroperoxides causing conformational disturbances in cell membranes [13].

The enzymatic link of antioxidant defence is represented by SOD and catalase. The activity of AOS indicators (SOD and CAT) was significantly lower than in animals of the control group. The study revealed a statistically significant decrease of SOD activity in the pancreas tissue of the 2nd experimental group – by 29.8%. It is noteworthy that this decrease reached its apogee in the 4th experimental group, registering a decrease of 45.2% compared to the control. A similar situation was observed with catalase activity. The stability of AOS indices observed from the first to the third month of life of baby rats is intriguing: SOD and catalase activity indices decreased, but insignificantly (Table 2). This may indicate a partial activation of the antioxidant

defence system to preserve the functioning of pancreatic cells [14]. The question about subsequent changes in AOS activity in baby rats after one month remains unanswered. Overall, the assessment of LPO and AOS indicators shows a disruption of OAH in the pancreas of newborn rats subjected to hypocaloric maternal nutrition during pregnancy. This disruption manifests through the activation of LPO coupled with a reduction in AOS activity, leading to the onset of oxidative stress. Oxidative stress, which is known to cause damage to cell membranes and intracellular structures [15], may serve as a critical factor in the pathogenesis of prenatal damage to the pancreas. Such damage may cause not only functional disorders but also organic pathology in the postnatal period, at least up to 3 months of the offspring's life.

Prooxidant/antioxidant balance in the liver. It was determined that subjecting mothers to partial food deprivation resulted in the heightened activation of lipid peroxidation in rat hepatocytes. Specifically, the 3rd experimental group exhibited a significant increase, with 95.4% rise in DC and 64.4% elevation in TBA-RS, compared to the control group. Notably, both DC and TBA-RS indicators exhibited a substantial decrease in the 4th experimental group when compared to 1-month-old rats (Table 3). Considering that increased lipid peroxidation combined with decreased antioxidant defence serves as a trigger of organ failure [16], it can be assumed that

Table 1

Indices of lipid peroxidation in pancreatic tissue of rat pups subjected to partial maternal nutritional deprivation during pregnancy

Indicators	Groups of rat pups			
	1 st group	2 nd group	3 rd group	4 th group
Diene Conjugates ($\mu\text{mol/g protein}$)	1.67 $\pm$ 0.16 (1.39; 2.23)	3.68 $\pm$ 0.22* (3.06; 4.01)	4.21 $\pm$ 0.13* (3.82; 4.81) $p_1 < 0.01$	5.09 $\pm$ 0.09* (4.88; 5.23) $p_2 < 0.01$ $p_3 < 0.01$
Reactive Substances of Thiobarbituric Acid ($\mu\text{mol/g protein}$)	3.04 $\pm$ 0.30 (2.87; 3.33)	5.70 $\pm$ 0.50* (5.34; 6.11)	6.01 $\pm$ 0.11* (5.89; 6.48) $p_1 < 0.01$	7.02 $\pm$ 0.18 (6.92; 7.39) $p_2 < 0.01$ $p_3 < 0.01$

Note for tables 1–4. * – the difference is significant compared to control animals ($p < 0.05$); p_1 – the difference is significant between 2nd and 3rd groups, p_2 – the difference is significant between 2nd and 4th groups, p_3 – the difference is significant between 3rd and 4th groups (here and in the following tables).

Table 2

Antioxidant defence system indicators in the pancreatic tissue of rat pups subjected to maternal partial food deprivation during pregnancy

Indicators	Groups of rat pups			
	1 st group	2 nd group	3 rd group	4 th group
Superoxide Dismutase (conditional units/mg protein)	22.41 $\pm$ 0.22 (21.40; 23.62)	15.73 $\pm$ 0.21* (14.70; 17.21)	13.88 $\pm$ 0.18* (12.32; 15.41) $p_1 < 0.01$	12.28 $\pm$ 0.11* (11.91; 13.23) $p_2 < 0.01$ $p_3 < 0.01$
Catalase ($\mu\text{mol/min per 1 mg of protein}$)	6.66 $\pm$ 0.16 (5.8; 7.4)	5.70 $\pm$ 0.50* (5.34; 6.11)	4.04 $\pm$ 0.08* (3.19; 4.98) $p_1 < 0.01$	4.01 $\pm$ 0.11* (3.02; 4.33) $p_2 < 0.01$

Table 3

Indices of lipid peroxidation in liver tissues of baby rats subjected to partial maternal nutritional deprivation during pregnancy

Indicators	Groups of rat pups			
	1 st group	2 nd group	3 rd group	4 th group
Diene Conjugates (μmol/g protein)	2.40±0.09 (2.01; 2.93)	2.66±0.06 (2.26; 2.98)	4.69±0.16* (3.61; 5.24) p ₁ <0.01	3.41±0.07* (2.01; 2.93) p ₂ <0.01 p ₃ <0.01
Reactive Substances of Thiobarbituric Acid (μmol/g protein)	4.50±0.09 (3.87; 4.93)	4.69±1.34 (4.34; 5.11)	7.40±0.25* (5.83; 8.48) p ₁ <0.01	6.03±0.22* (5.04; 6.53) p ₂ <0.01 p ₃ <0.01

activation of lipid peroxidation in the liver may contribute to the development of hepatobiliary dysfunction [17]. These data emphasise that the greatest accumulation of H₂O₂, known for its toxicity to liver cells, occurs particularly in rats belonging to study group 3.

AOS activity in the liver tissues of newborn rats was slightly increased compared to the control group, mainly due to an increase in SOD activity by 11.7%. Simultaneously, catalase activity is lower by 14.3%, indicating an insufficient capacity of catalase to neutralize

the produced hydrogen peroxide (H₂O₂) resulting from the catalytic action of SOD in the dismutation reaction of superoxide anion radicals (O₂⁻) [18]. In the 3rd experimental group, a pronounced decrease in both SOD and catalase activities was noted, correlating with an elevation in LPO indicators within this group. While one might consider the depletion of the antioxidant system of hepatocytes, the 4th group demonstrates a restoration of balance, with indicators almost reaching the target levels observed in the control group (Table 4). It is noteworthy that heightened

Table 4

Indices of antioxidant defence system in liver tissues of rat pups subjected to partial maternal nutritional deprivation during pregnancy

Indicators	Groups of rap pups			
	1 st group	2 nd group	3 rd group	4 th group
Superoxide Dismutase (conditional units/mg protein)	17.03±0.19 (16.20; 17.90)	19.03±0.13* (18.17; 20.13)	13.14±0.10* (12.21; 14.10) p ₁ <0.01	16.42±0.16 (15.68; 17.02) p ₂ <0.01 p ₃ <0.01
Catalase (μmol/min per 1 mg of protein)	5.67±0.29 (4.20; 7.10)	4.82±0.23* (3.84; 6.11)	2.01±0.11* (1.99; 4.08) p ₁ <0.01	4.52±0.16* (3.92; 5.33) p ₁ <0.01

immune responses reacting to oxidative stress at a young age contribute to the activation of the AOS [19].

Conclusions. In 1-month-old rats, whose mothers underwent partial food deprivation during pregnancy, the development of oxidative stress in liver tissues reaches its maximum (significantly higher values of DC by 76.32% and TBA-RS by 57.78% vs data of newborn rats), whereas in the pancreatic tissue, lipid peroxidation rates are highest at the end of the 3rd month after birth (p<0.01). At the same time, the activity of the indicators of the antioxidant system

in the tissues of the pancreas significantly decreases during the observation period, and in the tissues of the liver it decreases to the maximum in 1-month-old rats (the activity of SOD by 44.82% and catalase by 139.80% vs data of newborn rats) with the following increase in the activity of the studied enzymes in 3-month-old rats (p<0.01). This suggests a high probability in the development of liver pathologies within the first month after birth and an increase in the risk of pancreatic diseases during 3 months of observation.

BIBLIOGRAPHY

- Moraes-Souza RQ, Vesentini G, Paula VG, et al. Oxidative Stress Profile of Mothers and Their Offspring after Maternal Consumption of High-Fat Diet in Rodents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;9073859. Published 2021 Nov 24. doi: 10.1155/2021/9073859.
- Khmil M, Khmil S, Marushchak M. Hormone Imbalance in Women with Infertility Caused by Polycystic Ovary Syndrome: Is There a Connection with Body Mass Index? *Open Access Maced J Med Sci*. 2020; 8(B):731–737. Available from: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/4569>.
- Lee J, Song CH. Effect of Reactive Oxygen Species on the Endoplasmic Reticulum and Mitochondria during Intracellular Pathogen Infection of Mammalian Cells. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(6):872. Published 2021 May 28. doi: 10.3390/antiox10060872

4. Myalyuk OP, Demchuk EN, Sabadyshin RA, et al. Parameters of mitochondrial and microsomal oxidation in the lungs of rats having chest injuries and diabetes mellitus, and their correction. *Azerbaijan Medical Journal*. 2023; 3:148–154.
5. Jomova K, Raptova R, Alomar SY, et al. Reactive oxygen species, toxicity, oxidative stress, and antioxidants: chronic diseases and aging. *Arch Toxicol*. 2023; 97(10):2499–2574. doi: 10.1007/s00204-023-03562-9.
6. Kowalczyk P, Sulejczak D, Kleczkowska P, et al. Mitochondrial Oxidative Stress-A Causative Factor and Therapeutic Target in Many Diseases. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(24):13384. Published 2021 Dec 13. doi: 10.3390/ijms222413384.
7. Mialiuk OP, Marushchak MI, Babiak OV, et al. Osteoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, diagnostics, and treatment. *Odesa Medical Journal*. 2023; 3:84–88. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-3-15>.
8. Guo X, Yin X, Liu Z, Wang J. Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(24):15489. Published 2022 Dec 7. doi: 10.3390/ijms232415489.
9. Oke SL, Hardy DB. The Role of Cellular Stress in Intrauterine Growth Restriction and Postnatal Dysmetabolism. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(13):6986. Published 2021 Jun 29. doi: 10.3390/ijms22136986.
10. Antonenko P, Butov D, Kresyun V, Antonenko K. Association between effectiveness of tuberculosis treatment and cytochrome P-4502E1 polymorphism of the patients. *International Journal of Mycobacteriology*. 2017; 6(4):396–400. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_168_17.
11. Eguchi N, Vaziri ND, Dafeo DC, Ichii H. The Role of Oxidative Stress in Pancreatic β Cell Dysfunction in Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4):1509. Published 2021 Feb 3. doi: 10.3390/ijms22041509.
12. Kushta A, Shuvalov S, Shamray V, Misurko O. Development and justification of alimentary dystrophy experimental model in rats. *Georgian Med News*. 2021; (316–317):169–173.
13. Nicolson GL, Ferreira de Mattos G, Ash M, Settineri R, Escribá PV. Fundamentals of Membrane Lipid Replacement: A Natural Medicine Approach to Repairing Cellular Membranes and Reducing Fatigue, Pain, and Other Symptoms While Restoring Function in Chronic Illnesses and Aging. *Membranes (Basel)*. 2021; 11(12):944. Published 2021 Nov 29. doi: 10.3390/membranes11120944.
14. Pădureanu V, Florescu DN, Pădureanu R, Ghenea AE, Gheonea DI, Oancea CN. Role of antioxidants and oxidative stress in the evolution of acute pancreatitis (Review). *Exp Ther Med*. 2022; 23(3):197. doi: 10.3892/etm.2022.11120.
15. Eguchi N, Vaziri ND, Dafeo DC, Ichii H. The Role of Oxidative Stress in Pancreatic β Cell Dysfunction in Diabetes. *Int J Mol Sci*. 2021; 22(4):1509. Published 2021 Feb 3. doi: 10.3390/ijms22041509.
16. Rashid H, Jali A, Akhter MS, Abdi SAH. Molecular Mechanisms of Oxidative Stress in Acute Kidney Injury: Targeting the Loci by Resveratrol. *Int J Mol Sci*. 2023; 25(1):3. Published 2023 Dec 19. doi: 10.3390/ijms25010003.
17. Ichikawa M, Okada H, Nakamoto N, Taniki N, Chu PS, Kanai T. The gut-liver axis in hepatobiliary diseases. *Inflamm Regen*. 2024; 44(1):2. Published 2024 Jan 8. doi: 10.1186/s41232-023-00315-0.
18. Andrés CMC, Pérez de la Lastra JM, Andrés Juan C, Plou FJ, Pérez-Lebeña E. Superoxide Anion Chemistry-Its Role at the Core of the Innate Immunity. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(3):1841. Published 2023 Jan 17. doi: 10.3390/ijms24031841.
19. Correia AS, Cardoso A, Vale N. Oxidative Stress in Depression: The Link with the Stress Response, Neuroinflammation, Serotonin, Neurogenesis and Synaptic Plasticity. *Antioxidants (Basel)*. 2023; 12(2):470. Published 2023 Feb 13. doi: 10.3390/antiox12020470.

Надійшла до редакції 27.02.2024 р.

Прийнята до друку 22.03.2024 р.

Електронна адреса для листування chub.mil.doc@gmail.com

УДК 616.4+616-7+616-006

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-3>

В. М. Соколов <https://orcid.org/0000-0003-4521-147X>
Г. М. Рожковська <https://orcid.org/0000-0003-0409-377X>
В. М. Цвіговський <https://orcid.org/0000-0003-3386-5468>
Т. К. Дорофєєва <https://orcid.org/0000-0003-3291-8847>
О. А. Корсун <https://orcid.org/0009-0008-8177-9189>
О. О. Долгушин <https://orcid.org/0009-0005-4113-611X>
О. М. Діус <https://orcid.org/0009-0008-1112-7062>
О. Д. Слюсаренко <https://orcid.org/0000-0001-9796-521X>
А. С. Арбатська <https://orcid.org/0009-0001-9196-4109>

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ДІАГНОСТИЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.4+616-7+616-006

**В. М. Соколов, Г. М. Рожковська, В. М. Цвіговський, Т. К. Дорофєєва, О. А. Корсун, О. О. Долгушин, О. М. Діус,
О. Д. Слюсаренко, А. С. Арбатська**

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ДІАГНОСТИЧНИХ ЗОБРАЖЕНЬ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Аналіз спрямований на порівняння результатів самостійних досліджень рентгеномографічної картини лімфопроліферативних захворювань з різною локалізацією патологічного процесу та досвіду провідних міжнародних організацій з вивчення діагностичних критеріїв різних видів лімфом, таких як Національна онкологічна мережа США (NCCN), Європейське товариство медичної онкології (ESMO), EORTS та ASCO, які дозволяють діагностувати лімфопроліферативні захворювання та планувати терапію залежно від інтерпретації даних ПЕТ/КТ та КТ з контрастуванням (оцінки ефективності лікування за 5-бальною шкалою Deauville). Аналіз базується на результатах власних досліджень 156 пацієнтів з лімфомами різної локалізації, включаючи лімфатичні вузли, шлунково-кишковий тракт, селезінку, підшлункову залозу, нирки, надниркові залози та ін. Лімфоми – це злоякісні новоутворення, що виникають зі зрілих лімфоцитів. Захворюваність на лімфому Ходжкіна в Україні становить приблизно 2,4 випадки на 100 000 населення. Лімфоми класифікуються відповідно до класифікації ВООЗ 2022 року пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин на основі клітин походження. Одночасно з цим рентгеномографічне дослідження встановлює характерні ознаки лімфопроліферативних захворювань: потовщення стінок органів, деформацію стінок, наявність лімфоаденопатії та інші. Висвітлюються особливості ураження різних органів та вказується на важливість ПЕТ/КТ та КТ з контрастуванням як методів діагностики та оцінки стадіювання, моніторингу перебігу та ефективності лікування лімфопроліферативних захворювань.

Ключові слова: лімфопроліферативні захворювання, комп'ютерна томографія, лімфатичні вузли, шлунково-кишковий тракт, селезінка.

UDC 616.4+616-7+616-006

**V. M. Sokolov, G. M. Rozhkovska, V. M. Tsvigovsky, T. K. Dorofeyeva, O. A. Korsun, O. O. Dolgushin, O. M. Dius,
O. D. Slyusarenko, A. S. Arbatska**

RETROSPECTIVE ANALYSIS OF DIAGNOSTIC IMAGES OF LYMPHOPROLIFERATIVE DISORDERS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The analysis is aimed at comparing the results of independent studies of the radio tomographic picture of lymphoproliferative diseases with different localization of the pathological process and the experience of leading international organizations studying the diagnostic criteria of various types of lymphomas, such as the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), the European Society for Medical Oncology (ESMO), EORTS, and ASCO, which allow diagnosing lymphoproliferative diseases and planning therapy based on the interpretation of PET/CT and contrast-enhanced CT data (assessment of treatment effectiveness on a 5-point Deauville scale). The analysis is based on the results of original studies of 156 patients with lymphomas of various localization, including lymph nodes, gastrointestinal tract, spleen, pancreas, kidneys, adrenal glands, etc. Lymphomas are malignant neoplasms arising from mature lymphocytes. The incidence of Hodgkin's lymphoma in Ukraine is approximately 2.4 cases per 100,000 population. Lymphomas are classified according to the 2022 WHO classification of tumors

© В. М. Соколов, Г. М. Рожковська, та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



of hematopoietic and lymphoid tissues based on the cells of origin. At the same time, radio tomographic examination reveals characteristic features of lymphoproliferative diseases: thickening of organ walls, wall deformation, presence of lymphadenopathy, and others. The specifics of organ involvement are highlighted, emphasizing the importance of PET/CT and contrast-enhanced CT as diagnostic and staging tools, as well as for monitoring the course and effectiveness of treatment of lymphoproliferative diseases.

Key words: lymphoproliferative diseases, computer tomography, lymph nodes, gastrointestinal tract, spleen.

Вступ. Лімфопроліферативні захворювання являють собою групу онкологічних патологій, що виникають з лімфоїдної тканини. Ці захворювання можуть мати як гострий, так і хронічний характер, а також різний ступінь тяжкості [1].

Вирізняють два вікових піки захворюваності – в 16–30 років і старше 50 років, які вражають в основному працездатне населення. Захворюваність на неходжкінські лімфоми в Україні становить у середньому 4–5 випадків на 100 000 населення. За даними Національного канцер-реєстру, щороку в Україні виявляють близько 900 хворих з уперше встановленим діагнозом ЛХ різного ступеня стадіювання, виявленого за допомогою позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (ПЕТ-КТ) або комп'ютерної томографії (КТ).

Променева діагностика екстранодальних і всіх видів лімфом, за даними останньої редакції класифікації Lugano [2], представлена позитронно-емісійною томографією у поєднанні з комп'ютерною томографією (ПЕТ/КТ), контрастною комп'ютерною томографією (КТ) з пріоритетним використанням ПЕТ/КТ. ПЕТ/КТ та контрастна КТ є стандартними діагностичними тестами для діагностики лімфом.

Мета дослідження – аналіз рентгенографічної морфології лімфопроліферативних захворювань і їх проявів у різних органах і тканинах, визначення первинної локалізації ураження та оцінка його впливу на патологічний процес. Враховуючи актуальність підвищення точності променевої діагностики, метою даного дослідження було визначення специфічних особливостей діагностичних зображень, отриманих методом КТ з контрастуванням, та систематизація критеріїв диференціальної діагностики екстранодальних лімфом.

Матеріали та методи дослідження. У дослідження було включено 156 пацієнтів із підтвердженими діагнозами лімфопроліферативних захворювань, які були обстежені в період з 2019 по 2023 рік. Середня вікова категорія обстежених пацієнтів складала 60 років. Тривалість періоду хвороби, що аналізувалася, варіювала в межах від декількох місяців до десяти років.

Критерії включення в дослідження включали наявність підтвердженого діагнозу лімфопроліферативного захворювання згідно зі стандартними клінічними та лабораторними критеріями. Критерії виключення включали наявність коморбідності, яка впливає на інтерпретацію результатів.

Усі пацієнти пройшли комплексне клінічне та лабораторне обстеження, включаючи ПЕТ/КТ, (КТ) та біопсію. Визначали морфологічні ознаки лімфопроліферативних захворювань та їх локалізації.

Дослідження було здійснене відповідно до етичних принципів, з урахуванням конфіденційності пацієнтів та дотриманням всіх необхідних згод.

Результати та їх обговорення. Первинний пухлинний процес при злоякісних лімфомах (ЗЛ) може роз-

виватися в будь-якому органі, який містить лімфоїдну тканину, причому найчастіше це спостерігається в лімфатичних вузлах (48,2% випадків). Рідше такий пухлинний процес може виникнути в інших органах, таких як шлунково-кишковий тракт (ШКТ) (13,8% випадків). Частота екстранодальних уражень, які можуть охоплювати органи, такі як печінка, селезінка, підшлункова залоза, нирки та надниркові залози, варіює в значних межах і коливається від 4,1% до 48% [1; 2; 3; 4].

Грудна клітина. Злоякісна лімфома плеври та перикарду.

У випадку неходжкінської злоякісної лімфоми (НХЗЛ) пухлинний процес може також включати у себе плевру. Найчастіше накопичення рідини в плевральній порожнині спостерігається у пацієнтів з рецидивуючим процесом та генералізацією пухлинного процесу [2; 4]. Крім того, може відзначатися наявність рідини в перикарді (рис. 1).

Грудні лімфоми є основним проявом ураження лімфатичних вузлів середостіння, яке присутнє у 80% випадків ЛХ [3]. Поразка легень виявляється лише в 5% пацієнтів з НХЛ. Первинні екстранодальні ураження грудної клітини являють собою переважно НХЛ MALT. Цей тип зазвичай трапляється в шлунку, тонкому кишечнику, очах і слинних залозах і пов'язаний

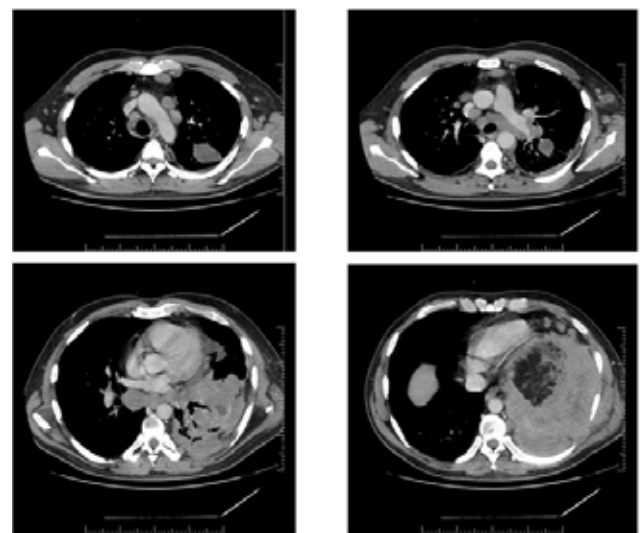


Рис. 1. КТ – поширений лімфопроліферативний процес у грудній клітці з контактним ураженням плеври, легень, лімфовузлів середостіння та лівої аксілярної ділянки, із залученням перикарда.

А: вузол лімфоми MALT неправильної форми;

Б: дифузний В-клітинний вузол НХЛ;

В: ателектатична конденсація MALT-лімфоми;

Г: екскапироване затемнення правої нижньої частки і задня сегментарна конденсація правої середньої частки при хворобі Ходжкіна

з аутоімунними захворюваннями (тиреоїдит Хашимото). Тоді як як аденомегалія часто зустрічається на початковій стадії за наявності ураження легень при ЛХ, при НХЛ можливе ізольоване ураження легень [4]. Основні легеневі форми імітують багато пухлинних або запальних станів і включають вузлики і маси з кавітацією або без неї, конденсації, помутніння за типом «матового скла», ендобронхіальні маси і ретикулярний інтерс-тиціальний синдром [5]. У контексті імуносупресії ураженнями, що трапляються найчастіше, є множинні вузлики. Залучення плеври у вигляді потовщення, ізольованих або множинних вузликів зустрічається в 16% НХЛ, переважно у вигляді дисемінованих або рецидивуючих форм [6]. Найчастіше зустрічаються випоти, що виникають або в результаті прямих поразок, або в результаті лімфатичної обструкції, що виходить з лімфатичних вузлів.

Поразка серця зустрічається рідко, чи то пряме поширення (відповідає стадії Е по Анн-Арбору). Поразки порожнин правого передсердя є найчастішими і зазвичай пов'язані з поширенням на більш ніж одну порожнину і перикард. На МРТ ці утворення здаються ізоінтенсивними при T1-зважуванні, гетерогенно гіперінтенсивними – при T2-зважуванні та гетерогенно посилюються після ін'єкції гадолінію. Прогноз за цих форм несприятливий.

Ураження шлунка

Під час проведення комп'ютерно-томографічного обстеження (КТ) шлунка локальні та дифузні форми неходжкінської злоякісної лімфоми (НХЗЛ) виявлялися на зрізах у вигляді потовщення стінки шлунка, що перевищувало 8 мм, і деформації стінок як ззовні, так і зсередини. Це ураження шлунка завжди виявлялося супроводжуваним регіонарною лімфоаденопатією. Найчастіше в області воріт шлунка та печінки спостерігалися множинні дрібні групи збільшених лімфовузлів діаметром до 6–8 мм (рис. 2).

На КТ визначається виражена інфільтрація слизової оболонки та підслизового шару, кардіального та субкардіального відділів шлунка, що супроводжується потовщенням слизової оболонки шлунка. Крім того, чітко спостерігається границя між зміненою слизовою оболонкою і недоторканою, тонкою та рівною підслизовою та м'язовим шарами (рис. 3).

Ураження печінки

При ураженні печінки практично у всіх обстежених пацієнтів з досліджуваної групи виявлено гепатомегалію. У 60% хворих у печінці були виявлені вогнищеві зміни. Зазвичай ці зміни проявлялись у вигляді окремих або множинних гіподенсивних

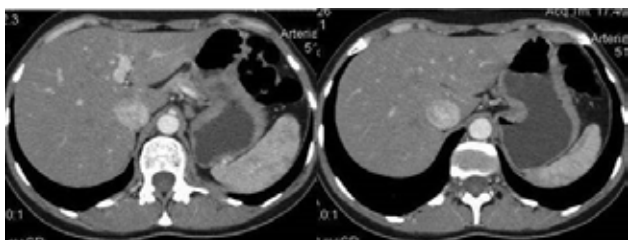


Рис. 2. Лімфома шлунка

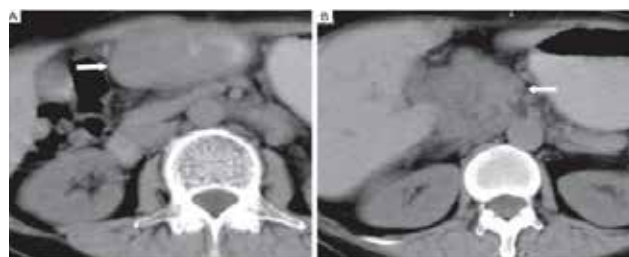


Рис. 3. КТ органів черевної порожнини: жінка, 62 р.; первинна лімфома шлунка.

А – субепітеліальна маса в антральному відділі шлунка; В – регіонарна лімфоаденопатія

утворень різного діаметра, контури яких часто були нечіткими. Щільність печінки при цьому знижувалася до значень від 40 до 45 одиниць (Од. Н), що відхилялося від норми (зазвичай становить від 55 до 60 Од. Н.)

За даними КТ печінка збільшена у розмірах, структура її неоднорідна, визначається утворення зниженої щільності. У селезінці візуалізується вогнище зниженої щільності розміром 1,52 x 1 см (рис. 4).

Неходжкінська лімфома селезінки

Ця патологія переважно спостерігається в осіб літнього віку і зазвичай виникає у маргінальній області селезінки (рис. 5).

Ураження підшлункової залози

Лімфома підшлункової залози має деякі спільні ознаки з хронічним панкреатитом у їхній клінічній презентації (рис. 6).

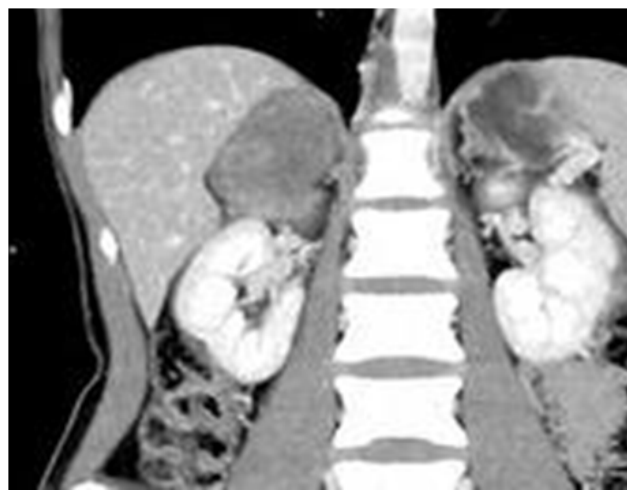


Рис. 4. При використанні фронтальної реконструкції у спіральній комп'ютерній томографії (СКТ) для діагностики лімфоми печінки виявлено наявність одиночного гіподенсивного ураження в лівій частині печінки. Деякі ознаки ураження також виявлені у селезінці, де в структурі органу виділені осередки різних розмірів – від 0,5 до 2,0 см. Поверхня селезінки має нерівну структуру, а її щільність знижена. Загальною характеристикою є збільшення розмірів селезінки



Рис. 5. Ураження селезінки при неходжкінській лімфомі



Рис. 6. КТ – пухлинний інфільтрат (осередки різної щільності) в ділянці головки та тіла підшлункової залози; асцит

Проте відмінність полягає в накопиченні різноманітних утворень у зоні локалізації пухлинного конгломерату при лімфомі з виявленням тонкого обідка навколо пошкодженого вузла. Поряд із цим інколи спостерігається підвищення густини всієї тканини підшлункової залози, що може вказувати на тривале використання цитостатичних препаратів [7].

Ураження надниркових залоз

КТ є дієвим методом для виявлення вторинних уражень надниркових залоз у хворих, які страждають на НХЗЛ [8; 9]. Під час таких обстежень зафіксовано збільшення розмірів надниркових залоз або виявлення окремих утворень у їхній області (рис. 7).

Лімфатичні вузли, що прилягають до надниркових залоз, також були визначені під час цього дослідження. При внутрішньовенному контрастуванні лімфатичні вузли погано зберігали контраст, іноді в окремих вузлах виявлялися ділянки некрозу, які не поглинали контраст. Також у деяких випадках конгломерати лімфатичних вузлів візуалізувалися як пухлиноподібні утворення з нерівною поверхнею або з ділянками розподілених великих конгломератів.

Ураження наднирників відзначається вкрай рідко. Під час КТ спостерігаються гомогенні дискретні округлі утворення, які чітко відокремлені одне від одного. У цих утворень не виявлено кальцинатів. Важливо від-



Рис. 7. КТ – лімфома лівого наднирника

значити, що у 50% випадків лімфоми супроводжуються двостороннім ураженням надниркових залоз.

Ураження заочеревинного простору

У лімфопроліферативних захворюваннях може відбуватися значне розширення цього простору та формування пухлинних мас. Для більш точної оцінки таких уражень зазвичай використовують комп'ютерну томографію (рис. 8, 9, 10), яка дозволяє визначити розміри та характер ураження заочеревинного простору і встановити їхні наслідки для органів та тканин, які знаходяться в цьому просторі.

Ураження нирок

Специфічні ураження нирок відзначалися у невеликій кількості пацієнтів. У деяких випадках спостерігалось збільшення розмірів цього органу або виявлялися одночасно вогнища, які відрізнялися за щільністю (рис. 11).

Зазвичай поруч з ураженими нирками виявлялися розширені лімфовузли [10; 11; 12].

Ураження кишечника

Серед лімфом екстранодального характеру найчастіше спостерігаються неходжкінські пухлини ШКТ. Зазвичай ця форма локалізації пухлинного процесу є наслідком метастазування лімфоми із селезінки та інших внутрішніх органів [3; 10]. Лімфома кишечника

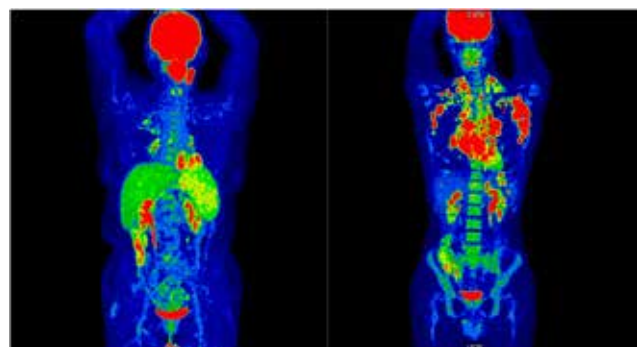


Рис. 8. ПЕТ/КТ – зліва: НХЗЛ (ураження лівої піднебінної мигдалини та селезінки, ураження лімфовузлів вище за діафрагму); справа: ходжкінська лімфома (ураження лімфовузлів по обидві сторони від діафрагми, з тенденцією до злиття в масивні конгломерати, найбільші в паховій області зліва і в лімфовузлах середостіння праворуч (III стадія) [16; 17]



Рис. 9. КТ органів черевної порожнини: широке ураження черевних, тазових і пара аортальних лімфатичних вузлів, що втягує в процес нижню порожнисту вену і сечоводи та поширюється в таз із залученням обох клубових областей; гідронефроз праворуч [15]

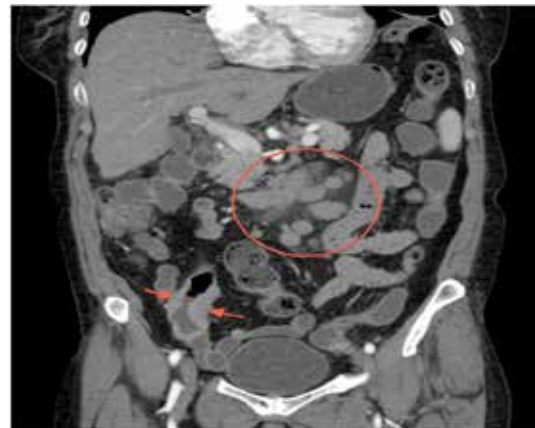


Рис. 10. КТ – фронтальна реконструкція. Значно збільшено групу внутрішньочеревних лімфатичних вузлів. Великі конгломерати (>1.5-2.0 см) локалізуються біля воріт печінки, селезінки, парапанкреатичної клітковини, вздовж великих судинних структур: аорти, нижньої порожнистої та комірної вен



Рис. 11. КТ – ураження нирок при НХЗЛ. Нирки збільшені в розмірах (права – 9,9x6,7x11,6 см, ліва – 6,5x8,7x12 см). Щільні показники паренхіми знижено – <40 НУ. З обох сторін визначаються утворення, що зливаються між собою



Рис. 12. КТ – ураження тонкої кишки

являє собою неоднорідне утворення різних розмірів і щільності [13; 14]. Вона розвивається з лімфоїдної тканини підслизового шару стінки кишківника, проростає в слизову оболонку, утворюючи виразки, і може проникати в серозну оболонку. Лімфоїдне ураження кишківника супроводжується широко розставленими складками, а також вказівкою на характерну картину «частоколу» складок, яка виникає внаслідок тиску збільшених суміжних лімфатичних вузлів (рис. 12, 13).

Висновки. Висока інформативність дозволяє рекомендувати КТ та СКТ як основні методи діагностики уражених абдомінальних лімфатичних вузлів та паренхіматозних органів. У разі виявлення збільшених лімфатичних вузлів обов'язково слід проводити огляд прилеглих органів, таких як печінка, селезінка та інші, для визначення їхнього розміру та щільності. Зазвичай збільшені лімфатичні вузли розташовуються вздовж великих судин і воріт печінки, селезінки та нирок. Важливу діагностичну

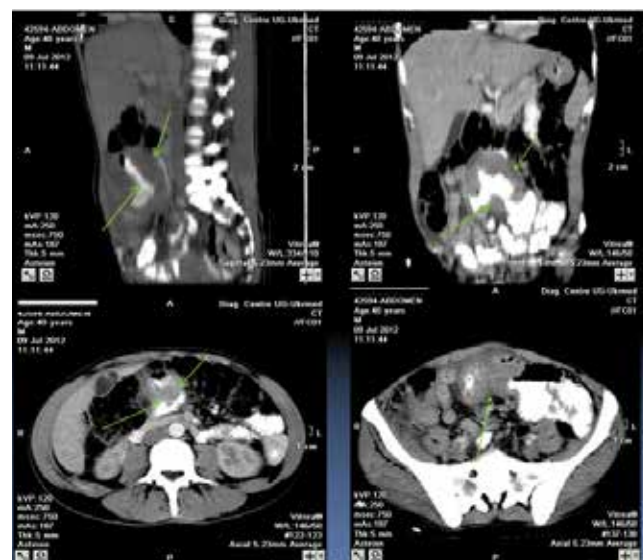


Рис. 13. Ураження товстої (сліпої) кишки. Збільшення лімфатичних вузлів брижі

інформацію КТ надає і для інших екстранодальних локалізацій НХЗЛ, включаючи ШКТ, плевру, перикард та легені. КТ з контрастом грудної клітки, черевної порожнини та малого тазу рекомендується в поєднанні з ПЕТ-КТ для оцінки клінічної запущеності при FDG-авідних (агресивних) лімфомах і як єдине візуальне обстеження при лімфомах, які характеризуються низьким поглинанням ФДГ або його відсутністю, КТ з контрастом також служить для оцінки ефективності

лікування. У разі проведення позитронно-емісійної томографії (ПЕТ) для визначення стадії можна обійтися без пункції кісткового мозку, якщо дані про скелетну систему та кістковий мозок в нормі. Дослідницька лапаротомія зі спленектомією застаріла. Методологічні чутливість та специфічність даних КТ становлять важливий аспект, з чутливістю в оцінці стану абдомінальних лімфовузлів, яка становить 96%, і специфічністю, що складає 92%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Gaillard F, Jones J, Feger J, et al. Lymphoma. Radiopaedia.org. [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.53347/rID-9229>. Accessed 13 Sep 2023.
2. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. (2014) Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano. classification. J. Clin. Oncol., Aug. 11. pii: JCO.2013.54.8800.
3. Chernobai TN, Holovko TS Promeneva diahnozyka ekstranodalnykh limfom. Klinichna onkologiya. 2017; 4(28).
4. Kriachok IA, Novak VL, Zaho NA Diahnozyka y likuvannya limfomy Khodzhkina: suchasni standarty ta perspektyvy rozvytku. Konferentsiya ONKOHEMATOLOHIIa. Tematychnyi nomer; Liutyi 2017. S. 20–21.
5. Dr. med. Petra Mehling, Inga Haas + 20., Hodgkin-Lymphom, Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Hodgkin-Lymphom> Letzter Edit: 17.01.2023,
6. Zinzani PL, Ramchandren R, Santoro A et al.: Phase 3, randomized, open-label study of Pembrolizumab (Pembro) versus Brentuximab Vedotin (BV) for treatment of relapsed or refractory classical Hodgkin Lymphoma (r/r cHL): Keynote-204. EHA25 Virtual Meeting, EHA Library. Zinzani P. 06/12/20; 303389; LB2600
7. Aldin, A., L. Umlauff, L. J. Estcourt, G. Collins, K. G. M. Moons, A. Engert, C. Kobe, B. von Tresckow, M. Haque, F. Foroutan, and et al.. 2020. 'Interim PET-results for prognosis in adults with Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis of prognostic factor studies', Cochrane Database of Systematic Reviews.
8. Testimonial email from the Scientific Advisor at Lymphoma Research Foundation (USA), 17th June 2020 [PDF]
9. Testimonial email from the Chair of the National Cancer Research Institute's Hodgkin Lymphoma Research Group, 17th June 2020 [PDF]
10. You tube video from New England Journal of Medicine describing outcomes from the RATHL trial with 27,401 views last accessed 18/01/2021 [PDF]
11. Hodgkin Lymphoma: – Pages 50,53 refer to treatment approach tested in RAPID trial and pages 53,55; page 52 refers to RATHL trial now in routine clinical practice. Last accessed 18/01/2021. [PDF]
12. Testimonial from the Head of Department of Haematology at Concord Hospital, University of Sydney 27th January 2021 [PDF]
13. Lymphoma Action Patient Conference presentation by Dr MacKay from University of Glasgow discussing RAPID and RATHL and how they are used in clinical practice slides, 15-23 September 2018. Last accessed 18/01/2021 [PDF]
14. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J. Clin. 2022;72:7–33. doi: 10.3322/caac.21708. – DOI – PubMed
15. Faryal Munir 1, Viney Hardit 2, Irtiza N Sheikh 1, Shaikha AlQahtani 1, Jiasen He 1, Branko Cuglievan 1 3, Chitra Hosing 4, Priti Tewari 2, Sajad Khazal 2, Classical Hodgkin Lymphoma: From Past to Future-A Comprehensive Review of Pathophysiology and Therapeutic Advances, Int J Mol Sci. 2023 Jun 13;24(12):10095. doi: 10.3390/ijms241210095.
16. Barrington SF, Mikhael NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, Schwartz LH, Zucca E, Fisher RI, Trotman J, Hoekstra OS, Hicks RJ, O'Doherty MJ, Hustinx R, Biggi A, Cheson BD. Role of imaging in the staging and response assessment of lymphoma: consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. (2014) Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 32 (27): 3048-58. doi:10.1200/JCO.2013.53.5229 – Pubmed
17. Kharuzhyk S.A., Zhavrid E.A., Dziuban A.V., Sukolinskaja E.V., Kalenik O.A. Comparison of the diagnostic effectiveness of whole body magnetic resonance imaging with diffusion weighted imaging and positron emission tomography/computed tomography in determining tumor response in lymphoma after the end of chemotherapy: Minsk scale and Deauville scale. Diagnostic radiology and radiotherapy. 2020;11(1):78-92. (In Russ.) Available from: <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2020-11-1-78-92>

Надійшла до редакції 16.10.2023 р.

Прийнята до друку 20.12.2023 р.

Електронна адреса для листування viktor.sokolov@onmedu.edu.ua

П. В. Танасієнко¹ <https://orcid.org/0000-0002-3064-5200>

С. О. Гур'єв² <https://orcid.org/0000-0002-8332-2915>

І. В. Ковалишин³

ТРАВМОГЕНЕЗ ФЛОТУЮЧОГО СТЕГНА У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ

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

²ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна

³КНП «Городоцька центральна лікарня» Городоцької міської ради, Городок, Львівська область, Україна

УДК 616.718.4-001.5-089.227.84

П. В. Танасієнко¹, С. О. Гур'єв², І. В. Ковалишин³

ТРАВМОГЕНЕЗ ФЛОТУЮЧОГО СТЕГНА У ПАЦІЄНТІВ З ПОЛІТРАВМОЮ

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

²ДЗ «Український науково-практичний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф Міністерства охорони здоров'я України», Київ, Україна

³КНП «Городоцька центральна лікарня» Городоцької міської ради, Городок, Львівська область, Україна

Останніми роками з'явилися наукові дослідження, що присвячені протіканню травматичної хвороби у постраждалих з флотуючим стегном, однак у відкритому доступі ми майже не знайшли робіт, присвячених вивченню впливу причин та механізму цієї травми на перебіг травматичного процесу, що і спонукало нас до виконання цієї роботи. Для виконання нашого дослідження нами було проаналізовано 167 випадків політравми з поєднаним пошкодженням вертлюгової западини та проксимального відділу стегна, що лікувались у Київській міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги у період з 2013 по 2022 роки. У пацієнтів з флотуючим стегном і політравмою основною причиною пошкодження було ДТП, що траплялось у більшості пацієнтів, а виробничий травматизм був більш притаманний пацієнтам, що померли. Серед механізмів травми у пацієнтів, що вижили, переважав прямий удар, а серед пацієнтів, що померли, – падіння з висоти, однак в обох випадках у результаті високоенергетичної травми. Отримані дані корелюють з недавніми дослідженнями, що присвячені проблемі флотуючого стегна та політравми.

Ключові слова: сполучена травма, перелом стегна та таза, постраждалі, високоенергетична травма.

UDC 616.718.4-001.5-089.227.84

P. V. Tanasienko¹, S. O. Guriev², I. V. Kovalishyn³

TRAUMOGENESIS OF THE FLOATING HIP IN PATIENTS WITH POLYTRAUMA

¹National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

²State Institution "Ukrainian scientific and practical center of emergency medical aid and disaster medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

³Municipal non-profit enterprise "Horodok central hospital" of the Horodok City Council, Horodok, Lviv region, Ukraine

Introduction. Hip and pelvic injuries are one of the main causes of mortality among patients with musculoskeletal injuries. The variety of pelvic and hip injuries is not only an urgent and complex problem of modern traumatology but also a serious medical and social problem.

The purpose of the present research was to study the influence of the mechanism of occurrence and traumatogenesis of a floating hip in patients with polytrauma.

Materials and methods. To carry out the present study, we analyzed 167 cases of polytrauma with combined damage to the acetabulum and the proximal part of the thigh, which were treated at the Kyiv City Clinical Hospital of Emergency Medical Care in the period from 2013 to 2022.

Results. In patients with a floating hip and polytrauma, the main cause of injury was a traffic accident, which occurred in the vast majority of patients, and work-related injuries were more common in patients who died. Among the mechanisms of injury in the patients who survived, a direct blow prevailed, and among the patients who died, a fall from a height, but in both cases as a result of high-energy trauma.

Conclusions. The obtained data correlate with recent studies on the floating hip problem and polytrauma.

Key words: combined injury, fracture of hip and pelvis, victims, high-energy trauma.

Вступ. Нині у світі обговорюється питання визнання травматизму глобальною пандемією, яка має тенденцію до розширення за рахунок збільшення показників інвалідизації та летальності. Тяжка травма є «вбивцею № 1» у цивілізованому суспільстві, позаяк від травм гине переважно наймолодша і працездатна частина населення. У віковій групі від 1 року до 34 років травма

виявляється основною причиною смерті, а серед підлітків і юнаків цей показник досягає 80%. Ці дані змушують очікувати до 2030 року значного зростання травматизму, причому переважно у віковій групі від 14 до 34 років [5]. Серед основних причин летальності серед пацієнтів з ушкодженнями опорно-рухового апарату є травма стегна та таза. Різноманітність пошкоджень таза та стегна є не тільки актуальною та складною проблемою сучасної травматології, а і серйозною медико-соціальною проблемою. За даними A. Gänsslen et al. (2017), переломи таза і проксимального відділу

© П. В. Танасієнко, С. О. Гур'єв, І. В. Ковалишин, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



стегна трапляються у 0,8 до 8,3% всіх переломів у разі політравми [2].

Термін «плаваюче стегно» вперше був використаний у 1992 році Liebergall та його колегами для позначення комбінації переломів тазового кільця або вертлюгової западини та іпісилатеральних переломів стегнової кістки, що включають шийку, вертлюг та/або діафіз. Було виділено два типи, обидва з переломом стегнової кістки в поєднанні з переломом тазового кільця (тип А) або переломом вертлюжної западини (тип В). У 1999 році Muller та його співробітники додали тип С, що характеризується переломами тазового кільця, вертлюгової западини та стегнової кістки, а також черезвиростковими переломами стегнової кістки. Серед причин летальних наслідків у пацієнтів з переломами тазу на першому місці перебуває масивна крововтрата та травматичний шок. У пізніші терміни до смертельних наслідків призводять такі ускладнення, як сепсис, пневмонія, поліорганна недостатність [7]. W. He et al. (2023) вказує, що наявність травматичного шоку та гострої масивної крововтрати спостерігається у 40–100% пацієнтів з поєднаною травмою таза та стегна, саме ці синдроми є основною причиною смерті, особливо у першу добу після отримання політравми [5].

Останніми роками з'явилися наукові дослідження, що присвячені протіканню травматичної хвороби у постраждалих з флотуючим стегном, однак у відкритому доступі ми майже не знайшли робіт, присвячених вивченню впливу причин та механізму цієї травми на перебіг травматичного процесу, що і спонукало нас до виконання цієї роботи.

Мета нашого дослідження – вивчити вплив механізму виникнення та травмогенезу флотуючого стегна у пацієнтів з політравмою.

Матеріали і методи. Дослідження проводились із дотриманням положень і принципів Гельсінської декларації щодо досліджень, до яких залучають людей. Для виконання нашого дослідження нами було проаналізовано 167 випадків політравми з поєднаним пошкодженням вертлюгової западини та проксимального відділу стегна, що лікувались у Київській міській клінічній лікарні швидкої медичної допомоги у період з 2013 по 2022 роки. Для якісного аналізу фактичного матеріалу дослідження ми поділили його на дві рандомізовані групи. До першої групи увійшли 111 пацієнтів, які відповідали критеріям включення до нашого дослідження та лікування яких закінчилось видужанням. У відносному значенні абсолютного показника пацієнти першої групи становили 66,5% від загального масиву дослідження. Чоловіків у першій групі було 79

(71,2%), а жінок – 32 (28,8%). Середній вік пацієнтів групи становив $43,6 \pm 9,7$ року. До другої групи віднесені 56 пацієнтів, що відповідали критеріям включення до нашого дослідження та лікування яких закінчилось летальним результатом. У відносному значенні абсолютного показника пацієнти першої групи становили 33,5% від загального масиву дослідження. Чоловіків у першій групі було 38 (67,8%), а жінок – 18 (32,2%). Середній вік пацієнтів групи становив $47,0 \pm 10,5$ року.

Статистична обробка проводилась за допомогою непараметричної методики. З огляду на чисельність ознак, що аналізуються, та необхідність забезпечення одноманітності результативних показників для здійснення коректного порівняння нами була вибрана методика обрахування коефіцієнта поліхоричного показника зв'язку, що запропонована К. Пірсоном.

Результати. Сучасний аналіз проблеми флотуючих ушкоджень стегна у постраждалих з полісистемними та поліорганными пошкодженнями, згідно з вимогами доказової медицини, неможливий без вивчення клініко-епідеміологічної характеристики явища. Визначаючи деякі характеристики клініко-епідеміологічної структури у постраждалих з політравмою, такі як вік, статеві ознаки, обставини виникнення травми, ми маємо змогу чітко і науково обгрунтовано говорити про їх вплив на розвиток травматичного процесу. Вивчення травмогенезу у постраждалих з флотуючим стегном та політравмою також було пріоритетною цілью, враховуючи його вплив на розвиток цієї патології. Аналіз причин пошкодження флотуючого стегна у пацієнтів з політравмою наведено у таблиці 1.

Як показав аналіз таблиці 1, найчастіше причиною травми флотуючого стегна є ДТП. У першій групі ДТП як причина травми було виявлено у 69,4% пацієнтів. Саме ці пацієнти посідали перше рангове місце у розподілі. Серед померлих пацієнтів з таким пошкодженням ДТП як причина травми виявлялись ще частіше – у 75,0% пацієнтів. У ранговому розподілі вони посідали перше рангове місце. На другому ранговому місці у першій групі – пацієнти з побутовою травмою. Серед пацієнтів першої групи ця причина траплялась у 17,1% випадків. У групі померлих пацієнтів з флотуючим стегном побутова травма траплялась у 2,4 раза рідше – лише 7,1% випадків і посідала третє рангове місце у розподілі.

На третьому ранговому місці у першій групі – пацієнти з вуличним травматизмом. Цей вид причин травми траплявся у 5,4% пацієнтів першої групи. Серед пацієнтів другої групи ця причина травмування не виявлялась. У 4,5% пацієнтів першої групи кримінальна травма була причиною флотуючого стегна та

Таблиця 1

Інтегральний аналіз розподілу масиву вивчення за ознакою травматизму

Види травматизму	І група			ІІ група			Загал. масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
Вуличний	6	5,4	3	–	–	–	6	3,6	4
Виробничий	3	2,7	5	9	16,1	2	12	7,2	3
ДТП	77	69,4	1	42	75,0	1	119	71,3	1
Побутовий	19	17,1	2	4	7,1	3	23	13,8	2
Кримінальний	5	4,5	4	1	1,8	4	6	3,6	4
Комбінований	1	0,9	6	–	–	–	1	0,6	5
Загалом	111	100,0	–	56	100,0	–	167	100,0	–

політравми. Ці пацієнти у першій групі посідали четверте рангове місце. У масиві померлих, які перебували у другій групі, така причина травми виявлялась у 1,8% випадків. Саме ці пацієнти посідали останнє четверте рангове місце. Виробничий травматизм є причиною флотуючого стегна у разі політравми у 2,7% пацієнтів першої групи. У ранговому розподілі групи вони на п'ятому місці. У другій групі пацієнтів з виробничим травматизмом було виявлено у 16,1% випадків. Серед пацієнтів другої групи ця причина травми була на другому ранговому місці. Варто зауважити, що виробничий травматизм серед померлих пацієнтів з флотуючим стегном та політравмою траплявся майже у 6 разів частіше ніж серед пацієнтів, які одужали, з такою ж травмою. Найрідше у першій групі траплялись пацієнти з комбінованими причинами травми. Така комбінація була виявлена у 1 пацієнта першої групи, що становило 0,9% масиву групи. У ранговому розподілі такі пацієнти посідали останнє шосте рангове місце цієї групи.

Розрахункові показники поліхоричного аналізу вказали на вплив причини травми на перебіг травматичного процесу. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,0815, поліхоричний показник зв'язку – С 0,2745, а критерій вірогідності Пірсона – 13,6105. Як показав аналіз наведених даних, між ознакою причина травми та перебігом травматичного процесу у результативних групах є прямий позитивний, помірної сили зв'язок, а вказані положення перебувають у межах поля вірогідності (χ^2 13,61 $\geq \chi^2_{st}$ 11,1) ($p \leq 0.05$).

Ще одним важливим фактором, що має вплив на перебіг травматичного процесу, є механізм травмування. Очевидно, що у такої тяжкої травми, як флотуюче стегно, у пацієнтів з політравмою можливі різні механізми травми, враховуючи високоенергетичність сил, що призводять до сукупного перелому як кісток таза, так і стегна. У сучасній літературі немає однозначної думки щодо причин цього пошкодження [8]. Саме тому ми вважали за необхідне та доцільне визначити причини пошкодження флотуючого стегна у пацієнтів з політравмою. Результати аналізу наведені у таблиці 2.

Аналіз параметрів таблиці 2 вказав на деякі особливості розподілу. Так, у першій групі найбільше було пацієнтів з причиною травми прямий удар. Такий механізм травмування спостерігався у 59,4% постраждалих масиву групи. У ранговому розподілі такі пацієнти посідали перше місце. У другій групі цей механізм травми траплявся більш ніж удвічі рідше, через що у ранговому розподілі посідали друге рангове місце.

На другому ранговому місці серед пацієнтів першої групи виявлялось падіння з висоти як механізм трав-

мування. Це було виявлено у 34,2% пацієнтів першої групи. Однак серед пацієнтів другої групи цей механізм травми траплявся у 62,5% випадків і займав лідируючі рангові позиції. Порівняно з першою групою різниця становила 28,3%, і встановлювало саме цей механізм травми як основний серед пацієнтів другої групи. Серед інших механізмів травми в обох групах спостереження досить рідко траплялось стиснення як механізм травми. Однак якщо у першій групі таких пацієнтів було 2,7% і вони посідали третє рангове місце, то у другій групі таких пацієнтів було лише 1,8% і вони посідали останнє шосте рангове місце.

Комбінований механізм травмування посідав четверте рангове місце у обох групах. Однак якщо у першій групі таких пацієнтів було 1,8%, то у другій групі рівно утричі більше і вони спостерігались у 5,4% випадків. Найрідше в обох групах траплялись пацієнти з невідомим механізмом травми. У групі померлих це виявлялось удвічі частіше.

Розрахункові показники поліхоричного аналізу вказали на вплив механізму травми на перебіг травматичного процесу. Показник взаємного сполучення ϕ^2 0,1281, поліхоричний показник зв'язку – С 0,3307, а критерій вірогідності Пірсона – 21,3927. Як показав аналіз наведених даних, між ознакою причина травми та перебігом травматичного процесу у результативних групах є прямий позитивний, виражений зв'язок, а вказані положення перебувають у межах поля вірогідності (χ^2 21,39 $\geq \chi^2_{st}$ 9,5) ($p \leq 0.05$).

Обговорення. Летальність у разі сполученої травми таза та стегна може досягати 70–85%. Пацієнти, що перенесли травму, сполучену травму таза та стегна, у 52–65% стають інвалідами через наявні ортопедичні порушення внаслідок неправильно консолидованих переломів стегна та таза, зокрема вертлюгової западини, неврологічним та інфекційним ускладненням. Серед причин тяжкої травми кульшового суглоба найчастіше називають ДТП. За даними ААНА Selim et al. (2020), причиною тяжких пошкоджень таза, ускладнених переломами стегна, у 47–66% випадків є ДТП, у 15–18% – кататравма, 7–9% – виробнича травма і решта – це рельсова травма [9]. У нашому дослідженні ми отримали аналогічні дані у пацієнтів з флотуючим стегном з результатом лікування одужання. ДТП як причина цієї травми була виявлена у 69,4% пацієнтів, що вижили. Однак серед пацієнтів з флотуючим стегном з результатом летальний випадок ДТП як причина травми була у 75,0% випадків. J. Riemenschneider et al. (2022) серед причин травм стегна та вертлюгової западини ДТП досягає 69,7%, а кататравма, посідаючи друге місце, – 20,9% випадків [7]. Ми, як і деякі автори,

Таблиця 2

Аналіз розподілу масиву дослідження за ознакою механізму травми

Механізм травми	Перша група			Друга група			Загальний масив		
	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri	абс.	%	Ri
Падіння	38	34,2	2	35	62,5	1	73	43,7	2
Прямий удар	66	59,4	1	15	26,8	2	81	48,5	1
Стиснення	3	2,7	3	1	1,8	6	4	2,4	4
Комбінований	2	1,8	4	3	5,4	4	5	3,0	3
Невідомо	2	1,8	4	2	3,6	5	4	2,4	5
Загалом	111	100,0	–	56	100,0	–	167	100,0	–

вважаємо, що переломи вертлюгової западини і стегна належать до тяжкої травми і можуть виникати виключно від високоенергетичних руйнуючих факторів [1; 7]. Нашу думку не розділяє Y. Kalbas et al. (2023), які вказують, що серед пацієнтів молодших вікових груп високоенергетичні механізми травми були виявлені у 81,5% випадків. Автори відзначають наявність двох піків у розподілі переломів вертлюгової западини та стегна: перший пік припадає на вікову категорію 20–40 років і був результатом високоенергетичної травми, а другий пік спостерігався серед пацієнтів вікової категорії більше 60 років і був результатом низькоенергетичних ушкоджень [6].

Серед механізмів травми найчастіше це політравма, що виникла в результаті ДТП, що визначається у 44–78% випадків. У 30–70% випадків причиною політравми з наявним флотуючим стегном є падіння з висоти, причому, за даними V. Giordano et al. (2023), саме ця причина є превалуючою серед пацієнтів, що отримали пошкодження В і С [3]. Деякі автори зустрічали цю травму у професійних жоків та інших спортсменів, діяльність яких пов'язана з висотою, наприклад паркур [8]. У нашому дослідженні прямий удар був превалуючим механізмом травми серед пацієнтів, що вижили. Він визначався у 59,4% пацієнтів, що вижили. Варто зауважити, що у 76,7% пацієнтів цієї групи визначалось пошкодження типу А. Серед пацієнтів з летальним випадком у 62,5% пацієнтів механізмом травми було падіння з висоти. Наші дані корелюють з цим дослідженням.

Y. Yang et al. (2023) повідомляють про дві основні моделі травми флотуючого стегна у разі політравми залежно від механізму травми: травма заднього типу та травма центрального типу. Перший виявлявся пере-

важно серед пасажирів на передньому сидінні, що було здебільшого викликано силою удару («ушкодження приладової панелі») по коліну через стегнову кістку, перенесену на задні елементи кульшової западини. Травма центрального типу трапляється переважно серед пацієнтів, які впали з висоти, або пішоходів, яких збила машина, що було спричинено головним чином боковою силою удару в ділянку вертлюга («латеральна ударна травма») через головку стегнової кістки, перенесену на стегно [10]. У іншому дослідженні найпоширенішим механізмом травми була дорожньо-транспортна пригода, потім падіння з висоти. Плаваюча травма стегна типу А становила близько 65%. Автомобільні аварії з високою енергією часто пов'язані зі складними переломами та вивихами довгих кісток і таза. Зовнішні сили, що діють на великий вертлюг, передаються вздовж осі шийки стегнової кістки, викликаючи перелом вертлюгової западини, а продовження цих сил викликає одночасний перелом шийки стегнової кістки [4]. Ці травми вимагають швидкого та невідкладного лікування.

Висновки:

1. У пацієнтів з флотуючим стегном і політравмою основною причиною пошкодження була ДТП, що траплялось у більшості пацієнтів, а виробничий травматизм був більш притаманний пацієнтам, що померли.
2. Серед механізмів травми у пацієнтів, що вижили, переважав прямий удар, а серед пацієнтів, що померли, – падіння з висоти, однак в обох випадках у результаті високоенергетичної травми.
3. Отримані дані корелюють з недавніми дослідженнями, що присвячені проблемі флотуючого стегна та політравмі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Tanasiienko PV, Mezhyiev AU. Cranio-abdomino-skeletal trauma u postrazhdalykh z politravmoiu. Povidomlennia 1. Cranio-abdomino-skeletal trauma in patients with polytrauma. Message 1. Odeskyi medychnyi zhurnal. 2022; 3 (181): 35–39. doi: 10.32782/2226-2008-2022-3-7.
2. Gänsslen A, Müller M, Nerlich M, et al. Acetabular Fractures. Diagnosis, Indications, Treatment Strategies. Thieme. 2017. 339 p.
3. Giordano V, Miura KF, Calegari IT, Pires RE, Freitas A, Altamirano-Cruz MA, Taype D, Giannoudis PV. Simultaneous ipsilateral floating hip and knee: the double floating extremity – a systematic review and proposal of a treatment algorithm. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023; 49(5): 2057–2069. doi: 10.1007/s00068-023-02277-x. PMID: 37160440.
4. Giustra F, Cacciola G, Pirato F, et al. Indications, complications, and clinical outcomes of fixation and acute total hip arthroplasty for the treatment of acetabular fractures: A systematic review. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2024; 34(1): 47–57. doi: 10.1007/s00590-023-03701-z. PMID: 37640795.
5. He W, Fu X, Chen S. Advancing polytrauma care: developing and validating machine learning models for early mortality prediction. *J Transl Med.* 2023; 21(1): 664. doi: 10.1186/s12967-023-04487-8. PMID: 37743498.
6. Kalbas Y, Klingebiel FK, Halvachizadeh S, Kumabe Y, Scherer J, Teuben M, Pfeifer R, Pape HC. Developments in the understanding of staging a “major fracture” in polytrauma: results from an initiative by the polytrauma section of ESTES. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2023 Feb 23. doi: 10.1007/s00068-023-02245-5. PMID: 36820896.
7. Riemenschneider J, Vollrath JT, Mühlenfeld N, Frank J, Marzi I, Janko M. Acetabular fractures treatment needs in the elderly and nonagenarians. *EFORT Open Rev.* 2022; 7(6): 433–445. doi: 10.1530/EOR-22-0019. PMID: 35638609.
8. Ross H, Stine S, Blue K, Wolterink TD, Vaidya R. Systematic Review of Combined Pelvic Ring and Acetabular Injuries: What Do We Know From the Literature? *Cureus.* 2023; 15(7): 41843. doi: 10.7759/cureus.41843. PMID: 37575857.
9. Selim AANA, Diab NM, Barakat AS. A Rare Case of Ipsilateral Floating Hip with Femoral Neck Fracture and Contralateral Floating Knee Injury – Proposal for a Management Flowchart and Literature Review. *J Orthop Case Rep.* 2020; 10(3): 95–99. doi: 10.13107/jocr.2020.v10.i03.1766. PMID: 33954146.
10. Yang Y, Zou C, Fang Y, Shakya S. Medium-term clinical results in patients with floating hip injuries. *BMC Surg.* 2023; 23(1): 40. doi: 10.1186/s12893-023-01927-6. PMID: 36803387.

Надійшла до редакції 24.01.2024 р.

Прийнята до друку 19.03.2024 р.

Електронна адреса для листування radix.vn@ukr.net

Н. В. Коновалова <https://orcid.org/0009-0001-8164-4654>

С. М. Єпішева <https://orcid.org/0009-0002-9043-5480>

З. Е. Дьячкова <https://orcid.org/0009-0003-0251-54-89>

А. А. Терещенко <https://orcid.org/0009-0008-1936-5655>

М. О. Новікова <https://orcid.org/0009-0003-4031-950X>

ЦЕНТРАЛЬНА АБІОТРОФІЯ СІТКІВКИ ШТАРГАРДА. КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 617.7-002-002.16

Н. В. Коновалова, С. М. Єпішева, З. Е. Дьячкова, А. А. Терещенко, М. О. Новікова

ЦЕНТРАЛЬНА АБІОТРОФІЯ СІТКІВКИ ШТАРГАРДА. КОМПЛЕКСНИЙ ПІДХІД ДО ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Макулярна дегенерація Штаргардта є найпоширенішою спадковою макулярною дистрофією як у дорослих, так і у дітей із поширеністю 1 на 8000–10000.

Проведено оцінку результатів комплексного підходу до диференційної діагностики центральної абіотрофії сітківки Штаргардта. Обстежено 9 хворих (18 очей) на хворобу Штаргардта загальноприйнятими методами та ОКТ.

Початок хвороби в більш пізньому віці з появи жовто плямистих фокусів, до яких пізніше приєднуються явища макулопатії, є характерними для хвороби Штаргардта. Характерними ОКТ-ознаками є виражене потоншення сітківки у фовеа, фовеолі, що зумовлено відсутністю (візуалізації структури) зовнішнього ядерного шару, сегментів фоторецепторів із зоною еліпсоїдів, зовнішньої межової мембрани. Доцільним є використання Ресвега та Нутроф форте з метою стабілізації зорових функцій.

Ключові слова: хвороба Штаргардта, ОКТ, Ресвега® Форте, Нутроф® Форте.

UDC 617.7-002-002.16

N. V. Konovalova, S. M. Yepisheva, Z. E. Diachkova, A. A. Tereshchenko, M. A. Novikova

STARGARDT'S CENTRAL ABIOTROPHY OF THE RETINA. A COMPREHENSIVE APPROACH TO DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Stargardt macular degeneration is the most common inherited macular dystrophy in both adults and children, with an incidence of 1 in 8,000–10,000.

The purpose of the study is to evaluate the results of a comprehensive approach to the differential diagnosis of Stargardt's central abiotrophy of the retina.

Materials and methods. 9 patients (18 eyes) were examined for Stargardt's disease via generally accepted methods, OCT.

Research results. The onset of the disease at a later age, with the appearance of yellow-spotted foci, which are later joined by the phenomena of maculopathy, are characteristic of Stargardt's disease. Characteristic OCT signs are pronounced thinning of the retina in the fovea, foveola, due to the absence (visualization of the structure) of the outer nuclear layer, segments of photoreceptors with a zone of ellipsoids, and the outer boundary membrane. According to OCT data, the parameters of the area of the absence of visualization of the structure of the outer nuclear layer, segments of photoreceptors with a zone of ellipsoids. The outer boundary membrane ($2411 \pm 218 \mu\text{m}$ and $2357 \pm 131 \mu\text{m}$, respectively) and the area beyond which all the structures of the outer layers of the retina are restored.

Conclusions

1. The range of necessary clinical research methods allows determining the exact clinical and genetic form of central retinal abiotrophy. The onset of the disease at a later age, with the appearance of yellow-spotted foci, which are later joined by the phenomena of maculopathy, are characteristic of Stargardt's disease.

2. A comprehensive analysis of the examination of patients made it possible to develop criteria for the early differential diagnosis of Stargardt's disease based on OCT data. Characteristic OCT signs are pronounced thinning of the retina in the fovea, foveola, due to the absence (visualization of the structure) of the outer nuclear layer, segments of photoreceptors with a zone of ellipsoids, and the outer boundary membrane.

3. To preserve visual functions and slow down the progression of the disease, it is advisable to use Resvega® Forte and Nutrof® Forte 1 time a day for 6 months, taking into account the significant thinning of the photoreceptor layer.

Key words: Stargardt's disease, OCT, Resvega® Forte, Nutrof® Forte.

Вступ. Останніми роками захворювання сітківки, і зокрема спадкова патологія макулярної ділянки, при-

вертають велику увагу офтальмологів як одна з найчастіших причин інвалідності по зору. Макулярна дегенерація Штаргардта є найпоширенішою спадковою макулярною дистрофією як у дорослих, так і у дітей із поширеністю 1 на 8000–10000. Характеризується двосторонньою прогресуючою втратою центрального зору

© Н. В. Коновалова, С. М. Єпішева, З. Е. Дьячкова, та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



та субретинальним відкладенням ліпофусцино подібних речовин [1; 2; 3; 4; 5; 6; 7]. Має аутосомно-рецесивний тип успадкування, пов'язаний із хвороботворними мутаціями в Ген *ABCA4* [8; 9; 10; 11; 12].

Характерні проблеми зниження центрального зору: зображення розмите, спотворене, з характерною макулярною атрофією та жовто-білими цятками на рівні пігментного епітелію (за даними ОКТ) сітківки на задньому полюсі [13; 14]. Ознаки ОКТ у разі хвороби Штаргардта включають оптично порожню щілину в ямці у пацієнтів із макулопатією «бичачого ока», гіперрефлексивну зовнішню обмежувальну мембрану, грижі тканини сітківки через розриви мембрани Бруха і хоріоїдальних каверн [15].

Є два основних типи хвороби Штаргардта: I тип ювенільна спадкова макулодистрофія спостерігається у дітей віком 6–12 років. Скупчення в центрі коричневого пігменту, оточеного ділянками гіпердепігментації, клінічна картина нагадує «бичаче око». ФАГ виявляє «закінчені» дефекти пігментного епітелію сітківки та «темні» ділянки судинної оболонки, які не пропускають флюоресцеїн. Відсутність флюоресцеїну в макулярній ділянці називають «мовчазною хореїдією».

Хвороба Штаргардта II типу. На очному дні множинні та поширені зміни у вигляді жовтуватих крапок і смуг, що створюють вигляд жовто плямистого очного дна. Картина ФАГ також: ділянки з гіперфлюоресценцією стають гіпофлюоресцентними, атрофія пігментного епітелію [16].

Натепер не існує ефективної терапії хвороби Штаргардта. Для збереження гостроти зору ми звернули увагу на Ресвега® Форте та Нутроф® Форте. Компоненти формули AREDS довели свою ефективність у менеджменті вікової дегенерації, доведено зменшують ризик прогресування дистрофічних змін. Саме призначення антиоксидантів формули AREDS та AREDS II (де є не лише цинк, вітамін С, Е, але й лютеїн 10 мг та зеаксантин 2 мг) і є аксіомою сучасної офтальмології у разі вікової макулодистрофії. Тому з огляду на відсутність іншого доведеного патогенетичного лікування ми і рекомендуємо формулу AREDS II, посилену ресвератролом, Омега-3 та вітаміном D. Для підтримки життєдіяльності і функціональності фоторецепторного шару, який страждає у разі хвороби Штаргардта, доцільно використовувати каротиноїди лютеїн і зеаксантин, що входить до складу Нутроф® Форте та Ресвега Форте і які саме і формують макулярний пігмент [17]. Ресвератрол активує шлях реплікації мітохондріальної ДНК, інгібує процеси апоптозу та пригнічує активність інгібітор (BI-1), що призводить до транскрипції та реплікації мітохондріальної ДНК [18; 19]. Використання ресвератролу ефективно запобігало збільшенню виробництва внутрішньоклітинних активних форм кисню, а також знижувало експресію ліпофусцину та накопичення карбонільованих білків [20]. Крім Ресвега® Форте, в перервах між курсами ми використовували Нутроф® Форте, який містить вітаміни та мікроелементи з антиоксидантними властивостями, лютеїн, зеаксантин, омега-3 незамінні жирні кислоти, екстракт винограду культурного *Vitis Vinifera*, що містить 5% ресвератролу, та вітамін D3. Компоненти посиленої формули Ресвега®

Форте мають додаткову протизапальну, антиангіогенну та антифіброзну дію, тоді як компоненти Нутроф® Форте переважно підвищують щільність макулярного пігменту та сприяють покращенню трофіки та мікроциркуляції у сітківці. Таким чином, призначення в комплексному лікуванні Ресвега® Форте 2 капсули на добу по 6 місяців та Нутроф® Форте 1 капсула раз на добу під час перерв між курсами Ресвега є обґрунтованим.

Мета – оцінити результати комплексного підходу до диференційної діагностики центральної абіотрофії сітківки Штаргардта.

Матеріали і методи. Дослідження засноване на аналізі 18 очей 9 пацієнтів віком від 20 до 52 років з центральною абіотрофією сітківки, хворобою Штаргардта, які перебували на обстеженні та лікуванні в БМЦ МОЗ ОНМедУ. Середній вік маніфестації захворювання у всіх пацієнтів становив $16,7 \pm 12,9$ року.

Проведене дослідження засноване на положеннях Гельсінської Декларації про моральне регулювання медичних досліджень, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, відповідних законів України.

Пацієнти, обстежені нами, мали початкову, розвинену і далекосяжну стадії захворювання. Проводився комплекс клініко-функціональних показників зорового аналізатора: візометрія, динамічна або статична периметрія, біомікроскопія, пряма та зворотна офтальмоскопія, дослідження кольоровидчуття, електроретинографія, оптична когерентна томографія (ОКТ), фотореєстрація очного дна, флюоресцентна ангіографія. Для проведення досліджень використовувався томограф Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Німеччина). Дослідження проводили у звичайному та EDI-OCT (покращена глибина зображення) режимах. У разі клінічної верифікації центральної абіотрофії сітківки Штаргардта виявлено високий відсоток помилок під час первинної постановки діагнозу. Комплексний підхід дозволив розробити критерії ранньої диференціальної діагностики хвороби Штаргардта. Більшість сімей мали поодинокі випадки захворювання на сім'ї.

Результати дослідження і їх обговорення. Дистрофія Штаргардта є захворюванням, що найчастіше передається у спадок. Хвороба має різні ступені важкості і відповідно різні прояви. Проведено аналіз клінічних випадків у 9 пацієнтів з хворобою Штаргардта. Захворювання у всіх хворих дебютувало зниженням центральної гостроти зору. Середня гострота зору з максимальною корекцією становила $0,02 \pm 0,1$. Термін нагляду за хворими становив 5 років. У всіх пацієнтів спостерігалися дефекти у полі зору. Зміни периферичного поля зору зафіксовано у одного пацієнта. У всіх пацієнтів відзначено порушення (звуження) кольорового сприйняття на червоний та зелений кольори різного ступеня вираженості. Під час проведення електрофізіологічних досліджень у пацієнтів з абіотрофією Штаргардта виявлено низькі частотні та амплітудні показники фотопічної ЕРГ при збережених скотопічних компонентів ЕРГ. Дані ОКТ підтвердили, що місцем локалізації аномальних включень є пігментний епітелій сітківки. Локалізація може бути парафовеолярно, а може поширюватися на зону фовеа. У більш

розвинених випадках атрофія зовнішніх шарів сітківки має більш поширений характер, і у 2 хворих (4 ока) ми спостерігали географічну атрофію сітківки. Додаткові методи обстеження, такі як флуоресцентна ангіографія і аутофлуоресценція очного дна, показують характерну темну хоріоїдею, це спостерігається в 70% випадків у різному ступені проявів. У 4 випадках (8 очей) хвороба Штаргардта супроводжується синдромом жовто плямистого очного дна. Хвороба у цих хворих починалася в більш пізньому віці, починалася з появи жовто плямистих фокусів, до яких пізніше приєднуються явища макулопатії, що є характерними для хвороби Штаргардта.

Можливості, що практична офтальмологія отримує у разі використання технології оптичної когерентної томографії, роблять цей етап диференціальної діагностики виключно важливим, практично вирішальним. Адже візуалізація стану сітківки з морфометричними змінами є настільки показовою, що діагноз цієї патології можна встановити прямо під час проведення самого дослідження. Характерні особливості візуалізації стану сітківки у разі хвороби Штаргардта ставлять ОКТ (СОКТ) на рівень експертної.

Типовий випадок хвороби Штаргардта: пацієнтка В., 35 років. Хворіє протягом останніх десяти років. На початку захворювання на очному дні не спостерігалось патологічних змін, за виключенням зникнення фовеолярного рефлексу і появи крапчастих жовтуватих вогнищ (дефектів пігментного епітелію). Зір знизився поступово на обох очах до 0,09 не кор. Поступово кількість фокусів збільшувалася. В макулярній зоні з'явилися вогнища з пігментом і металевим блиском. Картина очного дна правого та лівого ока (рис. 1).

Флуоресцентна ангіографія обох очей відображає атрофію пігментного епітелію, поліморфні фокуси в зоні заднього полюса і на середній периферії очного дна (рис. 2).

За даними ОКТ спостерігається потоншення сітківки у фовеа, фовеолі (рис. 3).

У полі зору правого ока (240) спостерігається глибока депресія в центральній зоні MD = -29,51 dB, PSD 5,86 dB, VFI 7%. На лівому оці – глибока депресія центрального поля зору MD = -25,62 dB, PSD 6,42 dB, VFI 17% (рис. 3A).

З огляду на те, що ефективного лікування хвороби Штаргардта на сьогодні не існує, для збереження зорових функцій з метою запобігти подальшого витончення макулярного пігменту пацієнтка отримувала Ресвега® Форте 2 капсули 1 раз на добу 6 місяців, після перерви, що становила 3 літніх місяці, продовжувала приймати Ресвега® Форте та Нутроф® Форте по черзі по 3 місяці на постійній основі.

Типову форму хвороби Штаргардта ми спостерігали у хворої К., 39 років. Хворіє протягом останніх 20 років. Зір поступово знижався на обох очах до 0,07–0,08 не кор. У макулярній зоні з'явилися вогнища з пігментом і металевим блиском. Картина очного дна правого та лівого ока (рис. 4).

Флуоресцентна ангіографія обох очей відображає атрофію пігментного епітелію, макулопатія за типом «бичачого ока», кільце з дефектом за типом «вікна» з трансмісією хоріоїдальної флуоресценції навколо фовеоли (рис. 5). За даними ОКТ дифузна гіперфлуоресценція заднього полюса очного дна, формування фокусу хоріоретинальної атрофії в макулярній зоні (рис. 6).

У всіх хворих спостерігається симптом хоріоїдального мовчання, або «темної хоріоїдеї». Диференційна

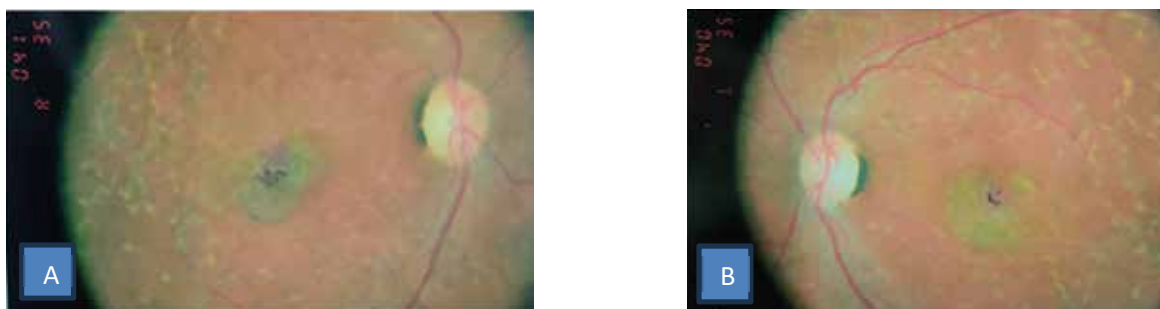


Рис. 1. Хвора В. Картина очного дна: А – праве око; В – ліве око

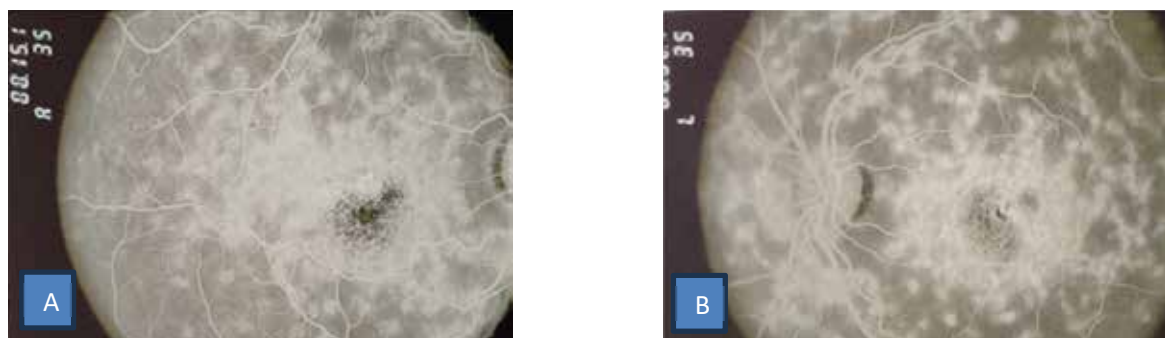


Рис. 2. Хвора В. ФАГ: А – праве око; В – ліве око

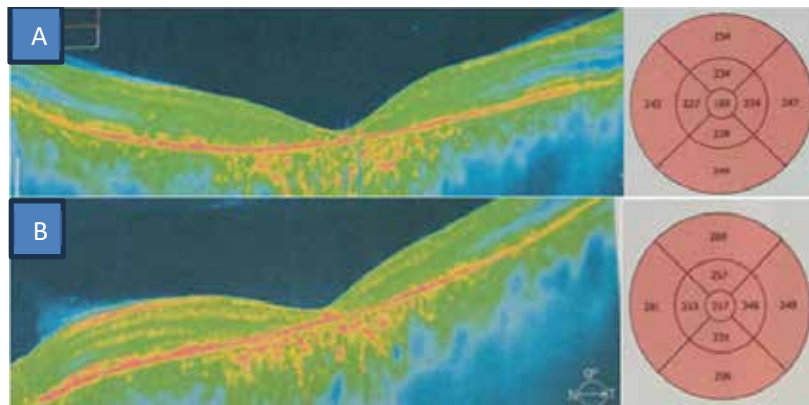


Рис. 3. Хвора В. ОКТ: А – праве око; В – ліве око

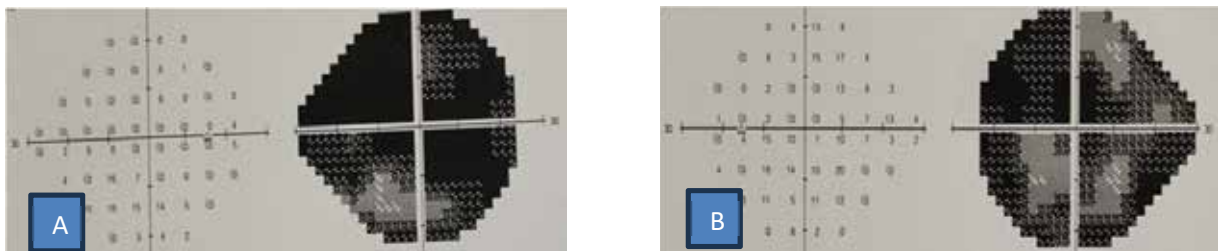


Рис. 3А. Хвора В. Humphrey: А – праве око; В – ліве око



Рис. 4. Хвора К. Картина очного дна: А – праве око; В – ліве око

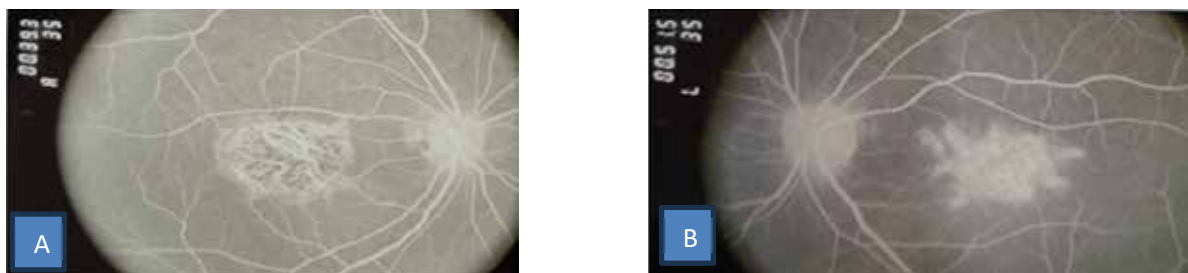


Рис. 5. Хвора К. ФАГ: А – праве око; В – ліве око



Рис. 6. Хвора К. ОКТ лівого ока

діагностика проводиться з колбочковою дистрофією, синдромом Барде-Бідля, хворобою Галлервордена-Шпатца, мітохондріальними захворюваннями, у разі яких цього синдрому немає.

Гіпоаутофлуоресцентні дефекти можуть бути внаслідок:

А) зниженої концентрації ліпофусцину в *RDH5* – fundus albipunctatus,

В) атрофії пігментного епітелію сітківки у разі хороїдеремії,

С) фіброзної тканини на пізній стадії жовтоподібної макулярної дистрофії *BEST1*, гіпераутофлуоресцентні дефекти внаслідок збільшення ліпофусцину, що з'являється у вигляді цяток при *ABCA4*-ретинопатії,

Д) друз в *EFEMP1* – аутосомно-домінантні друзи,

Е) дефекту вікна у разі *NMNAT1* – вродженого амаврозу Лебера.

З огляду на нові діагностичні можливості офтальмології необхідний новий фундаментальний підхід до проведення диференціальної діагностики. Характерними ОКТ-ознаками є виражене потоншення сітківки у фовеа, фовеолі, що зумовлено відсутністю (візуалізації структури) зовнішнього ядерного шару, сегментів фоторецепторів із зоною еліпсоїдів, зовнішньої межової мембрани. Середні і внутрішні шари сітківки не змінені.

Представлені дані хворого В, 34 роки, хворіє з 12 років. На рис. 7, 8 наведені параметри ділянки відсутності всіх вищезгаданих структур (2411 мкм та 2357 мкм відповідно) та ділянки, за межами якої відновлюються всі структури зовнішніх шарів сітківки, в тому числі й зони еліпсоїдів внутрішніх сегментів фоторецепторів. Як можна побачити на наведених сканах, ураження охоплює майже 2/3 ділянки макули, тобто не тільки суто ковбочковий апарат, але і паличкові рецептори теж. Стан (рівень) зорових функцій, насамперед гостроти зору, корегує зі зниженням товщини сітківки у фовеолі й залежить від розмірів зони ураження фоторецепторного апарату та зовнішнього ядерного шару.

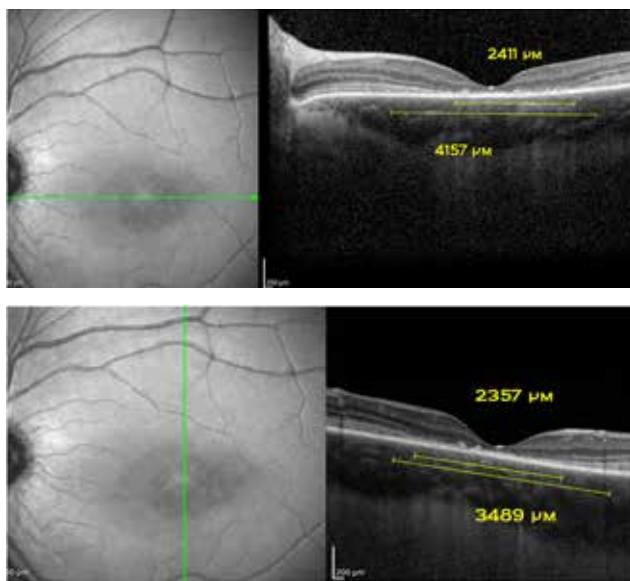


Рис. 7. Хворий В. ОКТ лівого ока

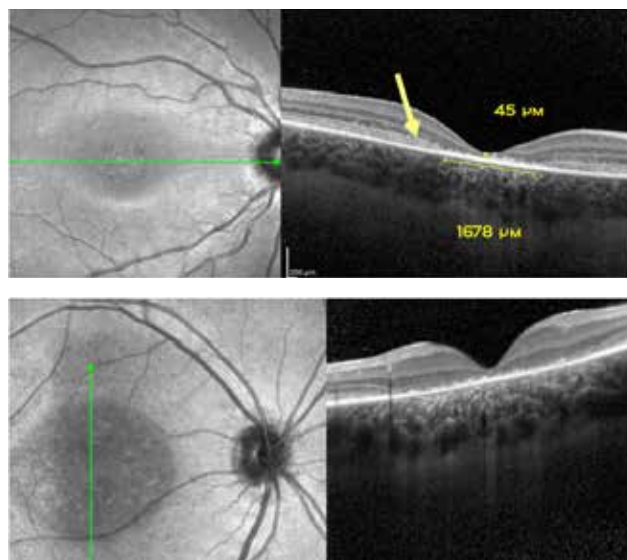


Рис. 8. Хворий В. ОКТ правого ока

Дослідники Національного інституту ока Бетесда, Мериленд, США, розробили та перевірили метод, заснований на роботі штучного інтелекту, для оцінки стану пацієнтів із хворобою Штаргардта. Метод кількісно визначає втрату світлочутливих клітин сітківки ока, яка відбувається внаслідок захворювання, і дає необхідну інформацію для моніторингу таких пацієнтів. Дослідники зосередилися на стані фоторецепторів у сегменті, відомому як еліпсоїдна зона – особливої внутрішньої/зовнішньої межі між частинами фоторецепторів, яка зменшується або втрачається через захворювання. Дослідники також вивчали зовнішній ядерний шар у ділянці, що безпосередньо оточує ділянку втрати еліпсоїдної зони [21]. Отримані дані щодо флуоресцентної ангіографії співпадають з даними ОКТ, тобто відбувається витончення пігментного епітелію і шарів сітківки [22].

Під час аналізу стану сітківки пацієнтів за даними ОКТ виявили, що втрата еліпсоїдної зони (міра тяжкої дегенерації фоторецепторів) і витончення зовнішнього ядерного шару за межами цих ділянок (міра легкої дегенерації фоторецепторів) відбувалися за передбачуваною часовою та просторовою закономірністю. Ці дані співпадають з отриманими нами клінічними результатами.

Для сповільнення прогресування захворювання ми використовували Ресвега® Форте по 2 капсули 1 раз на добу протягом 6 місяців, враховуючи істотне витончення шару фоторецепторів та Нутроф® Форте 1 раз на добу у перервах прийому Ресвега.

Підбір терапії для зниження впливу перекисного окислення ліпідів, що уповільнює загибель пігментного епітелію, запобігає пошкодженню фоторецепторного шару. Протидія оксидативному стресу є потенційною стратегією для підвищення життєздатності нейронів сітківки у разі нейродегенеративних захворювань. Однією зі сполук, що знижує нитро-оксидативний стрес у тканинах організму, є фітоалексин, а саме Ресвератрол [23]. У сітківці дія ресвератролу

антипроліферативна, антиоксидантна, протизапальна і антиапоптотична [24]. За період спостереження під впливом використання Ресвега® Форте та Нутроф® Форте зорові функції у всіх пацієнтів зберігалися. За даними ОКТ параметри ділянки відсутності візуалізації структури зовнішнього ядерного шару, сегментів фоторецепторів із зоною еліпсоїдів, зовнішньої межової мембрани (2411 ± 218 мкм та 2357 ± 131 мкм відповідно) та ділянки, за межами якої відновлюються всі структури зовнішніх шарів сітківки, в тому числі й зони еліпсоїдів внутрішніх сегментів фоторецепторів. Пошуки нових можливостей контролювати перебіг хвороби Штаргардта триває. Стабілізації зорових функцій, покращення якості життя пацієнтів можна досягти завдяки використанню Ресвега® Форте і Нутроф® Форте. В майбутньому ми плануємо використовувати лише Ресвега® Форте протягом 12 місяців без перерви, оскільки завдяки підвищеним дозам ресвератролу, омега-3 та додаванню вітаміну D до компонентів формули AREDS II він є одним з найбільш потужних сучасних антиоксидантних комплексів для підтримки функціонування сітківки.

Висновки.

1. Спектр необхідних клінічних методів дослідження дозволяє визначити точну клініко-генетичну форму центральної абіотрофії сітківки. Початок хво-

роби в більш пізньому віці з появи жовто плямистих фокусів, до яких пізніше приєднуються явища макулопатії, є характерними для хвороби Штаргардта.

2. Комплексний аналіз обстеження хворих дозволив розробити критерії ранньої диференційної діагностики хвороби Штаргардта за даними ОКТ. Характерними ОКТ-ознаками є виражене потоншення сітківки у фовеа, фовеолі, що зумовлено відсутністю (візуалізації структури) зовнішнього ядерного шару, сегментів фоторецепторів із зоною еліпсоїдів, зовнішньої межової мембрани. Середні і внутрішні шари сітківки не змінені.

3. Для збереження зорових функцій та сповільнення прогресування захворювання є доцільним використання Ресвега® Форте 2 капсули раз на добу курсами по 6 місяців та Нутроф® Форте 1 раз на добу у перервах, враховуючи істотне витончення шару фоторецепторів.

Перспективи дослідження спадкових дегенеративних процесів спрямовані на вдосконалення лікування і прогнозування захворювання. Наступний крок у лікуванні вроджених і спадкових хвороб – використання стовбурових клітин. Передові медичні технології створюють реальні передумови для заміни пошкоджених клітин організму здоровими. Прогрес медичної генетики дозволяє розв'язати уявлення про невиліковність спадкових хвороб людини.

ЛІТЕРАТУРА

1. Michaelides M, Hunt DM, Moore AT. The genetics of inherited macular dystrophies. *J Med Genet.* 2003; 40:641–50. doi: 10.1136/jmg.40.9.641.
2. Fujinami K, Lois N, Davidson AE, et al. A longitudinal study of Stargardt disease: clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations. *Am J Ophthalmol.* 2013; 155:1075–88. doi: 10.1016/j.ajo.2013.01.018.
3. Fujinami K, Zernant J, Chana RK, et al. Clinical and molecular characteristics of childhood-onset Stargardt disease. *Ophthalmology.* 2015; 122:326–34. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.012.
4. Molday RS. Insights into the molecular properties of ABCA4 and its role in the visual cycle and Stargardt disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015; 134:415–31. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.06.008.
5. Strauss RW, Ho A, Munoz B, et al. The natural history of the progression of atrophy secondary to Stargardt disease (ProgStar) studies: design and baseline characteristics: ProgStar Report No. *Ophthalmology.* 2016; 123:817–28. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.009.
6. Burke TR, Tsang SH. Allelic and phenotypic heterogeneity in ABCA4 mutations. *Ophthalmic Genet.* 2011; 32:165–74. doi: 10.3109/13816810.2011.565397.
7. Lambertus S, van Huet RA, Bax NM, et al. Early-onset Stargardt disease: phenotypic and genotypic characteristics. *Ophthalmology.* 2015; 122:335–44. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.032.
8. Fujinami K, Zernant J, Chana RK, et al. ABCA4 gene screening by next-generation sequencing in a British cohort. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 6662–74. doi: 10.1167/iops.13-12570.
9. Haji Abdollahi S, Hirose T. Stargardt-Fundus flavimaculatus: recent advancements and treatment. *Semin Ophthalmol.* 2013; 28:372–6. doi: 10.3109/08820538.2013.825286.
10. Strauss RW, Ho A, Munoz B, et al. The natural history of the progression of atrophy secondary to Stargardt disease (ProgStar) studies: design and baseline characteristics: ProgStar Report No. 1. *Ophthalmology.* 2016; 123:817–28. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.009.
11. Lambertus S, van Huet RA, Bax NM, et al. Early-onset stargardt disease: phenotypic and genotypic characteristics. *Ophthalmology.* 2015; 122:335–44. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.08.032.
12. Molday RS. Insights into the molecular properties of ABCA4 and its role in the visual cycle and Stargardt disease. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015; 134:415–31. doi: 10.1016/bs.pmbts.2015.06.008.
13. Strauss RW, Ho A, Munoz B, et al. The natural history of the progression of atrophy secondary to Stargardt disease (ProgStar) studies: design and baseline characteristics: ProgStar Report No. 1. *Ophthalmology.* 2016; 123:817–28. doi: 10.1016/j.ophtha.2015.12.009.
14. Fujinami K, Lois N, Mukherjee R, et al. A longitudinal study of Stargardt disease: quantitative assessment of fundus autofluorescence, progression, and genotype correlations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54:8181–90. doi: 10.1167/iops.13-12104.
15. Ernest PJG, Boon CJF, Klevering BJ. et al. Outcome of ABCA4 microarray screening in routine clinical practice. *Mol. Vis.* 2009; 15: 2841–7.

16. Merin S. Inherited macular disease. Retinal dystrophies and degenerations. / Ed. DA. Newsome. NY: Raven Press 1993; 137–175.
17. Delmas D, Solary E, Latruffe N. Resveratrol, a phytochemical inducer of multiple cell death pathways: Apoptosis, autophagy and mitotic catastrophe. *Curr. Med. Chem.* 2011; 18:1100–1121. doi: 10.2174/092986711795029708.
18. Delmas D, Limagne E, Ghiringhelli F, Aires V. Immune Th17 lymphocytes play a critical role in the multiple beneficial properties of resveratrol. *Food. Chem. Toxicol.* 2020; 137:111091. doi: 10.1016/j.fct.2019.111091.
19. Delmas D, Cornebise C, Courtaut F, Xiao J, Aires V. New Highlights of Resveratrol: A Review of Properties against Ocular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 28; 22(3):1295. doi: 10.3390/ijms22031295. PMID: 33525499; PMCID: PMC7865717.
20. Resveratrol prevents the expression of glaucoma markers induced by chronic oxidative stress in trabecular meshwork cells. / Coralia Luna, Guorong Li, Paloma B Liton, Jianming Qiu, David L. Epstein, Pratap Challa, and Pedro Gonzalez. *Food Chem Toxicol.* 2009 Jan; 47(1): 198–204.
21. Pfau M, Cukras CA, Hurn LA, Zein WM, Ullah E, Boyle MP, Turriff A, Chen MA, Hinduja AS, Siebel HE, Hufnagel RB, Jeffrey BG, Brooks BP. Photoreceptor degeneration in ABCA4-associated retinopathy and its genetic correlates. *JCI Insight.* 2022 Jan 25; 7(2):e155373. doi: 10.1172/jci.insight.155373. PMID: 35076026; PMCID: PMC8855828.
22. Greenstein VC, Castillejos DS, Tsang SH, Lee W, Sparrow JR, Allikmets R, Birch DG, Hood DC. Monitoring Lesion Area Progression in Stargardt Disease: A Comparison of En Face Optical Coherence Tomography and Fundus Autofluorescence. *Transl Vis Sci Technol.* 2023 May 1; 12(5):2. doi: 10.1167/tvst.12.5.2. PMID: 37126335; PMCID: PMC10153573.
23. Chronopoulos P, Manicam C, Zadeh JK, Laspas P, Unkrig JC, Göbel ML, Musayeva A, Pfeiffer N, Oelze M, Daiber A, Li H, Xia N, Gericke A. Effects of Resveratrol on Vascular Function in Retinal Ischemia-Reperfusion Injury. *Antioxidants (Basel).* 2023 Apr 1; 12(4):853.
24. Zeng K., Wang Y., Huang L., Song Y., Yu X., Deng B., Zhou X. Resveratrol inhibits neural apoptosis and regulates RAX/P-PKR expression in retina of diabetic rats. *Nutr. Neurosci.* 2022; 25:2560–2569.

Надійшла до редакції 31.01.2024 р.

Прийнята до друку 18.03.2024 р.

Електронна адреса для листування kvnkovalova@gmail.com

УДК 632.938+616-092+615.451.16+615.29+615.832.98+616.8-009.7

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-6>Ф. В. Гладких^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>Т. І. Лядова¹ <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

АНАЛГЕТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КРІОЕКСТРАКТІВ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН ТА КОНДИЦІОНОВАНОГО СЕРЕДОВИЩА МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АУТОІМУННОГО АРТРИТУ

¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені
С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

УДК 632.938+616-092+615.451.16+615.29+615.832.98+616.8-009.7

Ф. В. Гладких^{1,2}, Т. І. Лядова¹АНАЛГЕТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ КРІОЕКСТРАКТІВ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН ТА КОНДИЦІОНОВАНОГО
СЕРЕДОВИЩА МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН У ЛІКУВАННІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО
АУТОІМУННОГО АРТРИТУ¹Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук
України», Харків, Україна

Лікування больового синдрому залишається в центрі уваги клініцистів, а розробка нових методів лікування є актуальним завданням сучасної медицини. Експериментальні дослідження проведені на 42 щурах-самцях масою 200–220 г на моделі ревматоїдного артриту. Встановлено, що безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби володіють власною аналгетичною активністю як на спінальному, так і на супраспінальному рівнях ноцицепції. На спінальному рівні ноцицепції кріоекстракт плаценти та кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин проявляли співставну аналгетичну активність, яка становила 43,1% та 42,7% відповідно. На супраспінальному рівні ноцицепції найвиразнішу аналгетичну активність виявлено у кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин, яка становила 54,8%, що лише на 18,8% було нижче ($p=0,049$) за показники щурів, яким вводили диклофенак натрію.

Ключові слова: безклітинні кріоконсервовані біологічні засоби, аутоімунні захворювання, кріоекстракт селезінки, кріоекстракт плаценти, кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин.

UDC 632.938+616-092+615.451.16+615.29+615.832.98+616.8-009.7

F. V. Hladkykh^{1,2}, T. I. Liadova¹ANALGESIC POTENTIAL OF CRYOEXTRACTS OF BIOLOGICAL TISSUES AND CONDITIONED MEDIA
OF MESENCHYMAL STEM CELLS IN THE TREATMENT OF EXPERIMENTAL AUTOIMMUNE ARTHRITIS¹V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine²State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
Kharkiv, Ukraine

Background. Treating pain syndrome remains the focus of clinicians' attention, and developing new treatment methods is an urgent task of modern medicine. Particular attention is drawn to the results of recent studies on the use of cell-free cryopreserved biological agents to optimize anti-inflammatory and analgesic therapy for a number of autoimmune diseases.

Objective – to characterize the analgesic activity of cryoextract of placenta (CEP), cryoextract of spleen, and conditioned medium of mesenchymal stem cells in the model of autoimmune arthritis (AA) in rats.

Methods. Experimental studies were conducted on 42 male rats weighing 200–220 g. AA was modeled by sub-plantar administration of complete Freund's adjuvant. AA treatment was carried out from 14 to 28 days. On "0" (initial indicators), 14 and 28 days of the experiment, pain sensitivity was assessed (electrical impulse irritation and mechanical irritation according to Randall-Selitto).

Results. The conducted study showed that on the 14th day of the experiment in rats with simulated AA, a statistically significant ($p<0.009$) decrease by 2 times in the threshold of pain sensitivity with mechanical irritation according to Randall-Selitto was observed relative to the initial indicators. Evaluation of the effect of administration of biological agents to rats with AA demonstrated the ability of the studied drugs to reduce the threshold of pain sensitivity from the action of a mechanical stimulus, which indicates the modulation of the peripheral component of nociception. Against the background of the introduction of CEP to rats with AA, a statistically significant ($p=0.01$) increase in threshold of pain sensitivity from an electrical impulse stimulus was noted by 44.7%.

Conclusions. At the spinal level of nociception, cryoextract of placenta and conditioned medium of mesenchymal stem cells showed comparable analgesic activity, which was 43.1% and 42.7%, respectively. At the supraspinal level of nociception, the most pronounced analgesic activity was found in the conditioned medium of mesenchymal stem cells, which was 54.8%, that is only 18.8% lower ($p=0.049$) than the indicators of rats administered diclofenac sodium.

Key words: cell-free cryopreserved biological agents, autoimmune diseases, spleen cryoextract, placenta cryoextract, mesenchymal stem cell conditioned medium.

© Ф. В. Гладких, Т. І. Лядова, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Вступ. Ревматоїдний артрит (РА) визначається як системне аутоімунне захворювання (АІЗ), зумовлене хронічним запальним процесом, який вражає суглоби, а також інші органи та системи – серце, нирки, легені, травну систему, очі, шкіру та нервову систему [1; 2]. РА є однією з найпоширеніших форм артриту з поширеністю 0,3–4,2%, залежно від досліджуваної популяції [2]. Патогенез РА є складним та багатофакторним і ґрунтується на нерегульованій цитрулінізації, яка призводить до вироблення антитіл проти цитрулінованого білка [1].

Запальні цитокіни та медіатори запалення, зокрема фактор некрозу пухлини- α , інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6 та інтерлейкін-17, активуючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи призводять до каскаду фосфорилування, що знижує поріг для ноцицепторних нейронів для генерування потенціалів дії, що зрештою призводить до підвищеної чутливості до болю. Біль у разі РА формується поєднанням больових сигналів, які надходять периферичними, спінальними та супраспінальними шляхами, а інтенсивність та характер болю в підсумку залежить від комбінації прямої активації периферичних ноцицепторів та модуляції чутливості нейронів по всьому ноцицептивному шляху. Добре відомо, що для РА є характерними підвищення больової чутливості – аллодінія та гіпералгезія, які добре відтворюються у разі розвитку експериментального артриту. Крім запального болю, пацієнти з РА також відчують незапальний біль, який включає механічний біль (у разі деформації суглобів), нейропатичний біль, фіброміалгію, а також психосоціальні наслідки захворювання, такі як депресія, тривога, порушення сну, сексуальна дисфункція та інвалідність.

Лікування болю залишається в центрі уваги більшості клініцистів, а розробка інноваційних методів лікування запального та незапального компонентів больового синдрому у разі РА є актуальним завданням сучасної медицини. Особливу увагу привертають результати нещодавніх досліджень щодо застосування **безклітинних біологічних засобів (БКБЗ)** з метою оптимізації протизапальної та знеболюючої терапії цілої низки АІЗ [3; 4]. Так, у роботі [5] продемонстровано, що застосування кріоекстракту плаценти (КЕП) підвищує фармакотерапевтичну ефективність одного з найуживаніших нестероїдних протизапальних засобів диклофенаку натрію (ДН). Л. Не та співав. (2020 р.) продемонстрували, що везикули з мезенхімальних стовбурових клітин (МСК) кісткового мозку полегшують біль у разі експериментального остеоартриту у щурів [6].

Мета – охарактеризувати анальгетичну активність КЕП, кріоекстракту селезінки (КЕС) та кондиціонованого середовища МСК (КС-МСК) на моделі аутоімунного артриту у щурів.

Методи. Експериментальні дослідження проведені на 42 щурах-самцях масою 200–220 г у відповідності до основних біоетичних принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах. Дослідження знеболюючої активності БКБЗ – КЕП, КЕС та КС-МСК проведені на моделі експериментального РА – ад'ювантного артриту (АА)

у щурів. Для моделювання АА використовували повний ад'ювант Фрейнда (ПАФ), який вміщує вакцину БЦЖ (*від BCG – Bacillus Calmette-Guerin*) або полісахариди, отримані з мікобактерій туберкульозу (*Mycobacterium tuberculosis*), складні жирні кислоти (деривати ланоліну), олії та емульгатор у співвідношенні: 10 мл ПАФ = 5 мл безводного ланоліну + 15 мл вазелінової олії + 50 мг вбитої нагріванням вакцини БЦЖ. ПАФ являє собою емульсію типу «вода в маслі», яка не розділяється на масляну та водну фази під час тривалого зберігання. Вазелінова олія, яка використовується в ПАФ, забезпечує наступні три специфічні механізми дії: 1) створення депо антигену з повільним вивільненням, 2) забезпечення транспорту антигену через лімфатичну систему до дренуючих лімфатичних вузлів та селезінки, де створюються локалізовані невеликі антигенні депо та 3) взаємодія з антигенпрезентуючими клітинами, включаючи фагоцити, макрофаги та дендритні клітини. Модель експериментального РА – АА у щурів, яка має всі морфологічно-функціональні ознаки РА та супроводжується типовою реакцією, основною ланкою якої є Т-клітинний імунітет. АА моделювали субплантарним веденням щурам ПАФ (*Thermo Fisher Scientific, США*) у задню праву кінцівку з розрахунку 0,1 мл на щура [7].

Лікування АА проводилось з 14 по 28 день. КЕП, КЕС та КС-МСК вводили в/м з інтервалом 2 дні (усього 5 ін'єкцій), відповідно на 14, 17, 20, 23 та 26 дні. Як референс-препарат використано ДН, який вводили в/м у дозі, яка дорівнювала ED_{50} за протизапальною активністю – 8,0 мг/кг [7; 8]. Зазначена доза відповідає разовій дозі для людини 88 мг (1,25 мг/кг), що узгоджується з клінічними рекомендаціями про використання ДН у хворих по 75–100 мг/добу у разі його тривалого застосування [8].

Перед розподілом тварин на групи проводили їх рандомізацію за індивідуальною больовою чутливістю, яку визначали в тесті відсмикування хвоста за дії термічного подразника (тест теплової імєрсії хвоста) та відбирали для подальших досліджень тварин, латентний період больової реакції у яких відповідав діапазону від 7 до 12 с включно [7]. Щурів розподіляли на 6 груп:

I (негативний контроль) – інтактні щури ($n=7$), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг маси тіла щура;

II – щури зі змодельованим АА ($n=7$) без лікування (контрольна група), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили 0,9% розчин NaCl у дозі 1,0 мл/кг;

III – щури зі змодельованим АА ($n=7$), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили референс-препарат ДН у дозі 8,0 мг/кг [7];

IV – щури зі змодельованим АА ($n=7$), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕП у дозі 2,5 мл/кг [9];

V – щури зі змодельованим АА ($n=7$), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КЕС у дозі 5,0 мл/кг [10];

VI – щури зі змодельованим АА ($n=7$), яким на 14, 17, 20, 23 та 26 дні експерименту в/м вводили КС-МСК у дозі 0,6 мл/кг [11].

На «0» (вихідні показники), 14 та 28 дні експерименту проводили оцінку больової чутливості – електроімпульсне подразнення та механічне подразнення за Рендаллом-Селітто. Аналгетичну активність оцінювали за величиною порогу больової чутливості (ПБЧ).

Термічне подразнення (для рандомізації тварин) викликали шляхом занурення хвоста (*tail immersion test*) лабораторних тварин на 3 см у воду зі сталою $t = 52,0 \pm 0,2^\circ\text{C}$ у лабораторний стакан (400 мл), довкола якого циркулювала вода для підтримання заданої температури води всередині ємкості за допомогою водяної бані [7; 12]. Величину больового відчуття реєстрували за тривалістю (с) латентного періоду відсмикування хвоста у відповідь на термічне подразнення.

Механічне подразнення за Рендаллом-Селітто проводили за допомогою механічного тензоалгозіметра «Paw Pressure Analgesia Meter DAQ 37215» (Ugo Basile, Італія). ПБЧ визначали за максимальним механічним тиском (у грамах) на дорзальну поверхню задньої кінцівки у разі наростаючої сили компресії зі швидкістю 39,2 г/с, який викликає рефлексорне висмикування кінцівки. Максимально можливі величини тиску від приладу – 375 г (25 см). Визначення ПБЧ проводили тричі з наступним розрахунком середнього арифметичного показника для кожної тварини [13].

Електроімпульсне подразнення у щурів викликали шляхом електроімпульсного подразнення слизової оболонки прямої кишки від електростимулятора лабораторного «ЕСЛ-2», який генерував прямокутні П-подібні електричні імпульси з параметрами: частота – 100 Гц, тривалість – 5 мс та затримка – 5 мс [8; 14]. Щура фіксували в модифікованому індивідуальному плексигласовому пеналі О.Х. Когана таким чином, щоб задні кінцівки тварини спирались на металеву пластину, розміщену на дні внутрішньої поверхні пеналу, яка виконувала функцію електроду. Другий електрод електричного ланцюга мав вигляд металевого стрижня діаметром 0,5 см та довжиною 4 см вводили у пряму кишку щура. За ПБЧ приймали таку напругу (Вольт) електричного струму, яка викликала ноцицептивну реакцію у щурів, яку визначали за вокалізацією [7; 8; 14].

Технологія отримання КЕП. Етап 1 (підготовка матеріалу). Плаценту після операції кесарів розтин відмивали від крові у 0,9% розчину NaCl, відділяли амніотичну оболонку, розділяли на фрагменти масою 5–10 г, промивали 5–6 разів 0,9% розчином NaCl та занурювали на 15 хв. у флакони із трикомпонентним розчином натрію хлориду (NaCl), антибіотика та диметилсульфоксиду (ДМСО):

1) NaCl.....	9,0 мг/мл	(0,9%)
2) Канаміцин.....	1,25 мг/мл	(0,125%)
3) ДМСО.....	20,0 мг/мл	(2,0%)

Етап 2 (дія ультранизькими (-80°C, -196°C) температурами). Фрагменти плаценти поміщали у флакон з 0,9% розчину NaCl у співвідношенні 1:1, додавали кріопротектор ДМСО (5,0%)

та заморожували зі швидкістю охолодження $1^\circ\text{C}/\text{хв}$ до -80°C . Через 30 хв. зразки розморожували на водяній бані з температурою $37\text{--}40^\circ\text{C}$ до повного відтавання. Після розморожування фрагменти плацентарної тканини піддавали ще двом послідовним циклам заморожування до -196°C , витримці 30 хв. у парах рідкого азоту та розморожували на водяній бані [9].

Етап 3 (водно-сольова екстракція). Для видалення кріопротектора ДМСО розморожені після триразового заморожування (-80°C , -196°C , -196°C) фрагменти плацентарної тканини занурювали у розчин сахарози, після чого переносили у флакон із 0,9% розчином NaCl та збовтували впродовж 1–2 хв., після чого зливали надосад та доливали нову порцію фізіологічного розчину. Цю процедуру повторювали 5–6 разів після чого тканину механічно диспергували у гомогенізаторі та додавали 0,9% розчин NaCl у співвідношенні 1:2, витримували 24 год. за температури 4°C та центрифугували 15–20 хв. при 4000 об/хв. Одержаний надосад фільтрували через міліпорові фільтри (діаметр пор 0,22 мкм), отримуючи водно-сольовий екстракт плаценти – КЕП, який стандартизували за вмістом білка (1,5 мг/мл), який визначали спектрофотометрично [9]. Стандартизований КЕП фасували в ампули по 1,8 мл та зберігали у рідкому азоті за -196°C .

Препарат КЕП вводили щурам внутрішньом'язово (в/м) у дозі 2,5 мл/кг, що відповідає 0,5 мл/200 г маси тіла щура (з урахуванням, що середня маса щура становить 200–240 г). Перед застосуванням КЕП разову дозу екстемпорально (*ex tempore* – за потребою) розводили у фізіологічному розчині з розрахунку 0,1 мл 0,9% розчину NaCl / 100 г маси тіла щура [8].

Технологія одержання КЕС. Етап 1 (підготовка матеріалу). Селезінку свиней розділяли на дрібні фрагменти масою 5–10 г та тричі відмивали 0,9% розчином NaCl у співвідношенні 1:10.

Етап 2 (дія низькими (-70°C) та ультранизькими (-196°C) температурами). До фрагментів селезінки додавали у співвідношенні 1:1 розчин кріопротектора поліетиленоксиду з молекулярною масою 1500 Да у концентрації 10%. Після еквілібрації у розчині кріопротектора фрагменти селезінки заморожували зі швидкістю охолодження $1^\circ\text{C}/\text{хв}$ до -70°C з наступним зануренням у рідкий азот (-196°C) [15].

Етап 3 (водно-сольова екстракція). Матеріал відігрівали на водяній бані з температурою $37\text{--}40^\circ\text{C}$ та відмивали від кріопротектора фізіологічним розчином. Для одержання водно-сольових екстрактів фрагменти селезінки інкубували у 0,9% розчині NaCl упродовж 90 хв. за температури $22\text{--}24^\circ\text{C}$. Для видалення термолабільних протеїнів супернатант прогрівали на водяній бані з температурою $37\text{--}40^\circ\text{C}$ 15 хв. та очищали, пропускаючи через фільтрувальний папір. КЕС стандартизували за вмістом білка (0,1 мг/мл), який визначали спектрофотометрично.

Препарат КЕС з вмістом білків 0,1 мг/мл вводили щурам в/м у дозі 5,0 мл/кг маси тіла щура, що відповідає 1 мл/200 г [10].

Технологія одержання КС-МСК. КС отримували під час культивування нативних культур МСК у умо-

вах газового інкубатора (37°C, 5% CO₂). КС збирали після 3 пасажу, коли клітинний ріст переходив до стаціонарної фази. Стадію стаціонарного росту стабільної лінії МСК, коли настає дозрівання КС, оцінювали за формуванням конфлюєнтного шару клітин за допомогою інвертованого мікроскопа. КС-МСК порційно заморожували та зберігали за -20°C. Препарат КС-МСК вводили щурам в/м у дозі 0,6 мл/кг маси тіла щура [11].

Статистичну обробку одержаних результатів проведено з використанням прикладної програми для роботи з електронними таблицями «Microsoft Office Excel». Оцінку характеру розподілу величин у кожній групі вибіркової сукупності проводили з використанням W-критерію Шапіро-Вілка. Однорідність дисперсій визначали за критерієм Левена. У разі нормального розподілу незалежних величин відмінності між групами визначали попарно за t-критерієм Ст'юдента. Співставлення показників однієї групи у разі повторюваних вимірювань за різних умов експерименту проводили за непараметричним T-критерієм Вілкоксона. Цифрові дані у разі нормального розподілу величин наведені у вигляді "M±m" (M±SE), де M – середнє арифметичне значення, m (SE) – стандартна похибка середнього арифметичного або M (95% ДІ: 5% – 95%), де 95% ДІ: – 95% довірчий інтервал [7].

Результати дослідження та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що на 14 день експерименту у щурів зі змодельованим АА відзначається статистично вірогідне (p<0,009) зниження ПБЧ у разі механічного подразнення за Рендаллом-Селітто у 2 рази стосовно вихідних показників (табл. 1). Так, у щурів контрольної групи на 14 день експерименту ПБЧ становив 149±7 г, що на 51,9% було нижче за вихідні показники (309±10 г). Зниження ПБЧ від дії механічного подразника у щурів з АА узгоджується з даними літератури про запальний компонент болю у разі розвитку експериментального артриту [16]. Низка досліджень показала, що запальні цитокіни (особливо інтерлейкін-6) безпосередньо стимулюють ноцицептори, а тривала активація периферичних ноцицепторів своєю чергою може активувати больові шляхи центральної нервової системи та індукувати адаптаційні зміни, що призводять до гіпералгезії [17].

Оцінка впливу п'ятиразового введення БКБЗ щурам з АА показала здатність досліджуваних препаратів знижувати ПБЧ від дії механічного подразника, що вказує на модуляцію периферичного компонента ноцицепції. Найнижчий аналгетичний потенціал на спінальному рівні виявлено у КЕС (див. табл. 1). Так, у щурів з АА, яким вводили КЕС, на 28 добу експерименту ПБЧ статистично вірогідно (p=0,01) підвищився на 38,0% від показника на 14 день експерименту та становив відповідно 197±11 г, що на 14,8% (p=0,047) було нижче за показники тварин, яким вводили ДН (див. табл. 1).

Співставною аналгетичною активністю на периферичному рівні ноцицепції володіли КЕП та КС-МСК. Встановлено, що на тлі введення КЕП на

28 добу експерименту у щурів з АА ПБЧ від дії механічного подразника зріс (p<0,01) на 43,1% відносно значень на 14 день експерименту, а у щурів, яким вводили КС-МСК, ПБЧ зріс (p<0,01) відповідно на 42,7% (див. табл. 2). Варто зазначити, що введення референс-препарату ДН призвело до зростання (p<0,01) на 28 добу ПБЧ у разі механічного подразнення кінцівки у щурів з АА на 60,4% стосовно показників щурів до введення ДН.

Варто відзначити, що больова сенсibilізація може також виникати через підвищення рівня цитокінів у самій центральній нервовій системі через активацію нейроімунних шляхів. Місцеві прозапальні цитокіни у спинному мозку можуть безпосередньо збуджувати нейрони – явище, відоме як центральна сенсibilізація [17].

Центральний механізм знеболюючої активності досліджуваних БКБЗ вивчали шляхом електроімпульсного подразнення та оцінювали за вокалізацією тварин. Дослідження показали, що у щурів з АА на 14 день експерименту відзначалось статистично вірогідне (p<0,009) зниження ПБЧ на 54,4% стосовно вихідних показників, що становило відповідно 2,9±0,25 В (табл. 2). На тлі введення ДН досліджуваний показник зріс (p<0,01) на 86,0% та становив відповідно 5,7±0,39 В, що на 35,8% було нижче (p<0,001) за показники інтактних щурів (див. табл. 2).

За аналогією до впливу на спінальний рівень ноцицепції у разі механічного подразнення введення КЕП призвело до найменш виразної аналгетичної дії на супраспінальному рівні. Так, ПБЧ у разі електроімпульсного подразнення у щурів з АА на тлі введення КЕС зріс (p=0,1) лише на 28,9% на 28 день експерименту стосовно показників на 14 день, що на 33,3% залишалось нижчим за вихідні значення та становив відповідно 4,1±0,26 В (див. табл. 2).

Встановлено, що на тлі введення КЕП щурам з АА відзначено статистично вірогідне (p=0,01) зростання ПБЧ від електроімпульсного подразника на 44,7%, що становило 3,9±0,3 В та 2,7±0,29 В відповідно на 28 та 14 дні експерименту.

Особливу увагу привертає зміна ПБЧ на супраспінальному рівні у разі введення КС-МСК. Дослідження показало, що зазначений показник зріс (p=0,01) на 54,8% на 28 день стосовно показників на 14 день експерименту, що лише на 18,8% було нижче (p=0,049) за показники щурів, яким вводили ДН в аналогічних умовах експерименту (див. табл. 2).

Висновки. Встановлено, що всі досліджувані БКБЗ володіють власною аналгетичною активністю як на спінальному, так і на супраспінальному рівнях ноцицепції, проте жоден з них не перевищував за виразністю вказаної активності референс-препарат ДН. На спінальному рівні ноцицепції КЕП та КС-МСК проявляли співставну аналгетичну активність, яка становила 43,1% та 42,7% відповідно. На супраспінальному рівні ноцицепції найвиразнішу аналгетичну активність виявлено у КС-МСК, яка становила 54,8%, що лише на 18,8% було нижче (p=0,049) за показники щурів, яким вводили ДН.

Таблиця 1
Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та ДН на ПБЧ у разі механічного подразнення за Рендаллом-Селігто у щурів з АА, ум. од. ($M \pm m$, 95 % ДІ, n=42)

Строк	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група	VI (6) група	Рівень статистичної вірогідності [%]							
	Інтактні щури	Контроль (АА без лікування)	АА + ДН	АА + КЕП	АА + КЕС	АА + КС-МСК	P ₂₋₁	P ₃₋₂	P ₄₋₂	P ₅₋₂	P ₆₋₂	P ₄₋₃	P ₅₋₃	P ₆₋₃
«0» день	311±7 (95% ДІ: 298-325)	309±10 (95% ДІ: 290-327)	303±11 (95% ДІ: 280-325)	307±8 (95% ДІ: 292-322)	313±7 (95% ДІ: 300-326)	317±9 (95% ДІ: 299-336)	0,8 [0,9%]	0,7 [1,9%]	0,9 [0,5%]	0,7 [1,4%]	0,5 [2,8%]	0,8 [1,4%]	0,5 [6,8%]	0,4 [4,7%]
14 день	313±8 (95% ДІ: 298-328) p ₂₋₁ = 0,5 [0,5%] ¹⁰	149±7 (95% ДІ: 135-162) p ₂₋₁ < 0,009 [51,9%] ¹⁰	144±11 (95% ДІ: 123-166) p ₂₋₁ < 0,009 [52,4%] ¹⁰	146±5 (95% ДІ: 135-156) p ₂₋₁ < 0,009 [52,6%] ¹⁰	143±8 (95% ДІ: 127-159) p ₂₋₁ < 0,009 [54,3%] ¹⁰	147±9 (95% ДІ: 130-164) p ₂₋₁ < 0,009 [53,6%] ¹⁰	< 0,001 [52,5%]	0,7 [2,9%]	0,8 [1,9%]	0,6 [3,8%]	0,9 [1,0%]	0,9 [1,0%]	0,9 [1,0%]	0,8 [2,0%]
28 день	306±8 (95% ДІ: 291-320) p ₂₋₁ = 0,17 [1,8%] ¹⁰ p ₂₋₁₄ = 0,34 [2,3%] ¹⁴	189±8 (95% ДІ: 172-205) p ₂₋₁ < 0,01 [38,9%] ¹⁰ p ₂₋₁₄ = 0,01 [26,9%] ¹⁴	231±11 (95% ДІ: 210-253) p ₂₋₁ = 0,01 [23,6%] ¹⁰ p ₂₋₁₄ < 0,01 [60,4%] ¹⁴	209±6 (95% ДІ: 196-221) p ₂₋₁ = 0,01 [32,1%] ¹⁰ p ₂₋₁₄ < 0,01 [43,1%] ¹⁴	197±11 (95% ДІ: 175-219) p ₂₋₁ = 0,01 [37,0%] ¹⁰ p ₂₋₁₄ = 0,01 [38,0%] ¹⁴	210±7 (95% ДІ: 196-224) p ₂₋₁ = 0, [33,8%] ¹⁰ p ₂₋₁₄ < 0,01 [42,7%] ¹⁴	< 0,001 [38,3%]	0,008 [22,8%]	< 0,001 [10,6%]	0,5 [4,5%]	0,07 [11,4%]	0,09 [9,9%]	0,047 [14,8%]	0,1 [9,3%]

Примітки.

- 1. P₂₋₁ – рівень статистичної вірогідності розбіжностей показників;
- 2. [%] – значення розбіжностей показників у відсотках;
- 3. Індексами ¹⁰ ¹⁴ ²⁰ ³ ⁴ ⁵ ⁶ вказано номер групи, між показниками яких проведено порівняння;
- 4. Індексами ¹⁰ ¹⁴ вказано строки дослідження, з показниками яких проведено порівняння в динаміці.

Таблиця 2

Вплив КЕП, КЕС, КС-МСК та ДН на ПБЧ у разі електроімпульсного подразнення, Вольт ($M \pm m$, 95 % ДІ, n=42)

Строк	I (1) група	II (2) група	III (3) група	IV (4) група	V (5) група	VI (6) група	Рівень статистичної вірогідності [%]							
	Інтактні штури	Контроль (АА без лікування)	АА + ДН	АА + КЕП	АА + КЕС	АА + КС-МСК	P ₂₋₁	P ₃₋₂	P ₄₋₂	P ₅₋₂	P ₆₋₂	P ₄₋₃	P ₅₋₃	P ₆₋₃
«0» день	5,8±0,32 (95 % ДІ: (5,1–6,4) P ₀ = 0,3 [4,9%] ¹⁰	6,4±0,20 (95 % ДІ: (6,0–6,8) P ₀ = 0,009 [54,4%] ¹⁰	6,5±0,39 (95 % ДІ: (5,7–7,3) P ₀ < 0,009 [52,7%] ¹⁰	5,8±0,49 (95 % ДІ: (4,8–6,7) P ₀ < 0,009 [53,1%] ¹⁰	6,2±0,26 (95 % ДІ: (5,7–6,7) P ₀ < 0,009 [48,3%] ¹⁰	6,0±0,38 (95 % ДІ: (5,3–6,7) P ₀ < 0,009 [50,0%] ¹⁰	0,1 [11,1%]	0,9 [1,1%]	0,2 [10,0%]	0,5 [0,6%]	0,3 [6,7%]	0,3 [11,0%]	0,6 [0,6%]	0,4 [7,7%]
14 день	6,1±0,37 (95 % ДІ: (5,3–6,8) P ₀ = 0,3 [4,9%] ¹⁰	2,9±0,25 (95 % ДІ: (2,4–3,4) P ₀ < 0,009 [54,4%] ¹⁰	3,1±0,20 (95 % ДІ: (2,7–3,5) P ₀ < 0,009 [52,7%] ¹⁰	2,7±0,29 (95 % ДІ: (2,2–3,3) P ₀ < 0,009 [53,1%] ¹⁰	3,2±0,36 (95 % ДІ: (2,5–3,9) P ₀ < 0,009 [48,3%] ¹⁰	3,0±0,22 (95 % ДІ: (2,6–3,4) P ₀ < 0,009 [50,0%] ¹⁰	< 0,001 [51,8%]	0,7 [4,9%]	0,6 [7,3%]	0,5 [9,8%]	0,8 [2,4%]	0,3 [11,6%]	0,7 [4,7%]	0,8 [2,3%]
28 день	5,8±0,32 (95 % ДІ: (5,1–6,4) P ₀ = 0,5 [0%] ¹⁰ P ₁₄ = 0,25 [4,7%] ¹⁴	3,7±0,24 (95 % ДІ: (3,2–4,2) P ₀ < 0,01 [42,2%] ¹⁰ P ₁₄ = 0,06 [26,8%] ¹⁴	5,7±0,39 (95 % ДІ: (4,9–6,5) P ₀ = 0,03 [12,1%] ¹⁰ P ₁₄ < 0,01 [86,0%] ¹⁴	3,9±0,30 (95 % ДІ: (3,3–4,5) P ₀ = 0,01 [32,1%] ¹⁰ P ₁₄ = 0,01 [44,7%] ¹⁴	4,1±0,26 (95 % ДІ: (3,6–4,7) P ₀ = 0,01 [33,3%] ¹⁰ P ₁₄ = 0,1 [28,9%] ¹⁴	4,6±0,28 (95 % ДІ: (4,1–5,2) P ₀ = 0,01 [22,6%] ¹⁰ P ₁₄ = 0,01 [54,8%] ¹⁴	< 0,001 [35,8%]	< 0,001 [53,8%]	< 0,001 [5,8%]	0,25 [11,5%]	0,028 [25,0%]	0,003 [31,3%]	0,006 [27,5%]	0,049 [18,8%]

Примітки.

P₂₋₁ – рівень статистичної вірогідності розбіжності показників;

[%] – значення розбіжностей показників у відсотках;

Індексами ¹ ² ³ ⁴ ⁵ ⁶ вказано номер групи, між показниками яких проведено порівняння;

Індексами ₁₀ ₁₄ вказано строки дослідження, з показниками яких проведено порівняння в динаміці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021; 10(11):2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>.
2. Hladkykh FV. Current understanding of the immunological basis of rheumatoid arthritis: from post-translational modification of proteins to the use of disease-modifying antirheumatic drugs. *Eastern Ukrainian medical journal*. 2023; 11(4):326–336. [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):326-336](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):326-336).
3. Hladkykh FV. Cell-free biologics: focus on mesenchymal stem cell conditioned media. *Odesa Medical Journal*. 2023; 4(185):75–82. <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-15>.
4. Hladkykh FV. Mesenchymal stem cells: exosomes and conditioned media as innovative strategies in the treatment of patients with autoimmune diseases. *Clinical and Preventive Medicine*. 2023(6):121–130. <https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2023.15>.
5. Hladkykh FV. Anti-inflammatory properties of diclofenac sodium on background of its combined use with cryopreserved placenta extract in experiment. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine*. 2021; 31(4):364–367. <https://doi.org/10.15407/cryo31.04.364>.
6. He L, He T, Xing J, Zhou Q, Fan L, Liu C, Chen Y, Wu D, Tian Z, Liu B, Rong L. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes protect cartilage damage and relieve knee osteoarthritis pain in a rat model of osteoarthritis. *Stem Cell Res Ther*. 2020; 11(1):276. <https://doi.org/10.1186/s13287-020-01781-w>.
7. Stefanov OV, ed. Preclinical studies of medicinal products: methodical recommendations. Kyiv: Avicenna; 2001. 527 p.
8. Hladkykh FV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic and undesirable effects, ways of their optimization. Vinnytsia: Tvory; 2022. 216 p. <https://doi.org/10.46879/2022.1>.
9. Shepitko VI. Structural and functional indicators of the cryopreserved liver and the effect of its transplantation on the morphofunctional state of a number of internal organs: dissertation. Doctor of Medicine: special. 14.01.35 “Cryomedicine”, Kharkiv, 2004. 326 p. <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0504U000610/>.
10. Bespalova IG. Peptide composition and biological action of extracts of cryopreserved pig spleen fragments and piglet skin: thesis. biol. n.: spec. 03.00.19 “Cryobiology”, Kharkiv, 2016. 162 p. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/>.
11. Globa VYu. Use of cryopreserved cell cultures and neurotrophic factors in experimental infravesical obstruction. Thesis in specialty 222 “Medicine”, Kharkiv, 2021. 156 p. Available from: <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0821U100913/>.
12. Ben-Bassat J, Peretz E, Sulman FG. Analgesimetry and ranking of analgesic drugs by the receptacle method. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie*. 1959; 122:434–447.
13. Randall L, Selitto J. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. *Archives of International Pharmacodynamics*. 1957; 111:409–419.
14. Hatsura VV. Methods of primary pharmacological research of biologically active substances. M.: Medicine; 1974. 142 p.
15. Galchenko SE, Shkodovska NY, Sandomirsky BP, Hryshchenko VI. Patent of Ukraine No. 64381. Method of obtaining extracts of xenogenic organs. Application No. 2003054649. Submitted on May 22, 2003; Publ. 16.02.2004. Bul. No. 2.
16. Ye Z, Zhang M, Ding N, Gao P, Hei Y, Wang Y, Gao W, Ye Q. Antinociceptive effects of dezocine on complete Freund's adjuvant-induced inflammatory pain in rats. *Exp Ther Med*. 2018; 15(6):5469–5474. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6110>.
17. Kwok CHT, Learoyd AE, Canet-Pons J, Trang T, Fitzgerald M. Spinal interleukin-6 contributes to central sensitisation and persistent pain hypersensitivity in a model of juvenile idiopathic arthritis. *Brain Behav Immun*. 2020; 90:145–154. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.08.004>.

Надійшла до редакції 26.02.2024 р.

Прийнята до друку 22.03.2024 р.

Електронна адреса для листування fedir.hladkykh@gmail.com

H. O. Poludenko <https://orcid.org/0000-0003-4147-1995>
P. B. Antonenko <https://orcid.org/0000-0002-9697-1615>
K. O. Antonenko <https://orcid.org/0000-0001-9707-3676>
Ya. V. Rozhkovskiy <https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>
K. F. Shemonayeva <https://orcid.org/0000-0001-8354-4692>
O. M. Komlevoi <https://orcid.org/0000-0002-8297-089X>

PROGNOSTIC VALUE OF CYP3A4*1B POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC [615+577.21]:616-002.5:615.28

H. O. Poludenko, P. B. Antonenko, K. O. Antonenko, Ya. V. Rozhkovskiy, K. F. Shemonayeva, O. M. Komlevoi
PROGNOSTIC VALUE OF CYP3A4*1B POLYMORPHISM IN PATIENTS WITH PULMONARY TUBERCULOSIS
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. Previously it was found that in *slow metabolizers* according to CYP3A4*1G genotype after completion of in-patient stage of anti-tuberculosis treatment, the level of cytotoxicity and toxicity indexes was much higher than in *rapid metabolizers*. **The aim of the present research** was to find the meaning of CYP3A4*1B polymorphism in tuberculosis (TB) patients for the level of isoniazid and rifampicin as well as for the outcome and toxicity development during in-patient TB treatment.

Materials and methods. The medical records of 105 patients with pulmonary tuberculosis were examined. All these patients had primary pulmonary tuberculosis. They were receiving in-patient treatment at the Odesa Regional Center for Socially Significant Diseases (previously – the Odesa Regional Tuberculosis Dispensary) in 2012–2014. The study was conducted under the Declaration of Helsinki standards.

Results. After in-patient treatment, the activity of cytotoxicity markers as alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), and the cholestasis marker as gamma-glutamyl transferase (GGT) in TB-patients with *AA genotype increased insignificantly by 7.0%, 9.3%, and 4.5% ($p>0.05$); in patients with the *AG genotype, the activity of ALT, AST and GGT, on the contrary, had a tendency for decreasing – by 18.7%, 3.0% and 9.0% ($p>0.05$); a similar trend was observed concerning the number of patients with increased activity of ALT, AST and GGT. At the end of treatment, the average activity of ALT in carriers of the *AA genotype was 1.8 times higher than in carriers of the *AG genotype ($p=0.046$; CI=–0.26...22.24).

Conclusion. At the beginning of anti-tuberculosis chemotherapy, it is recommended to determine the CYP3A4*1B genotype in patients with pulmonary tuberculosis, which allow identifying the groups of patients with the *AG genotype, which is characterized by a greater risk of developing sub-therapeutic rifampicin concentrations in the blood during treatment and prove the usefulness of personalized choice of rifampicin dosage according to the CYP3A4*1B genotype.

Key words: CYP3A4, tuberculosis, rifampicin, genotype, polymorphism.

УДК [615+577.21]:616-002.5:615.28

Г. О. Полуденко, П. Б. Антоненко, К. О. Антоненко, Я. В. Рожковський, К. Ф. Шемонаєва, О. М. Комлевої
ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ CYP3A4*1B У ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Метою дослідження стало вивчення комплексного впливу поліморфізму локусу CYP3A4*1B на вміст найбільш ефективних протитуберкульозних препаратів, ефективність та токсичність протитуберкульозної терапії. Хворі з генотипом *AG локусу CYP3A4*1B через 2 і 6 год. після введення рифампіцину в 5 і 10 разів частіше мали субтерапевтичну концентрацію рифампіцину відповідно, ніж носії генотипу *AA ($p<0.05$); після стаціонарного лікування у носіїв генотипу *AG активність АлТ, АсТ і ГГТ дещо знизилась – на 18,7, 3,0 і 9,0% відповідно ($p>0.05$), водночас у носіїв генотипу *AA недостовірно зросла – на 7,0, 9,3 і 4,5% відповідно ($p>0.05$). Процес туберкульозного обмінення легеневої тканини у носіїв генотипу *AG зберігався втричі частіше, ніж у групі *AA ($p<0.05$). Таким чином, визначення генотипу CYP3A4*1B у хворих на туберкульоз легень на початку лікування дасть змогу індивідуально підбирати дозу рифампіцину.

Ключові слова: CYP3A4, туберкульоз, рифампіцин, генотип, поліморфізм.

Introduction. According to WHO, 2021, Ukraine belongs to the countries with a significant spread of multi-drug resistant strains of *M. tuberculosis* [1]; additionally, military aggression against Ukraine complicates anti-tuberculosis control in Ukraine [2]. It is known that multi-drug resistant strains of *M. tuberculosis* more often belong to the

Beijing family and lead to worse tuberculosis (TB) treatment outcome; infection with *Beijing* strains of *M. tuberculosis* can be considered as one of the unfavorable disease course factors [3; 4]. Adverse effects of anti-TB agents, which include anti-TB drug-induced liver injury observed in 10%–26% of TB patients who had standard short-course chemotherapy, are the important obstacles for successful TB treatment [5]. The risk of anti-TB drug-induced liver injury could be determined by patients' genotype polymorphism of the xenobiotic-metabolizing enzymes such

© H. O. Poludenko, P. B. Antonenko, K. O. Antonenko 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



as cytochrome-4502E1 (CYP2E1), N-acetyltransferase 2, and glutathione S-transferase [6, 7]. In addition, the above-mentioned enzymes play an important role in biotransformation of the anti-TB drugs. So, patients' genotype polymorphism has certain impact on the drugs' concentration in the blood and finally on the effectiveness of TB treatment. For example, TB patients with "slow metabolizers" (SM) genotype of *CYP2C9* gene had the highest serum isoniazid and rifampicin level and the most favorable treatment outcome comparatively to "rapid metabolizers" (RM) genotype group [8]. According to *CYP3A4*1B* genotype in TB patients with RM genotype, the indexes of cytotoxicity (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase and bile stasis (gamma-glutamyl transferase) were higher comparatively to SM genotype both before and after in-patient treatment [9]. According to the literature, the enzyme cytochrome (CYP) 3A4/5 is involved in the metabolism of more than a one-third of all drugs [10]. The activity of the enzyme is largely determined by the polymorphism of the corresponding *CYP3A* genes [10]. *CYP3A4* genetic polymorphism was accompanied by differences in the mRNA level. Carriers of the *CYP3A4*AA* genotype had the most pronounced analgesic effect in case of transdermal application of buprenorphine. The presence of variant *CYP3A4* alleles can affect methadone metabolism, and rather it is a question of the effect of a combination of single nucleotide polymorphisms (SNPs) than a single *CYP3A4* polymorphism. The presence of *rs2242480* and *rs2740574* polymorphisms might play a key role in increasing the risk of death in methadone use [11]. Previously it was found that in *slow metabolizers* according to *CYP3A4*1G* genotype after completion of in-patient stage of anti-TB treatment the level of cytotoxicity and toxicity indexes was much higher than in rapid metabolizers [12]. **The aim of the present research** was to find the meaning of *CYP3A4*1B* polymorphism in TB patients for the level of isoniazid and rifampicin as well as for the outcome and toxicity development during in-patient TB treatment.

Materials and methods. The medical records of 105 patients with pulmonary tuberculosis were examined. All these patients were diagnosed tuberculosis for the first time (primary tuberculosis). They were receiving in-patient treatment at the Odesa Regional Center for Socially Significant Diseases (previously – the Odesa Regional Tuberculosis Dispensary) in 2012–2014. All tuberculosis patients received standard therapy according to the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 384 dated 06.09.2006. The project was approved by the Ethics Committee of the Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine. The study was conducted under the Declaration of Helsinki standards.

DNA material was extracted from the blood using a kit of DNA-Sorb-B. A *CYP3A4*1B* genotype was detected

with the help of polymerase chain reaction (PCR) and endonuclease analysis [13]. All TB patients were receiving complex therapy including rifampicin and isoniazid orally about 8–12 and 4–6 mg/kg of body weight per day (totally 450–600 and 300–400 mg), respectively in combination with pyrazinamide (20–30 mg/kg), streptomycin (12–18 mg/kg) or ethambutol (15–20 mg/kg) according to the order of Ministry of Health of Ukraine No. 384 and recommended by the World Health Organization DOTS strategy. We have considered medical records at the beginning and at the end of in-patient treatment including TB form, characteristics of TB lesions, smear status, activity of biochemical indices such as alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), and gamma-glutamyl transferase (GGT) which were measured on the HumaStar300 automatic analyzer ("Human GmbH," Germany).

The blood samples were collected from TB patients during the first 2 weeks of in-patient treatment 2, 4, 6, and 24 h after administration of rifampicin and isoniazid. The level of rifampicin was determined according to Chubaryan method with modification that is based on the extraction of rifampicin from the blood using chloroform and KON with further spectrophotometric analysis of the extract at 470 nm [8]. The content of isoniazid was determined according to the method of Wallenberg in modification of Shenderov [8]; isoniazid forms a colored complex with vanadium-acidic ammonia in the acidic medium; the intensity of coloring can be measured at a wavelength of 400 nm.

Statistical analysis was performed using the Statistica 10.0 software (Dell Software, Austin, TX, USA) with parametric and non-parametric methods (ANOVA and Kruskal–Wallis tests). The Chi-square test was used to determine whether there is a significant difference concerning frequency of studied criteria between two groups. Statistical significance was assumed at the $p < 0.05$.

Results. *CYP3A4*1B* genotyping of 105 patients has shown that 96 individuals (91.4%) had **AA* genotype ("rapid metabolizers"), the rest 9 individuals (8.6%) had **AG* genotype ("moderate metabolizers"). No individual was found to have homozygous variant genotype **GG* (low enzymatic activity or "slow metabolizers"). According to previous research in Odesa region in healthy individuals (control group) 93.7% were carriers of **AA* genotype ("rapid metabolizers"), 6.3% – carriers of **AG* genotype ("moderate metabolizers").

According to the obtained data, there were no significant differences in the concentration of rifampicin in patients with pulmonary TB regarding to the *CYP3A4*1B* polymorphism (Table 1). At the same time, a slightly higher concentration of rifampicin was observed in carriers of the **AA* genotype than in carriers of the **AG* genotype.

Table 1

Serum rifampicin concentration regarding to *CYP3A4*1B* polymorphism in TB-patients

Genotype of <i>CYP3A4*1B</i>	Serum rifampicin concentration (mg/kg) after drug's administration (Mean±SED)			
	2 hrs	4 hrs	6 hrs	24 hrs
<i>*AA</i> (n=37)	11.79±2.53	16.25±3.92	11.01±2.04	7.26±1.60
<i>*AG</i> (n=6)	11.05±0.48	15.03±0.97	9.50±0.64	6.79±1.20

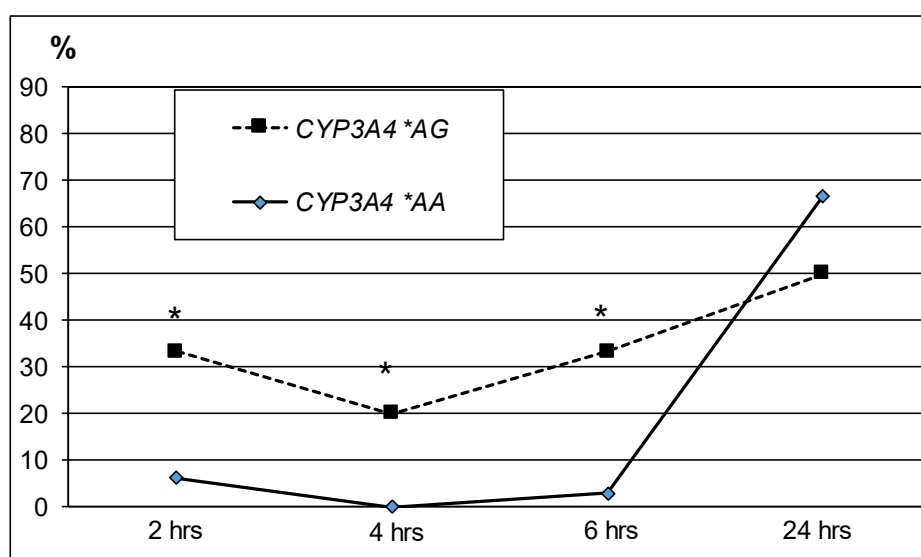
The percentage of patients with different *CYP3A4*1B* genotypes with concentration of rifampicin was lower than the minimal therapeutic concentration (Fig. 1).

During 2–6 hrs after drugs' administration, 7% of patients with the **AA* genotype had a concentration lower than the minimal therapeutic concentration. In a day after rifampicin administration, about two-thirds of the patients had a sub-therapeutic concentration of the rifampicine.

In carriers of the **AG* genotype, the number of patients with a subtherapeutic concentration ranged from 20% 4 hrs after administration to 50% a day after administration; the number of patients with **AG* genotype with subtherapeutic concentration 2 hrs after administration was 5 times more often than carriers of the **AA* genotype ($\chi^2=3.94$, with a critical value of $\chi^2=3.84$; $p<0.05$); 4 hrs after administration – by 20% more often

($\chi^2=6.58$; $p<0.05$); 6 hrs after administration – almost 10 times more often ($\chi^2=6.57$; $p<0.05$) than carriers of the **AA* genotype.

There were no significant differences of isoniazid concentration between different *CYP3A4 *1B* genotypes (Table 2). At the same time, a slightly higher concentration of isoniazid in the blood was observed in carriers of the **AA* genotype than in carriers of the **AG* genotype. At the beginning of in-patient treatment, TB-disintegration processes were observed in approximately 45.8% of “rapid metabolizers” (genotype **AA*) and more than in half of “moderate metabolizers” (genotype **AG*) – 55.6%. Among carriers of the **AA* genotype, the processes of disintegration and dissemination appeared in 13.5% and 32.3% TB-patients, respectively; at the same time, in TB-patients with the **AG* genotype, the specified processes were observed in 44.4% of individuals (Table 3).



* – $p<0.05$ (relatively to **AA* genotype)

Fig. 1. Number of tuberculosis patients that did not reach recommended rifampicin concentration in the blood after different time interval concerning *CYP3A4*1B* polymorphism

Table 2

Serum isoniazid concentration regarding to *CYP3A4*1B* polymorphism in TB-patients

Genotype of <i>CYP3A4*1B</i>	Serum isoniazid concentration (mg/kg) after administration (Mean±SED)			
	2 hrs	4 hrs	6 hrs	24 hrs
<i>*AA</i> (n=37)	4.16±0.20	2.57±0.23	1.34±0.19	0.18±0.06
<i>*AG</i> (n=6)	4.06±0.44	2.16±0.42	0.88±0.21	<0.023

Table 3

Description of pulmonary TB-lesions regarding to *CYP3A4*1B* polymorphism

Characteristics of TB-lesions	At the beginning of in-patient treatment, (%)		At the end of in-patient treatment, (%)	
	<i>*AA</i> , n=96	<i>*AG</i> , n=9	<i>*AA</i> , n=96	<i>*AG</i> , n=9
Infiltration	52 (54.2)	1 (11.1)*	9 (9.4)#	-
Disintegration	13 (13.5)	4 (44.4)*	-#	-#
Dissemination	31 (32.3)	4 (44.4)	9 (9.4)#	3 (33.3)*
Resorption	-	-	78 (81.2)#	6 (66.7)#

Note:

1. # – $p<0.05$ (relatively to the initial level of correspondent group);

2. * – $p<0.05$ (relatively to the patients with **AA* genotype).

In addition, in carriers of the **AG* genotype, disintegration processes occurred 3.3 times more often than in carriers of the **AA* genotype ($p<0.05$; $\chi^2=5.79$ with a critical value of $\chi^2=3.84$ hereafter). On the other hand, infiltration processes were most common in individuals with the **AA* genotype – 54.2% that is almost 4.9 times more often than in patients with the **AG* genotype – 11.1% ($p<0.05$; $\chi^2=6.10$). So, at the beginning of treatment, TB-patients who had the **AG* genotype had somewhat more frequent destruction and disintegration processes in the lungs than carriers of the **AA* genotype.

At the beginning of in-patient treatment, about half of carriers of the **AA* genotype, according to microscopy, were smear-positive, while 77.8% of **AG* were smear-positive (Fig. 2).

According to culture, the majority of the patients – 66.7% of “rapid metabolizers” and 88.9% of “moderate metabolizers” were smear-positive. So, at the beginning of treatment patients with **AG* genotype had somewhat more frequent TB-destruction and disintegration processes in the lungs than in **AA* genotype carriers.

At the end of in-patient treatment, destruction processes remained in 22% of the patients regardless of the *CYP3A4*1B* genotype (see Table 3). In both groups, as a result of in-patient treatment, there was a reduction of the number of patients with TB-destruction, for example, in carriers of the **AA* genotype – by 50% ($p<0.05$; $\chi^2=11.17$) and in 60% of **AG* genotype carriers ($p>0.05$). The cessation of TB-destruction processes in **AA* genotype carriers took on average about 58 days, in carriers of the **AG* genotype – about 60 days.

Because of the in-patient treatment, the number of patients with **AA* genotype with TB-infiltration decreased by 5.8 times ($p<0.05$; $\chi^2=44.43$); with TB-dissemination – by 3.4 times ($p<0.05$; $\chi^2=21.18$). In both studied groups, as a result of in-patient treatment, TB-destruction and disintegration disappeared; declining was significant relatively to the initial level – for carriers of **AA* genotype ($\chi^2=13.94$) and **AG* genotype ($\chi^2=5.14$).

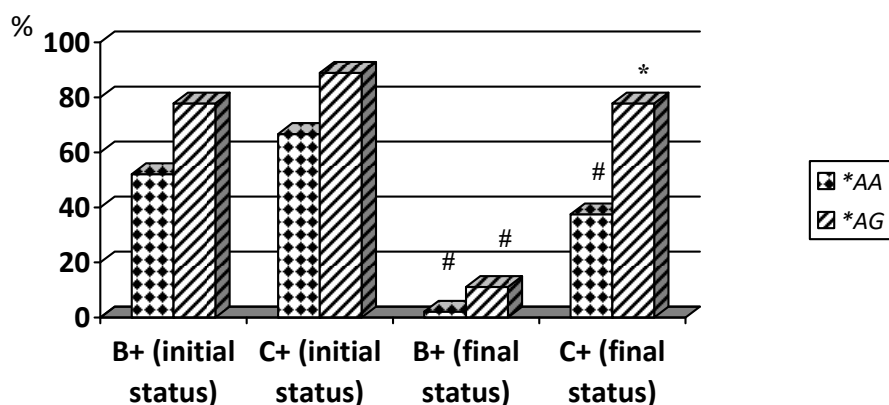
In addition, in patients with the **AA* genotype, TB-dissemination of pulmonary tissue decreased 3.4 times ($p<0.05$; $\chi^2=15.28$). At the end of in-patient treatment, the process of dissemination of pulmonary tissue was observed almost three times more often in **AG* genotype carriers than in **AA* carriers ($p<0.05$; $\chi^2=4.67$). At the same time, the resorption of TB-lesions in the lung tissue was observed in 81.2% of **AA* genotype carriers and in 66.7% of **AG* carriers ($p<0.05$; $\chi^2=131.37$ and $\chi^2=9.00$ compared to the initial level).

According to microscopy data, at the time of discharge from the hospital 97.9% of **AA* genotype carriers and in 88.9% of **AG* genotype carriers were smear-negative. At the same time, the cessation of bacterial discharge occurred in 96.0% of TB-patients with the **AA* genotype ($p<0.05$; $\chi^2=60.76$) and in 83.7% with the **AG* genotype ($p<0.05$; $\chi^2=8.1$). At the same time, the conversion of smear-positive into smear-negative status in both groups took 55–59 days.

Following the cultural method, at the end of in-patient treatment, smear-positive status was observed in 37.5% of **AA* genotype carriers and 77.8% of **AG* genotype carriers, means patients with the **AG* genotype were smear-positive in 2.1 times more often than carriers of the **AA* genotype ($p<0.05$; $\chi^2=5.52$). As a result of treatment, the number of smear-positive with genotype **AA* decreased by 43.7% ($p<0.05$; $\chi^2=16.36$), with genotype **AG* – only by 12.5% ($p>0.05$). The conversion of smear status took 70–71 days in both groups.

At the beginning of in-patient treatment, a slightly higher level of bilirubin, ALT, AST and GGT activity was observed in **AA* genotype carriers than in **AG* genotype carriers ($p>0.05$) (Table 4).

After completion of the in-patient treatment, carriers of the **AA* genotype had a 12.6% decreasing of total bilirubin in the blood ($p=0.040$; $CI=0.07...3.35$), while in **AG* genotype carriers it insignificantly decreased by 24.7% ($p>0.05$) (see Table 4). Also, the number of patients with hyperbilirubinemia among carriers of the **AA* and **AG* genotype decreased from 31.0% to 11.7% ($p<0.05$; $\chi^2=4.75$) and from 28.6% to 14.3% ($p>0.05$) respectively. At the end



* – $p<0.05$ (relatively to the patients with **AA* genotype)

– $p<0.05$ (relatively to the initial level of correspondent group)

Fig. 2. Frequency of smear-positive status according to bacterioscopy (B+) or cultural (C+) method and regarding to *CYP3A4*1G* polymorphism at the beginning (initial status) and at the end (final status) of in-patient treatment

Table 4

Biochemical indexes in blood depending on *CYP3A4*1B* polymorphism (M±SEM)

	At the beginning of in-patient treatment		After in-patient treatment	
	*AA	*AG	*AA	*AG
Bilirubin (total), mM/l	15.28±0.68	15.13±2.17	13.57±0.47#	12.13±1.71
Thymol	1.98±0.11	2.50±0.48	2.08±0.11	2.24±0.49
ALT, units	23.88±1.71	17.29±3.57	25.56±1.70	14.57±3.32*
AST, units	26.63±1.03	24.57±3.56	29.11±1.18	23.86±3.27
GGT, units	32.24±2.39	27.43±4.69	33.69±1.62	25.17±2.77

Footnote: # p<0.05 – relatively to the initial level of correspondent group;

* p<0.05 – relatively to the patients with *AA genotype

of in-patient treatment, there were slight changes in thymol test parameters in both groups. After in-patient treatment, the activity of cytolysis markers as ALT and AST, and the cholestasis marker as GGT in TB-patients with *AA genotype increased insignificantly by 7.0%, 9.3% and 4.5% ($p>0.05$); in patients with the *AG genotype, the activity of ALT, AST and GGT, on the contrary, had a tendency for decreasing – by 18.7%, 3.0% and 9.0% ($p>0.05$); a similar trend was observed concerning the number of patients with increased activity of ALT, AST and GGT. At the end of treatment, the average activity of ALT in carriers of the *AA genotype was 1.8 times higher than in carriers of the *AG genotype ($p=0.046$; CI=-0.26...22.24).

Discussion. The obtained data regarding slightly lower serum concentration of rifampicin in *AG genotype carriers may be related to the peculiarities of the serum concentration of isoniazid, which can affect the enzymatic activity of the liver, including the CYP3A4 enzyme. Differences in the intensity of drug metabolism depending on the *CYP3A4*1B* genotype may also be due to the presence of a mutant allele of *CYP3A4*1B* (*G), which is associated with a twofold increase in gene promoter activity [14]. It is likely that the decreasing in CYP3A4 activity in carriers of “wild” *A allele is due to the presence of a transcriptional suppressor. Therefore, the phenotypic effects of the mutated allele *G may be associated with a decrease in the attachment of the transcriptional suppressor and, accordingly, greater gene expression and greater enzymatic activity of CYP3A4, which in turn causes faster metabolism of the medicines, including rifampicin [15].

A more severe condition at the beginning of treatment and a higher prevalence of cases of subeffective rifampicin concentration in carriers of the mutated allele *CYP3A4*1B* (*G) could explain worse results of the in-patient treatment. So, at the end of in-patient treatment, the process of TB-dissemination of pulmonary tissues appeared in *AG genotype almost three times more often than in *AA genotype carriers ($p<0.05$); resorption of TB-lesions in the lung tissues appeared in 81.2% of *AA genotype carriers ($p<0.05$) and in 66.7% of *AG genotype carriers ($p<0.05$).

According to the obtained results, it was established that both at the beginning and at the end of in-patient

treatment, carriers of the mutated allele *G had a lower risk of hepatotoxicity than carriers of the “wild” allele *A. After in-patient treatment, the activity of the cytolysis indexes ALT and AST, and the cholestasis index GGT in TB-patients with *AA genotype increased insignificantly, while in patients with the *AG genotype, the activity of ALT, AST, and GGT, on the contrary, slightly decrease. This could be explained by a higher serum concentration of rifampicin and slightly higher serum concentration of isoniazid in patients with *AA genotype, compared to the group of *AG genotype carriers. At the same time, according to previous studies, according to the *CYP3A4*1G* genotype, in “slow metabolizers” (mutant homozygous genotype), the risk of developing of hepatotoxicity during anti-tuberculosis therapy exceeded the similar indicator of “rapid metabolizers” [9].

Conclusions.

1. Patients with *AG genotype of the *CYP3A4*1B* locus two hours after administration of rifampicin had a sub-therapeutic concentration of rifampicin 5 times more often than *AA carriers ($p<0.05$); 4 hrs after administration – by 20% more often ($p<0.05$); 6 hrs after administration – almost 10 times more often than *AA carriers ($p<0.05$).

2. At the end of in-patient treatment, the process of tuberculous dissemination of lung tissue was observed almost three times more often in *AG genotype carriers of the *CYP3A4*1B* locus than in *AA carriers ($p<0.05$).

3. After in-patient treatment, the activity of cytolysis indexes as ALT and AST, and the cholestasis index as GGT in TB-patients with *AA genotype increased insignificantly by 7.0%, 9.3%, and 4.5%, respectively ($p>0.05$); while in patients with the *AG genotype, the activity of ALT, AST and GGT, on the contrary, had a tendency for decreasing – by 18.7%, 3.0% and 9.0%, respectively ($p>0.05$).

4. At the beginning of anti-tuberculosis chemotherapy, it is recommended to determine the *CYP3A4*1B* genotype in patients with pulmonary tuberculosis, which allow to identify the groups of patients with the *AG genotype, which is characterized by a greater risk of developing sub-therapeutic rifampicin concentrations in the blood during treatment and prove the usefulness of personalized choice of rifampicin dosage according to the *CYP3A4*1B* genotype.

BIBLIOGRAPHY

1. WHO. Global Tuberculosis Report 2021. Geneva: WHO. 2021, 43 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>.
2. Butov D, Feshchenko Y, Chesov D, Myasoedov V. et al. National survey on the impact of the war in Ukraine on TB diagnostics and treatment services in 2022. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2023; 27(1):86–88. doi: <https://doi.org/10.5588/ijtld.22.0563>.
3. Chesnokova MM, Bazhora YuI, Antonenko KO, Ostapchuk KV. The peculiarities of tuberculosis, caused by *Beijing* strains. *Odesa Medical Journal*. 2022; 1–2:55–59. doi: <https://doi.org/10.54229/2226-2008-2022-1-2-10>.
4. Antonenko PB, Kresyun VI, Antonenko KO. Mutations leading to drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* infection in Ukraine. *Central European Journal of Medicine*. 2010; 5(1): 30–35. doi: <https://doi.org/10.2478/s11536-009-0114-6>.
5. Habibzadeh S, Shahi JM, Ghobadi H, Maleki N. The first report of two cases of fatal liver injury due to anti-tuberculosis drugs in the presence of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Int J Mycobacteriol*. 2017; 6:187–90. doi: https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_60_17.
6. Grankina NV, Lytvynenko NA. 8-months chemotherapy intensive phase in treatment of MDR-TB patients: is it really necessary? *Ukr. Pulmonol. J*. 2016; 2:29–31. Available from: <http://www.ifp.kiev.ua/doc/journals/upj/16/pdf16-2/29.pdf> (in Ukrainian).
7. Todoriko LD, Antonenko PB, Kuzhko MM, Semianiv IO, Tlustova TV. Influence of *GSTM1* and *NAT2* deletion polymorphism on efficiency of TB treatment and selection of way of administration of anti-TB reparations. *Infusion & Chemotherapy*. 2019; (1):9–16. <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2019-19-1-9-16>.
8. Antonenko PB. Influence of polymorphism of drug biotransformation processes on the effectiveness of anti-tuberculosis chemotherapy in humans. Doctor of Medicine dissertation: 14.01.28. Odesa National Medical University. 2015. 345 p. (in Ukrainian).
9. Antonenko P, Butov D, Kresyun V, Antonenko K, Butova T. Association between effectiveness of tuberculosis treatment and cytochrome P-4502E1 polymorphism of the patients. *Journal of Mycobacteriology*. 2017; 6(4):396–400. doi: https://doi.org/10.4103/ijmy.ijmy_168_17.
10. Guttman Yelena, Nudel Adi, Kerem Zohar. Polymorphism in Cytochrome P450 3A4 Is Ethnicity Related. *Front. Genet*. 2019; 10:224;1–6. doi: <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00224>.
11. Francisco Blanco, Clemente Muriel, Jorge Labrador, Jose R. Gonzalez-Porras, Rogelio Gonzalez-Sarmiento, Francisco S. Lozano. Influence of UGT2B7, CYP3A4, and OPRM1 Gene Polymorphisms on Transdermal Buprenorphine Pain Control in Patients with Critical Lower Limb Ischemia Awaiting Revascularization. *Pain Pract*. 2015; 16(7):842–849. <https://doi.org/10.1111/papr.12343>.
12. Poludenko HO, Antonenko PB, Antonenko KO, Makarenko OV. Polymorphism of *CYP3A4*1G* gene as a predictor of the hepatotoxicity of antituberculosis therapy. *Medicni Perspektivi*. 2022; 27(1):97–103. <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2022.1.254369>.
13. Loic Le Marchand, Timothy Donlon, Laurence N. Kolonel, Brian E. Henderson, et al. Estrogen Metabolism-Related Genes and Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort Study. *Estrogen Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005; 14(8):1998–2003. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0076.
14. Dally H, Edler L, Jäger B, Schmezer P, Spiegelhalter B, Dienemann H, Drings P, Schulz V, Kayser K, Bartsch H, Risch A. The CYP3A4*1B allele increases risk for small cell lung cancer: effect of gender and smoking dose. *Pharmacogenetics*. 2003 Oct; 13(10):607–18. doi: 10.1097/00008571-200310000-00004.
15. Amirmani B, Ning B, Deitz AC, Weber BL, Kadlubar FF, Rebbeck TR. Increased transcriptional activity of the CYP3A4*1B promoter variant. *Environ Mol Mutagen*. 2003; 42(4):299–305. doi: 10.1002/em.10199.

Надійшла до редакції 17.01.2024 р.

Прийнята до друку 18.03.2024 р.

Електронна адреса для листування petro.antonenko@onmedu.edu.ua

А. П. Щелкунов <https://orcid.org/0000-0002-7014-5729>

АНАТОМО-ТОПОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗТАШУВАННЯ ШИЛОПОДІБНОГО ВІДРОСТКА СКРОНЕВОЇ КІСТКИ ТА ОТОЧУЮЧИХ ЙОГО СТРУКТУР У НОРМІ ТА У РАЗІ ЙОГО ПОДОВЖЕННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.313-07-08

АНАТОМО-ТОПОГРАФІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗТАШУВАННЯ ШИЛОПОДІБНОГО ВІДРОСТКА СКРОНЕВОЇ КІСТКИ ТА ОТОЧУЮЧИХ ЙОГО СТРУКТУР У НОРМІ ТА У РАЗІ ЙОГО ПОДОВЖЕННЯ

Одеський національний медичний університет

Метою дослідження є вдосконалення та спрощення методів консервативної та хірургічної терапії, а також їх комбінації у хворих із симптоматикою шилопід'язикового синдрому. Обстежені та проліковані 224 пацієнти. Жінок було 158 (70,5%), чоловіків – 66 (29,5%). Пацієнтів 25–30 років було 26 осіб (11,6%), 30–45 років – 133 особи (59,3%), 45–60 років – 47 осіб (20,9%), 60–70 років – 18 осіб (8,0%); тривалість захворювання – від 1 до 10–15 років.

Взаєморозташування шиловидного відростка скроневої кістки та оточуючих його структур у нормі та у разі його подовження і викривлення може суттєво відрізнятися. Вибір методики найбільш ефективного хірургічного, консервативного або комбінованого лікування хворих із симптоматикою шилопід'язикового синдрому є суворо індивідуальним, відповідним до особливостей анатомо-топографічного розташування подовженого шилоподібного відростка скроневої кістки та оточуючих його структур.

Ключові слова: подовження шилоподібного відростка, судинно-нервовий пучок, біль у горлі, патофізіологічні механізми болю, судинні порушення.

UDC 616.313-07-08

A. P. Shchekunov

ANATOMICAL AND TOPOGRAPHIC FEATURES OF LOCATION OF THE STYLOID PROCESS OF THE TEMPORAL BONE AND SURROUNDING STRUCTURES IN NORMAL CONDITIONS AND UNDER STYLOID PROCESS ELONGATION

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The present work is aimed at improving and simplifying the methods of conservative and surgical therapy, as well as their combination for patients with symptoms of stylohyoid syndrome.

Materials and methods. Over a 12-year period, we examined and treated 224 patients. Of them, there were 158 women (70.5%), 66 men (29.5%), age – from 25 to 70 years: 25–30 years – 26 persons (11.6%), 30–45 years – 133 persons (59.3%), 45–60 years old – 47 persons (20.9%), 60–70 years old – 18 persons (8.0%); the duration of the disease is from 1 to 10–15 years.

Conclusions. Taking into account the research data, a comparison of the mutual location of the styloid process of the temporal bone and its surrounding structures in normal conditions and when it is elongated and curved may differ significantly. The approach to each patient should be strictly individual. According to the anamnesis data, disease symptoms, patient examination, and CT scan data, a treatment scheme for a specific patient is formed. The choice of the method of surgical, conservative, combined treatment of patients with symptoms of stylohyoid syndrome must be carried following the features of the anatomical and topographic location of the elongated styloid process of the temporal bone and its surrounding structures in order to achieve the greatest efficiency.

Key words: styloid process elongation, vascular-nerve bundle, sore throat, pathophysiological mechanisms of pain, vascular disorders.

Актуальність. Шилопід'язиковий синдром – захворювання, причиною якого є подразнення шилоподібним відростком скроневої кістки навколишніх нервових, судинних і м'язових структур. Синдром проявляється хронічним болем у глибокому відділі бічної ділянки обличчя, що іррадіює у корінь язика, глотку та вухо, дисфагією, симптомами порушень кровообігу головного мозку. Симптоми шилопід'язикового синдрому трапляються у разі різних отоларингологічних, стоматологічних, неврологічних захворювань. Синдром завдає тяжких страждань хворим, знижує якість життя. З аналізу літературних джерел [1; 10; 12] випливає, що відросток, шилопід'язикову зв'язку, під'язикову кістку поєднують не тільки анатомічні зв'язки та функціональні відно-

шення, а і спільність походження з 2-ї вісцеральної дуги. Під впливом несприятливих екзо- та ендогенних факторів виникають порушення гісто- та остеогенезу. Дефекти злиття двох сегментів, що утворюють відросток, призводять до його фрагментації та викривлення. Іншим наслідком порушення гістіогенезу є збереження залишків ембріонального хряща у відростку та, можливо, у зв'язці у дорослих людей.

Тонкий і загострений шилоподібний відросток починається від нижньої поверхні піраміди скроневої кістки, що проєктується вниз і вперед. Його проксимальна частина охоплюється барабанною частиною скроневої кістки, утворюючи піхву шилоподібного відростка. Дистальна частина шилоподібного відростка (в нормі, у разі подовження дистальна частина продовжується до під'язикової кістки) є місцем прикріплення м'язів «анатомічного букета» (mm. styloglossus, stylohyoideus, stylopharyngeus) та зв'язок

© А. П. Щелкунов, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



ligg. stylohyoideum і stylomandibulare. Велика кількість судин та нервів шиї анатомічно пов'язана з шилоподібним відростком скроневої кістки. Дистальна частина його спрямована вздовж стінки глотки. Анатомо-топографічні дослідження показали, що медіальна поверхня шилоподібного відростка скроневої кістки прилягає до внутрішньої сонної артерії, внутрішньої яремної вени, язикоглоткового, під'язикового та додаткового нервів. Попереду відростка на відстані 3–6 мм від нього розташовується зовнішня сонна артерія, а його верхівка знаходиться на відстані 6–10 мм від бічної стінки глотки з розташованим на ньому нервовим сплетенням. У разі подовження та викривлення шилоподібного відростка відношення його та навколишніх структур дещо змінюються (рис. 1).

Загальноприйняте припущення, що виникнення синдрому пов'язане з подовженням відростка та осифікацією шилопід'язикової зв'язки. У зв'язку з цим низка досліджень присвячена визначенню нормальної довжини відростка, перевищення якої призводить до розвитку захворювання. У літературі наводяться дані [2; 9; 11], що нормальною є довжина відростка 2–3 сантиметри. Якщо більше, то відросток вважається подовженим і може викликати симптоматику. Інші дослідники, ми у тому числі, виявляли відростки, які мають довжину понад 3 см без клінічної симптоматики обстежуваних [2; 3]. Виходячи з даних дослідження, що проводиться нами протягом 12 років, у розвитку симптоматики шилопід'язикового синдрому переважне значення має не довжина відростка, а ступінь його викривлення і відповідно тиск на близькі структури. Були випадки незначно подовжених шилоподібних відростків, які приносили пацієнтам значний дискомфорт та виражені болючі відчуття [4; 5]. Розміри відростків

та осифікація зв'язок праворуч і ліворуч, як правило, неоднакові: у деяких людей їхня довжина на одному боці може майже вдвоє перевищувати довжину на другому, проте найчастіше різниця становить 2–5 мм [5; 6; 7; 8]. Із впровадженням у практику обстеження хворих за допомогою комп'ютерної томографії можливості діагностики гіпертрофованого шилоподібного відростка значно збільшилися. Крім того, такий метод дослідження дозволяє визначити не тільки наявність подовження шилоподібного відростка, а й взаєморозташування судин шиї, інших анатомічних структур відповідно до шилоподібного відростка, ступеня відхилення відростка як у спокої людини, так і під час руху голови та шиї.

Актуальність дослідження визначається тим, що шилопід'язиковий синдром залишається маловідомим лікарям та не досить вивченим захворюванням. Велика кількість судин та нервів шиї анатомічно пов'язана з шилоподібним відростком скроневої кістки. Назріла необхідність більш чіткого розуміння і знань анатомо-топографічного розташування шилоподібного відростка скроневої кістки в нормі та у разі його подовження, відповідно до ступеня його патологічного впливу у вигляді тиску та деформації прилеглих структур, розвиток симптоматики шилопід'язикового синдрому залежно від цього, розробки та вдосконалення тактики лікування після діагностування такої патології, подальшої реабілітації пацієнтів з описаною патологією та профілактики рецидивів цього захворювання.

Мета дослідження – вивчити найбільш поширені анатомо-топографічні взаємини шилоподібного відростка скроневої кістки у разі його подовження та можливості впливу на різні прилеглі структури та розвиток різноманітних варіантів симптоматики шилопід'язикового синдрому.

Матеріали та методи. Проведена нами робота була спрямована на вдосконалення та спрощення методів консервативної та хірургічної терапії хворих із симптоматикою шилопід'язикового синдрому, враховуючи анатомо-топографічні особливості розташування шилоподібного відростка скроневої кістки стосовно анатомічних структур у нормі та у разі його подовження. В роботі використані дані проведених КТ-досліджень на спіральному томографі Philips Brilliance 64 з внутрішньовенним болюсним підсиленням «Томогексол-350» та проведенням функціональних проб і пальпаторного дослідження глотки. Функціональні проби під час проведення КТ-дослідження шилоподібних відростків полягали у виконанні знімків у прямому положенні голови хворого, а також у разі закидання голови назад і притиснутого до грудни підборіддя. Це було докладно описано нами в минулих роботах [4]. У цій роботі будуть описані деякі варіанти взаєморозташування подовженого шилоподібного відростка скроневої кістки та оточуючих його структур у разі різного викривлення та подовження останнього. Критеріями відбору хворих були аналіз даних – скарг, анамнезу хвороби, огляду ротоглотки та КТ-дослідження шилоподібних відростків. У дослідженні брались хворі, які мали симптоматику шилопід'язикового синдрому та мали відповідну патологію шилоподібного відростка

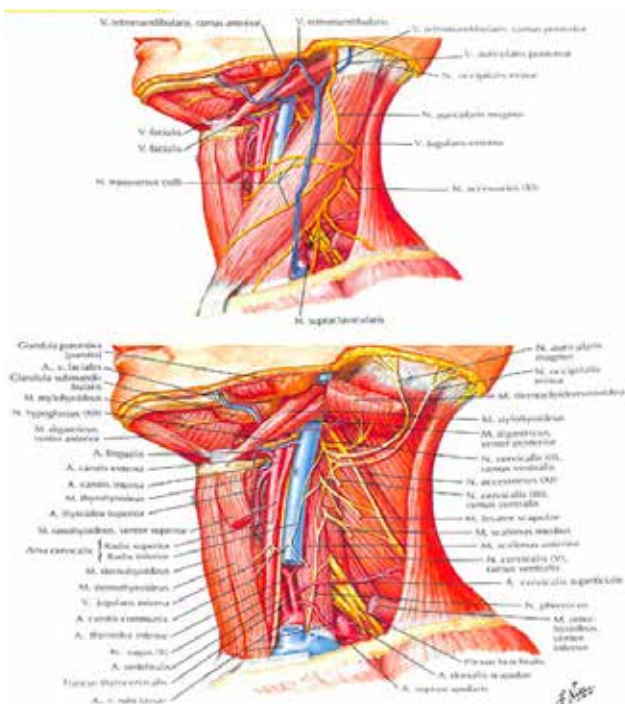


Рис. 1. Нерви і судини шиї (Атлас анатомії людини: 7-е видання / Френк Г. Неттер 2020 р.)

або шилопід'язичної зв'язки під час КТ-дослідження. Дослідження проводились на кафедрі оториноларингології Одеського національного медичного університету на базі ЛОР-відділення МКЛ № 11 м. Одеси. Роботу виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини як об'єкта дослідження».

За 12-річний період нами обстежено та проліковано 224 пацієнти. З них жінок було 158 (70,5%), чоловіків – 66 (29,5%). Пацієнтів 25–30 років було 26 осіб (11,6%), 30–45 років – 133 особи (59,3%), 45–60 років – 47 осіб (20,9%), 60–70 років – 18 осіб (8,0%); тривалість захворювання – від 1 до 10–15 років.

Результати та обговорення. Для вирішення описаних вище проблем вважаємо за необхідне чітко розібратися з анатомо-топографічним розташуванням шилоподібного відростка скроневої кістки в нормі та з варіантами можливої взаємодії його з прилеглими структурами у разі подовження та викривлення останнього, яких безліч.

Нормальне розташування шилоподібного відростка скроневої кістки та оточуючих його структур відоме і добре описане в літературі (рис. 1) [6]. Далі ми будемо описувати варіанти взаємодії шилоподібного відростка зі структурами шиї у разі його подовження та різних викривлень, які траплялись найчастіше.

Гігантський шилоподібний відросток проходить поблизу язикоглоткового нерва, між зовнішньою та внутрішньою сонними артеріями. Тому відхилення шиловидного відростка назовні або до середини призводить до його контакту із зазначеними артеріями та нервом, що посилюється під час руху голови та шиї (рис. 2, 3, 4, 5, 6). Залежно від того, яке з розташованих у безпосередній близькості утворень піддається впливу, виділяють два підвиди синдрому: шилоподібно-глоточний і шилоподібно-каротидний.

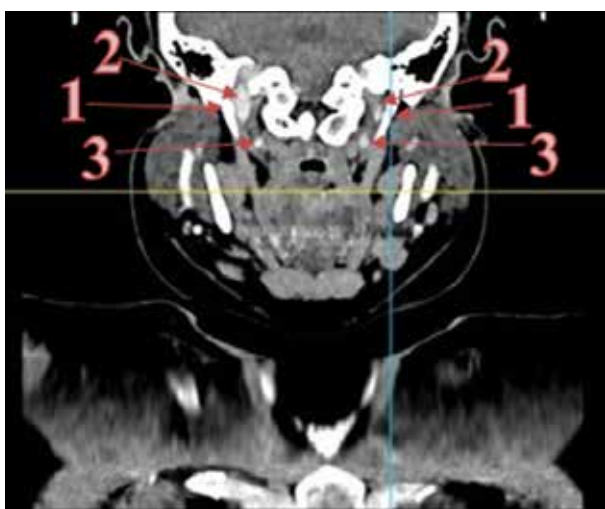


Рис. 2. (1 – шилоподібний відросток, 2 – внутрішня яремна вена, 3 – внутрішня сонна артерія)

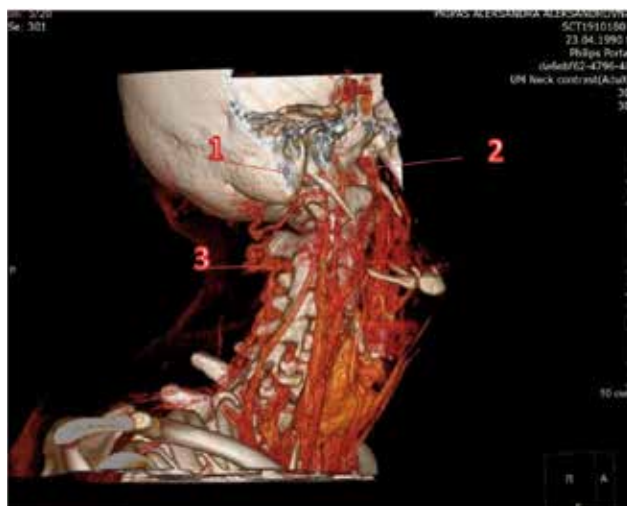


Рис. 3. (1 – шилоподібний відросток, 2 – внутрішня сонна артерія, 3 – внутрішня яремна вена)

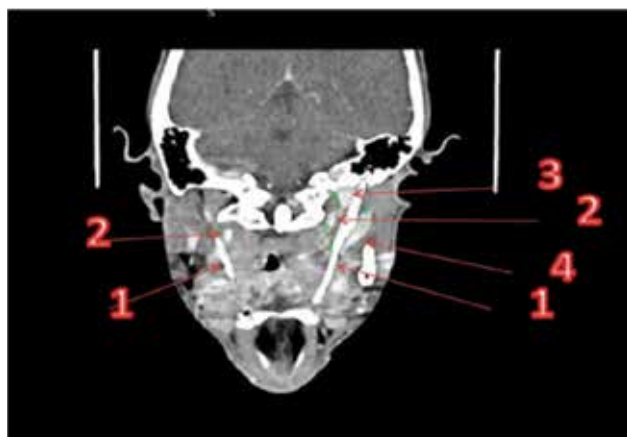


Рис. 4. (1 – шилоподібний відросток, 2 – внутрішня яремна вена, 3 – внутрішня сонна артерія)

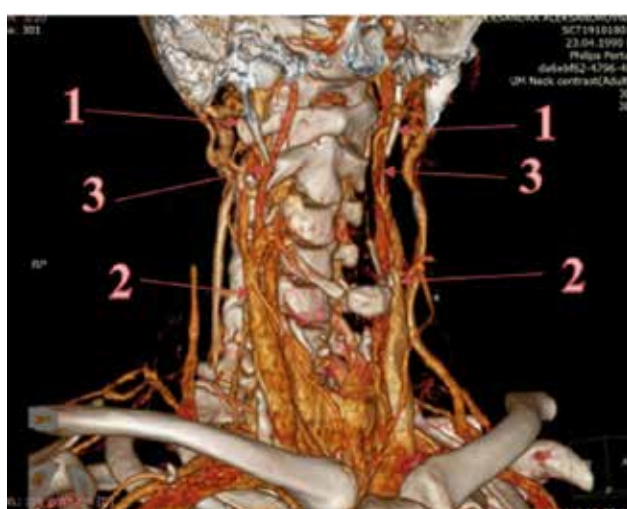


Рис. 5. (1 – шилоподібний відросток, 2 – внутрішня яремна вена, 3 – внутрішня сонна артерія)

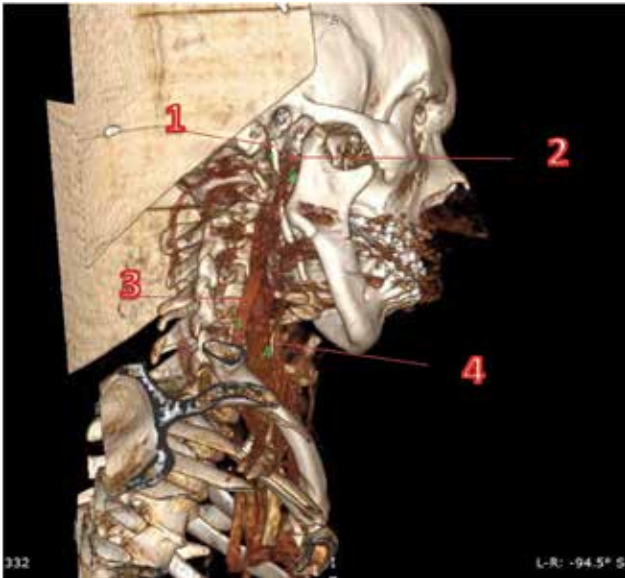


Рис. 6. (1 – шилоподібний відросток, 2 – внутрішня сонна артерія, 3 – зовнішня яремна вена, 4 – внутрішня яремна вена)

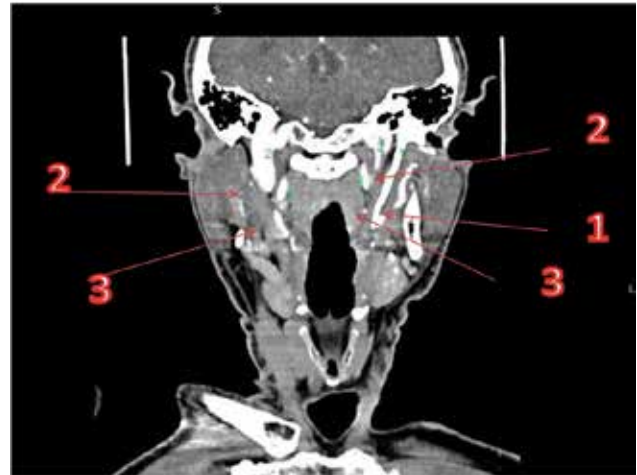


Рис. 7. (1 – шилоподібний відросток, 2 – внутрішня яремна вена, 3 – внутрішня сонна артерія)



Рис. 8. (1– шилоподібний відросток, 2 – поперечний відросток хребця, 3 – внутрішня яремна вена, 4 – внутрішня сонна артерія)



Рис. 9. (1 – шилоподібний відросток, 2 – поперечний відросток хребця, 3 – внутрішня яремна вена, 4 – внутрішня сонна артерія)

У разі шилоподібно-глоткового синдрому внаслідок подразнення нервових закінчень язикоглоткового нерва викривленим шиловидним відростком виникають болі в ділянці тонзиллярної ямки. У такому разі відросток пальпується на дні тонзиллярної ямки. Інтенсивність болю варіює – від незначного болю або відчуття стороннього тіла в глотці, особливо під час ковтання, до різкого сильного постійного болю, що іррадіює у мигдалину, у вухо. Розвиток шиловидно-каротидного синдрому («синдром сонної артерії») зумовлений тим, що кінчик подовженого і відхиленого назовні шилоподібного відростка чинить тиск на внутрішню або зовнішню сонну артерію, ділянку біфуркації загальної сонної артерії, подразнює періартеріальне симпатичне

сплетення і викликає болі в зоні кровопостачання цих артерій. Під час подразнення внутрішньої сонної артерії пацієнти скаржаться на постійні болі в ділянці чола, очниці, ока, тобто в зоні розгалуження та кровопостачання внутрішньої сонної артерії або її гілок, зокрема очної артерії. Внаслідок тиску відростка на зовнішню сонну артерію болі іррадіюють по її гілках у ділянці скроні, обличчя та тім'яної кістки. Аномальне подовження шилоподібного відростка у поєднанні з надмірним відхиленням його в медіальному або задньому напрямках призводить до здавлення м'язів, подразнення язикоглоткового нерва та симпатичного періартеріального нервового сплетення стінок сонних артерій та глотки (рис. 7). Від верхівки шилоподібного від-

ростка відходить шилопід'язикова зв'язка, що йде до під'язикової кістки, яка може піддаватися різного ступеня кальцифікації, від часткової до повної (рис. 5, 6, 7).

Виходячи з біомеханіки рухів подовженого шиловидного відростка скроневої кістки, він може чинити тиск на нервові стовпи ший з розвитком відповідної симптоматики (рис. 1). У разі нахилу голови вперед тиск ззаду від шиловидного відростка – *ganglion cervicale superius* (n. Vagus), коріння цього сплетення *Radix superius, posterius*. Під час руху голови вперед і назад можливе подразнення N. Glossopharyngeus і N. Hypoglossus, які можуть бути як спереду, так і ззаду шилоподібного відростка, перетинаючи площину його під кутом упоперек, зверху вниз залежно від подовження та деформації, вплив відбувається під час нахилу голови вперед і у разі закидання.

N. Accesorius знаходиться позаду відростка. Дія на нього відбувається під час нахилу голови вперед. З урахуванням даних наших досліджень можна припустити, що симптоматика шилопід'язикового синдрому багато в чому залежить від того, на яке утворення ший подовжений шилоподібний відросток чинить тиск. У практичній медицині, ми вважаємо, має значення вплив подовженого шилоподібного відростка на язикоглотковий нерв як на чутливий і на симпатичні сплетення магістральних судин ший (артерій та вен).

У разі дії шилоподібного відростка на язикоглотковий нерв характерна симптоматика подібна до симптомів невралгії цього нерва – різкі (гострі, смикаючі, свердильні) односторонні болі в корені язика і в горлі (піднебінна дужка, мигдалина). Болі можуть віддавати у щелепу, у вухо. Можливі брадикардія, зниження артеріального тиску і навіть непритомність. Біль посилюється під час прийому їжі, ковтання та руху головою. Подібна симптоматика спостерігається у більшості хворих із шилопід'язиковим синдромом.

Велике значення має наявність аномалії Кіммерлі, тобто захворювання, яке виникає та має схожу симптоматику з шилопід'язиковим синдромом, її ми повинні брати до уваги, і на КТ-знімках вона добре візуалізується. Аномалія Кіммерлі – захворювання, що приводить до здавлення стінок хребцевої артерії, яка оточена кістковою тканиною. Це захворювання є патологічним станом першого шийного хребця (атланта), наявності в ньому додаткової кісткової дужки, що має вигляд півкільця (дугоподібного виросту). У результаті нормальна борозна, в якій проходить хребцева артерія, перетворюється на канал, який знаходиться в товщі задньої дужки атланта. Патологія може бути одно- чи двостороння. Частіше має місце набутий варіант. Причиною, ймовірно, є остеохондроз шийного відділу хребта. Для аномалії Кіммерлі характерні клінічні прояви, що зумовлені зменшенням кількості крові, що надходить до задніх відділів мозку. Тому з'являються такі симптоми: шум у вухах (дзвін, писк, шелест); мерехтіння «зірочок» перед очима; потемніння перед очима, що як раптово з'являється, так і раптово зникає; м'язова слабкість. Симптоми аномалії Кіммерлі посилюються під час повороту голови хворим у визначену сторону. Подібна симптоматика часто характерна для шилопід'язикового синдрому. Дуже важливо за одно-

часної наявності у пацієнта аномалії Кіммерлі і подовження шилоподібного відростка проводити диференційну діагностику між цими захворюваннями. Оскільки у разі превалюючої симптоматики аномалії Кіммерлі терапія шилопід'язикового синдрому ефекту не дасть. У наступних статтях буде надано схему диференціальної діагностики з такою патологією.

На КТ-знімку ми можемо побачити ступінь впливу шилоподібного відростка на магістральні судини ший (рис. 9). У разі передлежання до ствола сонної артерії бачимо ступінь впливу шилоподібного відростка до судини – збереження або відсутність жирового прошарку між ними. Точної товщини жирового прошарку в нормі в літературі не вказується. У разі повної відсутності жирового прошарку та тісного прилягання шилоподібного відростка до артерії під час здійснення руху голови відбувається тривала дія відростка на судинну стінку, деформація судини з різним ступенем вираженості симптоматики. На КТ-дослідженні ми можемо побачити наявність патології судинної стінки та визначити її товщину. Велике значення мають звичайно відношення шилоподібного відростка з венами ший. На КТ-дослідженні ми трохи бачимо. Необхідно враховувати також вплив на яремну вену. Вона знаходиться між шилоподібним відростком і поперечним відростком 1–2 шийного хребця (рис. 8). У разі подовження та викривлення шилоподібного відростка можливе здавлення вени, різного ступеня вираженості та симптоматики, пов'язаної з порушенням відтоку крові з головного мозку. Дуже важливо ступінь здавлення визначати у спокої та під час рухів голови. Симптоматику буде описано в наступних статтях. У цій статті ми намагаємося чітко визначитися з топографічними особливостями розташування шиловидного відростка в нормі і у разі його подовження і викривлення, і як це ми бачимо під час КТ-дослідження. Що дуже важливо для практичного лікаря, оскільки це має велике значення для правильної оцінки симптоматики, постановки правильного діагнозу та правильного лікування – консервативно або оперативно. У наступних роботах плануємо описати кожен важливий варіант, його симптоматику та можливі засоби діагностики та лікування. Проведена нами робота була спрямована на вдосконалення та спрощення методів консервативної та хірургічної терапії, а також їх комбінації для хворих із симптоматикою шилопід'язикового синдрому, правильної інтерпретації даних проведених КТ-досліджень з контрастом і проведенням функціональних проб для визначення найбільш оптимальних методик, враховуючи дані особливостей анатомо-топографічного взаєморозташування подовженого шилоподібного відростка скроневої кістки та його відношення з прилеглими структурами та впливу на них, відповідно на розвиток симптоматики синдрому.

Висновки.

1. З огляду на дані нашої роботи, порівняння взаєморозташування шиловидного відростка скроневої кістки та оточуючих його структур у нормі та у разі його подовження та викривлення може суттєво відрізнитися. Підхід до кожного хворого має бути суворо індивідуальним. Відповідно до даних анамнезу, симптоматики

захворювання, огляду хворого, даних КТ-дослідження формується схема лікування конкретного хворого.

2. Вибір методики хірургічного, консервативного, комбінованого лікування хворих із симптоматикою шилопід'язикового синдрому необхідно

проводити відповідно до особливостей анатомо-топографічного розташування подовженого шило-подібного відростка скроневої кістки та оточуючих його структур для досягнення найбільшої ефективності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zinchenko DO, Zabolotnaya DD, Savchenko TD, Rylska OG, Peleshenko NO, Chohcia MS. Modern approaches to diagnosis and treatment of Eagle's syndrome. *Otorhinolaryngology*. 2019; 4–5(2): 67–73.
2. Pukhlik SM, Shchelkunov AP, Shchelkunov AA. Diagnostic criteria and results of treatment of stylohyoid syndrome. *Otorhinolaryngology*. 2019; 6 (2): 80–86. doi: 10.37219/2528-8253-2019-6-80.
3. Pukhlik SM, Shchelkunov AP, Shchelkunov AA. Features of CT diagnostics of hypertrophy of the styloid processes of the temporal bone and Eagle-Sterling syndrome. *Otorhinolaryngology*. 2021; 2 (4):54–59.
4. Pukhlik SM, Shchelkunov AP, Shchelkunov AA. Improving methods for diagnosing hypertrophy of the styloid process of the temporal bone and stylohyoid syndrome in outpatient settings using functional tests. *Otorhinolaryngology*. 2021; 4:72–79.
5. Shchelkunov AP, Sinoverska OB. Analysis and improvement of methods of conservative and different types of surgical treatment of stylohyoid syndrome. *Odessa Medical Journal*. 2023; 1:28–35. doi: 10.32782/2226-2008-2023-1-5.
6. Frank G. Netter. Atlas of human anatomy. 7th edition. Kyiv: MEDICINE; 2020. 736 p.
7. Correl R, Wescott W. Eagle's syndrome diagnosed after a history of headache, dysphagia, otalgia and limited neck movement. *J. Am. Dent. Assoc.* 1982; 104:491–492. doi: 10.14219/jada.archive.1982.0220.
8. Gudwin W. Elongated styloid process evaluation of symptoms and treatment. *Laryngoscope*. 1956; 66(6):687–695 doi: 10.1288/00005537-195606000-00012.
9. Ayyildiz VA, Senel FA, Dursun A, Ozturk K. Morphometric examination of the styloid process by 3D-CT in patients with Eagle syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019; 276(12):3453–3459 doi: 10.1007/s00405-019-05602-6.
10. Jung T, Tschernitschek H, Hippen H, Schneider B, Borchers L. Elongated styloid process: when is it really elongated? *Dentomaxillofac Radiol*. 2004; 33(2): 119–124. doi: 10.1259/dmfr/13491574.
11. Kent DT, Rath TJ, Snyderman C. Conventional and 3-Dimensional Computerized Tomography in Eagle's Syndrome, Glossopharyngeal Neuralgia, and Asymptomatic Controls. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 153(1): 41–47. doi: 10.1177/0194599815583047.
12. Kumai Y, Hamasaki T, Yumoto E. Surgical management of Eagle's syndrome: an approach to shooting craniofacial pain. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016; 273(10): 3421–3427. doi: 10.1007/s00405-016-4057-7.

Надійшла до редакції 01.03.2024 р.

Прийнята до друку 20.03.2024 р.

Електронна адреса для листування anatolii_shelkunov@i.ua

O. V. Bachynska¹ <https://orcid.org/0000-0001-5208-3133>

I. T. Doan² <https://orcid.org/0000-0002-2944-9384>

V. V. Kozlov³ <https://orcid.org/0000-0002-5454-4797>

L. I. Hetman⁴

V. I. Romanchuk⁴ <https://orcid.org/0009-0009-1099-7629>

O. A. Gerasymenko¹ <https://orcid.org/0000-0001-6064-8229>

O. S. Sovirda¹ <https://orcid.org/0000-0002-6728-0540>

PROBLEMATIC ISSUES OF PRESCRIBING ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV/TUBERCULOSIS CO-INFECTED PATIENTS IN UKRAINE

¹ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

² International European University, Kyiv, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴ State Institution "Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

UDC 616.24-002.5-097-06:571.27:615.065

O. V. Bachynska¹, I. T. Doan², V. V. Kozlov³, L. I. Hetman⁴, V. I. Romanchuk⁴, O. A. Gerasymenko¹, O. S. Sovirda¹

PROBLEMATIC ISSUES OF PRESCRIBING ANTIRETROVIRAL THERAPY FOR HIV/TUBERCULOSIS CO-INFECTED PATIENTS IN UKRAINE

¹ Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

² International European University, Kyiv, Ukraine

³ Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

⁴ State Institution "Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

Introduction. Thanks to antiretroviral therapy (ART), humanity has made progress in overcoming HIV infection. With adherence to treatment, ART suppresses HIV multiplication, promotes immune system maintenance and recovery, provides people living with HIV (PLHIV) with a familiar, quality-adjusted and long life, and prevents further HIV transmission. Although the recommendation to start ART in such patients as soon as possible, regardless of CD4 cell count, has been implemented since 2010, there is still a delay in prescribing ART in Ukraine.

Materials and methods. We conducted a desk study to identify problematic issues of delaying and/or not prescribing ART to patients with HIV/TB coinfection in Ukraine based on original observations, and analysis of scientific publications, regulations, and national and international standards of HIV/TB coinfection treatment.

Research findings and their discussion. It has been established that the regulatory documents governing the detection, registration, medical surveillance, and treatment of HIV infection and tuberculosis in Ukraine are in line with international recommendations. The prescription of ART for HIV/TB co-infected patients in Ukraine is related to anti-tuberculosis treatment. The timeframes for ART initiation after antituberculosis therapy (ATT) administration are up to 8 weeks (early initiation), after 8 weeks (delayed initiation) and up to 2 weeks (early initiation). According to new scientific evidence, ART should not be associated with ATT, and ART initiation after prescription of antimycobacterial therapy should be reduced to 2 weeks. ART initiation before 8 weeks should be delayed only in PLHIV receiving treatment for CNS localized TB.

Conclusion. The reasons for not prescribing and/or delaying the prescription of ART to patients with HIV/TB co-infection include the lengthy algorithm of TB diagnosis by a TB physician alone, and in some cases by a consilium of physicians; the refusal of medical institutions to conduct HIV testing using rapid tests, and the transfer of this HIV testing service to specialized laboratories using enzyme-linked immunosorbent assays (ELISA); the low level of HIV and TB screening among key populations at risk and education on HIV and TB prevention methods; and the low level of HIV and TB testing among key populations at risk.

Key words: HIV infection, tuberculosis, antiretroviral therapy, co-infection.

О. В. Бачинська¹, І. Т. Доан², В. В. Козлов³, Л. І. Гетьман⁴, В. І. Романчук⁴, О. А. Герасименко¹, О. С. Совірта¹

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПРИЗНАЧЕННЯ АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА КО-ІНФЕКЦІЮ ВІЛ/ТУБЕРКУЛЬОЗ В УКРАЇНІ

¹ Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

² Міжнародний Європейський університет, Київ, Україна

³ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

⁴ ДУ «Центр громадського здоров'я МОЗ України», Київ, Україна

Починаючи від 2010 року в Україні антиретровірусна терапія (ART) має починатись у ВІЛ-позитивних людей незалежно від рівня CD4+ клітин, водночас доволі часто спостерігається затримка із призначенням ART.



Метою роботи було проведення аналізу причин затримки або непризначення ART для пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ, базуючись на власних спостереженнях, аналізі наукових публікацій, національних і міжнародних стандартів лікування.

Встановлено, що причинами непризначення або затримки призначення ART для пацієнтів з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ є продовження практики призначення протитуберкульозної терапії вузькими спеціалістами, проведення тестів на ВІЛ лише спеціалізованими лабораторіями з використанням фермент-пов'язаного імуносорбентного аналізу (ELISA), неналежне проведення скринінгових досліджень щодо виявлення ВІЛ і ТБ у групах ризику, недостатнє проведення освітньої роботи щодо попередження поширення ВІЛ і ТБ тощо.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, туберкульоз, антиретровірусна терапія, ко-інфекція.

Introduction. A recent UN report on HIV/AIDS says progress against the HIV epidemic has slowed significantly over the past two years due to the COVID-19 pandemic and other global crises. By early 2022, the number of people living with HIV (PLHIV) worldwide has reached 38.4 million, 75 per cent of whom are receiving ART; 5.9 million PLHIV do not know their HIV status. Attainment of the 95-95-95 Fast Track targets globally was 85-88-92 [1; 2].

The problem of HIV infection and tuberculosis has not only affected Ukraine but has become a great challenge to both healthcare institutions and the entire society. In addition, the problem's scale has proved to be very large, as Ukraine is among the top three countries in Eastern Europe and Central Asia in terms of HIV incidence, prevalence and mortality rates [1]. The morbidity rate in Ukraine was one of the highest in Europe in 2020: 39 per 100.000 inhabitants. In most cases, HIV infection was diagnosed in an advanced stage of the disease. From 37% to 75% of patients (depending on the region of Ukraine) had CD4 levels <350 cells/ μ L when admitted for medical observation, which, on the one hand, indicates a deep damage to the immune system of PLHIV, and on the other hand, a long period of transmission. The level of medical monitoring coverage of newly detected HIV-infected people was 82.7%, with significant regional variations from 47.3% to 100%.

One of the reasons for the late detection of HIV infection is that HIV infection does not have its own clinical picture and is manifested by various severe diseases, opportunistic infections, and tumors developing amidst immune system disorders.

Infection with *Mycobacterium tuberculosis* can occur at any age. In most cases, TB does not develop in people who are not infected with HIV. At the same time, TB is a severe problem for HIV-infected people: according to UNAIDS, it is one of the main causes of death. It is worth noting that TB can develop at any stage of HIV infection, with any number of CD4⁺ lymphocytes and is characterized by a variety of clinical manifestations (pulmonary and extrapulmonary) with a tendency to generalize the specific process. Treatment of TB in an HIV-positive person is longer and less effective. On the one hand, HIV infection increases the risk of developing active TB, and on the other hand, TB negatively affects the course of HIV infection. Following UNAIDS, PLHIV are 18 times more likely to have TB. Although 85 per cent of TB patients can be cured, the success rate for PLHIV is much lower – only about 77 per cent [3].

Although the detection rate of active TB cases among HIV-infected people under medical surveillance in Ukraine decreased to 12.9% in 2020, down from 20.3% in 2019,

HIV/TB coinfection is responsible for one in two AIDS-related deaths in Ukraine [1].

Humanity has made progress in overcoming HIV infection due to ART. While adhering to the treatment regimen, ART inhibits the multiplication of HIV, helps preserve and restore the immune system and provides PLHIV with the common, high-quality and long life.

Thus, early detection of HIV infection and early initiation of ART will, on the one hand, contribute to the prevention of opportunistic infections and, on the other hand, to public health by preventing or stopping further HIV transmission.

The aim of the study was to identify problematic issues of delaying and/or not prescribing ART for patients with HIV/TB coinfection in Ukraine based on original observations and analysis of scientific publications, regulatory acts, and national and international standards of HIV/TB co-infection treatment.

Materials and methods. In our study, we used the reporting forms of the Central Health Service of the Ministry of Health of Ukraine on the incidence of HIV/TB co-infection in Ukraine during 2015-2021. We analyzed a list of international and national recommendations and standards, clinical protocols for the treatment of HIV/TB co-infection. Some provisions of current regulatory documents have been adapted, including standards and protocols for starting ART treatment in patients with HIV/TB co-infection, according to the multimodal strategy of the WHO, the experience of other authors on the reasons for delayed treatment and/or not prescribing ART to patients has been applied.

Epidemiological and statistical research methods were used.

Research findings and their discussion. The main criterion for prescribing ART to HIV-infected patients from the 1990s to 2015 was the number of CD4 cells/ mm^3 [4]. In those years, antiretroviral drugs (ARVs) were not widely used, especially in the early stages of infection, due to their toxicity and the low threshold for the development of resistance of viruses to their action. Medical supervision of HIV-infected patients was carried out, treatment of opportunistic infections and concomitant pathology was prescribed.

Later, more effective, less toxic ARV drugs and their combinations were introduced, and the optimal threshold of CD4 cells/ mm^3 for starting ART was raised. In 2002, the threshold of CD4 cells for starting ART was less than 250 cells/ mm^3 , already in 2010 it was 350 cells/ mm^3 [5]. Since 2013, treatment has been started when the CD4 count is less than 500 cells/ mm^3 [6].

In 2016, WHO strongly recommended treatment for all, namely initiation of ART for all adults living with HIV, regardless of HIV clinical stage and at any CD4/ mm^3 count.

Implementation of this recommendation contributed to better access to treatment. In addition, in 2017, the WHO provided a recommendation to start ART as soon as a patient is diagnosed with HIV infection [7, 8, 9].

In our country, the implementation of this recommendation began in 2019 after the entry into force of the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1292 "On the approval of a new Clinical Protocol on the use of antiretroviral drugs for the treatment and prevention of HIV infection" [10]. Our study analyzed the results of the implementation of different levels of this clinical protocol in health care institutions of Ukraine. The document regulates the appointment of ART to all HIV-infected persons, regardless of the clinical stage of the disease and with any number of CD4 cells/mm³ (adults, pregnant and lactating women, adolescents (from 10 to 19 years old), children under 10 years old, and babies). Currently, the date of initiation of ART in Ukraine is not related to the number of CD4 cells/mm³.

We found that after the introduction of a new clinical protocol in 2019, according to the results of a retrospective epidemiological analysis of the incidence of tuberculosis in general and co-infection with HIV/TB in particular, the number of registered cases is steadily decreasing (Fig. 1).

Thus, during 2015–2019, the incidence rate of TB was 65.29 ± 3.62 per 100 000 population; in 2020–2021 – 42.90 ± 2.41 , HIV/TB co-infection: 14.52 ± 1.87 and 8.98 ± 2.46 , respectively ($p < 0.001$; Pearson coefficient 0.95).

The proportion of HIV-infected people among TB patients ranged from 20.1 to 23.0%. The average HIV/TB incidence rate (new cases and relapses) in Ukraine in 2021 was 8.98 per 100 000 population, ranging from the highest level in Odessa region (33.1) to the lowest (1.2) in Ivano-Frankivsk region [1]. Adequate TB detection and treatment increases the life expectancy of PLHIV and reduces the severity of TB.

A study was conducted to identify the reasons for delaying and/or non-appointment of ART to tuberculosis patients at various stages of the organization of medical assistance to the population. Thus, according to the mentioned clinical protocol, the appointment of ART to people living with HIV

(PLHIV) without an established diagnosis of tuberculosis should begin within seven days from the date of diagnosis of HIV infection. However, in health care facilities providing medical care at all levels, the prescription of ART is usually associated with the prescription of anti-tuberculosis drugs (TBDs). According to the results of the study, doctors first confirmed the diagnosis of tuberculosis and prescribed anti-tuberculosis therapy, and then decided to prescribe ART. The dependence of the duration of ART prescription in patients with HIV/TB co-infection on the initiation of anti-tuberculosis treatment (ATP) was revealed.

Thus, an important aspect for the timely initiation of ART in patients with HIV infection is the accelerated diagnosis of the presence of tuberculosis in PLHIV through a thorough assessment of symptoms and signs, as well as diagnosis using a rapid molecular genetic method for the detection of the pathogen (Xpert MTB/RIF).

It was found that the delayed start of ART (within 8 weeks from the start of ATT) was prescribed to patients in 35.2% of newly registered cases of co-infection, and the early start of ART (within 2 weeks from the start of ATT) – in 10.5%. It is known that early initiation of ART is recommended for patients with co-infection who have significant immunosuppression (number of CD4 cells $< 50/\text{mm}^3$) [10, 13].

Currently, evidence is accumulating on the benefits of early initiation of ART in patients with HIV/TB co-infection [11, 12]. It is recommended to start ART as soon as possible in children living with HIV who are diagnosed with active tuberculosis, regardless of CD4 cell count/mm³ and clinical stage. It is recommended to start ART in these children within 8 weeks of starting ATT. According to the WHO Recommendations, which summarize the key principles of HIV prevention, testing, treatment, provision of services and monitoring, ART should be prescribed as soon as possible, no later than 7 days after the diagnosis of HIV infection for PLHIV without symptoms of tuberculosis, including children under 5 years of age, due to increased risk of death and disease progression.

At the same time, in Ukraine, the appointment of ART to patients with a newly diagnosed HIV infection in most cases, on average, takes place within 4 weeks.

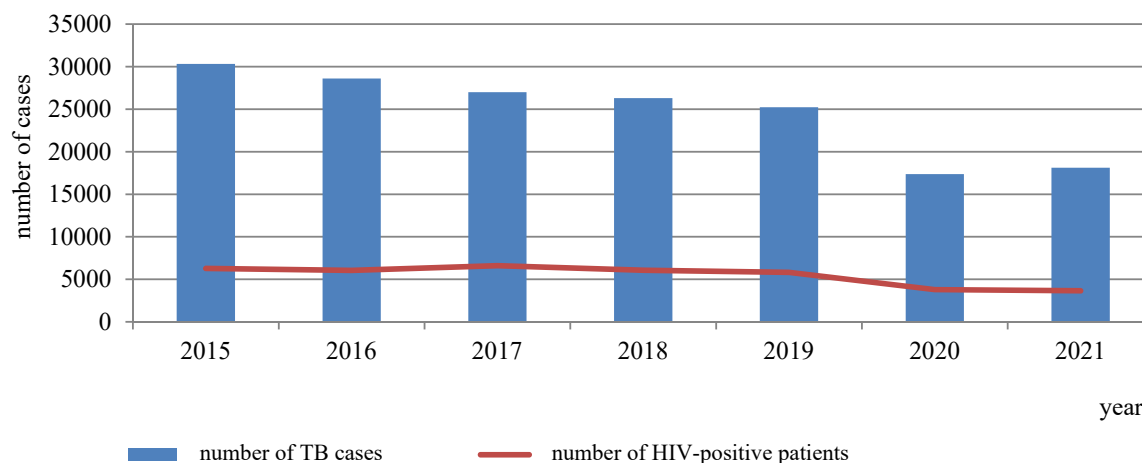


Fig. 1. Number of registered TB and HIV/TB cases (2015–2021)

According to the clinical protocol, HIV-infected persons with suspicion of tuberculosis, but without signs of meningitis, are prescribed ART, additional examination for tuberculosis and repeated medical consultation after 7 days. Currently, the analysis of the received data shows that only in 42.1% of cases, doctors complied with the requirements of timely prescription of ART due to the lack of test systems for the diagnosis of tuberculosis.

According to the order, HIV-infected individuals who are also diagnosed with TB and are already receiving treatment for TB must start ART within two weeks, regardless of their CD4/mm³ count. HIV-infected persons who have a confirmed diagnosis of tuberculosis and do not receive ART and treatment for tuberculosis are initially prescribed ATT and only two weeks later – ART. For PLHIV receiving treatment for clinically or laboratory-confirmed central nervous system TB, ART should be delayed and initiated no earlier than 8 weeks after initiation of TB treatment [7].

According to global estimates, the annual risk of developing active tuberculosis in HIV-infected patients with latent tuberculosis infection (LTI) is 3–12 times higher than in the general population. Treatment of PLHIV infected with LTI reduces the risk of tuberculosis by 62% and the risk of death by 26%. Therefore, prevention of tuberculosis through screening for timely detection and treatment of LTI is one of the main components of clinical management of PLHIV in Ukraine [1].

In Ukraine, the treatment of tuberculosis in HIV-infected patients is carried out according to the same scheme and duration as in HIV-negative patients. If the patient is already taking ART, it is continued and, if necessary, the treatment is adjusted taking into account the clinical situation (compatibility of ART and antimycobacterial drugs, replacement therapy). According to the Unified Clinical Protocol for providing medical care to patients with co-infection (TB/HIV/AIDS), the reason for delaying ART is the toxic effect of the simultaneous combination of ART and ATT [13]. Delay in early initiation of ART in HIV-infected individuals with central nervous system tuberculosis is associated with life-threatening complications and serious adverse reactions in these patients.

According to the results of our study, one of the most serious reasons for the delay in the appointment of ART for patients with HIV/TB co-infection in medical institutions in Ukraine is the progression of the disease to tuberculosis after the appointment of ART. This phenomenon is described in the literature as immune reconstitution syndrome (IRS) against the background of antiviral therapy, the occurrence of which can reduce the effectiveness of tuberculosis treatment and contribute to the progression of the disease [14, 15].

We analyzed the literature sources regarding the frequency and severity of toxicity and adverse reactions due to the simultaneous use of ART and second-line antituberculosis drugs. At the same time, there is scientific evidence that the risk of adverse reactions to both antituberculosis drugs and other drugs increases with increasing levels of immunosuppression [7]. Taking into account the above, we have proposed to prescribe ART as soon as possible to HIV-infected persons with suspicion of tuberculosis or with

diagnosed tuberculosis, which indicates the need to make appropriate changes to the legal documents regulating the treatment of HIV/TB co-infection in Ukraine.

According to our research, in Ukraine, the system of providing medical care to HIV-infected people is organized in such a way that ART can be prescribed by a doctor of a health care institution who studied at an internship in one of the medical specialties, studied at thematic advanced training courses on diagnostics, prevention, HIV/AIDS treatment in higher education institutions and post-graduate education institutions [10, 16], which contributes to the early coverage of these patients on ART. At the same time, it should be noted that it is the phthisiatrician who is responsible for diagnostics and prescription of ATT.

Success in overcoming the HIV epidemic in Ukraine primarily depends on the coverage of PLHIV on ART in the early stages of the infectious process. It has been proven that such conditions significantly reduce the rate of infection. Of particular importance in the fight against HIV infection is the early detection of HIV-infected persons among key population groups, where the incidence rate is the highest [17]. According to the results of our study, the incidence rate among key groups is 10 times higher than among the general population (1.68%).

Considering the danger of HIV/TB co-infection both for the patient and for the spread of the combined HIV/TB epidemic, the regulatory and legal documents of Ukraine provide for the organization of HIV counseling and testing for all persons with symptoms of tuberculosis and, conversely, tuberculosis testing of all HIV-infected since 2006 [19, 20]. It should be noted that the strengths of this approach are that the HIV and tuberculosis screening service is integrated at all levels of health care provision. As for HIV, there are different algorithms for screening, verification and identification of HIV using different methods (rapid tests, ELISA, PCR) [18]. Screening for HIV and tuberculosis is included in the service packages of the medical guarantee program, namely the phthisiatric package of the National Health Service, which is a motivating factor for screening for HIV and tuberculosis.

Our research identified a number of problematic aspects related to the late detection of HIV-infected persons in Ukraine, including the insufficient level of provision of test systems for rapid testing, especially for persons from key groups. Thus, the specification of the primary health care package of the National Health Service of Ukraine provides for HIV testing by a family doctor using rapid tests. At the same time, health care facilities providing primary health care, which include primary health care centers, and health care facilities providing secondary health care, which include multidisciplinary intensive care hospitals, hospitals general and rehabilitation treatment, medical advisory and diagnostic centers, specialized medical centers, may transfer HIV testing functions to specialized laboratories for ELISA screening or other laboratories that conduct such tests. In view of this, diagnosis takes significantly longer and increases the risk that the patient will not return to the health care institution that referred him for examination, resulting in the loss of the opportunity to prescribe ART. This situation also occurs in health care institutions that do not purchase rapid tests for timely diagnosis of HIV.

Another problem is the unavailability of testing for key population groups. According to our data, in Ukraine during 2015–2021, the highest incidence rates of HIV and tuberculosis were recorded among injecting drug users (IDUs), commercial sex workers (CWWs) and other persons who do not take care of their own health and often apply to healthcare institutions in the late stages of HIV infection. Thus, these individuals have been a source of HIV transmission for a long time. Therefore, as the results of our study show, the search for ways to inform and convince individuals from key groups about the expediency of HIV testing and the effectiveness of prescribed ART and ATT remains relevant in our country to this day.

We have proposed ways to encourage people from key population groups to get tested for HIV. Yes, this is involvement in the dissemination of information about the possibility of testing, in the very process of testing persons who are trusted in this social group, even if they do not have a medical education. Another factor that will contribute to the popularization of testing and treatment of HIV infection and tuberculosis is the social support of HIV-infected people. For this, it is necessary to make appropriate changes to some regulatory documents approved in Ukraine, taking into account the updated (2021) WHO recommendations, which allow independent testing for HIV diagnosis by any persons without special medical education who have received training on the use of rapid tests [7].

In our opinion, simultaneous screening for HIV and tuberculosis among persons of key groups is also an important measure that can affect the deadline for prescribing ART in Ukraine. However, if screening and verification of the diagnosis of HIV is possible in any health care institution, then confirmation of the diagnosis of tuberculosis requires the involvement of specialized laboratories, since not all health care institutions have the ability to detect the causative agent of tuberculosis by molecular genetic methods.

An urgent issue is the uninterrupted supply of health care facilities with medical products for the determination of HIV serological markers with high sensitivity and high specificity for effective screening, verification and identification of HIV. After establishing a diagnosis of HIV infection, PLHIV, with their voluntary consent, must be registered and medically monitored for the rest of their lives. However, according to the results of present study, only 62.6% of such persons are monitored and supported in health care institutions in Ukraine. Dispensary monitoring of patients is systematic and continues throughout the patient's life and includes periodic medical examinations, laboratory, instrumental examinations and consultations of other specialists. A significant proportion of HIV-infected people are not registered and do not receive ART. Thus, according to the results of research conducted in African countries, only 10 to 14% of HIV-positive persons went to health care facilities for medical help, less than a quarter of them agreed to start treatment [7].

The goal of medical supervision of PLHIV is timely detection of the threat of disease progression, provision of effective medical care and necessary advisory, psychological and other support. An important part of this medical monitoring is screening for tuberculosis. All PLHIV should

be screened for tuberculosis at every scheduled visit to the doctor or when there are relevant complaints, regardless of where they receive medical care [7, 21]. In Ukraine, according to the Standard of Medical Care for Tuberculosis Patients, approved by the order of the Ministry of Health of Ukraine, systematic screening for tuberculosis of PLHIV is carried out by an infectious disease doctor who prescribes ART to an HIV-infected person [22].

We established that during 2015–2021, all HIV-infected patients underwent an X-ray examination of the chest organs during registration in the health care system. In addition, in 2022, an order of the Ministry of Health of Ukraine was issued, which regulates the procedure for organizing the detection of tuberculosis and latent tuberculosis infection among persons of key groups both at the primary level and at the level of specialized and highly specialized care [23]. The implementation of this order improved the detection of tuberculosis patients. General practitioners (family medicine) re-examined the composition of the population they serve, especially key groups, and created a comprehensive list of persons for systematic screening for HIV and TB. This will help to significantly affect the completeness of detection of infected people in the future. It should be noted that, according to the Standard [22], systematic screening for tuberculosis among adults and adolescents living with HIV requires X-ray examination of chest organs and laboratory examination of sputum using molecular rapid diagnostic tests when any of the following symptoms are detected: cough during examination, fever, weight loss, or night sweats; level of C-reactive protein >5 mg/l. At the outpatient stage, a sequential screening algorithm for PLHIV is used among adults and children over 10 years of age. Xpert MTB/RIF®(Ultra) screening is used only at the stationary stage. According to the results of our research, tuberculin skin test (TST) or gamma interferon release analysis are used only regional centers of socially significant diseases to detect latent tuberculosis infection.

At the screening stage, when signs of tuberculosis are detected, the referral period for further examination is 3 working days. In the case of a positive result of any of the prescribed microbiological studies, it is necessary to immediately contact a phthisiologist to confirm the diagnosis and prescribe treatment [21]. According to the results of our research, one of the additional reasons for the delay in the appointment of ART in Ukraine is the untimely examination of HIV-positive persons for tuberculosis and the delay in the medical examination by a phthisiatrician. Diagnosis of tuberculosis consists in determining the localization of the pathological process, microbiological confirmation of tuberculosis and identification of the causative agent, as well as mandatory determination of the sensitivity of mycobacterium tuberculosis to drugs used for treatment [22]. The diagnosis of tuberculosis or the presence of LTI on the basis of epidemiological, clinical, laboratory and other data is made by a phthisiatrician. Difficult-to-diagnose cases of pulmonary/extrapulmonary tuberculosis without bacterial isolation and coordination of antimycobacterial therapy (PTB) regimens for patients with drug-resistant tuberculosis (DR-TB) are carried out by the medical council of the regional anti-tuberculosis institution. institution/phthisiopulmonology center [22].

In Ukraine, all HIV-infected people receiving ART are regularly screened for tuberculosis symptoms using a screening questionnaire. If necessary, the Xpert MTB/RIF molecular genetic method is used instead of the traditional microscopic culture study [11].

Therefore, taking into account the existing time-consuming algorithm of screening for tuberculosis, the authority to establish the diagnosis of the disease only by a phthisiatrician or a medical board is also, in some cases, the reason for delaying the appointment of ART to HIV/TB co-infected patients. Especially considering that the appointment of ART occurs after the diagnosis of TB in PLWH and the appointment of ATT.

Before receiving free ART treatment in Ukraine, according to the order of the Ministry of Health of Ukraine [24], patients with HIV/TB co-infection must first register and be identified in the electronic health care system. You can enter information into the Patient Register and confirm its authenticity in two ways today: via SMS (the most common and convenient); and by documents (alternatively) if the patient does not have a mobile phone. In some cases, PLWH, especially from key groups, do not have a mobile phone or a passport, which leads to difficulties in entering them into the Patient Register and prescribing ART.

Separate regulatory documents provide for separate paper registers of HIV-infected and tuberculosis patients, which, in our opinion, only leads to an increase in the burden on the medical worker when performing this work, reduces the effectiveness of medical supervision of PLHIV, and lengthens the duration of the procedure appointment of ART to patients with HIV/TB co-infection. The results obtained by us from the analysis of the epidemic process of HIV/TB co-infection in Ukraine indicate the need to create an electronic register of such patients, which will generally improve the quality of data collection and analysis, ensure effective planning of the purchase and distribution of medical drugs both for the treatment of HIV infection, and anti-tuberculosis drugs.

Taking into account the active processes of digitalization in Ukraine, including its use in health care institutions, in order to reduce the time of initiation of ART for patients with HIV/TB co-infection, it is advisable to consider the issue of implementing an electronic tool (software) for tracking all PLHIV who are under surveillance. The introduction of such a tool will make it possible to conduct constant counseling of patients, monitor the reception of ART, adjust treatment, etc.

Taking into account that when TB is suspected in PLHIV, the patient is referred to the phthisiatric service to establish a final diagnosis of tuberculosis and prescribe ATT, we believe that training phthisiatric doctors in the management of HIV infection cases will speed up the appointment of ART in HIV infection/TB co-infection, based on international guidelines documents, which indicate that "... in countries with a high prevalence of HIV infection and tuberculosis, it is recommended to start ART in anti-tuberculosis dispensaries with further referral for continued HIV and ART treatment to specialized institutions" [7]. Another reason for the delay in the appointment of ART both in Ukraine and in other countries [7] is untimely procurement of medicines for ART by health care institutions and errors

in planning the amount of needs. In the same time, the earlier beginning of ART can be achieved with additional immunoglobulin G (IgG) administration [25,26].

Adherence to ART is one of the main factors affecting the initiation of ART [27]. Treatment should not be started without established adherence. Adherence is achieved during pre-test information and post-test counseling of HIV-positive patients, which is not always carried out efficiently in conditions of limited time, and in some cases is not carried out at all in health care institutions of Ukraine and even under martial law. All of the above points to the important conclusion that people with HIV infection who have no contraindications to start ART quickly should be given full information about the benefits of ART, as well as an offer to start treatment immediately, including the possibility to start treatment in the same day. A very important solution to the problem of timely prescribing of treatment to patients with HIV/TB co-infection is training for medical professionals, which will help shorten the time to start ART. The training of health workers should include approaches focused on the ability to establish trusting relationships with patients, explaining the importance of rapid initiation of ART in patients with HIV/TB co-infection.

Conclusions.

1. The regulatory and legal documents created and implemented in Ukraine, which regulate the detection, registration, medical monitoring and treatment of HIV infection and tuberculosis, correspond to international recommendations.

2. It was established that the timing of prescribing ART for patients with HIV/TB co-infection in Ukraine is related to the prescribing of anti-tuberculosis treatment. The term of starting ART after prescribing antituberculosis treatment is up to 8 weeks (early start), after 8 weeks (delayed start) and up to 2 weeks (early start; without antituberculosis treatment). It is necessary to make changes to the existing state of the case, because the appointment of ART should not be associated with ATT, and the initiation of ART after the appointment of antimycobacterial therapy should be reduced to 2 weeks. The start of ART is delayed for up to 8 weeks only in PLWH receiving treatment for CNS TB.

3. The reasons for non-appointment and/or delay in the appointment of ART for patients with HIV/TB co-infection are the long algorithm of establishing the diagnosis of TB only by a phthisiologist, and in some cases by a council of doctors; the impossibility of conducting HIV testing with express tests in a number of health care facilities, and the transfer of this HIV testing service to specialized laboratories using the enzyme immunoassay (ELISA) method; low-quality screening examinations for HIV infection and tuberculosis among key risk groups and insufficient or absent educational work on ways to prevent HIV infection and tuberculosis, risks of infection, availability and effectiveness of ART and anti-tuberculosis therapy; untimely procurement of antiretroviral drugs (ARVs) and provision of them to all health care facilities where ART is prescribed.

4. Involvement in HIV testing of people who do not have a medical education, but they are trusted in this social group, can improve the detection rate and ART appointment time. Other ways of shortening the terms of prescribing

ART for patients with HIV/TB co-infection in Ukraine: integration of prescribing ART into the phthisiatric service; improvement of mechanisms for planning the amount of needs for ARV drugs, express tests, creating their stock, distribution among health care institutions that provide

ART prescribing services; training of medical workers (ART service providers) in a patient-oriented approach, combating stigmatization and discrimination, establishing trusting relationships with patients, dispelling myths about HIV and ART.

BIBLIOGRAPHY

1. Public Health Center. HIV infection in Ukraine. *Information bulletin*. No. 53. Kyiv 2022. Available from: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/vilsnid/monitoring-i-ocinyuvannya/informaciyni-byuleteni-pro-vilsnid>.
2. UNAIDS Global AIDS Strategy 2021–2026. Available from: <https://www.unaids.org.ua>
3. Available from: <https://www.unaids.org.ua/ua/>.
4. Ford N, Meintjes G, Vitoria M, Greene G, Chiller T. Evolution of the role of CD4 cell counts in HIV treatment. *Curr Opin HIV/AIDS*. 2017; 12 (2):123–128.
5. Clinical protocol of antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 658 dated October 4, 2006.
6. Clinical protocol of antiretroviral therapy in adults and adolescents approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 551 dated July 12, 2010.
7. Guidelines. Summarized key principles of HIV prevention, testing, treatment, services, and monitoring: recommendations for a public health approach: July 2021, WHO.
8. Guidelines for managing advanced HIV disease and rapid initiation of antiretroviral therapy, July 2017. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/255884> (Last accessed: 01 June 2021).
9. WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. 2017.
10. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1292 dated June 5, 2019, “On approval of a new Clinical protocol of the use of antiretroviral drugs for treatment and prevention of HIV infection”. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-05062019--1292-pro-zatverdzhennja-novogo-klinichnogo-protokolu-iz-zastosuvannja-antiretrovirusnih-preparativ-dlja-likuvannja-ta-profilaktiki-vil-infekcii>.
11. Rajasekaran S. Benefits of early anti-retroviral therapy in patients with HIV-TB co-infection. *Indian J Tuberc*. 2009 Jul; 56(3):113–6.
12. Bruchfeld Judith, Correia-Neves Margarida, Kallenius Gunilla. Tuberculosis and HIV Coinfection. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Feb 26;5(7):a017871.
13. Unified Clinical Protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for co-infection (tuberculosis/HIV/AIDS) approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1039 dated December 31, 2014 1. Available from: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24197>.
14. Charbonnier Florian, Calmy Alexandra, Janssens Jean-Paul. Tuberculosis and HIV co-infection: a therapeutic challenge. *Rev Med Suisse*. 2011 Nov 23; 7(318):2295–6, 2298–3000.
15. Narendran G, Swaminathan S. TB-HIV co-infection: a catastrophic comradeship. *Oral Dis*. 2016 Apr; 22 Suppl 1:46–52. doi: 10.1111/odi.12389.
16. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 585 dated July 10, 2013 “On approval of regulatory legal acts to improve the organization of medical care for people living with HIV”. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1254-13#Text>.
17. State strategy for the development of tuberculosis medical care for the population: Decree of the Cabinet of Ministers No. 1414-r dated November 27, 2019. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/1414-2019-%D1%80#n8>.
18. Procedure for HIV testing and quality of research approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 794 dated April 5, 2019 “On improvement of the quality management system of laboratory tests in the fight against HIV/AIDS”. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0698-19#Text>.
19. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 585 dated July 10, 2013 “The procedure for establishing a diagnosis of HIV infection”.
20. Unified Clinical Protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care for co-infection (tuberculosis/HIV/AIDS) approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1039 dated December 31, 2014 1. Available from: <https://ips.ligazakon.net/document/MOZ24197>.
21. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 585 dated July 10, 2013 “The order of record keeping and medical monitoring of people living with HIV”.
22. Tuberculosis Health Care Standard approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 530 dated February 25, 2020 (as amended by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2161 dated October 6, 2021). Available from: https://moz.gov.ua/uploads/6/33449-dn_2161_06_10_2021_dod.pdf.
23. Procedure for organizing the detection of tuberculosis and latent tuberculosis infection approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 302 dated February 16, 2022. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/z0366-22#Text>.
24. Procedure for maintaining the Patient Registry in the electronic healthcare system approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2755 dated November 30, 2020. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0044-21#Text>.
25. Matsegora N, Kaprosh A, Antonenko P. The impact of IgG administration on the cellular immunity status in the patients with multidrugresistant tuberculosis/ HIV with CD4 + lymphocyte cells below 50 cells/μl. *International Journal of Mycobacteriology*. 2019; 8(4):374–380. doi: 10.4103/ijmy.ijmy_122_19.

26. Matsegora NA, Kaprosh AV, Vasylyeva TI, Antonenko PB, Antonenko K. The Effect of Immunoglobulin G on the Humoral Immunity in Patients with Tuberculosis/HIV Coinfection. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2024 Jan 31. doi: 10.1089/AID.2023.0074. Epub ahead of print.
27. Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 415 dated August 19, 2005 “On improvement of voluntary counseling and testing for HIV infection”.

Надійшла до редакції 07.12.2023 р.

Прийнята до друку 18.03.2024 р.

Електронна адреса для листування elena202320bachinska@gmail.com

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616-99:089.5-031.81:84

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-10>О. В. Кравець <https://orcid.org/0000-0003-1340-3290>В. В. Єхалов <https://orcid.org/0000-0001-5373-3820>Д. А. Кріштафор <https://orcid.org/0000-0003-0942-4099>ОСОБЛИВОСТІ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ
З МЕТАМФЕТАМІНОВОЮ ЗАЛЕЖНІСТЮ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

УДК 616-99:089.5-031.81:84

О. В. Кравець, В. В. Єхалов, Д. А. Кріштафор

ОСОБЛИВОСТІ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З МЕТАМФЕТАМІНОВОЮ
ЗАЛЕЖНІСТЮ (ЛІТЕРАТУРНИЙ ОГЛЯД)

Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

В Україні спостерігається тенденція щодо збільшення споживання синтетичних наркотиків амфетамінового ряду. Метамфетамін (МА) є психостимулятором, який володіє властивостями ейфоретика, вивільняє стимулюючі нейромедіатори у мозку та спричиняє сильну залежність. Гостре отруєння МА характеризується гіпертензією, тахікардією, мідріазом, гіперрефлексією, протеїнурією та сплутаністю свідомості. Хронічне вживання МА асоціюється з електролітними розладами, легеневою гіпертензією, кардіоміопатіями, рабдоміолізом, нирковою та печінковою недостатністю. Пацієнти як з гострим отруєнням МА, так і з хронічною МА-залежністю являють складне завдання для анестезіолога за рахунок органної дисфункції та спектра супутніх патологій. При цьому міжнародні рекомендації щодо анестезіологічного забезпечення у таких пацієнтів нині відсутні. Цей літературний огляд відображає сучасні погляди на цю проблему.

Ключові слова: метамфетамін, наркозалежність, ускладнення, анестезія, абстинентний синдром.

UDC 616-99:089.5-031.81:84

O. V. Kravets, V. V. Yekhalov, D. A. Krishtafor

FEATURES OF ANESTHESIA PROVISION IN PATIENTS WITH METHAMPHETAMINE ADDICTION
(LITERATURE REVIEW)

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

In Ukraine, there is a steady increase in the consumption of synthetic amphetamine-type drugs. Those drugs release stimulating neurotransmitters in the brain, which leads to psychokinetic changes, and cause strong addiction. Based on modern national and foreign medical reports, **the purpose of the present study** is to learn the components of anesthetic risk in patients who abuse MA, determine the least dangerous methods of anesthetic provision for the relevant category of patients, and consider ways of reducing the frequency of possible critical hemodynamic fluctuations and other serious anesthetic complications. **Results.** If the patient seeks medical attention in a state of acute intoxication and/or after an overdose, it is advisable to delay surgery and anesthesia as long as safely possible to avoid a serious risk of hemodynamic instability. The most serious complications of chronic MA use are acute coronary syndrome, aortic dissection, rhabdomyolysis, acute kidney injury, intracerebral hemorrhage, hyperthermic syndrome, liver failure, cerebral circulation disorders, convulsions, and sudden death. Acute MA intoxication reduces the minimal alveolar concentration of the inhalation anesthetics, while chronic use increases it, reducing the dose for general anesthesia. If possible, it is advisable to choose regional anesthesia with ropivacaine. Ketamine, succinylcholine, and halothane are particularly undesirable drugs for the anesthetic support of operative interventions in MA-dependent patients. Amphetamine withdrawal syndrome can be difficult to recognize and can be confused with malignant hyperthermia during anesthesia. In some individuals, it lasts 24-48 hours. Treatment is provided at the intensive care unit. **Conclusion.** Patients with MA dependence often have severe concomitant pathology and a high anesthetic and perioperative risk. Anesthetic management in such patients should include careful monitoring, suppression of psychomotor agitation, and management of possible hemodynamic instability. If possible, preference is given to regional methods of anesthesia or inhalation anesthetics. Contraindicated drugs are succinylcholine, halothane, and ketamine.

Key words: methamphetamine, drug addiction, complications, anesthesia, withdrawal syndrome.

Вступ. Метамфетамін (N-метил-альфа-метилфенілетиламін, МА) є другим за поширеністю забороненим наркотиком у світі [1; 2]; споживачі МА,

як правило, молоді білі чоловіки [3; 4; 5]. В Україні продовжує спостерігатися стійка тенденція щодо збільшення споживання синтетичних наркотиків амфетамінового ряду (метамфетамін, амфетамін) [2; 6]. МА є психостимулятором, який володіє властивостями ейфоретика, спричиняє сильну залежність, вивільняє нейромедіатори (серотонін, норадреналін і дофамін)

© О. В. Кравець, В. В. Єхалов, Д. А. Кріштафор, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



у мозку, що призводить до психокінетичних змін [3; 7]. Період його напіввиведення дорівнює 10,1 години [8]. Першою ознакою зловживання стимуляторами є розширення зіниць. У разі хронічного вживання МА виникає періодичне скреготіння зубами, хибні тактильні відчуття та парестезії шкіри обличчя. Кінцевим результатом дії МА є надмірна стимуляція моноамінергічних шляхів у центральній і периферичній нервовій системі, що призводить до дисфункції та дегенерації дофамінергічних і серотонінергічних терміналів у певних ділянках мозку. Гострі суб'єктивні ефекти метамфетаміну зменшуються протягом чотирьох годин, а негативні серцево-судинні ефекти, як правило, зберігаються [9].

Мета нашого дослідження – на основі сучасних вітчизняних та закордонних медичних повідомлень вивчити складники анестезіологічного ризику у разі забезпечення оперативних втручань у пацієнтів, які епізодично вживають МА або мають наркозалежність, визначити найменш небезпечні для цієї категорії хворих методи анестезіологічного забезпечення, розглянути шляхи зменшення частоти можливих критичних гемодинамічних коливань та інших тяжких анестезіологічних ускладнень.

Результати дослідження та їх обговорення. Анестезіолог повинен завжди підтримувати високий індекс підозрілості щодо кожного пацієнта на предмет зловживання психоактивними речовинами та потенційного синдрому відміни, який за відсутності своєчасного лікування може закінчитися летально. Лише 35% залежних осіб інформують лікаря про вживання МА [10; 11; 12]. Лікарям-анестезіологам важливо мати сучасні знання про психотропні препарати, їхні побічні ефекти, їхню взаємодію з базовими анестетиками та особливості лікування ускладнень під час операції [13].

Гостре отруєння МА пов'язане із симпатоміметичним токсиндромом і характеризується гіпертензією, аритміями, тахікардією, мідріазом, гіперрефлексією, протеїнурією та сплутаністю свідомості [11]. Під час зовнішнього огляду можна виявити крепітацію, гіпертрофію жувальних м'язів і почервоніння обличчя [19]. Часто спостерігаються гіпертермія, розлади сну та апетиту, втрата ваги, травми [21]; стать пацієнта при цьому не має значення [22]. Агресивна поведінка часто асоціюється з параноїдальним маренням. Імовірність вчинення суїциду або вбивства в 9 разів більша для споживачів МА порівняно з ненаркозалежними особами. Такі пацієнти можуть становити загрозу для медперсоналу. Медсестри потерпають від нападів вживачів МА більшою мірою, ніж резиденти та практикуючі лікарі [12].

Серед загальної популяції пацієнтів, госпіталізованих із серцевою недостатністю, 5% повідомляють про вживання психостимуляторів [5; 23]. Немедичне застосування діазепаму («вуличний Valium») в поєднанні з МА може збільшити ризик ішемії міокарду. У короткострокових споживачів, як правило, спостерігається стресова кардіоміопатія [8; 9]. З часом дегенерація кардіоміоцитів призводить до зниження систолічної функції та, як наслідок, неішемічної дилатативної кардіоміопатії, ризик якої у 3,7 раза більший, ніж у ненаркозалежних осіб [5]. Незважаючи на те, що Всесвітній симпозіум з легеневої гіпертензії у 2018 році класи-

фікував вживання МА як вагому причину легеневої гіпертензії з високим ризиком летальності [24], анестезіологічне лікування пацієнтів з МА-асоційованою легеневою гіпертензією не досить опрацьоване через рідкісність захворювання [7].

Найважчими ускладненнями хронічного вживання МА є гострий коронарний синдром, розшарування аорти, рабдоміоліз, гостре пошкодження нирок, внутрішньомозкові крововиливи, гіпертермічний синдром, печінкова недостатність, порушення мозкового кровообігу, судоми та раптова смерть [5; 20].

Хронічне вживання МА супроводжується тяжкою гіпонатріємією [5]. Надто швидка корекція вираженої гіпонатріємії може призвести до центрального мієлінолізу моста (синдрому осмотичної демієлінізації). Також можуть спостерігатися інші електролітні порушення (гіпокаліємія, гіпермагніємія, метаболічний ацидоз зі збільшеною аніонною діркою). У разі підозри на рабдоміоліз слід контролювати рівні креатинфосфокінази та вільного міоглобіну у сироватці крові [10].

Скринінг сечі на наркотики (тест-смужки) може бути доцільним для виявлення джерела інтоксикації, якщо інформація неочевидна, недоступна або ненадійна, або коли наявні симптоми не відповідають відомому анамнезу. Але можлива хибнопозитивна реакція з багатьма препаратами: бупропіоном, тразодоном, хлорпромазином, прометазином, ранітидином та іншими антигістамінними та протинабряковими засобами [9; 10]. З цієї причини анестезіолог повинен більше покладатися на дані анамнезу та клінічні симптоми [20].

Вимоги до анестезії у МА-залежних відрізняються у разі гострого та хронічного вживання. Особи, які більше 2 діб тому вживали амфетамін, мають підвищений ризик періопераційних ускладнень порівняно з ненаркозалежними, але не такий високий, як ті, хто користувався МА незадовго до операції [8; 14; 15]. Якщо пацієнт звернувся за медичною допомогою у стані гострого сп'яніння та/або після передозування, доцільно відкласти операцію і анестезію, наскільки це безпечно можливо, щоб уникнути серйозного ризику гемодинамічної нестабільності [16]. У доступних анестезіологічних публікаціях немає узгоджених рекомендацій щодо визначення часу відтермінування планової операції для пацієнтів, які вживали МА [17]. МА може спричиняти значне виснаження катехоламінів, що здатне призвести до непередбачуваної рефрактерної гіпотензії під час операції. Таким чином, з огляду на негативні серцево-судинні ефекти МА, для пацієнтів з гострим наркотичним сп'янінням можна вважати доцільним відтермінування хірургічних процедур на 24–48 годин [17; 18]. Перед плановою операцією треба заохочувати пацієнтів припинити використання МА [23], що може підвищити безпеку хворого та зменшити ймовірність катастрофічної інтраопераційної події [13; 19].

Передопераційна підготовка проводиться за загальними алгоритмами залежно від об'єму запланованого хірургічного втручання. За необхідності у гострих випадках седация проводиться лоразепамом (в/в 0,044 мг на кг маси тіла) або діазепамом (в/в 10–20 мг). Також можливе використання мідазо-

ламу болюсами по 2 мг кожні 8–10 хвилин, поки пацієнт не перестане проявляти агресію. Фенотіазини протипоказані, оскільки здатні спричинити раптову гіпотензію та судомну активність. Ускладнення включають надмірну седацию, аспірацію, пригнічення дихання та гіпотонію [11; 20]. У передопераційному періоді у разі гострої інтоксикації для анкіолізу, зниження симпатичного тону та легеневої гіпертензії призначають дексметомідину гідрохлорид, який є більш потужним агоністом α_2 -адренорецепторів, ніж клонідин. Терапію препаратом проводять в умовах відділення інтенсивної терапії (ВІТ). Низька доза дексметомідину гідрохлориду (0,3 мкг/кг/год) скасовує індуковане МА підвищення середнього артеріального тиску (САТ) та шкірного судинного опору, але не впливає на підвищення частоти серцевих скорочень (ЧСС). У разі стійкої гіпертензії дозу дексметомідину гідрохлориду збільшують до 1,0 мкг/кг/год. Завдяки антигіпертензивній та негативній хронотропній дії його можна використовувати замість β -адреноблокаторів, коли інші більш традиційні агенти виявляються неефективними. Антипсихотики (галоперидол, в/м до 5,0 мг на добу) показали, що вони настільки ж ефективні, але безпечніші, ніж бензодіазепіни. Інше підтримуюче лікування складається з охолоджуючої ковдри у разі гіпертермії та медикаментозної терапії гіпертензії та аритмії [11; 20].

Оскільки пацієнти, які зловживають МА, мають малопередбачуваний перебіг анестезії [13], інтраопераційний моніторинг має включати пульсоксиметрію, електрокардіографію, капнометрію, моніторинг біспектрального індексу (BIS) та черезстраховідну ехокардіографію після індукції до анестезії та інтубації трахеї [25]. Постійний моніторинг тиску в легеневій артерії, системного опору судин та серцевого індексу вважається досить цінним для контролю введення вазодилаторів та інотропних препаратів з метою запобігання підвищенню опору легеневої артерії [7].

Хронічний вплив амфетаміну та стимуляція адренергічних рецепторів може спричинити виснаження запасів рецепторів катехоламінів, що може призвести до інтраопераційної гіпотензії, яка потребує лікування або болюсами рідини, або вазопресорами прямої дії [3; 11]. Вазопресори прямої дії, включаючи фенілефрин (в/в, 50–100 мкг) і адреналін (в/в, 50–100 мкг), повинні бути постійно доступні для лікування гіпотензії або брадикардії [8; 18]; норадреналін і вазопресин є кращими, ніж фенілефрин [7]. Толерантність до ефедрину може бути наслідком виснаження катехоламінів у центральних і периферичних адренергічних нейронах; інтранейрональні рівні катехоламінів можуть не повертатися до норми протягом кількох днів або тижнів після припинення вживання амфетаміну [3; 11; 18].

До періопераційних ускладнень також належать гіпертонічний криз, серцево-судинний колапс, важка інтраопераційна внутрішньочерепна гіпертензія та наркозна смерть [3; 26]. Зниження САТ більше ніж на 33% від вихідного рівня протягом більше ніж 10 хвилин призводить до підвищення ризику смерті внаслідок періопераційних серцевих подій [8]. Вживачі МА мають підвищену схильність до розвитку синдрому злоякісної гіпертермії. Допамінергічні агоністи (бро-

мокритин і амантадин) рекомендуються для лікування МА-залежних пацієнтів [27].

На сьогодні не існує загальноприйнятих критеріїв готовності пацієнтів, які зловживають МА, до оперативного втручання. У кожному випадку готовність визначається індивідуально відповідно до категорії оперативного втручання та компенсаторного стану органів і систем [13].

Правила **премедикації** у вживачів МА такі ж, як і в загальній популяції [13].

Оптимальними у такої категорії пацієнтів є **регіонарні методи анестезії** (за умов відсутності психічного розладу) [6]. 0,75% розчин ропівакаїну забезпечує більш безпечну аналгезію порівняно з бупівакаїном 0,25%, враховуючи меншу кардіо- та нейротоксичність з більшою тривалістю блоку. Дози ропівакаїну для інфільтраційної анестезії 7,5–225 мг, для блокади плечового сплетіння – 75–300 мг, для люмбальної епідуральної анестезії – 110–180 мг. Оскільки бупівакаїн у ненаркозалежних пацієнтів спричиняє брадикардію ($<1/10$), то у разі МА-залежності вона буде виникати частіше, тому його використання небажане. Що до дозування інших локальних анестетиків у разі МА-залежності немає достатньої доказової бази. Нині рекомендується використовувати мультимодальну аналгезію з регіональним блоком (місцевий анестетик без адреналіну) [13; 19]. Може виникнути важка рефрактерна гіпотензія внаслідок десимпатизації [11; 16]. Під час планування регіонарної анестезії із включенням судинозвужуючих препаратів пацієнт зобов'язаний гарантувати, що МА не використовувався протягом щонайменше 1 доби. Вазоконстриктори у суміші з локальним анестетиком можуть спричинити некеровану гіпертензію, серцеву аритмію, гостре порушення коронарного та мозкового кровотоку [2].

Для **загальної анестезії** кращою вважається техніка, яка в основному покладається на легкий інгаляційний агент, щоб глибину анестезії можна було легко регулювати відповідно до індивідуальних потреб [16]. У залежних від МА осіб рекомендується уникати галотану, оскільки він може підвищити чутливість міокарду до ендогенних катехоламінів та підсилити їх аритмогенний ефект [11; 16; 29].

Гостра інтоксикація МА знижує мінімальну альвеолярну концентрацію (МАК) інгаляційних анестетиків, що здатне гальмувати процес засипання. В цьому разі окремі автори рекомендують не збільшувати концентрацію інгаляційного анестетика, а паралельно застосовувати внутрішньовенні гіпнотики. Хронічне вживання амфетамінів поза епізодами наркотичного сп'яніння підвищує МАК інгаляційних засобів; при цьому концентрацію летючих анестетиків рекомендовано знижувати порівняно з дозуванням у наркозалежних пацієнтів. Хірургічні рівні анестезії можна підтримувати за допомогою концентрацій від 0,5 об.% до 1,8 об.% севофлурану або ізофлурану з обов'язковим кардіомоніторингом [21; 30].

Використання кетаміну протипоказане у ситуації, якщо пацієнт вживав МА протягом останньої доби. Сплеск катехоламінів після введення кетаміну може спричинити аритмії та тимчасове підвищення або зни-

ження АТ, ЧСС та серцевого індексу. Рекомендується ретельний моніторинг життєво важливих показників, включаючи АТ і ЧСС, якщо кетамін використовується у наркозалежної особи поза гострою інтоксикацією МА [13].

Вибір етомідату як індукційного препарату заснований на його відносній відсутності гемодинамічних ефектів [13].

У користувачів МА здебільшого змінюється реакція на внутрішньовенне введення тіопенталу натрію внаслідок збільшення ємності венозного русла. Можливим поясненням зменшення седативного ефекту барбітуратів є їх знижена активність на потенціал-залежних кальцієвих каналах. Дія барбітуратів, як компонента анестезії, пов'язана з їхньою взаємодією з мембранними фосфоліпідами, втручанням у клітинний енергетичний метаболізм і динаміку коливань концентрації внутрішньоклітинного вільного іонізованого кальцію. В клінічних умовах тіопентал натрію має перевагу меншого впливу на скоротливу здатність правого шлуночка і системний судинний опір порівняно з пропофолом [7]. Його загальна доза не повинна перевищувати 1000 мг [29].

У разі гострого зловживання амфетаміном зазвичай буває змінена реакція на внутрішньовенне введення сукцинілхоліну, оскільки у такої категорії пацієнтів небезпека розвитку брадіаритмій, гіпертермії та рабдоміолізу у 8–10 разів вища, ніж у наркозалежних пацієнтів. Це пояснюють зниженням вживанням рідини, вазоконстрикцією внаслідок погіршення перфузії та прямою токсичною дією МА на м'язи. Застосування недеполяризуючих міорелаксантів, бензодіазепінів і пропофолу в таких випадках вважається безпечним [16].

У пацієнтів поза наркотичним сп'янінням нині не існує достатньої доказової бази щодо дозування препаратів для анестезії, але, оскільки хронічне вживання МА призводить до виснаження рецепторів катехоламінів та може спровокувати зупинку кровообігу під час загального знеболювання, більшість авторів рекомендують знижувати стандартні розрахункові дози (залежить від об'єму операції) опіатів на 15–20%; що стосується дозування бензодіазепінів та пропофолу, то окремі клініцисти рекомендують використовувати їх титровано до досягнення достатнього гіпнотичного ефекту [8]. Застосування фентанілу проводиться за показаннями [11; 16]. Вибір суфентанілу замість фентанілу ґрунтується на його меншому впливі на гемодинамічну стабільність. Леткі анестетики модулюють позаклітинні концентрації дофаміну, впливаючи на терміналі дофамінергічного аксона нігостріарного шляху [28].

Вживачі МА на 26,5% частіше, ніж наркозалежні пацієнти, вимагають інтубації трахеї, яка утруднюється спонтанною кровоточивістю, остеолізісом та порушеннями структури кісткової тканини щелеп [2; 13]. Артеріальна гіпертензія і тахікардія можуть особливо посилюватися під час ларингоскопії та інтубації [13]. Для запобігання/зменшення гострої легеневої гіпертензії доцільно виконувати блокаду поперечної площини живота для післяопераційної аналгезії (бажано ропівакаїном 100–150 мг) та надавати перевагу трансназаль-

ній інтубації трахеї з метою запобігання кашльовому рефлексу [7].

Загальна частота серцево-судинних та операційних хірургічних ускладнень у МА-залежних пацієнтів становить 2,1% і 3,2% відповідно [28]. Наявний прямий кореляційний зв'язок між тривалістю інтраопераційної гіпотензії та післяопераційними ускладненнями, включаючи ниркову недостатність, інфаркт міокарда та 1-річну смертність серед інших значущих кінцевих точок [8].

Вживачі МА після загального знеболювання повинні госпіталізуватися до ВІТ [8].

У післяопераційному періоді за необхідності седативної дексметомідину гідрохлорид (у вигляді інфузії 0,3 мкг/кг/год) здебільшого призначається в умовах ВІТ пацієнтам з епізодичним або недовготривалим вживанням МА. У разі стійкої гіпертензії дозу дексметомідину гідрохлориду збільшують до 0,7 мкг/кг/год. У разі сформованої МА-залежності препарат призначають за потребою у дозі до 0,3 мкг/кг/год, зважаючи на виснаження рецепторів катехоламінів (часто приховане) [3; 11].

Післяопераційне знеболення слід обмежити ненаркотичними засобами. Слід дотримуватися актуального протоколу використання ібупрофену та ацетаминофену [19]. Введення препаратів для післяопераційної аналгезії шляхом безперервної інфузії запобігає синдрому відміни, оскільки забезпечує постійну концентрацію в плазмі. Застосування бензодіазепінів (діазепаму) і антипсихотичних засобів (оланзапін) триває максимально 7–10 днів [10].

Відміна МА у післяопераційному періоді проявляється гіперсомноленцією. Після тривалого періоду сну спостерігаються голод, депресія, марення та галюцинації. Ця картина гостра. Амфетаміновий абстинентний синдром може бути важко розпізнати, його можна сплутати зі злоякісною гіпертермією під час анестезії. У деяких осіб він триває 24–48 годин [10]. Для боротьби з гострими наслідками відміни амфетаміну використовуються антидепресанти. Спричинені МА депресивно-тривожні симптоми зазвичай лікують бупропіоном або трициклічним антидепресантом (дезипраміном) [30]. Порушення сну та збудження під час відміни МА лікують седативними антидепресантами або малопотенційними седативними антипсихотичними препаратами [9].

Для нормалізації тиску в легеневій артерії призначають блокатори кальцієвих каналів, які сприяють розкриттю кровоносних судин у легенях. Основними лікарськими препаратами, які застосовуються у разі легеневої гіпертензії, є ніфедипін, дилтіазем і амлодипін [14; 24]. Три основних класи лікарських засобів для лікування легеневої гіпертензії: антагоністи рецепторів ендотеліну (амбрізентан, бозентан, мацїтентан), інгібітори фосфодіестерази типу 5 і стимулятори гуанілатциклази (силденафіл, тодалафіл, варденафіл, ріоцигуат) та аналоги простагліну/агоністи рецепторів простагліну (ілопрост (внутрішньовенно або інгаляційно), берапрост (перорально), епопростенол (внутрішньовенно), трепростиніл (підшкірно, інгаляційно, внутрішньовенно та перорально), селексипаг (перорально)). Внутрішньовенне лікування простааноїдами

загрожує смертельними наслідками, якщо його раптово припинити [4].

У декількох дослідженнях пацієнти з МА-залежністю мали значно вищу частоту інфекцій у місці хірургічного втручання (7,4% проти 0%, $p = 0,001$) [27], більш тривале перебування у ВІТ та у стаціонарі загалом [15; 25].

Критерієм переведення пацієнтів з МА-залежністю до профільного відділення є стабілізація основних життєво важливих показників. Пацієнт не повинен мати психічного розладу (за винятком випадків, коли соматична патологія не становить можливої загрози для життя, а курацію будуть продовжувати лікарі-психіатри). За наявності легеневої гіпертензії доцільне переведення пацієнта до спеціалізованого кардіо-пульмонологічного відділення [15; 25].

Основою лікування амфетамінової залежності є психосоціальна терапія, що включає когнітивну поведінкову терапію, мотиваційне інтерв'ю, та управління надзвичайними ситуаціями. Стаціонарна реабілітація доцільна для тих, хто постраждав від вживання психо-

активних речовин. Лікування хлоралгідратом зменшує потяг до МА в моделі самостійного прийому наркотиків. Нині значного поширення набули освітні пропозиції для медпрацівників та населення [26].

Висновки. Пацієнти з МА-залежністю часто мають важку супутню патологію, характеризуються високим анестезіологічним та періопераційним ризиком. Гостре отруєння МА характеризується гіпертензією, тахікардією, мідріазом, гіперрефлексією, протейнурією та сплутаністю свідомості. Хронічне вживання МА асоціюється з електролітними розладами, легеневою гіпертензією, кардіоміопатіями, рабдоміолізом, нирковою та печінковою недостатністю. Анестезіологічне забезпечення у таких пацієнтів має включати ретельний моніторинг, купірування психомоторного збудження та менеджмент можливої гемодинамічної нестабільності. За можливості перевага надається регіонарним методам анестезії або інгалаційним анестетикам. Протипоказаними препаратами є сукцинілхолін, галотан та кетамін.

ЛІТЕРАТУРА

- Balali-Mood M, Sinclair RD, Darchini-Maragheh E, Etemad L. Mucocutaneous alterations and complications in amphetamine abusers: a narrative review. *Cutaneous and Ocular Toxicology*. 2023; 42(4):219–231, doi: 10.1080/15569527.2023.2235425.
- Yekhalov VV, Kravets OV, Romanyuta IA, Sedinkin VV. Features of emergency dental care and anesthesia in people with methamphetamine dependence (literature review). *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2022; 18(3):7–14. doi: 10.22141/2224-0586.18.3.2022.1483 (in Ukrainian).
- Edwards AM, Johnson EG, Bernard AC. Intraoperative vasopressor use during emergency surgery on injured meth users. *Surg Acute Care Open*. 2020; 5:e000553. doi: 10.1136/tsaco-2020-000553.
- Xu R, Zhao SX. Current State and Understanding of Methamphetamine-associated Pulmonary Arterial Hypertension. Review. *European Journal of Respiratory Medicine*. 2021; 3(1):167–171. doi: 10.31488/EJRM.112.
- Kinas D, Dalley M, Guidry K, et al. Point-of-Care Ultrasound Identifies Decompensated Heart Failure in a Young Male with Methamphetamine-Associated Cardiomyopathy Presenting in Severe Sepsis to the Emergency Department. *Case Rep Emerg Med*. 2018; 2859676. doi: 10.1155/2018/2859676.
- Orlov O. MAPS manual for providing psychosocial care (tripsitting). Part 1. Handbook of psychoactive substances. Kyiv. 2022. 121 p. (in Ukrainian).
- Oshita K, Tokuyama S, Jotaki S et al. Anesthetic management of a patient with methamphetamine-associated pulmonary arterial hypertension undergoing laparoscopic cholecystectomy. *JA Clin Rep*. 2023;9(10):1–4. doi: 10.1186/s40981-023-00601-3.
- Safdari KM, Converse C, Dong F, MacDougall NA, Hyer K, Runyon A, Ahlering H, Comunale ME. Hemodynamic Effects of Methamphetamine and General Anesthesia. *Anesthesiol Res Pract*. 2022; 7542311. doi: 10.1155/2022/7542311.
- Moszczynska A. Current and Emerging Treatments for Methamphetamine Use Disorder. *Curr Neuropharmacol*. 2021; 19(12):2077–2091. doi: 10.2174/1570159X19666210803091637.
- Gould R, Lindenbaum L, Rogers WK et al. Anesthesia for patients with substance use disorder or acute intoxication. Literature review. *UpToDate*. Jun 2023. Available from: <https://medilib.ir/uptodate/show/139188> (Last accessed: 31 Oct 2023).
- Khaytovich MV, Mazur IP. Drug interaction in the practice of a dentist. *Zdorovya Ukrainy 21 storichcha*. 2019; 1(446):38–39 (in Ukrainian).
- Richards JR, Hawkins JA, Acevedo EW, Laurin EG. The Care of Patients Using Methamphetamine in the Emergency Department: Perception of Nurses, Residents, and Faculty. *Substance Abuse*. 2019; 40(1):95–101. doi: 10.1080/08897077.2018.1449170.
- Harbell MW, Dumitrascu C, Bettini L, Yu S, Thiele CM, Koyyalamudi V. Anesthetic Considerations for Patients on Psychotropic Drug Therapies. *Neurol Int*. 2021; 13(4):640–658. doi: 10.3390/neurolint13040062.
- Zamanian RT, Hedlin H, Greuenwald P, et al. Features and Outcomes of Methamphetamine-associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018; 197(6):788–800. doi: 10.1164/rccm.201705-0943OC.
- Chiang E, Case J, Cook MR, et al. Sedation and analgesia needs in methamphetamine intoxicated patients: much ado about nothing. *Injury*. 2022; 53(1):37–43. doi: 10.1016/j.injury.2021.10.021.
- Jiang C, Xu Y, Zhong J et al. Chloral Hydrate Alters Brain Activation Induced by Methamphetamine-Associated Cue and Prevents Relapse. *Front. Mol. Neurosci*. 2022; 15. doi: 10.3389/fnmol.2022.934167.
- Gallagher JP, Twohig PA, Cmic A et al. Illicit Drug Use and Endoscopy: When Do We Say No? *Dig Dis Sci*. 2022; 67:5371–5381. doi: 10.1007/s10620-022-07619-0.
- Murray EP, Mansy L, Lackey JT, et al. Methamphetamine Intoxication and Perioperative Complications Following Orthopaedic Surgical Procedures. *Cureus*. 2021; 13(10):e19082. doi: 10.7759/cureus.19082.
- Nassar P, Ouanounou A. Cocaine and methamphetamine: Pharmacology and dental implications. *Can J Dent Hyg*. 2020; 54(2):75–82.

20. Isoardi KZ, Ayles SF, Harris K, et al. Methamphetamine presentations to an emergency department: Management and complications. *EMA*. 2019; 31(4):593–599. doi: 10.1111/1742-6723.13219.
21. Hicks S, Miller BD. Emergency department management of methamphetamine toxicity. *Emerg Med Pract*. 2023; 25(11):1–20.
22. Liu T, Li Y, Shen Y, Liu X, Yuan TF. Gender does not matter: Add-on repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for female methamphetamine dependents. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019; 92:70–75. doi: 10.1016/j.pnpbp.2018.12.018.
23. Neeki MM, Dong F, Liang L et al. Evaluation of the effect of methamphetamine on traumatic injury complications and outcomes. *Addict Sci Clin Pract*. 2018; 13(1):11. doi: 10.1186/s13722-018-0112-6.
24. Humbert M, Kovacs G, Hoepfer MM, et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2023; 61:2200879. doi: 10.1183/13993003.00879-2022.
25. Senoner T, Velik-Salchner C, Tauber H. The Pulmonary Artery Catheter in the Perioperative Setting: Should It Still Be Used? *Diagnostics (Basel)*. 2022; 12(1):177. doi: 10.3390/diagnostics12010177.
26. Krogh J. Practice Considerations For The Anesthesia Practitioner For Methamphetamine Substance Use Disorder Patients. *Yale School of Nursing Digital Theses*. 2021:1116.
27. Weaver JL, Berndtson AE, Lee J et al. Methamphetamine Use is Associated with Increased Surgical Site Infections after Trauma Laparotomy. *JSR*. 2021; 267:563–567. doi: 10.1016/j.jss.2021.06.034.
28. Githens T, DeBaun MR, Campbell ST et al. Rates of perioperative complications among patients undergoing orthopedic trauma surgery despite having positive results for methamphetamine. *Orthopedics*. 2019; 42(4):192–196. doi: 10.3928/01477447-20190523-01.
29. Almaas R, Saugstad OD, Pleasure D, Rootwelt T. Effect of Barbiturates on Hydroxyl Radicals, Lipid Peroxidation, and Hypoxic Cell Death in Human NT2-N Neurons. *Anesthesiology*. 2000; 92:764–774. doi: 10.1097/00000542-200003000-00020.
30. Gouzoulis-Mayfrank E, Härtel-Petri R, Hamdorf W, Havemann-Reinecke U, Mühlig S, Wodarz N. Methamphetamine-Related Disorders. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(26):455–461. doi: 10.3238/arztebl.2017.0455.

Надійшла до редакції 21.11.2023 р.

Прийнята до друку 18.03.2024 р.

Електронна адреса для листування shredderine@gmail.com

В. М. Запорожан <https://orcid.org/0000-0002-8387-3741>
В. Г. Марічереда <https://orcid.org/0000-0002-1611-3654>
Л. І. Берлінська <https://orcid.org/0000-0002-7571-1400>
Ю. Ю. Петровський <https://orcid.org/0000-0002-0924-7611>
О. М. Павловська <https://orcid.org/0000-0001-9549-9032>
Г. Л. Лавриненко <https://orcid.org/0000-0001-7545-4152>

УСКЛАДНЕННЯ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ НА ТЛІ НАДМІРНОЇ ВАГИ ТА ОЖИРІННЯ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.3-06:616-056.257

В. М. Запорожан, В. Г. Марічереда, Л. І. Берлінська, Ю. Ю. Петровський, О. М. Павловська, Г. Л. Лавриненко
УСКЛАДНЕННЯ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ НА ТЛІ НАДМІРНОЇ ВАГИ ТА ОЖИРІННЯ
Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Поширеність надмірної ваги та ожиріння в усьому світі зростає та посідає одне з провідних місць серед факторів ризику багатьох соматичних захворювань, несприятливо впливає на фертильність та вагітність, особливо в країнах з низьким економічним рівнем. У статті на підставі літературного огляду сучасних наукових досліджень проаналізовано можливі ризики ускладнення під час вагітності у жінок з надмірною вагою та ожирінням, таких як: втрата вагітності, гестаційний цукровий діабет, гестаційна гіпертензія, преєклампсія, передчасні пологи, запізнілі пологи та ускладнення під час пологів.

Ключові слова: ожиріння, викидень, гестаційний діабет та гіпертензія, преєклампсія, передчасні та запізнілі пологи.

UDC 618.3-06:616-056.257

V. M. Zaporozhan, V. H. Marichereda, L. I. Berlinska, Yu. Yu. Petrovskiy, O. M. Pavlovskaya, G. L. Lavrynenko
COMPLICATIONS DURING PREGNANCY ON THE BACKGROUND OF OVERWEIGHT AND OBESITY
Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The prevalence of overweight and obesity is increasing worldwide; it is one of the leading risk factors for many physical diseases, adversely affecting fertility and pregnancy, especially in countries with a low economic level. According to the World Health Organization, overweight and obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) in women of reproductive age are 39.2% and 15.1%. Overweight and obesity in women of reproductive age are associated with problems with conception, the course of pregnancy, and complications during childbirth.

The aim of the study. Based on a literature review of current scientific research, the article aims to analyze the possible risks of complications during pregnancy in overweight and obese women, namely: pregnancy loss, gestational diabetes, gestational hypertension, preeclampsia, premature birth, late birth, and complications during childbirth.

Materials and methods. The present article analyzes the scientometric databases of PubMed, Scopus, Web of Science, PMC free article, and Google Scholar from 2018 to 2023. A total of 30 studies covering more than 26 million women in Europe, Asia, the United States and China are included.

Results. Being overweight and obese before pregnancy is associated with increased risks of miscarriage, repeated pregnancy loss, gestational diabetes and gestational hypertension, labor will last longer, the risk of induction of labor is increased, and the risk of unplanned caesarean section in active labor is significantly increased, especially in firstborns. Pre-pregnancy overweight and obesity and/or excessive gestational weight gain are high risk factors for moderate, severe, and late-onset preeclampsia. The indicators of the complications listed above are growing in parallel with the indicators of overweight and obesity in the population.

Key words: obesity, miscarriage, gestational diabetes and hypertension, preeclampsia, preterm and post-term birth.

Поширеність надмірної ваги та ожиріння в усьому світі зростає та посідає одне з провідних місць серед факторів ризику багатьох соматичних захворювань та несприятливо впливає на фертильність. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, надмірна вага та ожиріння (індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м²) серед жінок репродуктивного віку становить 39,2% та 15,1% [1]. У деяких країнах поширеність надмірної ваги та ожиріння під час вагітності становить понад 60% (Південна Африка – 64%, Мексика – 65%, США – 55%–63%) [2]. У Китаї поширеність надмірної

ваги та ожиріння 36,7% і 7,2% відповідно. Підвищення середнього ІМТ частіше у жінок віком 18–29 років [3]. В Англії загальна поширеність надмірної ваги та ожиріння становить 35% серед жінок віком 16–24 роки, зростаючи до 61% серед жінок віком 35–44 роки, що підкреслює високий рівень потенційного ризику серед жінок репродуктивного віку [4]. В Європі 28,8% жінок мають надмірну вагу та 13,8% ожиріння [5]. В Україні зайву вагу мають 35% жінок, на ожиріння страждають 18,3% українок [6].

Надмірна вага та ожиріння жінок пов'язані з репродуктивними проблемами, такими як дисфункція овуляції, порушення менструального циклу, порушення фертильності, та підвищеним ризиком множинних несприятливих станів вагітності, таких як втрата

© В. М. Запорожан, В. Г. Марічереда, Л. І. Берлінська, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



вагітності, гестаційний цукровий діабет, гестаційна гіпертензія, преєклампсія, передчасні та запізнілі пологи [7; 8].

Ожиріння та втрата вагітності. Ожиріння визначається як запальний стан, у разі якого у жінок спостерігається підвищений рівень біомаркера запалення С-реактивного білка. Жирова тканина виробляє багато прозапальних адипокінів, включаючи лептин, фактор некрозу пухлини-альфа та інтерлейкін-6. Як і всі клітини нашого організму, репродуктивні тканини піддаються негативному впливу запалення. Можливою причиною пошкодження клітин і органел у разі ожиріння є ліпотоксичність [9]. З огляду на визнаний вплив ожиріння на ембріон, ендометрій та ооцити, розумно припустити, що рівень викиднів буде вищим у популяції з надмірною вагою та ожирінням.

Під час об'єднаного аналізу 19160 поперечних даних про вагітність з Непальського демографічного та медичного дослідження за 2001, 2006, 2011 та 2016 роки (викидень визначали, як спонтанну втрату вагітності у разі досягнення плоду 7 місяців гестаційного віку), ймовірність викидня була в 1,45 раза вищою (співвідношення шансів (СШ) 1,45 (95% ДІ: 1,06–1,98), $p = 0,021$) серед жінок з ожирінням [10].

В аналізі Jacqueline C. Lee et al. були використані результати каріотипу продуктів зачаття 2620 жінок. На момент втрати вагітності середній вік становив 34,9 року ($\pm 4,9$) і середній ІМТ 25,3 кг/м ($\pm 5,5$). Після поправки на вік і расу жінки з ожирінням мали на 56% більше шансів мати еуплоїдну втрату вагітності порівняно з жінками без ожиріння (СШ 1,56; 95% ДІ: 1,32–1,92). У когорті 63,8% втрат були анеуплоїдами, з яких 41% були трисоміями, 8% були моносоміями і 7% були поліплоїдами. З еуплоїдних втрат 50,1% були 46,XX і 49,9% були 46,XY, що свідчить про те, що рівень контамінації материнських клітин був низьким. Жінки з ожирінням мають підвищену частоту еуплоїдних викиднів порівняно з жінками без ожиріння [11]. Таким чином, підтверджено, що у жінок з ожирінням існує підвищений ризик еуплоїдних викиднів внаслідок неоптимальної імплантації через ендокринні зміни та шкідливий вплив на яєчники, що призводить до погіршення якості ооцитів та впливає на життєздатність ембріона.

Під час дослідження зв'язку між ІМТ до вагітності та ранніми викиднями (до 12 тижнів гестації) і викиднями (до 20 тижнів гестації) у жінок, які потребували для зачаття допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), у ретроспективному когортному дослідженні було визначено, що ризик раннього викидня та викидня був вищим у групі з ожирінням, ніж у групі з нормальною вагою (СШ 1,36; 95% ДІ: 1,12–1,65). Надмірна вага або ожиріння асоціювалися з вищими СШ ранніх викиднів і викиднів у групі вагітності двійнею (ранній викидень: СШ = 1,70 (95% ДІ: 1,25–2,32); викидень: СШ = 1,68 (95% ДІ: 1,29–2,19); проте надмірна вага або ожиріння не були суттєво пов'язані з вищими СШ раннього викидня або викидня в групі одноплодної вагітності (ранній викидень: СШ = 1,08 (95% ДІ: 0,97–1,21); викидень: СШ = 1,08 (95% ДІ: 0,97–1,19). У висновках автори відзначили, що ожиріння до вагітності

пов'язане з підвищеним ризиком раннього викидня та викидня у популяції жінок, що проходили лікування за допомогою ДРТ, збільшений ІМТ до вагітності посилював вплив на ранні викидні та викидні у вагітностях двійнею [12].

У ретроспективному аналізі 10 252 програм екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) із використанням кріоконсервованих ембріонів з перенесенням однієї бластоцисти в період із січня 2016 р. по грудень 2019 р. було оцінено вплив ІМТ на результати вагітності. Пацієнти були розділені на чотири групи: зі зниженою вагою (ІМТ < 18,5 кг/м²), з нормальною вагою (ІМТ 18,5–24 кг/м²), надмірною вагою (ІМТ 24–28 кг/м²) та ожирінням (ІМТ $\geq$ 28 кг/м²). Частота викиднів була вищою у жінок із ожирінням, ніж у контрольних груп без ожиріння (27,51% проти 20,91%, СШ = 1,453 (95% ДІ: 1,066–1,982)). У висновках відзначено, що ІМТ не має істотного впливу на ймовірність вагітності або живонародження, але ожиріння підвищує ризик викидня [13].

Повторна втрата вагітності (ПВВ) має багатофакторне походження та складну взаємодію багатьох генетичних факторів і факторів середовища. Кількість ретроспективних досліджень зв'язку між ПВВ у жінок з ожирінням у разі спонтанних зачаття або у разі використання ДРТ зростає, але причина вважається «незрозумілою» приблизно в 50% випадків.

Для визначення взаємозв'язку між надмірною вагою та ризиком ПВВ М.В. Cavalcante et al. (2019) було проведено систематичний огляд та мета-аналіз 100 публікацій. Зв'язок між надмірною вагою та ПВВ був значущим (СШ = 1,34; 95% ДІ: 1,05–1,70; $P = 0,02$). Ізольований аналіз груп жінок з ожирінням і надлишковою вагою виявив зв'язок лише між ожирінням і ПВВ (СШ = 1,75; 95% ДІ: 1,24–2,47; $P = 0,001$). Дані показали, що жінки з ожирінням та ПВВ в анамнезі мають високий ризик втрати вагітності в майбутньому, тоді як серед жінок із надмірною вагою ризик не був виявлений [14].

У дослідження Е.С. Anis et al. було включено 200 вагітних, середній термін гестації становив $7 \pm 0,81$ тижня. 23 (11,50%) жінки мали першу вагітність, 69 (34,50%) – другу вагітність, 60 (30%) – третю вагітність, 30 (15%) – четверту вагітність і 18 (9%) – п'яту вагітність. Викидень стався у 63 випадках, з яких 47 вагітних мали ожиріння, а 16 мали нормальну вагу, так само викидень не відбувся у 137 випадках, з яких 53 вагітні мали ожиріння (СШ = 4,65 (95% ДІ: 2,39–9,038)). Таким чином, у дослідженні було доведено, що ожиріння пов'язане з підвищеним ризиком викидня і ПВВ у жінок репродуктивного віку [15].

Отже, в дослідженнях відзначено, що незалежно від методу запліднення, ожиріння у жінок до вагітності пов'язане з підвищеним ризиком викидня та повторною втратою вагітності.

Ожиріння та гестаційний діабет. Надмірна вага та ожиріння до вагітності є важливими факторами ризику гестаційного цукрового діабету (ГЦД), який призводить до значної кількості ускладнень вагітності та пологів, високої перинатальної захворюваності і смертності. Крім того, перенесений ГЦД підвищує ризик

розвитку цукрового діабету 2 типу, субклінічний атеросклероз і серцево-судинні захворювання незалежно від подальшого стану діабету навіть серед тих, хто підтримує нормоглікемію, діти мають вищий ризик ожиріння і порушення толерантності до глюкози [16; 17; 18; 19].

У серійному перехресному дослідженні з використанням файлів даних про народження населення США з 2011 по 2019 рік проаналізували загальнонаціональні тенденції щодо популяційної частки ГЦД, пов'язаного з надмірною вагою та ожирінням до вагітності у 11 950 881 жінок. У дослідження були включені жінки з першою вагітністю одним плодом віком 15–44 років, і всі аналізи були стратифіковані за расовою та етнічною приналежністю. Скориговані шанси ГЦД були вищими для надмірної ваги до вагітності та найвищими для ожиріння до вагітності порівняно з нормальною вагою: для латиноамериканських жінок із надмірною вагою та ожирінням становили відповідно 1,75 (95% ДІ: 1,67–1,83) та 3,51 (95% ДІ: 3,37–3,66); у різних расових/етнічних групах у 2019 році стратифіковані СШ для надлишкової ваги до вагітності коливалися від 1,59 (95% ДІ: 1,52–1,66) у нелатиноамериканських азіатських жінок до 1,75 (95% ДІ: 1,67–1,83) для латиноамериканських жінок, а також для ожиріння до вагітності коливалися від 2,57 (95% ДІ: 2,45–2,70) у нелатиноамериканських азіатських жінок до 3,73 (95% ДІ: 3,64–3,82) у білих жінок нелатиноамериканського походження. З 2011 по 2019 рік популяційні частки ГЦД, пов'язаного з надмірною вагою, були стабільними (латиноамериканки: 12,0%–11,3%, нелатиноамериканки азіатки: 12,1%–11,6%, $p \geq 0,20$) або знизилися (нелатиноамериканки білі: 10,8%–9,4%, нелатиноамериканки темношкірі: 12,3%–9,2%, $p < 0,002$); популяційні частки ГЦД, асоційованого з ожирінням, були стабільними (нелатиноамериканки темношкірі: 36,3%–37,9%, $p = 0,11$) або збільшені (нелатиноамериканки білі: 30,9%–33,3%, латиноамериканки: 27,2%–33,3), нелатиноамериканки азіатки 12,2%–15,4%, $p < 0,001$). Таким чином, у дослідженні підтверджено, що показники ГЦД зростають паралельно з показниками надмірної ваги та ожиріння в популяції, особливо у разі ожиріння [20]. Проте в кріопроколах програм ЕКЗ поширеність ГЦД була незначною, але більше у жінок з надмірною вагою (СШ=1,744 (95% ДІ: 1,232–2,468)) ніж з ожирінням (СШ=1,681 (95% ДІ: 0,859–3,288)), $p = 0,0012$ [13]. У дослідженні Shuang Zhang et al. було проаналізовано вплив надлишкової ваги на ранніх термінах вагітності зі збільшенням ІМТ під час вагітності до скринінгу ГЦД (24–28 тижнів гестації). Загалом 41 845 вагітних жінок було включено до остаточного аналізу. Підвищений ІМТ на ранніх термінах вагітності був фактором ризику ГЦД (СШ=1,13 (95% ДІ: 1,122–1,139)). Приріст ІМТ під час вагітності не мав істотних відмінностей між групами з ГЦД та без ГЦД за будь-яких категорій ІМТ на ранніх термінах вагітності, а також збільшення ваги ($P > 0,05$). У висновках автори повідомляють, що підвищений ІМТ на ранніх термінах вагітності був фактором ризику ГЦД, тоді як збільшення ІМТ до скринінгу ГЦД не було пов'язане з ризиком ГЦД [21].

Таким чином, можна припустити, що показники гестаційного цукрового діабету зростають паралельно з показниками надмірної ваги та ожиріння в популяції у разі спонтанних вагітностей, особливо у разі ожиріння, тоді як у програмах ЕКЗ ризик збільшений у жінок з надмірною вагою порівняно з ожирінням. Збільшення ІМТ під час вагітності не впливає на розвиток ГЦД.

Ожиріння та гестаційна гіпертензія. Для оцінки поширеності та факторів ризику гестаційної гіпертензії у жінок L. Mofakhar et al. провели дослідження типу «випадок-контроль» за участю 310 вагітних з гестаційною гіпертензією та 930 здорових вагітних жінок Шадегана (Іран). Отримані результати показали, що гестаційна гіпертензія у вагітних жінок з ІМТ у діапазоні ожиріння вище у 1,79 раза, ніж у вагітних з нормальним ІМТ (СШ=1,79 (95% ДІ: 1,19–2,71; $p < 0,005$). Крім того, порівняно з жінками з нормальним ІМТ, ризик гестаційної гіпертензії був у 5 разів більше у першовагітних жінок з ІМТ у діапазоні ожиріння (СШ=4,88 (95% ДІ: 2,35–10,12) $p < 0,0001$) і в 2,1 раза більше у тих, хто має ІМТ у діапазоні надмірної ваги (СШ=2,1 (95% ДІ: 1,12–4,05) $p < 0,021$). Таким чином, у висновках автори стверджують, що ІМТ у діапазоні ожиріння є найважливішим фактором ризику гестаційної гіпертензії, особливо у першовагітних [22].

У дослідженні E. Kazemian et al. було проведено «випадок-контроль» за участю 113 жінок з гестаційною гіпертензією та 150 здорових вагітних. У результатах встановлено, що жінки, які страждали ожирінням до вагітності, мали більше шансів на розвиток гестаційної гіпертензії (СШ=4,44 (95% ДІ: 1,84–10,72)). Частка надмірного збільшення ваги під час вагітності була позитивно та значно пов'язана з розвитком гестаційної гіпертензії (СШ=2,70 (95% ДІ: 1,19–6,13)). За результатами автори роблять висновок, що ожиріння до вагітності та надмірне збільшення ваги під час вагітності є потенційним фактором ризику розвитку гестаційної гіпертензії [23].

У ретроспективному когортному дослідженні понад 14 мільйонів пацієнтів дослідники використали статистику життєдіяльності США з 2014 по 2017 рік, щоб оцінити зв'язок між ІМТ і частотою ранніх та пізніх гіпертонічних розладів під час вагітності. В результатах аналізу, порівняно з жінками без ожиріння, у жінок з ожирінням зростала ймовірність розвитку ранніх гіпертонічних розладів: з ожирінням 1 ступеня (30,0–34,9 кг/м²) СШ становило 1,13, 2 ступеня (35,0–39,9 кг/м²) – 1,57 та 3 ступеня ($\geq 40,0$ кг/м²) – 2,18. Ризик пізніх гіпертонічних розладів під час вагітності був більш різко пов'язаний із підвищенням ІМТ: 1 ступеня – 1,71, 2 ступеня – 2,60 та 3 ступеня – 3,93. Таким чином, у дослідженні підтверджено, що ризик як ранніх, так і пізніх гіпертонічних розладів під час вагітності зростав зі збільшенням ІМТ [24]. У дослідженнях Yu Zheng et al. поширеність гестаційної гіпертензії серед вагітностей за допомогою ЕКЗ з використанням кріопроколів встановлено: у жінок з надмірною вагою СШ становило 1,822 (95% ДІ: 1,186–2,800), тоді як жінки з ожирінням мали вищий ризик – СШ=2,138 (95% ДІ: 1,005–4,547) [13].

Таким чином, можна припустити, що на розвиток гестаційної гіпертензії найвагоміший вплив чинить підвищення ІМТ та ожиріння жінок до вагітності, особливо у першовагітних, найвищий ризик у жінок з III ступенем ожиріння.

Ожиріння та преєклампсія. Близько у половини жінок з гестаційною гіпертензією розвивається преєклампсія (ПЕ), ризик декомпенсації обернено пропорційний початку гестаційної гіпертензії до терміну вагітності. Відповідно, чим раніше виникає гестаційна гіпертензія під час вагітності, тим більший ризик розвитку ПЕ [25].

ПЕ характеризується метаболічними порушеннями, такими як: ендотеліальна дисфункція, запалення, окислювальний стрес, резистентність до інсуліну та дисліпідемія. Проведено багато досліджень, які доводять, що надмірна вага та ожиріння до вагітності та/або під час вагітності є високим фактором ризику, що може спричинити зростання захворювання на преєклампсію в 2–4 рази [26].

У ретроспективному дослідженні 117 738 жінок з одноплідною вагітністю у Китаї оцінили ризик розвитку ПЕ за гестаційним збільшенням ваги (ГЗВ) серед жінок із різним ІМТ до вагітності. Порівняно з жінками з нормальним ІМТ у жінок із надмірною вагою та ожирінням ризик ПЕ був підвищений у 1,92 раза (95% ДІ: 1,73–2,14) і 5,06 раза (95% ДІ: 4,43–5,78) відповідно. Асоціація швидкості ГЗВ з ПЕ становила 0,54, 0,38 і 0,25 кг/тиждень у жінок з нормальним ІМТ, зайвою вагою та ожирінням відповідно; високий ІМТ до вагітності та перевищення ГЗВ сприяли підвищенню ризику преєклампсії з накладеним ефектом [27].

У когортному дослідженні P.-Y. Robillard et al. було розглянуто частоту розвитку ранньої та пізньої ПЕ залежно від ІМТ, починаючи від худих жінок (<20 кг/м²) до патологічного ожиріння (>40 кг/м²). В результатах відзначено, що яким би не був ІМТ матері, частота ранньої ПЕ була відносно постійною та майже рівною, тоді як спостерігається лінійне зростання частоти пізньої ПЕ з вищим ІМТ до вагітності; частота ожиріння у матері зросла при порівнянні 2001–2003 років (11–12%) з 2018 роком (23%) та зросла тенденція розвитку пізньої ПЕ (з 12% у 2001 р. до 24% у 2018 р.), тоді як частота ранньої ПЕ була досить стабільною протягом періоду дослідження (коливалась від 0,7 до 1,1%) [28].

Результати досліджень вищезазначених авторів підтвердили висновки науковців Китаю, а саме: порівняно з жінками з нормальним ІМТ до вагітності вагітні, у яких була надмірна вага/ожиріння до вагітності, мали підвищений ризик ПЕ (СШ=1,81; 95% ДІ: 1,37–2,39); жінки з надмірним ГЗВ мали підвищений ризик преєклампсії (СШ=2,28; 95% ДІ: 1,70–3,05) порівняно з жінками з адекватним ГЗВ; жінки з надмірною вагою/ожирінням і надмірним ГЗВ мали найвищий ризик розвитку ПЕ порівняно з жінками, що мали нормальну вагу до вагітності та без надмірного ГЗВ (СШ=3,78; 95% ДІ: 2,65–5,41) та був однаковим для легкої, важкої та пізньої ПЕ. Не було виявлено жодного зв'язку з ранньою появою ПЕ [29].

Таким чином, можна припустити, що надмірна вага та ожиріння до вагітності та/або надмірне ГЗВ є висо-

ким фактором ризику ПЕ, розвиток пізньої ПЕ лінійно пов'язаний зі зростанням індексу маси тіла матері до вагітності.

Ожиріння та пологи. Ожиріння пов'язане з повільним прогресуванням пологів і підвищеним ризиком незапланованого кесаревого розтину (КР) [30].

У когортному дослідженні 16 609 іспанських жінок протягом 5 років оцінили наслідки ожиріння на материнські та перинатальні результати. Порівняно з жінками, які мали нормальну вагу, жінки з ожирінням (n=2207) мали вищий ризик ПЕ (СШ=2,199, 95% ДІ: 1,46–3,29), індукції пологів (СШ= 1,593, 95% ДІ: 1,44–1,75), КР (СШ=2,755, 95% ДІ: 2,46–3,08), масу плоду ≥4000 г (СШ=2,090, 95% ДІ: 1,803–2,422) і госпіталізації до неонатального відділення інтенсивної терапії (СШ=1,341, 95% ДІ: 1,12–1,59). Не було виявлено зв'язку з передчасними пологами (СШ=0,936, 95% ДІ: 0,77–1,13), мертвонародженням (СШ=0,921, 95% ДІ: 0,41–2,02) або неонатальною смертністю (СШ=2,205, 95% ДІ: 0,86–5,62) [31].

Гіпотезу, що породіллі з ожирінням мають слабкішу маткову активність і потребують більше окситоцину, дослідили фінські науковці. В результатах відзначено, що скоротлива активність матки у первісток з ожирінням (ІМТ ≥35 кг/м²) сильніша ніж у худорлявих (СШ=1,67 (95% ДІ: 1,05–2,67), але частіше не досягає активної фази пологів. Дози та загальне використання окситоцину під час індукції пологів не відрізнялися між групами за ІМТ. Однак, якщо у породіллі раніше були вагінальні пологи, ожиріння не впливає на діяльність матки, а також на КР [32]. У результатах S. Carlhäll et al. тривалість активної фази пологів подовжена у жінок з ІМТ ≥40 кг/м² (7,4 години), а середня тривалість пологів до 22,6 години. Частота КР під час активних пологів значно зросла з 7,4% у жінок із недостатньою вагою до 22,0% у жінок з ІМТ ≥40 (p<0,001) [33].

У ретроспективному когортному дослідженні 3 772 жінок Швеції дослідили вплив ожиріння на частоту КР під час індукції пологів. Індукція пологів у жінок з високим ІМТ призвела до значного підвищення ризику КР, з 18,4–24,1% пологів, залежно від групи ІМТ. Цей результат зберігався після коригування у жінок з ІМТ 25–29,9 кг/м² (СШ=1,4; 95% ДІ: 1,1–1,7) та ІМТ 30–34,9 кг/м² (СШ=1,5; 95% ДІ: 1,1–2,1). Ризик КР значно вищий серед первісток (СШ=3,6; 95% ДІ: 2,9–45) і якщо вага новонародженого більше чотирьох кілограмів (СШ=1,6; 95% ДІ: 1,3–2,0) [34].

У мета-аналізі J.A. Ellis et al. материнське ожиріння було пов'язане з довшим часом до пологів, вищими дозами простагландинів, менш частим успіхом у разі використання методів дозрівання шийки матки та вищою дозою синтетичного окситоцину, а також тривалим часом до пологів після застосування окситоцину. КР був більш поширеним серед жінок з ожирінням порівняно з жінками з нормальною вагою після індукції пологів (СШ=1,82; 95% ДІ: 1,55–2,12; P < 0,001) [35].

Таким чином, дослідження показали, що у вагітних з ожирінням пологи триватимуть довше, ризик індукції пологів підвищений, значно зростає ризик незапланованого КР у разі активних пологів, особливо у первісток. Тоді як у жінок, які повторно народжували, ожиріння

ріння не впливає на діяльність матки, а також на ризик КР. Результати аналізів досліджень доз та загального застосування синтетичного окситоцину у разі індукції пологів у вагітних з ожирінням суперечливі та істотно відрізняються.

Ожиріння та термін пологів. У ретроспективному дослідженні жінок Англії визначили зв'язок між класами ожиріння у матері та терміном вагітності на момент пологів. У результатах автори відзначили, що показники екстремальних передчасних пологів (20–27 тиж. ваг.) були значно збільшені для всіх класів ожиріння, особливо для класу ожиріння ІІІb (≥ 50 кг/м²): клас І (30,0–34,9 кг/м²) – 1,20 (95% ДІ: 1,03–1,40), клас ІІ (35,0–39,9 кг/м²) – 1,39 (95% ДІ: 1,13–1,71), клас ІІІа (40–49,9 кг/м²) – 1,52 (95% ДІ: 1,4–2,03) і клас ІІІb – 2,80 (95% ДІ: 1,31–5,98). У разі об'єднання всіх класів материнського ожиріння в одну категорію ожиріння СШ для екстремальних передчасних пологів становило 1,33 (95% ДІ: 1,17–1,52). Ризик запізнілих пологів монотонно зростав зі збільшенням категорії ІМТ, скориговане СШ для всіх груп ожиріння становило 1,34 (95% ДІ 1,30–1,39), найменший для І ступеня – СШ=1,23 (95% ДІ 1,17–1,28), найбільший ризик ефекту спостерігалися для ожиріння класу ІІІb – СШ=2,03 (95% ДІ: 1,48–2,77) [36].

Жінки з надмірною вагою та ожирінням у разі запізнілих пологів мають підвищений ризик індукції пологів, збільшення тривалості пологів, оперативних вагінальних пологів та КР незалежно від їхнього віку, кількості та методу розродження під час попередніх пологів. Ця гіпотеза підтверджена в дослідженнях А.М. Maged et al. За результатами аналізу було відзначено, що рівень КР був значно вищим у групі з ожирінням у разі запізнілих пологів порівняно з аналогічними без ожиріння (26,4 проти 15,9%, СШ=2,02 (95% ДІ: 1, –3,7), $p=0.02$). Крім того, тривалість до вагінальних пологів була значно вищою в групі з ожирінням (22 проти 19 годин, СШ=2,3 (95% ДІ: 0,1–4,5) $P=0,01$) [37]. Дані цього дослідження співпадають з результатами М.Ф. Hassan et al.: жінки з ожирінням у разі запізнілих пологів мали підвищені шанси КР (СШ=2,24; 95% ДІ: 1,13–4,33), частоту невдалих індукцій (СШ=2,96; 95% ДІ: 1,15–8,17), подовження часу індукції до пологів (СШ=4,57; 95% ДІ: 1,42–14,74), подовження першої

(СШ=3,32; 95% ДІ: 1,07–9,89) та другої стадій пологів (СШ=4,21; 95% ДІ: 1,27–13,62) і частоту інструментальних методів родорозродження (СШ=2,97; 95% ДІ: 1,16–8,23) [38]. Частота КР залишалася високою і у первісток з ожирінням у разі запізнілих пологів (СШ=2,564; 95% ДІ: 1,919–3,864; $P<0,001$) та більшу тривалість часу до вагінальних пологів, ніж первородящі без ожиріння під час індукції пологів (18 годин проти 8 годин; $P<0,001$) [39].

Таким чином, під час аналізу досліджень можна відзначити, що ризики екстремальних передчасних та запізнілих пологів у жінок з ожирінням зростають зі збільшенням ІМТ. У жінок з ожирінням у разі запізнілих пологів подовжується тривалість пологів, збільшується ризик невдалої індукції пологів, частота вагінальних інструментальних пологів та КР, особливо у первісток.

Висновок. Спираючись на чисельну кількість наукових досліджень, можливо припустити:

1) ожиріння у жінок до вагітності, незалежно від способу зачаття (спонтанне/ДРТ), значно підвищує ризик викидня та повторні втрати вагітностей. Високий ІМТ у вагітних значно корелює з вищою частотою повторних втрат вагітності;

2) показники ГЦД зростають паралельно з показниками надмірної ваги та ожиріння в популяції у разі спонтанних вагітностей, особливо у разі ожиріння; в програмах ЕКЗ ризик збільшений у жінок з надмірною вагою порівняно з ожирінням. Збільшення ІМТ під час вагітності не впливає на розвиток ГЦД;

3) підвищення ІМТ та ожиріння жінок до вагітності впливає на розвиток гестаційної гіпертензії, особливо у першовагітних. Найвищий ризик гестаційної гіпертензії у жінок з ІІІ ступенем ожиріння;

4) надмірна вага та ожиріння до вагітності та/або ГЗВ є високим фактором ризику ПЕ. Пізня ПЕ лінійно пов'язана зі зростанням ІМТ матері до вагітності;

5) у вагітних з ожирінням пологи триватимуть довше, ризик індукції пологів підвищений, значно зростає ризик незапланованого КР у разі активних пологів, особливо у первісток;

6) ризики екстремальних передчасних та запізнілих пологів у жінок з ожирінням зростають лінійно зі збільшенням ІМТ, особливо у первісток.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organization. Prevalence of obesity; 2021. Available from: <https://www.worldobesity.org/about/about-obesity/prevalence-of-obesity>.
2. Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLoS One*. 2018; 13(8): e0202183. doi: 10.1371/journal.pone.0202183.
3. Wang L, Zhou B, Zhao Z, Yang L, Zhang M, Jiang Y, et al. Body-mass index and obesity in urban and rural China: findings from consecutive nationally representative surveys during 2004–18. *Lancet*. 2021; 398(10294):53–63. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00798-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00798-4).
4. NHS. Statistics on obesity, physical activity and diet. England, 2020. Available from: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/statistics-on-obesity-physical-activity-and-diet/england-2020>.
5. Stival C, Lugo A, Odone A, van den Brandt PA, Fernandez E, Tigova O et al. Prevalence and Correlates of Overweight and Obesity in 12 European Countries in 2017–2018. *Obes Facts*. 2022; 15(5):655–665. doi: 10.1159/000525792.
6. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Sotsialno-demografichni kharakterystyky domohospodarstv Ukrainy u 2021 rotsi. Statystychnyi zbirnyk. Kyiv, 2021. 89 s. Available from: www.ukrstat.gov.
7. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, Ray JG. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and meta-analysis of large cohort studies. *BMJ*. 2016; 353:i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753.

8. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017 Apr; 107(4):840–847. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
9. Hunter T., Hart R. Reproductive Consequences of Obesity. *Journal of Obesity*. 2018. doi: 10.5772/intechopen.80897.
10. Ghimire PR, Akombi-Inyang BJ, Tannous C, Agho KE. Association between obesity and miscarriage among women of reproductive age in Nepal. *PLoS One*. 2020; 15(8):e0236435. doi: 10.1371/journal.pone.0236435.
11. Lee JC, Bernardi LA, Boots CE. The association of euploid miscarriage with obesity. *F S Rep*. 2020;1(2):142–148. doi: 10.1016/j.xfre.2020.05.011
12. Qu P, Yan M, Zhao D, Wang D, Dang S, Shi W, et al. Association Between Pre-Pregnancy Body Mass Index and Miscarriage in an Assisted Reproductive Technology Population: A 10-Year Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:646162. doi: 10.3389/fendo.2021.646162.
13. Zheng Y, Dong X, Chen B, Dai J, Yang W, Ai J, et al. Body mass index is associated with miscarriage rate and perinatal outcomes in cycles with frozen-thawed single blastocyst transfer: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22:118. doi: 10.1186/s12884-022-04443-2.
14. Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, Araujo Júnior E, Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(1):30–38. doi: 10.1111/jog.13799.
15. Anis ES, Liaquat F, Altaf U, Aziz U, Akbars A, Batool U. Association between Obesity and Miscarriage among Females of Reproductive Age. *P J M H S*. 2021; 15(8):2127–2129. doi: 10.53350/pjmhs211582127.
16. Saravanan P. Gestational diabetes: opportunities for improving maternal and child health. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8 (9): 793–800. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30161-3.
17. Kramer CK, Campbell S, Retnakaran R. Gestational diabetes and the risk of cardiovascular disease in women: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia*. 2019; 62(6):905–914. doi: 10.1007/s00125-019-4840-2.
18. Gunderson EP, Sun B, Catov JM, Carnethon M, Lewis CE, Allen NB, et al. Gestational diabetes history and glucose tolerance after pregnancy associated with coronary artery calcium in women during midlife. *Circulation*. 2021; 143(10):974–987. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047320.
19. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Lebenthal Y, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome followup study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):372–380. doi: 10.2337/dc18-1646.
20. Wang MC, Shah NS, Petito LC, Gunderson EP, Grobman WA, O'Brien MJ, et al. Gestational Diabetes and Overweight/Obesity: Analysis of Nulliparous Women in the U.S., 2011–2019. *Am J Prev Med*. 2021; 61(6):863–871. doi: 10.1016/j.amepre.2021.05.036.
21. Zhang S, Liu H, Li N, Dong W, Li W, Wang L, et al. Relationship between gestational body mass index change and the risk of gestational diabetes mellitus: a community-based retrospective study of 41,845 pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022; 22(1):336. doi: 10.1186/s12884-022-04672-5.
22. Moftakhar L, Solaymani-Dodaran M, Cheraghian B. Role of obesity in gestational hypertension in primigravidae women: A case control study in Shadegan, Iran. *Med J Islam Repub Iran*. 2018; 32:104. <https://doi.org/10.14196/mjiri.32.104>.
23. Kazemian E, Sotoudeh G, Dorosty-Motlagh AR, Eshraghian MR, Bagheri M. Maternal Obesity and Energy Intake as Risk Factors of Pregnancy-induced Hypertension among Iranian Women. *J Health Popul Nutr*. 2014 Sep; 32(3): 486–493.
24. Bicocca MJ, Mendez-Figueroa H, Chauhan SP, Sibai BM. Maternal Obesity and the Risk of Early-Onset and Late-Onset Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2020; 136(1):118–127. doi: 10.1097/AOG.0000000000003901.
25. Bohiltea RE, Zugravu CA, Nemescu D, Turcan N, Paulet FP, Gherghiceanu F, et al. Impact of obesity on the prognosis of hypertensive disorders in pregnancy. *Exp Ther Med*. 2020; 20(3):2423–2428. doi: 10.3892/etm.2020.8783.
26. Mrema D, Lie RT, Østbye T, Mahande MJ, Daltveit AK. The association between pre-pregnancy body mass index and risk of preeclampsia: a registry based study from Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18(1):56. doi: 10.1186/s12884-018-1687-3.
27. Gong X, Li J, Jiang Y, Yuan P, Chen L, Yang Y, et al. Risk of preeclampsia by gestational weight gain in women with varied prepregnancy BMI: A retrospective cohort study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13:967102. doi: 10.3389/fendo.2022.967102.
28. Robillard P-Y, Dekker G, Scioscia M, Bonsante F, Iacobelli S, Boukerrou M, et al. Increased BMI has a linear association with late-onset preeclampsia: A population-based study. *PLoS ONE*. 2019; 14(10): e0223888. doi: 10.1371/journal.pone.0223888.
29. Shao Y, Qiu J, Huang H, Mao B, Dai W, He X, et al. Pre-pregnancy BMI, gestational weight gain and risk of preeclampsia: a birth cohort study in Lanzhou, China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017; 17: 400. doi: 10.1186/s12884-017-1567-2.
30. Hautakangas T, Palomäki O, Eidstø K, Huhtala H, Uotila J. Impact of obesity and other risk factors on labor dystocia in term primiparous women: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018; 18(1):304. doi: 10.1186/s12884-018-1938-3.
31. Melchor I, Burgos J, Del Campo A, Aiartzagüena A, Gutiérrez J, Melchor JC. Effect of maternal obesity on pregnancy outcomes in women delivering singleton babies: a historical cohort study. *J Perinat Med*. 2019; 47(6):625–630. doi: 10.1515/jpm-2019-0103.
32. Hautakangas T, Uotila J, Kontiainen J, Huhtala H, Palomäki O. Impact of obesity on uterine contractile activity during labour: A blinded analysis of a randomised controlled trial cohort. *BJOG*. 2022; 129(10):1790–1797. doi: 10.1111/1471-0528.17128.
33. Carlhäll S, Källén K, Blomberg M. The effect of maternal body mass index on duration of induced labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; 99(5):669–678. <https://doi.org/10.1111/aogs.13795>.
34. Bjorklund J, Wiberg-Itzel E, Wallstrom T. Is there an increased risk of cesarean section in obese women after induction of labor? A retrospective cohort study. *PLoS One*. 2022; 17(2):e0263685. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0263685>.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

35. Ellis JA, Brown CM, Barger B, Carlson NS. Influence of Maternal Obesity on Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Midwifery Womens Health*. 2019; 64(1):55–67. doi: 10.1111/jmwh.12935.
36. Slack E, Best KE, Rankin J, Heslehurst N. Maternal obesity classes, preterm and post-term birth: a retrospective analysis of 479,864 births in England. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019; 19:434. doi: 10.1186/s12884-019-2585-z.
37. Maged AM, El-Semary AM, Marie HM, Belal DS, Hany A, Taymour MA, et al. Effect of maternal obesity on labor induction in postdate pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 298: 45–50. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4767-8>.
38. Hassan MF, Rund NMA. Labor outcome among obese postdate women undergoing labor induction. *J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2022; 11(4):1048–1053. doi: <https://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20220882>.
39. Liu S, Song B, Liu D, Zheng C, Wu X, Wei Z, et al. Effects of labor induction in obesity with delayed pregnancy: A retrospective study based on Chinese obese primipara. *Front. Endocrinol*. 2023; 13:1055098. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1055098>.

Надійшла до редакції 23.02.2024 р.

Прийнята до друку 18.03.2024 р.

Електронна адреса для листування ludaberlinskaja@gmail.com

НОВІ МЕТОДИ І ТЕХНОЛОГІЇ

УДК 616-083.98:378.147

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-12>*В. Г. Марічереда¹ <https://orcid.org/0000-0002-1611-3654>**Т. М. Орабіна² <https://orcid.org/0009-0000-6894-7389>**О. П. Рогачевський¹ <https://orcid.org/0000-0002-8063-258X>**В. І. Борш¹ <https://orcid.org/0000-0001-9106-9078>**М. П. Первак¹ <https://orcid.org/0000-0002-0360-5756>**І. П. Аннієнкова¹ <https://orcid.org/0000-0003-0325-7955>**Ю. Ю. Петровський¹ <https://orcid.org/0000-0002-0924-7611>***СЦЕНАРІЙ-ОРІЄНТОВАНЕ СИМУЛЯЦІЙНЕ НАВЧАННЯ ЯК ІНСТРУМЕНТ ПРОБЛЕМНО-ОРІЄНТОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ НЕВІДКЛАДНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ**¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

УДК 616-083.98:378.147

**В. Г. Марічереда¹, Т. М. Орабіна², О. П. Рогачевський¹, В. І. Борш¹, М. П. Первак¹, І. П. Аннієнкова¹, Ю. Ю. Петровський¹
СЦЕНАРІЙ-ОРІЄНТОВАНЕ СИМУЛЯЦІЙНЕ НАВЧАННЯ ЯК ІНСТРУМЕНТ ПРОБЛЕМНО-ОРІЄНТОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ПІДВИЩЕННЯ ЯКОСТІ НЕВІДКЛАДНОЇ ДОПОМОГИ В УКРАЇНІ**¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна²Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

У статті оцінено вплив впровадження сценарій-орієнтованого симуляційного навчання на динаміку змін показників рівня сформованості професійної компетентності здобувачів освіти з надання невідкладної допомоги.

У дослідженні взяли участь 59 здобувачів ОНМедУ, які вивчали базову і розширену підтримку життєдіяльності і надання невідкладної допомоги під час травми. Оцінювання рівня знань, власної професійної компетентності і впевненості проводилося під час пре-тесту, пост-тесту одразу після виконання симуляційних сценаріїв та пост-тесту через 3 місяці. Рівень упевненості всіх здобувачів за всіма навичками значно виріс одразу після проходження навчання ($21,8 \pm 1,33\%$, $p < 0,001$), через 3 місяці залишився практично на тому ж рівні ($19,14 \pm 1,54\%$, $p < 0,001$). Виживання знань через 3 місяці становило $18,8 \pm 1,71\%$. Така методика навчання є високоефективною та має бути впроваджена у процес підвищення кваліфікації медичного персоналу задля підвищення якості надання медичної допомоги.

Ключові слова: сценарій-орієнтоване симуляційне навчання, проблемно-орієнтоване навчання, високореалістичне клінічне моделювання, професійна компетентність лікарів, невідкладні стани, м'які навички.

UDC 616-083.98:378.147

**V. H. Marichereda, T. M. Orabina, O. P. Rogachevskiy, V. I. Borshch, M. P. Pervak, I. P. Annienkova, Yu. Yu. Petrovskiy
SCENARIO-BASED SIMULATION LEARNING AS A TOOL OF A PROBLEM-BASED APPROACH TO IMPROVING THE QUALITY OF EMERGENCY CARE IN UKRAINE**¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine²Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The paper defines the role of scenario-based simulation learning as one of the key tools of a problem-based approach in forming future doctors' clinical competence, professional confidence, and practical skills in emergency care.

The study aims to assess the impact of the introduction of scenario-based simulation learning on the dynamics of changes in the indicators of the formation of professional competence of students in emergency care.

Materials and methods. *Methods.* Descriptive, comparative study, questionnaires, and statistical analysis. *Design.* The study was carried out between May and June 2023 using emergency simulation situations. 59 sixth-year students of ONMedU took part in the study. Questionnaires and objective assessment criteria were employed to gather information about the participants' performance in the simulation. Pre-test, post-test right after the simulation, and post-test three months later were used to assess confidence in performing certain medical operations. The answers were then graded using a pre-made mark sheet.

Results. Following the simulation, the student's confidence in all the assessed skills increased significantly, and that rise persisted for three months. The level of confidence of all students for all assessed skills increased significantly immediately after the training ($21.8 \pm 1.33\%$,

© В. Г. Марічереда, Т. М. Орабіна, О. П. Рогачевський, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



$p < 0.001$), after 3 months it remained almost at the same level ($19.14 \pm 1.54\%$, $p < 0.001$). The survival rate of knowledge after 3 months was $18.8 \pm 1.71\%$.

Conclusion. The obtained outcomes demonstrate the value of the relevant teaching strategy and its efficiency for Ukrainian higher medical education. It highlights that further study is required to determine the best way to include simulation scenarios in the teaching and learning process.

Key words: scenario-based learning, problem-based learning, highly realistic clinical modeling, professional competence of doctors, medical emergencies, soft skills.

Вступ. У всьому світі стає дедалі більше загроз безпеці та здоров'ю населення. Військові агресії російської федерації та інших терористичних країн, гібридні конфлікти та конфлікти «сірої зони», озброєні групи, непідконтрольні владі місця та регіони, епідемії, можлива невідома небезпека «хвороби X» є чинниками, що посилюють ризики виникнення важких поранень та інших невідкладних ситуацій, підвищуючи їх частоту та важкість. Ці зростаючі загрози значно збільшують кількість випадків невідкладних станів. Це призводить до суттєвого збільшення рівня захворюваності й рівня смертності серед найбільш уразливих груп населення, що можна запобігти. З іншого боку, кількість осіб, спроможних надати екстрену медичну або першу домедичну допомогу вчасно, та їхня професійна кваліфікація залишаються на недостатньому рівні. Це призводить до затягування часу та здебільшого до втрачання можливості врятувати постраждалого.

Тому ефективне опанування лікарями заходів першої медичної та невідкладної допомоги стає одним з найважливіших завдань сьогодення. Проте навчання надання медичної допомоги у разі невідкладних станів у реальних пацієнтів у реальному житті є практично унеможливленим через етичні міркування, значні обмеження можливості доступу здобувачів вищої медичної освіти до пацієнтів з невідкладними станами у зв'язку з високими ризиками потенційних наслідків для здоров'я та життя пацієнтів. Невідкладні стани у реальному житті можуть мати непередбачувані наслідки. Крім того, затримка у наданні медичної допомоги має критичне значення для збереження життя екстрених пацієнтів. В умовах дефіциту висококваліфікованих медичних кадрів, які надають першу медичну та невідкладну допомогу в екстремальних ситуаціях, коли спостерігається високий ступінь перевантаження на систему надання невідкладної допомоги, є необхідним залучення лікарів-інтернів та здобувачів вищої медичної освіти. Але коли йдеться про використання набутих знань та вмінь, майбутні лікарі можуть не впоратися з подоланням цих кризових станів, унаслідок дефіциту досвіду та не досить сформованої компетентності з надання екстреної та невідкладної допомоги.

Одним з найефективніших у всьому світі шляхів вирішення проблеми формування професійних компетентностей у майбутніх лікарів з надання високоякісної невідкладної допомоги, а також одним з інструментів підвищення кваліфікації медичного персоналу є впровадження в освітній процес різноманітних технологій симуляційного навчання.

У цій статті досліджено роль використання сценарій-орієнтованого симуляційного навчання як інструменту проблемно-орієнтованого підходу у підготовці майбутніх медичних кадрів, проаналізований вплив цієї освітньої технології на динаміку змін показників

рівня професійної компетентності майбутніх лікарів з надання якісної медичної допомоги екстреним пацієнтам.

Мета дослідження. Метою цього дослідження є оцінка впливу впровадження сценарій-орієнтованого симуляційного навчання на динаміку змін показників рівня сформованості професійної компетентності здобувачів вищої медичної освіти з надання невідкладної допомоги.

Нами сформульовано таку гіпотезу дослідження: впровадження технології сценарій-орієнтованого симуляційного навчання у практичні заняття з клінічних дисциплін щодо надання екстреної медичної допомоги із використанням високореалістичних манекенів сприяє підвищенню рівня сформованості професійної компетентності та «м'яких навичок» здобувачів вищої медичної освіти з надання екстреної медичної допомоги.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження було проведено кафедрою симуляційних медичних технологій Одеського національного медичного університету у період з травня по червень 2023 року з використанням технології сценарій-орієнтованого симуляційного навчання. Технологія передбачала застосування сценаріїв невідкладних станів, розроблених на основі високореалістичного клінічного моделювання (high-fidelity clinical simulation). Симуляційні сценарії охоплювали основні теми тренінгів з базової підтримки життєдіяльності (BLS), розширеної серцево-судинної підтримки життєдіяльності (ACLS) і надання невідкладної допомоги під час травми.

Практичні заняття проводились у малих групах для здобувачів освіти 6 курсу в межах теми «Невідкладні стани у дорослих. Сценарне навчання» циклу «Симуляційна медицина» обсягом 8 академічних годин. У дослідженні брали участь 59 здобувачів з трьох груп різних факультетів (медичного факультету 1, медичного факультету 2, міжнародного факультету спеціальності «Медицина»). Усі заняття проводилися одним і тим самим викладачем.

Перелік сценаріїв був однаковим для всіх трьох груп. Це були сценарії за темами: фібриляція шлуночків (VF), шлуночкова тахікардія (VT), безпульсова електрична активність (PEA), асистолія, анафілактичний шок, політравма (за сценарієм ДТП пацієнт мав перелом стегна, пошкодження селезінки та пневмоторакс).

Кожен сценарій був структурований, а моделювання відбувалося на підставі клінічних випадків, які мали місце у реальній медичній практиці. Кожен клінічний випадок являв собою основну проблему, на вирішенні якої й будувався освітній процес. Такий підхід, на відміну від проблемно-орієнтованого навчання, дозволяє здобувачам удосконалювати вміння гнучко застосову-

вати і передбачати розвиток клінічної ситуації залежно від прийнятого рішення та гнучко застосовувати набуті знання та навички в мінливих клінічних умовах.

Викладання відбувалося за модифікованим методом «малих груп» [9]: з групи здобувачів вибиралися 4–5 осіб, які проходили сценарій, інша частина групи спостерігала за трансляцією на моніторах в іншій кімнаті. Після закінчення сценарію проводився спільний дебрифінг, у якому спостерігачі виступали як експерти. Після цього наступна мала група здобувачів проходила інший сценарій. Здобувачі не знали діагнозу та змісту сценарію перед початком тренінгу. Модерували і керували сценаріями викладачі кафедри.

Симуляційні сценарії передбачали надання допомоги у відділенні невідкладної допомоги або на місці події, при цьому здобувачі повинні були працювати як команда та негайно надавати будь-яку рятувальну допомогу, яку вони вважали за необхідну. Здобувачі демонстрували та відпрацьовували як окремі практичні навички (первинний огляд хворого з невідкладним станом, встановлення венозного катетера та внутрішньовенне введення речовин, реєстрація та інтерпретація ЕКГ, оцінка показників вітальних функцій, проведення серцево-легеневої реанімації, робота з дефібрилятором, зупинка зовнішньої кровотечі, надання допомоги у разі анафілаксії, встановлення сечового катетера та інші), так і загальні професійні навички (клінічне мислення, гнучке володіння знаннями щодо надання невідкладної допомоги у кожній окремій ситуації, фармакотерапії невідкладних станів), а також такі «м'які» навички, як професійна впевненість, здатність швидко концентруватися на проблемі, швидкість реакції на зміни у стані пацієнта, робота в команді, вміння брати відповідальність на себе, лідерські якості. Кожен здобувач брав участь у проходженні декількох сценаріїв, під час яких він повинен був визначити необхідність та ефективність лікувальних та реанімаційних заходів. При цьому кожен здобувач діяв у відповідності до ролі, яка йому була призначена викладачем, зокрема, лікар бригади екстреної та невідкладної допомоги, лікар анестезіолог-реаніматолог, медична сестра, анестезист тощо. Під час дебрифінгу розглядалися не лише питання безпосередньо невідкладної допомоги, а й командна робота.

Це дослідження було проведено відповідно до принципів Кодексу етики Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація). Дослідження схвалено комісією з біоетики ОНМедУ (Протокол № 4 від 06.06.2022 року).

Методика експерименту базувалася на лонгітудному методі організації дослідження. Сутність цього методу полягала у спостереженні за об'єктом дослідження протягом певного часу і систематичних зрізах за цей період. За результатами дослідження аналізувалась динаміка зміни показників ефективності впровадження в освітній процес сценарій-орієнтованого симуляційного навчання, а саме: рівень теоретичних знань, рівень сформованості практичних навичок і рівень професійної впевненості.

Тести містили питання на перевірку знань щодо етіології, патогенезу, клінічної картини та алгоритмів

надання допомоги у разі невідкладних станів, а також анкети для оцінки здобувачем своєї професійної компетентності та рівня впевненості у власній компетентності щодо надання невідкладної допомоги. Крім того, пост-тест, який проводився через 3 місяці після навчання, крім вищенаведених питань, додатково містив опитувальник щодо впливу сценарій-орієнтованого симуляційного навчання на зміну професійної поведінки після проходження навчання.

Вимірювання показників рівня теоретичних знань здійснювалось шляхом тестування. Тестування включало у себе 30 питань, поділених на 5 блоків по 6 питань відповідно до досліджуваної навички. Результати не оголошувалися учасникам дослідження для зменшення впливу ефекту пам'яті [16].

Здобувачам додатково було запропоновано опитування у вигляді 10 запитань щодо впевненості у своїх професійних знаннях. За допомогою попередньо створеного оціночного листа було проаналізовано, як відповіді змінювалися між сесіями опитувань. Рівень професійної впевненості визначався методом суб'єктивного оцінювання за допомогою шкали Лікерта від 0 – абсолютно не впевнений до 10 – абсолютно впевнений. Після чого дані переводилися у шкалу 0–100% для більш зручної інтерпретації результатів. Оцінювання проводилося тричі для кожного учасника тренінгу: (1) пре-тест, (2) пост-тест одразу після виконання симуляційних сценаріїв та (3) пост-тест через 3 місяці.

Під час проходження сценарію оцінювання здобувача проводилося за стандартизованим чек-листом у відсотках від максимально можливого балу. Крім того, чек-лист дозволяв окремо оцінити за двобальною шкалою швидкість прийняття відповідних рішень, своєчасність надання допомоги, вміння працювати у команді, наявність лідерських якостей (1 – наявність навички, 0 – відсутність).

Для аналізу отриманих результатів було застосовано парний критерій Стьюдента. Для оцінки значущості відхилення розподілу від нормального використовувався тест Шапіро-Вілка. У разі відхилення дисперсії різниці показників, що порівнюються від нормального розподілу замість критерію Стьюдента, використовувався непараметричний критерій Вілкоксона. Результати відображались за допомогою описових досліджень, при цьому критерій Стьюдента $< 0,05$ вважався статистично значущим. У разі викладення результатів дослідження для відображення дисперсії отриманих результатів використовувалась похибка визначення середнього.

Результати дослідження. В Одеському національному медичному університеті впровадженням, адаптацією та удосконаленням симуляційних методик займається кафедра симуляційних медичних технологій. Досвід кафедри дозволяє стверджувати, що однією з найкращих методик для набуття навичок надання екстреної та невідкладної медичної допомоги є сценарій-орієнтоване симуляційне навчання з використанням високореалістичних манекенів (на кафедрі використовуються мобільні дистанційні манекени пацієнта типу HAL® компанії GAUMARD, США), які можуть відтворювати більшість фізіологічних реакцій живої людини.

Тому такі симулятори є адекватною заміною реальним пацієнтам, створюючи безпечне та регульоване освітнє середовище для відпрацювання навичок невідкладної допомоги та набуття додаткових «м'яких» навичок (soft skills), які є не менш важливими, ніж професійні навички, для надання високоякісної невідкладної допомоги.

Для найбільшого наближення освітнього середовища до реальних умов професійної діяльності та підвищення ефективності опанування та вдосконалення різноманітних професійних та «м'яких» навичок з невідкладної допомоги, зокрема професійної впевненості, швидкості прийняття рішень, ефективної роботи у мультидисциплінарній команді на кафедрі симуляційних медичних технологій використовуються технології сценарій-орієнтованого симуляційного навчання. Усі сценарії, які розроблені та використовуються на кафедрі в освітньому процесі, мають своїм підґрунтям реальні історії хвороби.

Перш ніж перейти до відпрацювання процедури надання невідкладної медичної допомоги на реальних пацієнтах, здобувачі освіти опановують практичні навички у безпечних, контрольованих і симульованих умовах професійної діяльності. Не створюючи загрози реальним пацієнтам, успішне багаторазове проходження таких сценаріїв створює у здобувачів освіти достатній рівень компетентності з менеджменту невідкладних станів та сприяє розвитку професійної впевненості і досконалого знання протоколів з невідкладної допомоги [1; 2]. Це допомагає зрозуміти динаміку розвитку невідкладного стану, навчитися ефективно застосовувати набуті теоретичні знання в умовах реальних ситуацій, сформувати навичку термінового адекватного реагування на швидкі зміни стану екстреного пацієнта, а також дозволяє покращити свої комунікативні навички та навички роботи у мультидисциплінарній команді [2]. Крім того, у процесі відпрацювання навичок невідкладної допомоги запроваджено сесії дебрифінгів після проходження сценаріїв. Це дозволяє проаналізувати правильність виконання алгоритму надання допомоги у конкретному екстреному випадку, ступінь володіння окремими здобувачами окремими навичками (професійними та «м'якими»), помилки, які були зроблені під час надання допомоги, а також це дає конструктивний зворотний зв'язок від здобувачів, покращуючи досвід навчання [3–5].

Сценарій-орієнтоване симуляційне навчання повинно бути широко імплементоване в освітній процес з підготовки та підвищення кваліфікації медичних кадрів і активно використовуватися під час викладання усіх клінічних дисциплін, насамперед з надання екстреної медичної допомоги. Такий підхід має стати невід'ємною частиною медичної освіти та безперервного професійного розвитку, оскільки дає здобувачам освіти можливість неодноразово практикувати й удосконалювати свою професійну компетентність без будь-яких ризиків для пацієнтів [6–8].

Застосування сценарій-орієнтованого симуляційного навчання в освітньому процесі ґрунтується насамперед на компетентнісному підході до організації освітнього процесу. Ми дотримуємося точки зору Н. Бібіка, який вважає, що компетентнісний підхід «орієнтується

на кінцевий результат освітнього процесу та спрямовується на формування у випускника готовності ефективно організовувати внутрішні (знання, вміння, цінності, психологічні особливості) та зовнішні (інформаційні, людські, матеріальні) ресурси для досягнення поставленої мети» [11]. Реалізація компетентнісного підходу передбачає спрямованість освітнього процесу на формування і розвиток загальних та спеціальних фахових компетентностей, здатності автономно розв'язувати професійні проблеми різної складності на підґрунті опанованих знань, умінь та навичок, власного досвіду діяльності та емоційного ставлення, розглядати перешкоди як стимул до подальшого розвитку.

Компетентнісний підхід органічно поєднується і доповнюється іншими методологічними підходами: антропосоціальним, особистісно орієнтованим, діяльнісним тощо.

Антропосоціальний (від грец. *antropos* – людина і лат. *socialis* – суспільний) підхід ґрунтується на визнанні пріоритету людини як особистості та основної продуктивної сили суспільства [12]. Тобто з позицій антропосоціального підходу професійна підготовка майбутніх лікарів має сприяти формуванню їхньої мотиваційної сфери та забезпечувати узгодження їхніх власних цілей з освітніми цілями.

Реалізація особистісно орієнтованого та діяльнісного підходів передбачає взаємну зумовленість становлення діяльності й особистості в освітньому процесі через його особистісний і діяльнісний аспекти. Використання цих підходів забезпечує визначення кожним здобувачем освіти власного стилю навчання, презентації досягнутих результатів, оцінювання та самооцінювання власного потенціалу у майбутній професійній діяльності, формування лідерських якостей та здатності працювати в команді.

Сценарій-орієнтоване симуляційне навчання містить у собі елементи проблемно-орієнтованого навчання, ситуаційного, контекстного та симуляційного навчання. Сутність проблемного навчання полягає у створенні в освітньому процесі проблемних ситуацій, з яких здобувачі мають вирізнити та вирішити відповідні проблеми. Ситуаційне навчання є різновидом проблемно-орієнтованого навчання та ґрунтується на аналізі і розв'язанні здобувачами широкого спектра ситуацій (ситуаційних завдань), які мали місце в реальній професійній діяльності, що дає змогу максимально наблизити освітній процес до реальної практичної діяльності.

Контекстне навчання – система організації освітнього процесу, яка передбачає динамічне моделювання предметного та соціального змісту професійної діяльності, що зумовлює «трансформацію навчальної діяльності у професійну з поступовою зміною пізнавальних потреб і мотивів, цілей, учинків та дій, засобів, предметів і результатів на професійні; створюються психолого-педагогічні та дидактичні умови для постановки суб'єктом навчання власних цілей та їх досягнення, для руху його діяльності від навчання до праці» [13]. Різновидом контекстного навчання можна вважати симуляційне навчання. Симуляція у медичній освіті – це сучасна методика навчання й оцінки практичних нави-

чок, умінь і знань, заснована на реалістичному моделюванні, імітації клінічної ситуації чи окремо взятої фізіологічної системи, для чого можуть використовуватися біологічні, механічні, електронні та віртуальні (комп'ютерні) моделі [14]. Симуляційне навчання – обов'язковий компонент у професійній підготовці, що використовує модель професійної діяльності з метою надання можливості кожному здобувачеві виконати професійну діяльність або її елемент відповідно до професійних стандартів та/або порядків (правил) надання медичної допомоги [15]. Співвідношення проблемно-орієнтованого, ситуаційного, контекстного, симуляційного та сценарій-орієнтованого симуляційного навчання зображено на рис. 1.

Протягом нашого дослідження у симуляційних сценаріях усього взяли участь 59 здобувачів вищої медичної освіти. Відповіді на пре-тест надійшли від 59 здобувачів освіти, відповіді на пост-тест одразу після виконання симуляційних сценаріїв надійшли від 52 здобувачів, відповіді на пост-тест через 3 місяці після проходження сценаріїв надійшли від 45 осіб. Анкетування було добровільним та анонімним. У дослідженні були враховані результати проходження сценарію та опитування 3 груп здобувачів вищої медичної освіти 3 різних факультетів (медичного факультету 1, медичного факультету 2, міжнародного факультету спеціальності «Медицина»).

Після проходження циклу навчання за симуляційними сценаріями кожен здобувач відзначив значне підвищення впевненості у своїх професійних знаннях щодо невідкладної допомоги, яке збереглося і через 3 місяці у всіх оцінюваних навичках (табл. 1). За всіма навичками середнє покращення рівня впевненості відразу після сценарію було на $21,8 \pm 1,33\%$ ($p < 0,005$) вище початкової точки. Середнє підвищення рівня впевненості на $19,14 \pm 1,54\%$ ($p < 0,005$) залишилося для всіх навичок у опитуванні й через 3 місяці після проходження сценаріїв.

Найбільший приріст був продемонстрований за рівнем впевненості в лікуванні пневмотораксу, який виріс у середньому на $22,89 \pm 1,72\%$ ($p < 0,001$) у пост-тесті одразу після виконання симуляційних сценаріїв

порівняно з пре-тестом. За результатами пост-тесту через 3 місяці після проходження сценаріїв рівень впевненості щодо лікування пневмотораксу знизився на $4,22 \pm 2,07\%$, але зберігався значно вищим порівняно із вхідним рівнем ($64 \pm 1,72\%$ та $45 \pm 1,89\%$ відповідно, $p < 0,001$). При цьому збільшення знань щодо основних ознак напруженого пневмотораксу відразу після навчання також було значним ($24,36 \pm 1,68\%$, $p < 0,001$) і навіть продемонструвало виживання знань через 3 місяці на високому рівні ($27,41 \pm 1,85\%$, $p < 0,001$).

Оцінка стану пацієнта та розробка плану лікування були навичками, які продемонстрували найменше зростання рівня впевненості. Збільшення рівня впевненості за цими навичками відбулося відповідно на $14,42 \pm 1,95\%$ ($p < 0,001$) та $9,04 \pm 2,06\%$ ($p < 0,001$) на пост-тесті одразу після виконання симуляційних сценаріїв. Саме за цими навичками через 3 місяці після проходження сценаріїв здобувачі зазначили подальше зростання рівня впевненості на $7,78 \pm 2,42\%$ ($p < 0,05$) та $7,78 \pm 2,361\%$ ($p < 0,05$) відповідно.

Здобувачі також продемонстрували ($p < 0,001$) збільшення впевненості у виконанні навичок виявлення критичної кровотечі (на $18,08 \pm 1,45\%$), лікування критичної кровотечі (на $14,23 \pm 2,06\%$), визначення серцевого ритму (на $13,85 \pm 2,11\%$), користування дефібрилятором (на $13,85 \pm 1,93\%$), відновлення прохідності дихальних шляхів (на $13,08 \pm 1,47\%$) та роботи в екстрених умовах (на $11,35 \pm 2,11\%$). При цьому достовірних змін впевненості через 3 місяці за цими навичками не відбулося.

У разі надання зворотного зв'язку щодо запропонованого підходу до навчання здобувачі відзначили, що високореалістичні симуляційні сценарії за проблемно-орієнтованим підходом забезпечили «неймовірно захоплюючий» і «безцінний досвід навчання», який «значно покращив розуміння професії» та «зміцнив готовність до роботи в невідкладній медицині».

Також результати показали, що відбулося значне покращення у розумінні алгоритмів надання невідкладної допомоги у результаті навчання на основі клінічного моделювання. Порівняно з початковою точкою середнє збільшення рівня знань за всіма пунктами становило $29,8 \pm 1,47\%$ ($p < 0,001$) відразу на пост-тесті.

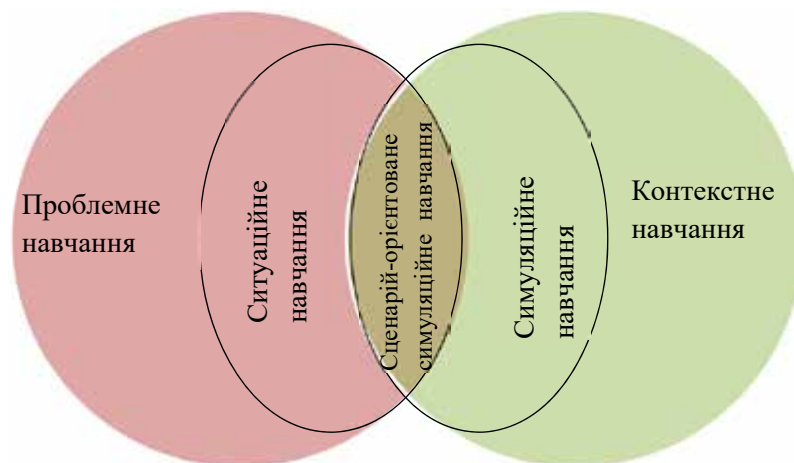


Рис. 1. Співвідношення проблемно-орієнтованого, ситуаційного, контекстного, симуляційного та сценарій-орієнтованого симуляційного навчання

Зміни середніх показників рівня знань у процесі навчання

	Результати, %			Зміни, %	
	Пре-тест (n=59)	Пост-тест (n=52)	Пост-тест через 3 місяці (n=45)	Ефект від навчання ² (n=52)	Виживання знань протягом 3 місяців ³ (n=45)
Самооцінка рівня впевненості					
Лікування пневмотораксу	45±1,89	67,89±2,29	64±1,72	22,89±1,72 ^{1**}	-4,22±2,07 ^{1*}
Постановка попереднього діагнозу	43,46±1,96	61,73±2,39	57,78±2,08	18,27±2,1 ^{1**}	-4,44±2,45
Виявлення критичної кровотечі	43,08±1,91	61,15±1,84	56,67±1,46	18,08±1,45 ^{1**}	-3,56±1,96 ¹
Лікування критичної кровотечі	38,46±1,75	52,69±2,15	50,44±1,88	14,23±2,06 ^{1**}	-0,89±2,06 ¹
Визначення серцевого ритму	39,23±1,69	53,08±2,1	52±1,9	13,85±2,11 ^{1**}	-0,67±2,26 ¹
Користування дефібрилятором	40,39±1,58	54,23±2,20	53,56±1,8	13,85±1,93 ^{1**}	-1,78±2,21 ¹
Відновлення прохідності дихальних шляхів	41,35±1,74	54,42±2,24	53,78±1,89	13,08±1,47 ^{1**}	-0,44±2,38 ¹
Робота в екстрених умовах	40,39±1,74	51,7±2,12	52,67±1,75	11,35±2,11 ^{1**}	0,89±2,38
Оцінка стану хворого	34,04±1,77	48,46±2,29	53,78±1,75	14,42±1,95 ^{1**}	7,78±2,42 [*]
Розробка плану лікування	37,89±1,81	46,92±2,27	52,89±1,84	9,04±2,06 ^{1**}	7,78±2,36 ^{1*}
Рівень знань за результатами тестування					
Основні ознаки напруженого пневмотораксу	30,13±2,47	54,49±2,25	82,96±2,02	24,36±1,68 ^{1**}	27,41±1,85 ^{1**}
Протипоказання до постановки назофарингеального та орофарингеального повітропроводу	25,0±2,02	54,5±2,25	82,22±2,08	28,53±1,67 ^{1**}	28,52±1,81 ^{1**}
Призначення препаратів у разі безпульсової електричної активності/асистолії	14,42±2,0	48,4±2,16	77,78±2,18	33,97±1,52 ^{1**}	30,74±1,67 ^{1**}
Призначення препаратів у разі фібриляції шлуночків/шлуночкової тахікардії	35,256±2,08	62,82±2,22	51,85±2,71	27,57±1,58 ^{1**}	-9,63±1,8 ^{1**}
Призначення препаратів у разі анафілактичного шоку	16,03±1,89	47,44±2,17	75,19±2,09	31,41±1,69 ^{1**}	27,78±1,76 ^{1**}

Примітки: ¹ – дисперсія істотно відрізняється від нормального розподілу і використаний тест Вілкоксона;

² – порівняння рівня знань показників групи «пре-тест» і «пост-тест»;

³ – порівняння рівня знань показників групи «пост-тест» і «пост-тест через 3 міс.»;

* – p < 0,05;

** – p < 0,001

Здобувачі освіти продемонстрували у середньому $18,8 \pm 1,71\%$ ($p < 0,001$) приросту рівня знань за всіма процедурами після 3-місячного тестування порівняно з базовим рівнем.

Найпомітніше покращення знань було виявлено щодо призначення препаратів у разі безпульсової електричної активності/асистолії із середнім збільшенням на $33,97 \pm 1,52\%$ ($p < 0,001$) від вихідного рівня до пост-тесту. Виживання знань з призначення препаратів у разі безпульсової електричної активності/асистолії через 3 місяці після сценаріїв також продемонструвало найвищий рівень ($30,74 \pm 1,67\%$, $p < 0,001$).

Знання здобувачів освіти на пост-тесті про те, як правильно призначати ліки від анафілактичного шоку, зросли на $31,41 \pm 1,69\%$ ($p < 0,001$) порівняно із вхідним рівнем, виживання знань через 3 місяці після проходження сценаріїв за цією навичкою становило $27,78 \pm 1,76\%$ ($p < 0,001$).

Найскладнішим для засвоєння здобувачами виявлялося питання призначення препаратів у разі фібриляції шлуночків/шлуночкової тахікардії. Приріст знань на пост-тесті відразу після навчання становив

$27,57 \pm 1,58\%$ ($p < 0,001$), але, на відміну від інших навичок, через 3 місяці виживання знань продемонструвало зниження ($-9,63 \pm 1,8\%$, $p < 0,001$).

У результаті навчання 68% здобувачів під час опитування через 3 місяці відзначили стійку зміну професійної поведінки у вигляді набуття впевненості у наданні невідкладної медичної допомоги пацієнтам у перші хвилини.

Одним із обмежень для дослідження стало те, що 7 здобувачів (11,9%) для пост-тесту через 3 місяці після проходження сценаріїв не надали відповіді з різних причин (переривання навчання або відмова) для подальшого спостереження.

Неочікуваним результатом дослідження стало виявлення того факту, що навичка з найменшим покращенням знань під час пост-тесту (призначення препаратів у разі анафілактичного шоку) продемонструвала найбільше зростання знань під час пост-тесту через 3 місяці після проходження сценаріїв. Ми вважаємо, що це пов'язано з тим, що здобувачі, зрозумівши наявну проблему, були мотивовані додатково її вивчити у проміжку між пост-тестом одразу після проходження

сценаріїв та пост-тестом через 3 місяці після їх проходження. Це підтверджує не тільки важливість повторного проходження сценаріїв та окремих тем протягом усього періоду навчання, але й демонструє вплив методики сценарій-орієнтованого симуляційного навчання на вмотивованість здобувачів вищої медичної освіти за рахунок наочної демонстрації «білих плям» у знаннях та вміннях.

Висновки. Дослідження показало значний вплив як на об'єктивні показники клінічної компетентності здобувачів освіти (значне покращення окремих професійних навичок надання невідкладної допомоги, що оцінювалося за чек-листами та опитувальниками, та збільшення рівня знань у середньовіддаленому періоді (через 3 місяці після навчання)), так і на суб'єктивні показники (підвищення загального рівня професійної впевненості щодо надання екстреної та невідкладної медичної допомоги загалом та зміни професійної поведінки у середньовіддаленому періоді). Такий комплексний підхід до оцінювання дозволив отримати якісні та кількісні дані щодо ефективності використання сценарій-орієнтованого симуляційного навчання як інструменту проблемно-орієнтованого підходу у процесі формування навичок майбутніх лікарів у сучасних умовах. Отримані дані сприятимуть екстраполяції та дисемінації ефективних методів підвищення якості надання першої та невідкладної медичної допомоги в Україні.

Таким чином, результати дослідження підтвердили поставлену нами гіпотезу: впровадження технології сценарій-орієнтованого симуляційного навчання у практичні заняття з клінічних дисциплін щодо надання екстреної медичної допомоги з використанням високореалістичних манекенів сприяє підвищенню рівня сформованості професійної компетентності та «м'яких навичок» здобувачів вищої медичної освіти з надання екстреної медичної допомоги.

Отже, у високотехнологічному світі сучасної медицини підготовка лікарів вимагає впровадження інноваційних підходів, які дозволяють ефективно відтворювати реальні екстрені умови практики. Сценарій-орієнтоване симуляційне навчання з використанням високореалістичного симуляційного обладнання є ключовим інструментом у формуванні клінічної компетентності, професійної впевненості та вмотивованості у здобувачів вищої медичної освіти.

Ця методика повинна бути впроваджена у процес підвищення кваліфікації середнього медичного персоналу та лікарів як служби екстреної медичної допомоги, так і інших спеціальностей для підвищення якості надання медичної допомоги.

Фінансування. Дослідження проводилися у рамках проекту Erasmus+ KA2 CBHE 101082077-SimS-ERASMUS-EDU-2022-CBHE Simulation medicine and Scenario-based learning for emergency care (SimS) (01.01.2023–31.12.2023), грантова угода від 14 грудня 2022 р. Реєстраційна картка проекту – КМУ № 5227 від 07.12.2023 р.

Дослідження також проводилося у рамках НДР ОНМедУ № держ. реєстрації 0123U102762 «Регіоналізація перинатальної допомоги в Україні: теоретико-методологічні засади оцінки матеріально-технічної, організаційної, аналітичної, методичної та навчальної спроможності та управління ризиками організації надання медичної допомоги перинатальних центрів» і НДР кафедри симуляційних медичних технологій ОНМедУ № держ. реєстрації 0122U200307 «Дослідження впливу віртуального моделювання та симуляції, як механізмів набуття професійної компетентності, на якість освіти та ступінь кваліфікації фахівців охорони здоров'я з метою забезпечення безпеки пацієнтів та корекції методів освітніх технологій у вищій додипломній, післядипломній та освіті протягом життя».

ЛІТЕРАТУРА

1. Bengiamin DI, Toomasian C, Smith DD, Young TP. Emergency Department Thoracotomy: A Cost-Effective Model for Simulation Training. *J Emerg Med*. 2019 Sep; 57(3):375–379. doi: 10.1016/j.jemermed.2019.06.022.
2. Sweeney LA, Warren O, Gardner L, Rojek A, Lindquist DG. A simulation-based training program improves emergency department staff communication. *Am J Med Qual*. 2014 Mar–Apr;29(2):115–23. doi: 10.1177/1062860613491308.
3. Salik I, Paige JT. Debriefing the Interprofessional Team in Medical Simulation. 2023 Apr 17. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
4. Abulebda K, Auerbach M, Limaieim F. Debriefing Techniques Utilized in Medical Simulation. 2022 Sep 26. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan.
5. MacKenna V, Díaz DA, Chase SK, Boden CJ, Loerzel V. Self-debriefing in healthcare simulation: An integrative literature review. *Nurse Educ Today*. 2021 Jul; 102:104907. doi: 10.1016/j.nedt.2021.104907.
6. Zhang Y, Zhou M, Kong N, Li X, Zhou X. Evaluation of Emergency Response Capacity of Urban Pluvial Flooding Public Service Based on Scenario Simulation. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Dec 9; 19(24):16542. doi: 10.3390/ijerph192416542.
7. Nacca N, Holliday J, Ko PY. Randomized trial of a novel ACLS teaching tool: does it improve student performance? *West J Emerg Med*. 2014 Nov; 15(7):913–8. doi: 10.5811/westjem.2014.9.20149.
8. Rohachevskyi O, Pervak M, Karakonstantyn D, Onyshchenko V, Yehorenko O. Analiz efektyvnosti stsennarii-orientovnoho navchannia pry provedenni medychnykh treninhiv viiskovym Ukrainy. *Suchasna medytsyna, farmatsiia ta psykholohichne zdorovia*. 2023 Nov ;2(11):60–65. doi: 10.32689/2663-0672-2023-2-10.
9. Fink LD. Beyond Small Groups: Harnessing the Extraordinary Power of Learning Teams. *Teambased Learning: A Transformative Use of Small Groups* / ed. by LK Michaelsen, AB Knight, L Dee Fink. Westport, CT: Praeger Publishers, 2002, p. 3–26. doi: 10.32702/2307-2105-2021.5.75.
10. Rudenko VM. Matematychna statystyka: navchalnyi posibnyk. Kyiv: Tsentr uchbovoi literatury, 2012. 304 p. Available from: https://moodle.znu.edu.ua/pluginfile.php/576734/mod_resource/content/2/Руденко%20В.М.%20Математична%20статистика.pdf (Last accessed: 26 February 2024).

11. Bibik NM, Yermakova IH, Ovcharuk OV et al. Kompetentnisna osvita – vid teorii do praktyky. Kyiv: Pleiady, 2005.
12. Feshchyn YuZ., Myronov YuB. Motyvuvannia v systemi menedzhmentu pidpriemstva. *Elektronnyi naukovyi visnyk «Kerivnyk. INFO»*. Available from: <https://kerivnyk.info/2011/01/feschyn.html>.
13. Myronchuk NM. Kontekstnyi pidkhid u pidhotovtsi studentiv do profesiinoi diialnosti u zarubizhnii pedahohichnii teorii. *Kreatyvna pedahohika*. 2018; 13;95–101.
14. Zhuravlova LV., Lopina NA. Praktychno-oriientovanyi keis-metod navchannia v systemi bezperervnoi medychnoi osvity na osnovi informatsiino-osvitnikh vebtekhnohii yak sposib symuliatsiinoho navchannia: navchalno-metodyichnyi posibnyk dlia vykladachiv medytsynskykh osvitnikh zakladiv. Kharkiv: KhNMU, 2019.
15. Karakuş A, Duran L, Yavuz Y et al. Computer-based simulation training in emergency medicine designed in the light of malpractice cases. *BMC Med Educ*. 2014; 14;155.
16. Rettig T, Blom A.G. Memory Effects as a Source of Bias in Repeated Survey Measurement. 2021. doi: <https://doi.org/10.1093/oso/9780198859987.003.0001>.

Надійшла до редакції 12.01.2024 р.

Прийнята до друку 21.03.2024 р.

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

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

УДК 616.988:578.834-06-053.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-13>*Л. В. Беш* <https://orcid.org/0000-0003-1897-7461>*Л. П. Дедишин* <https://orcid.org/0009-0002-8467-1698>*О. І. Мацюра* <https://orcid.org/0000-0003-2656-259X>*С. В. Герасімов* <https://orcid.org/0000-0003-4739-8338>

МУЛЬТИСИСТЕМНИЙ ЗАПАЛЬНИЙ СИНДРОМ, АСОЦІЙОВАНИЙ ІЗ COVID-19 У ДІТЕЙ. АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 616.988:578.834-06-053.2

Л. В. Беш, Л. П. Дедишин, О. І. Мацюра, С. В. Герасімов

МУЛЬТИСИСТЕМНИЙ ЗАПАЛЬНИЙ СИНДРОМ, АСОЦІЙОВАНИЙ ІЗ COVID-19 У ДІТЕЙ. АНАЛІЗ ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНИЙ ДОСВІД

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Мультисистемний запальний синдром, асоційований із COVID-19 у дітей, є актуальною проблемою сьогодення.

Мета роботи – ознайомити з особливостями перебігу та тактикою ведення пацієнтів дитячого віку із мультисистемним запальним синдромом, асоційованим із COVID-19 (MIS-C), проілюструвати власними клінічними спостереженнями.**Матеріали і методи.** Конкретні клінічні випадки з оцінкою клінічних симптомів, лабораторних показників, результатів додаткових обстежень та їх динаміки.**Результати.** Проаналізовано клінічні випадки, визначено особливості перебігу, складності діагностики, результати лікування.**Висновки.** MIS-C є складною клінічною проблемою, вимагає мультидисциплінарного підходу в питаннях діагностики та лікування.**Ключові слова:** діти, COVID-19, мультисистемний запальний синдром.

UDC 616.988:578.834-06-053.2

L. V. Besh, L. P. Dedyshyn, O. I. Matsyura, S. V. Gerasimov

MULTISYSTEM INFLAMMATORY SYNDROME ASSOCIATED WITH COVID-19 IN CHILDREN. LITERATURE REVIEW AND CLINICAL CASES.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Nowadays, multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children is an urgent problem.

The purpose of the work is to familiarize with the features of the course and management tactics for childhood patients with multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19 (MIS-C) and illustrate them with original clinical observations.**Materials and methods.** Specific clinical cases with evaluation of clinical symptoms, laboratory indicators, results of additional examinations, and their dynamics.**Results.** Clinical cases were analyzed, features of the course, diagnostic difficulties, and treatment results were determined.**Conclusions.** MIS-C is a complex clinical problem that requires a multidisciplinary approach in diagnosis and treatment.**Key words:** children, COVID-19, multisystem inflammatory syndrome.

Вступ. Від початку спалаху коронавірусної хвороби (COVID-19) з 2019 року накопичено певний досвід щодо симптомів, перебігу та тактики ведення пацієнтів різних вікових груп. З тривалістю пандемії вірус мутує, змінюються клінічні симптоми, перебіг захворювання, переглядаються питання терапевтичної тактики.

Щодо дітей, то клінічні прояви COVID-19, за даними літератури, менш виражені, ніж у дорослих [2; 7; 12; 13]. Діти становили лише 1–2% у загальній популяції серед усіх хворих на COVID-19 [14]. Серед дітей, що мали позитивні результати тесту на SARS-

CoV-2, на відміну від дорослих, майже 90% хворіли безсимптомно або значно легше, хоча не виключався ризик тяжкого перебігу COVID-19, особливо в групах ризику [5; 13].

В окремих випадках діти потребували госпіталізації та інтенсивної терапії [3]. Одним з показів до госпіталізації у відділення інтенсивної терапії є наявні симптоми мультисистемного запального захворювання серед дітей і підлітків з клінічними симптомами, подібними до хвороби Кавасаки та синдрому токсичного шоку. Перші повідомлення про асоційований із SARS-CoV-2 мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C), який характеризується гарячкою та поліорганним ураженням, часто з порушенням гемодинаміки, з'явилися у квітні 2020 р. [10].

© Л. В. Беш, Л. П. Дедишин, О. І. Мацюра, та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Мета роботи – ознайомити з особливостями перебігу та тактикою ведення пацієнтів дитячого віку із мультисистемним запальним синдромом, асоційованим із COVID-19 (MIS-C), у дітей, проілюструвати власними клінічними спостереженнями.

Матеріали і методи. Проведений аналіз конкретних клінічних випадків з оцінкою клінічних симптомів, лабораторних показників, результатів додаткових обстежень та їх динаміки. Методологія літературного пошуку полягала в аналізі паперових та електронних джерел інформації за ключовими словами: діти, COVID-19, мультисистемний запальний синдром.

Мультисистемний запальний синдром у дітей (MIS-C) є нечастим ускладненням, яке зазвичай виникає через 2–6 тижнів після зараження SARS-CoV-2 та є новим фенотипом гіперзапального захворювання з ознаками хвороби Кавасакі та синдрому токсичного шоку [3; 9; 11]. У квітні 2020 року в Західній Європі та США зареєстровано випадки, коли у здорових дітей із зараженням COVID-19, підтверджених серологічним тестуванням на антитіла та з тривалою лихоманкою (5 і більше днів), різко розвивався запальний шок-овий стан із висипкою або без неї, що діагностували як мультисистемний запальний синдром із розвитком поліорганної недостатності, включаючи шлунково-кишкові прояви (87,3%), дисфункцію міокарда (55,3%) та коронарні аномалії (21,7%). Смертність становила 1,9% [14].

За даними науковців США, під мультисистемного запального синдрому спостерігали у разі зниження активності COVID-19. Середній інтервал між початком симптомів COVID-19 та початком мультисистемного запального синдрому становив 25 днів (від 6 до 51-го дня) [5].

Усе частіше науковці описували синдром, схожий на хворобу Кавасакі. У групі досліджуваних пацієнтів у всіх були класичні ознаки хвороби Кавасакі, повні чи неповні, проте діагностовано чіткі відмінності від типової хвороби Кавасакі. Під час накопичення числа спостережень клініцистами відзначено, що у частини пацієнтів, особливо дитячого віку, після світлого проміжку розвивалася друга хвиля симптомів, які мали клінічні прояви, схожі з ревматичними хворобами. Зазвичай першими скаргами у таких хворих були лихоманка, біль у животі, блювання, діарея, почервоніння очей, висип на тулубі, зміни слизової рота та плями на язиці, збільшення шийних лімфатичних вузлів. Таке системне вторинне аутоімунне запалення комбінувалося із симптомами COVID-19 та найбільше нагадувало за клінічними ознаками хворобу Кавасакі [6], тому такі випадки спочатку розглядалися як васкуліт Кавасакі, що зумовило зростання реєстрації захворюваності на хворобу Кавасакі на тлі пандемії інфекції, викликаной вірусом SARS-CoV-2, влітку 2020 року. У квітні 2021 року кількість таких зареєстрованих випадків у США перевищила 3 тисячі, 36 з яких були летальними, причому різке збільшення їх кількості відзначено із запізненням після початку епідемії (з літа 2020 року), а швидке зниження частоти реєстрації зафіксоване із січня 2021 року після початку вакцинації [4].

Ці обставини спонукали до детального аналізу кожного випадку, проведення диференціальної діагностики синдрому, який розвивається після перенесеної коронавірусної інфекції. Під час досліджень встановлено деяку відмінність: по-перше, середній вік – більший, ніж у разі класичної хвороби Кавасакі; по-друге, як частота, так і тяжкість ураження міокарда різко відрізняються від класичної хвороби Кавасакі; по-третє, частіше (81%) супроводжується болем у животі та/або проносом. Цитокінетичний шторм при цьому синдромі супроводжувався виявленням підвищеного рівня СРБ, феритину та цитокінів (особливо IL-1, TNF α та IL-6) і клінічно проявлявся серцевою недостатністю, пневмонією, шлунково-кишковими, неврологічними та нирковими розладами [1].

Зазначене зумовило високу зацікавленість дитячих ревматологів світу та призвело до запропонування BOO3 діагностичних критеріїв цього захворювання, яке отримало назву мультисистемний запальний синдром у дітей, асоційований із COVID-19 (Multisystem Inflammatory Syndrome in Children associated with COVID-19 – MIS-C). За BOO3 до діагностичних критеріїв MIS-C віднесені випадки, які відзначають у дітей віком 0–19 років, із лихоманкою тривалістю більше 3 днів з наявністю 2 ознак з таких:

- висип або двобічний негнійний кон'юнктивіт або слизово-шкірні ознаки запалення (ротової порожнини, рук або ніг);
- гіпотензія або шок;
- ознаки дисфункції міокарда, перикардиту, вальвуліту або коронарних аномалій (включаючи дані ехокардіографії (ЕхоКГ) або підвищений тропонін/натрійуретичний пептид В);
- коагулопатія (за протромбіновим індексом, парціальним тромбoplastиновим часом та з підвищеним рівнем Д-димеру);
- гострі шлунково-кишкові симптоми (діарея, блювання або біль у животі).

Додатково під час встановлення діагнозу MIS-C мають бути враховані підвищені маркери запалення (ШОЕ, СРБ, прокальцитонін), у пацієнта не має бути виявлена жодна інша очевидна мікробна причина запалення, в тому числі бактеріальний сепсис, інфекційно-токсичний шок, проте є докази попередньої або наявної SARS-CoV-2 інфекції (полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) або дані серологічних досліджень, або ймовірний контакт з хворим).

Американським коледжем з ревматології (American College of Rheumatology – ACR) запропоновано конкретизацію цих критеріїв зі збільшенням віку (до 2021 року), уточненням характеристики лихоманки ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ тривалістю більше доби або відомості про неї), необхідністю виявлення наявності ураження двох та більше систем органів (серцево-судинної, центральної нервової, сечостатевої, дихальних шляхів, шлунково-кишкового тракту та гематологічних проявів) без іншого альтернативного діагнозу, конкретизовані були і лабораторні докази запалення (СРБ, ШОЕ, фібриноген, прокальцитонін, Д-димер, феритин, лактатдегідрогеназа, інтерлейкін-6, нейтропенія, лімфопенія, альбумінопенія). Також підкреслено, що деякі випадки

можуть не відповідати всім критеріям, і необхідно розглядати можливість розвитку MIS-C у разі будь-якої дитячої смерті з ознаками попередньої інфекції SARS-CoV-2 [1].

Протягом наступного півріччя науковці ретельно вивчали відмінності патогенезу MIS-C та самої інфекції SARS-CoV-2. Встановлено, що її провідними ланками є залучення процесів нетозу з позаклітинною активацією протеолітичних процесів, ініціація антитілозалежної цитотоксичності, інтерлейкін-16-залежних механізмів активації хемотаксису, моноцитів та природних кілерів, що робило патогенез MIS-C дуже схожим на аутозапальні хвороби. З іншого боку, відзначено перехресне реагування аутоантитіл до ендотелію, ентероцитів та імунних клітин (Gruber). Також підтверджені імунотоксичні механізми, які зумовлюють ураження серцево-судинної системи та притаманні васкуліту Кавасакі [8].

Результати дослідження та їх обговорення. З тривалістю пандемії COVID-19 кількість описаних клінічних випадків MIS-C синдрому все частіше трапляється не лише в іноземних, а й вітчизняних публікаціях. Все частіше з'являються публікації у наукових виданнях та повідомлення у засобах масової інформації про пацієнтів дитячого віку з незвичайними наслідками перенесеного COVID-19. У дитячих клініках міста Львова зафіксовані випадки лімфотораксу, тромбозу центральних магістральних кровоносних судин, важкого міокардиту після COVID-19.

Симптоми MIS-C при SARS-CoV-2-інфекціях схожі із багатьма захворюваннями, такими як: хвороба Кавасакі, важкі бактеріальні інфекції, синдром токсичного шоку, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз, синдром активації макрофагів, системні захворювання сполучної тканини. Відповідно, діагноз MIS-C вимагає виключення вищезазначених станів.

Найбільш дискусійним є питання диференційної діагностики з хворобою Кавасакі, адже обидві патології – це гіперінфекційні синдромні комплекси із широким спектром клінічних фенотипів та різним ступенем ускладнень.

У нашій клініці зафіксовано багато випадків госпіталізації дітей із гарячкою, висипом, неврологічними

симптомами, абдомінальними симптомами, які асоціювалися із SARS-CoV-2. Кожний випадок вимагав консильярного рішення щодо діагнозу та тактики лікування.

У контексті особливостей перебігу, наявних клінічних симптомів та особливостей діагностики наведемо два клінічні випадки з нашої практики. Кожен випадок відрізняється віком дітей, клінічними симптомами, змінами лабораторних показників, результатами додаткових обстежень. У двох пацієнтів за діагностичними критеріями BOOЗ встановлено діагноз MIS-C та доказано перенесений SARS-CoV-2.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 1

Пацієнт 8 років. Стан під час звернення до лікарні середньої важкості. Скарги на висипання на тілі, гарячку.

Об'єктивно: шкіра бліда, висипання плямисто-папульозні, локалізовані на грудині, животі, спині, місцями зливні, поліморфні (рис. 1). Пальпуються збільшені підщелепні, привушні, заушні, пахвові, пахвинні лімфатичні вузли, рухомі, не болючі. Під час перкусії над легеньми притуплений звук справа нижче кута лопатки. Під час аускультатії – жорстке дихання, хрипи нижче кута лопатки, крепітуючі, з обох боків, більше справа. Тони серця ритмічні, звучні. Живіт м'який, не болючий, доступний пальпації в усіх відділах. Випорожнення в нормі.

Лабораторно-інструментальні дані

Загальний аналіз крові:

День госпіталізації 1: Ер. – $3,92 \times 10^{12}$; гемоглобін – 114 Г/л; лейкоцити – $8,3 \times 10^9$; еоз. – 1%; пал. – 31%; сег. – 50%; лімф. – 15%; мон. -3%; тромбоцити – 213×10^9 ; ШОЕ – 20 мм/год.

День госпіталізації 3: гемоглобін – 130 Г/л; лейкоцити – $24,3 \times 10^9$; еоз. – 1%; пал. – 12%; сег. – 71%; лімф. – 9%; мон. -7%; ШОЕ – 27 мм/год.

День госпіталізації 5: Ер. – $5,53 \times 10^{12}$; гемоглобін – 147 Г/л; лейкоцити – $6,19 \times 10^9$; еоз. – 3%; пал. – 13%; сег. – 70%; лімф. – 11%; мон. -3%; тромбоцити – 237×10^9 ; ШОЕ – 49 мм/год.

День госпіталізації 7: гемоглобін – 110 Г/л; лейкоцити – $8,74 \times 10^9$; еоз. – 2%; пал. – 10%; сег. – 66%; лімф. – 20%; мон. -2%; тромбоцити – 434×10^9 ; ШОЕ – 40 мм/год.



Рис. 1. Особливості висипань у пацієнта

День госпіталізації 10: Ер. – $3,0 \times 10^{12}$; гемоглобін – 125 г/л; лейкоцити – $15,3 \times 10^9$; еоз. – 1%; пал. – 31%; сег. – 56%; лімф. – 29%; мон. – 4%; ШОЕ – 40 мм/год.

Загальний аналіз сечі:

День госпіталізації 1: к-ть – 60 мл, питома вага – 1012, білок – не виявлено, епітелій – поод. у п.з., лейкоцити – 1–2 в п.з., слиз «-», солі оксалати «+».

День госпіталізації 3: к-ть – 60 мл, питома вага – 1019, білок – не виявлено, епітелій – поод. у п.з., лейкоцити – 1–2 в п.з., слиз «-», солі оксалати «++».

День госпіталізації 7: к-ть – 60 мл, питома вага – 1007, білок – сліди, епітелій – поод. у п.з., лейкоцити – 1–2 в п.з., слиз слиз «-», солі оксалати «++».

Аналіз калу на яйця глистів: яйця глистів і цисти найпростіших не виявлені, йодофільна флора +.

Біохімічний аналіз крові:

День госпіталізації 1: білок – 55,99 г/л, сечовина – 4,43 мМ/л, креатинін – 60,30 мМ/л, білірубін загальний – 9,8 мМ/л, цукор – 5,53 мМ/л, АсАТ – 75,40 О/л, АлАТ – 27,9 О/л, СРБ – 96 мг/мл, РФ – від'ємний, АСЛ О – 200 МЕ/мл.

День госпіталізації 7: білок – 69,9 г/л, сечовина – 4,34 мМ/л, креатинін – 36,9 мМ/л, білірубін загальний – 5,7 мМ/л, цукор – 5,52 мМ/л, АсАТ – 54,1 О/л, АлАТ – 33,5 О/л.

День госпіталізації 10: білок – 76,43 г/л, сечовина – 3,07 мМ/л, креатинін – 00,40 мМ/л, білірубін загальний – 7,8 мМ/л, цукор 4,72 мМ/л, АсАТ – 38,9 О/л, АлАТ – 40,5 О/л, СРБ – 12 мг/мл, РФ – від'ємний, АСЛ О – 200 МО/мл.

Антитіла SARS-CoV-2 (день госпіталізації 3):

Антитіла SARS-CoV-2 IgM – 0,2 Од (норма до 1,1).

Антитіла SARS-CoV-2 IgG – 9,0 (норма до 1,1).

Коагулограма (день госпіталізації 3): протромбінний час – 11,6 с (норма – 08–14 с), активований частковий тромбопластиновий час – 27,5 с (норма – 26–36 с), фібриноген за Клаусом – 3,48 (норма – 2–4 г/л).

Коагулограма (день госпіталізації 5): протромбінний час – 17 с (норма – 08–14 с), активований частковий тромбопластиновий час – 24,2 с (норма – 26–36 с), фібриноген за Клаусом – 3,52 (норма – 2–4 г/л).

Д димер (день госпіталізації 3): 9,32 мкгФЕОд/мл (норма – 0–0,55).

Д димер (день госпіталізації 5): 1285 нгФЕОд/мл (норма <50).

УЗД органів черевної порожнини (день госпіталізації 2): ознаки гепатоспленомегалії, кавернозної трансформації портальної системи.

УЗД серця (день госпіталізації 2): варіант вікової норми.

ЕКГ (день госпіталізації 3): синусова тахікардія. Помірне порушення процесів реполяризації.

Рентгенографія органів грудної клітки (рис. 2, день госпіталізації 2): двобічні інфільтративні зміни в легенях, більше справа.

Ступінь насичення крові киснем (день госпіталізації 2): 95%.

Консультація уролога (день госпіталізації 5): алергічний набряк калитки, лівобічний орхіепідидиміт.

Консультація невролога (день госпіталізації 5): емоційна лабільність.



Рис. 2. Рентгенографія органів грудної клітки пацієнта

Лікування: біовен-моно 10% (1 г/кг на курс упродовж 3 діб), цефтазидим, дексаметазон, антипіретики, інфузійна терапія (розчин Рінгера), супрастин 2%.

Стан на час виписки: задовільний.

Рекомендації:

Динамічне спостереження педіатра.

Контрольний огляд через 1 міс.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 2

Підліток віком 14 років. Поступив зі скаргами на підвищення температури тіла до $39,0^{\circ}\text{C}$, пухлиноподібний утвір на шії справа. Дитину госпіталізували у хірургічне відділення з попереднім діагнозом правобічний шийний лімфаденіт.

У загальному аналізі крові на момент звернення до лікарні лейкоцитоз ($12,6 \times 10^9$), нейтрофільний зсув лейкоцитарної формули (палочкоядері 11%, сегментоядерні 60%), підвищення ШОЕ 15 мм/год.

На фоні призначеної антибактеріальної терапії впродовж двох діб стан дитини погіршився. Клінічно росли симптоми інтоксикації, утримувалася гектична температура тіла ($39,7\text{--}39,8^{\circ}\text{C}$), з'явилися петехіальні висипання на шкірі тулуба, кінцівок, які посилювалися на висоті гарячки, малиновий язик, гепатоспленомегалія.

У повторному загальному аналізі крові: лейкоцити $8,9 \times 10^9$; палочкоядерні – 30%, сегментоядерні – 57, ШОЕ 22 мм/год.

Біохімічний аналіз крові: СРП – 96 мг/л; прокальцитонін – 3,3 нг/мл; загальний білок – 49,8 г/л; Д-димери – 4661 нгФЕОд/мл (норма 67–1455).

Визначення методом ІФА IgG до SARS-CoV-2 – 0,3 Од. (норма до 1,1); IgM – 8,2 Од. (норма до 1,1).

Визначення антигену до SARS-CoV-2 – результат від'ємний.

ЕКГ – синусова тахікардія, правограма, сповільнення АВ-провідності.

УЗД органів черевної порожнини: гепатоспленомегалія, випіт у плевральних синусах, гідроперитонеум.

Ехо-КГ: розширення правих відділів серця, зниження скоротливої здатності (фракція викиду 37%).

Проведено консилиум у складі дитячого хірурга, алерголога, інфекціоніста, отоларинголога, кардіолога. За наявними клінічними симптомами та змінами лабораторних показників, відповідно до діагностичних критеріїв ВООЗ, виставлено клінічний діагноз: *мультисистемний запальний синдром, асоційований із COVID-19. Міокардит, полісерозит, правобічний шийний лімфаденіт*.

З урахуванням важкості стану дитина переведена у відділення інтенсивної терапії. Призначено лікування: імуноглобулін людський 2 г/кг; ацетилсаліцилова кислота 40мг/кг/добу; дексаметазон 8 мг/добу; антибіотики (цефтріаксон, амікацин, брупенем); антикоагулянти, діуретик, інфузійна терапія (глюкоза, калію хлорид, глюкасол, розчин Рінгера).

На фоні позитивної динаміки захворювання через 7 днів переведений у соматичне відділення.

Виписаний на 21 добу у задовільному стані з рекомендаціями:

– ацетилсаліцилова кислота 100 мг 2 рази на добу впродовж 8 тижнів під контролем загального аналізу крові;

– ксарелто 5 мг 1 раз на добу тривало під контролем Д-димерів;
– контроль Ехо-КГ 1 раз на місяць;
– спостереження педіатра, кардіолога за місцем проживання.

Висновки.

1. Пандемія COVID-19 викликала появу нових симптомів та синдромів, не відомих раніше.

2. Клініцисти та науковці всього світу об'єднали свої зусилля у пошуках максимально ефективних рішень щодо уніфікації критеріїв діагностики та лікувальної тактики не лише коронавірусної хвороби, а й асоційованих з нею патологічних станів, одним з яких є мультисистемний запальний синдром.

3. Діагностика мультисистемного запального синдрому вимагає мультидисциплінарного підходу.

4. Отримані на сьогодні дані літератури, наші власні спостереження свідчать про необхідність продовження подальшого вивчення питань патогенезу, клінічного перебігу та вдосконалення лікувальної тактики мультисистемного запального синдрому у дітей.

ЛІТЕРАТУРА

- Bertoncelli D, Guidarini M, Della Greca A, et al. COVID19: potential cardiovascular issues in pediatric patients. *Acta Biomed*. 2020; 91(2):177–183. doi: 10.23750/abm.v91i2.9655. PMID: 32420942; PMCID: PMC7569665.
- Davies P, Evans C, Kanthimathinathan HK, et al. Intensive care admissions of children with paediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2 (PIMS-TS) in the UK: a multicentre observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(9): P. 669–677. PMID: 32653054; PMCID: PMC7347350.
- Feldstein LR, Rose EB, Horwitz SM, et al. Multisystem inflammatory syndrome in U.S. Children and Adolescents. *New England Journal of Medicine*. 2020; 383 (4). P. 334–346. PMID: 32598831; PMCID: PMC7346765.
- Haleemunnissa S, Didel S, Swami MK, et al. Children and COVID19: Understanding impact on the growth trajectory of an evolving generation. *Children and Youth Services Revue*. 2021; 120:105754.
- Jiang L, Tang K, Levin M, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020 Nov; 20(11):e276–e288. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30651-4. Epub 2020 Aug 17. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2022 Oct; 22(10):e279. PMID: 32818434; PMCID: PMC7431129.
- Jiehao C, Jin X, Daojiong L, et al. A case series of children with 2019 novel Coronavirus infection: clinical and epidemiological features. *Clin Infect Dis*. 2020;71(6):1547–1551. doi: 10.1093/cid/ciaa198. PMID: 32112072; PMCID: PMC7108143.
- Lu X, Zhang L, Du H, et al. Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 Infection in Children. *N Engl J Med*. 2020 Apr 23; 382(17):1663–1665. doi: 10.1056/NEJMc2005073. Epub 2020 Mar 18. PMID: 32187458; PMCID: PMC7121177.
- McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, et al. American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017 Apr 25; 135(17):e927–e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484. Epub 2017 Mar 29. Erratum in: *Circulation*. 2019 Jul 30; 140(5):e181–e184. PMID: 28356445.
- Multisystem inflammatory syndrome (MIS-C). *Information for Pediatric Healthcare Providers*. Available from: <https://www.cdc.gov/mis/index.html> (Last accessed: January 2023).
- Viner RM, Whittaker E. Kawasaki-like disease: emerging complication during the COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020 Jun 6; 395(10239):1741–1743. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31129-6. Epub 2020 May 13. PMID: 32410759; PMCID: PMC7220168.
- Wei M, Yuan J, Liu Y, et al. Novel Coronavirus Infection in Hospitalized Infants Under 1 Year of Age in China. *JAMA*. 2020; 323(13):1313–1314. doi: 10.1001/jama.2020.2131. PMID: 32058570; PMCID: PMC7042807.
- Xia W, Shao J, Guo Y, et al. Clinical and CT features in pediatric patients with COVID-19 infection: Different points from adults. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(5):1169–1174. doi: 10.1002/ppul.24718. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32134205; PMCID: PMC7168071.
- Yasuhara J, Watanabe K, Takagi H, et al. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2021 May; 56(5):837–848. doi: 10.1002/ppul.25245. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33428826; PMCID: PMC8013394.
- Zimmermann P, Curtis N. Why is COVID-19 less severe in children? A review of the proposed mechanisms underlying the age-related difference in severity of SARS-CoV-2 infections. *Arch Dis Child*. 2020 Dec 1:archdischild-2020-320338. doi: 10.1136/archdischild-2020-320338. Epub ahead of print. PMID: 33262177.

Надійшла до редакції 05.12.2023 р.

Прийнята до друку 19.03.2024 р.

Електронна адреса для листування Lesya.besh@gmail.com

UDC 615.1:339.138+615.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-14>

N. A. Kopak <https://orcid.org/0009-0009-3428-3575>
S. V. Vasyliuk <https://orcid.org/0000-0003-2946-0513>

MARKETING RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE IN THE SEGMENT OF ANTIVIRAL DRUGS FOR SYSTEMIC USE

Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

UDC 615.1:339.138+615.2

N. A. Kopak, S. V. Vasyliuk

MARKETING RESEARCH OF THE PHARMACEUTICAL MARKET OF UKRAINE IN THE SEGMENT OF ANTIVIRAL DRUGS FOR SYSTEMIC USE

Lviv Polytechnic National University, Lviv, Ukraine

The present paper provides an overview of the domestic pharmaceutical market, in particular, of the J05 ATC group – antiviral drugs for systemic use.

Objective – conducting marketing research of the pharmaceutical market of Ukraine in the segment of antiviral drugs for systemic use: structuring data on their assortment, the ratio of imported to domestic drugs, the availability of the assortment, comparison of retail prices, and determination of social and economic affordability.

Materials and methods: data from the State Register of Medicines of Ukraine. Analytical techniques involved logical, mathematical, statistical, methodical, and comparative methods.

The analysis of Ukraine's domestic market for antiviral drugs, using the State Register of Medicines, brings forth significant insights. The dataset comprises 277 registered medicines within this category. Acyclovir stands out as the most prevalent. Beyond the domestic landscape, the study delves into the global presence of antiviral drugs, uncovering representation from 18 different countries. Indian-produced drugs dominate this scenario, comprising 44.2% of the total while Ukrainian-produced drugs constitute 19.9%. The study extends its focus to the socioeconomic accessibility within the Ukrainian pharmaceutical market. Noteworthy findings state that drugs from Ukrainian manufacturers are among the most readily available and economically accessible.

Conclusion. The conducted study encourages consideration of local drug development initiatives to enhance the affordability and accessibility of antiviral medications for the Ukrainian population.

Key words: antiviral drugs, pharmaceutical market, socio-economic accessibility, State Register of Medicines.

УДК 615.1:339.138+615.2

Н. А. Копак, С. В. Василюк

МАРКЕТИНГОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО РИНКУ УКРАЇНИ У СЕГМЕНТІ АНТИВІРУСНИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ СИСТЕМНОГО ЗАСТОСУВАННЯ

Національний університет «Львівська політехніка», Львів, Україна

У статті представлений розгорнутий аналіз вітчизняного фармацевтичного ринку України протівірусних препаратів групи J05 АТС. У дослідженні розглядається асортимент, співвідношення вітчизняних та іноземних препаратів, роздрібна цінова політика, соціально-економічна доступність. Станом на січень 2023 року в Україні зареєстровано 277 протівірусних препаратів. Аналіз країни походження показує, що на ринку домінують препарати індійського виробництва (44,2%), на другому місці – ліки українського виробництва (19,9%). Як показали дослідження, вартість вітчизняних ліків зазвичай є нижчою від імпортованих еквівалентів (виняток становили деякі індійські препарати), тому для підвищення соціально-економічної доступності протівірусних препаратів для громадян України доцільно розвивати їх внутрішнє виробництво, а також налагоджувати співпрацю з індійськими виробниками, наприклад у сфері закупівлі дешевших діючих субстанцій для виготовлення готових лікарських форм.

Ключові слова: протівірусні препарати, фармацевтичний ринок, соціально-економічна доступність, Державний реєстр лікарських засобів.

Introduction. The importance of antiviral drugs has become increasingly evident in the face of viral diseases, especially COVID-19 and influenza which have placed immense tension on healthcare systems globally. The virus known as SARS-CoV-2, which causes the COVID-19

pandemic, affected over 12.7 million individuals globally and resulted in more than 560.000 fatalities [1].

According to the public health center of the Ministry of Health of Ukraine, these diseases are among the ten leading diseases that caused the most deaths of Ukrainians in 2021 [2].

Antiviral medications play a crucial role in mitigating the severity and spread of these diseases, offering a vital tool for healthcare professionals to manage and treat viral

© N. A. Kopak, S. V. Vasyliuk, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



infections. However, the demand for these drugs has strained healthcare systems, highlighting the need for adequate drug supply chains, distribution networks and affordability for population. As healthcare systems continue to grapple with the challenges posed by viral diseases, the significance of antiviral drugs in preventing and managing outbreaks cannot be overstated [3]. Antiviral drugs play a crucial role in the treatment of viral infections, and the development of new antiviral drugs continues in response to the growing threat of viral diseases [4].

Group J05 ATC is a subcategory of the Anatomical Therapeutic Chemicals (ATC) classification system that covers direct-acting antiviral agents used to treat viral infections. The ATC system is a widely recognized and standardized method of classifying drugs based on their anatomical, therapeutic and chemical characteristics [5]. The J05 group, in particular, includes drugs used to treat infections caused by viruses, such as hepatitis B and C, HIV/AIDS, and influenza.

The present paper provides an overview of the domestic pharmaceutical market, in particular, of the J05 ATC group – antiviral drugs for systemic use, including distribution by dosage form, the ratio of drugs of Ukrainian and foreign production, analysis of retail prices in the largest pharmacy chains, and the number of items produced by domestic manufacturers.

Modern conditions of socio-economic instability, deterioration of the economic situation and nutrition of a large part of the population, a sharp increase in migration, and an increase in the group of socially vulnerable persons contribute to the spread of viral diseases, because of the connection between anxiety and depression and viral infections, including herpes simplex virus, HIV/AIDS, influenza A (H1N1) and hepatitis C [6; 7; 8; 9]. The outlined

problem is especially relevant now for Ukraine, as in war conditions there is a decline in the population's purchasing power, chronic stress, and consequently, weakened immune systems, which will impact on the frequency of viral diseases. In addition, an unstable and unpredictable domestic pharmaceutical market will affect the nation's ability to have a proper treatment for those diseases. Thus, it is essential to be aware of the market section of antiviral drugs [10].

Objective – conducting marketing research of the pharmaceutical market of Ukraine in the segment of antiviral drugs for systemic use, in the aspect of structuring data on their assortment, the ratio of imported drugs to domestic ones, the availability of the assortment in the largest pharmacy chains, comparison of retail prices for analog drugs, and determination of social and economic affordability.

Materials and methods. Data from the State Register of Medicines of Ukraine were used to examine the selection of antiviral medications for systemic use [11]. Analytical techniques, namely, logical, mathematical, statistical, methodical, and comparative, were used in the work.

Obtained results. According to the ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) classification, J05 antiviral agents for systemic use belong to the group of Antimicrobial agents for systemic use J. Analysis of the data of the State Register of Medicines of Ukraine as of January 2023 showed that the group of J05 antiviral agents for systemic use has 277 trade names [11]. The most common subgroup by the number of trade names is J05AB01 "Acyclovir": 26 names. Compounds in this subgroup account for one tenth of the total number of names – 9.38%. The inosine subgroups of pranobex and oseltamivir contain 19 (6.86%) and 17 (6.13%) names, respectively. The distribution of all subgroups is presented in Table 1.

Table 1

Distribution of antiviral agents for systemic use by subgroups

Name of the subgroup of medicines	ATC code	The number of registered trade names of drugs		The number of trade names of drugs			
				Foreign production		Domestic production	
		absolute number, units	share in the total amount, %	absolute number, units	share in the total amount, %	absolute number, units	share in the total amount, %
1	2	3	4	5	6	7	8
Acyclovir	J05AB01	26	9.38	18	69.23	8	30.77
Ribavirin	J05AB04	5	1.8	4	80	1	20
Ganciclovir	J05AB06	3	1.08	0	0	3	100
Famciclovir	J05AB09	11	3.97	10	90.91	1	9.09
Valacyclovir	J05AB11	10	3.61	9	90	1	10
Valganciclovir	J05AB14	4	1.44	4	100	0	0
Rimantadine	J05AC02	4	1.44	4	100	0	0
Ritonavir	J05AE03	1	0.36	1	100	0	0
Atazanavir	J05AE08	6	2.16	2	33.33	4	66.67
Darunavir	J05AE10	8	2.88	7	87.5	1	12.5
Zidovudine	J05AF01	10	3.61	3	30	7	70
Lamivudine	J05AF05	7	2.52	7	100	0	0
Abacavir	J05AF06	4	1.44	4	100	0	0
Tenofovir disoproxil	J05AF07	6	2.16	5	83.33	1	16.67

1	2	3	4	5	6	7	8
Entecavir	J05AF10	2	0.72	2	100	0	0
Tenofovir alafenamide	J05AF13	2	0.72	1	50	1	50
Nevirapine	J05AG01	6	2.16	6	100	0	0
Efavirenz	J05AG03	6	2.16	6	100	0	0
Etravirine	J05AG04	2	0.72	1	50	1	50
Rilpivirine	J05AG05	1	0.36	1	100	0	0
Zanamivir	J05AH01	1	0.36	1	100	0	0
Oseltamivir	J05AH02	17	6.13	11	64.70	6	35.30
Raltegravir	J05AJ01	2	0.72	2	100	0	0
Ribavirin	J05AP01	1	0.36	0	0	1	100
Daklatasvir	J05AP07	3	1.08	2	66.67	1	33.33
Sofosbuvir	J05AP08	5	1.8	3	60	2	40
Dasabuvir	J05AP09	2	0.72	2	100	0	0
Sofosbuvir/ ledipasvir	J05AP51	6	2.16	4	66.67	2	33.33
Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	J05AP53	2	0.72	1	50	1	50
Sofosbuvir/ velpatasvir	J05AP55	4	1.44	4	100	0	0
Glecaprevir/ pibrentasvir	J05AP57	3	1.08	3	100	0	0
Combina drug	J05AR	4	1.44	2	50	2	50
Zidovudine/ lamivudine	J05AR01	9	3.24	7	77.78	2	22.22
Lamivudine/ abacavir	J05AR02	3	1.08	3	100	0	0
Tenofovir Disoproxil/ Emtricitabine	J05AR03	5	1.8	4	80	1	20
Lamivudine/ zidovudine/ nevirapine	J05AR05	1	0.36	1	100	0	0
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil	J05AR06	9	3.24	9	100	0	0
Rilpivirine/ emtricitabine/ tenofovir disoproxil	J05AR08	1	0.36	1	100	0	0
Lopinavir/ ritonavir	J05AR10	5	1.8	1	20	4	80
Efavirenz/ lamivudine/ tenofovir disoproxil	J05AR11	1	0.36	1	100	0	0
Lamivudine/ abacavir/ dolutegravir	J05AR13	2	0.72	0	0	2	100
Emtricitabine/ tenofovir/ elvitegravir/ cobicistat	J05AR18	1	0.36	1	100	0	0
Dolutegravir/ rilpivirine	J05AR21	1	0.36	1	100	0	0
Atazanavir/ ritonavir	J05AR23	1	0.36	1	100	0	0
Lamivudine/ tenofovir/ dolutegravir	J05AR27	1	0.36	1	100	0	0

1	2	3	4	5	6	7	8
Комбінований препарат	J05AX	8	2.88	6	75	2	25
Inosine pranobex	J05AX05	19	6.85	12	63,15	7	36,84
Raltegravir	J05AX08	1	0.36	1	100	0	0
Dolutegravir	J05AX12	10	3.61	10	100	0	0
Umifenavir	J05AX13	4	1.44	4	100	0	0
Daklatasvir	J05AX14	1	0.36	1	100	0	0
Sofosbuvir	J05AX15	1	0.36	1	100	0	0
Dasabuvir	J05AX16	2	0.72	2	100	0	0
Enisamium iodide	J05AX17	4	1.44	2	50	2	50
Letermovir	J05AX18	2	0.72	2	100	0	0
Baloxavir marboxil	J05AX25	2	0.72	2	100	0	0
Favipiravir	J05AX27	3	1.08	3	100	0	0
Sofosbuvir/ ledispavir	J05AX65	1	0.36	1	100	0	0
Ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	J05AX67	2	0.72	2	100	0	0
Sofosbuvir/ velpatasvir	J05AX69	1	0.36	1	100	0	0
Total		277	100.00	222	80.15	55	19.85

From the J05AR group, which includes drugs for the treatment of HIV infection, there are 14 drugs represented by 44 names on the pharmaceutical market of Ukraine. Of these 14 medicinal products, Ukrainian plants produce 5 and are represented by 11 trade names.

The data in the table clearly shows the state of the domestic pharmaceutical market for antiviral drugs and the division of the product range into Ukrainian and foreign-made drugs. It was found that Ukrainian drugs occupy only a fifth of the market. The only domestic representative that occupies more than half of the market is Zidovudine (J05AF01). It is worth noting that Acyclovir (J05AB01), although occupying only a third of the market compared to imported drugs, is represented by 8 trade names.

Instead, drugs in the subgroups of Famciclovir (J05AB09) and Valacyclovir (J05AB11) are represented by only a single name. And Dolutegravir (J05AX12), even more so, does not have a single name from a domestic manufacturer.

Analyzing the results presented in Table 1, it is also essential to note that one-fifth of the drugs on the market are combined drugs (in particular, there are 59 such drugs out of 277 names, which make up 21.3% of the total number), as a result of which there is a significant expansion of the range of antiviral drugs. Thus, the combination of 3 active substances (J05AF01, J05AF05, J05AF07) in different ratios made it possible to bring 9 drugs to the pharmaceutical market. Such a situation only expands the assortment, but does not actually bring an original effective new drug to the market. Therefore, the search for new effective active substances with antiviral action is promising.

There are active substances that are presented both as separate medicinal products and as part of combined preparations. In particular, Lamivudine (J05AF05) is presented as a separate drug, but it is also part of 4 separate trade

names (J05AR01, J05AR02, J05AR05, J05AR27). Tenofovir disoproxil (J05AF07) is presented as a separate drug, but it is also part of 6 separate trade names (J05AR03, J05AR06, J05AR08, J05AR11, J05AR18, J05AR27).

Distribution of these drugs was also analyzed by the dosage form used in the State Register of Medicines of Ukraine. It was found that the lion's share of drugs are tablet forms – 202 names (72.9%), capsules – 35 names (15.5%), oral solutions – 12 names (4.3%), infusions – 10 names (3.6%), and other less common forms of release: syrups, suspensions, drops, suppositories and granules. Oral dosage forms of the antiviral drugs presented in this study are the most convenient to use and account for the vast majority of the total number of dosage forms (Fig. 1).

An analysis of the pharmaceutical market for antiviral drugs by country of origin showed that the largest market

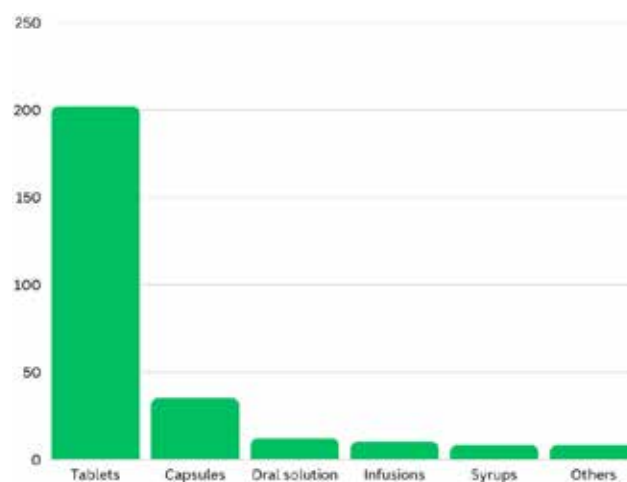


Fig. 1. Distribution of antiviral drugs by release form

share is held by drugs of Indian origin – 44.2%, which corresponds to 122 names. In contrast, Ukrainian-made drugs account for only 19.9% of the market and are represented by 55 names (Fig. 2).

The distribution of medicinal products in the studied segment among manufacturers of Indian origin by assortment items is as follows: Aspiro Pharma Limited – 1 position, Aurobindo Pharma Limited – 14 positions, Hetero Labs Limited – 31 positions, Glenmark Pharmaceuticals Ltd. – 1 position, Emcur Pharmaceuticals Ltd. – 9 positions, Laurus Labs Limited – 1 position, Lupin Limited – 1 position, Mylan Laboratories Limited – 18 positions, Macleods Pharmaceuticals Limited – 11 positions, Micro Labs Limited – 1 position, Milan Laboratories Limited – 5 positions, MSN Laboratories Private Limited – 3 positions, Natco Pharma Limited – 6 positions, Panacea Biotech Pharma Ltd. – 1 position, Sun Pharmaceutical Industries Limited – 3 positions, Strides Pharmaceutical Sciences Limited – 11 positions, Cipla Ltd – 5 positions.

The analysis of INN (international nonproprietary names) of antiviral drugs for systemic use J05 showed that 199 items, i.e., 71.84%, are mono drugs, and 78 items, i.e., 28.16% of the total number, are combined drugs.

After analyzing antiviral drugs for systemic use by the number of names manufactured by a particular domestic manufacturer, we obtained the results presented in Table 2. The results show that Farmak is the leader in terms of the number of names (Fig. 3), which, according to Proxima Research as of November 2022, remains the leader of the Ukrainian pharmaceutical market, just like in pre-war times [12].

We also analyzed prices in the largest pharmacy chains for the most popular products on the market. We analyzed the prices of the most popular antiviral drugs [13] on the market in the largest pharmacy chains of Ukraine, taking into account the number of outlets [14]. For comparison, the pharmacy chains Pozhorozhnyk, Bazhaemo zdorovya – Sirius-95 and ANC – Apteka Magnolia LLC in Kyiv, Lviv, and Kharkiv regions were taken.

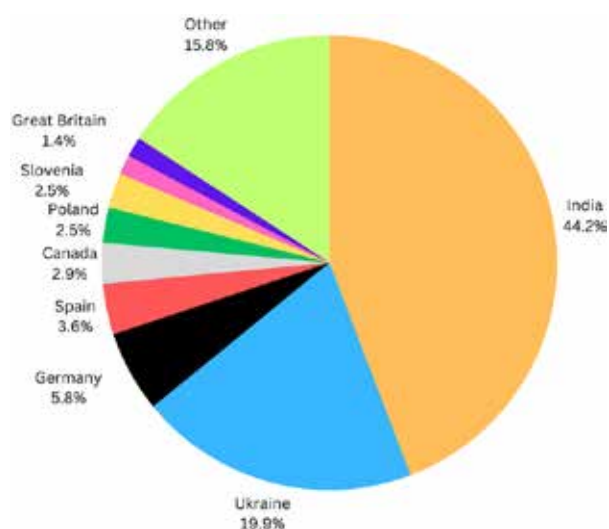


Fig. 2. Distribution of antiviral drugs by country of origin

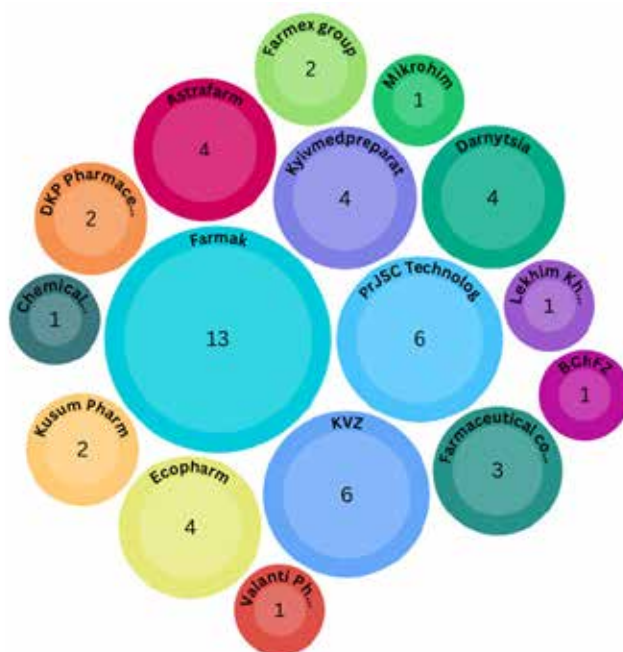


Fig. 3. Number of names of antiviral agents for systemic use by the manufacturer

It was found that representatives of the groups Acyclovir (J05AB01) – Acyclovir-Darnytsia, which has 9.38% of market share, Inosine Pranobex – Noviryn (J05AX05) – 6.85%, Oseltamivir – Seltavir (J05AH02) – 6.13%, Famciclovir – Virostat (J05AB09) – 3.97%, listed in the table, are available in the largest pharmacy chains in the country [14] in sufficient quantities [13]. Instead, the drugs of the Zidovudine (J05AF01) and Dolutegravir (J05AX12) group, which according to the Medicines Register have 10 trade names each, are not available in all pharmacies in the country.

In order to determine the socio-economic availability of antiviral drugs available on the Ukrainian market, we calculated some marketing indicators, in particular the price liquidity ratio, C_{liq} , the solvency adequacy ratio, $C_{a.s.}$, for acyclovir and oseltamivir drugs of domestic and foreign production, since these 2 medicinal substances occupy the largest shares of the Ukrainian market, respectively 9.38% and 6.13%. The cheapest offers on the market were chosen for imported drugs. Separately, we were also interested in comparing the prices of drugs of Ukrainian, Indian and European origin in terms of price per 1 tablet.

The coefficient of appropriate solvency (Ca.s.) and the socioeconomic affordability of drugs based on acyclovir and oseltamivir are inversely connected. The higher the Ca.s. coefficient value, the less affordable pharmaceuticals are in the eyes of the consumer. When the population's solvency is low, the Ca.s. indication reveals if a drug can still be sold. As a result, the analysis allowed us to identify the drugs that are most readily available to consumers while accounting for the economics. Acyclovir-Darnytsia tablets of 200 mg No. 20 of the Ukrainian firm Darnytsia (Ca.s. = 0.59) and Acyclovir-Lekhim tablets of 200 mg No. 20 of the Ukrainian producer Lekhim (Ca.s. = 0.53) are

Table 2

Prices of the most common names in the largest pharmacy chains of Ukraine

Drug name	Kyiv region			Lviv region			Kharkiv region		
	Podorozhnyk	Bazhayemo zdorov'ya	ANC	Podorozhnyk	Bazhayemo zdorov'ya	ANC	Podorozhnyk	Bazhayemo zdorov'ya	ANC
Acyclovir-Darnytsia 200 mg tablets No. 20 (10x2)	102.65	94.61	75.81	102.65	103.86	91.34	100.78	96.98	79.62
Virostat 500 mg tablets No. 21 (7x3)	851.25	794.70	799.97	851.25	833.69	841.61	900.50	833.79	863.40
Seltavir capsules of 75 mg No. 10	460.02	439.55	438.36	459.94	457.02	469.23	451.64	453.95	449.80
Noviryn 500 mg tablets No. 40 (10x4)	137.90	143.77	124.92	137.90	145.33	136.12	137.90	144.21	136.01

Table 3

Marketing indicators of socioeconomic affordability of antiviral drugs

Drug name	Drug release form	Producer, country	C _{liq}	C _{a.s.}	Price per pack (UAH) **	Price per tablet (UAH)
Acyclovir-Darnytsia	tablets of 200 mg No. 20 (10x2)	Ukraine	0.71	0.59	70.70	3.53
Acyclovir Lekhim	tablets of 200 mg No. 20 (10x2)	Ukraine	0.93	0.53	49.20	2.46
Acyclovir 200 Stada	tablets of 200 mg No. 25 (5x5)	Germany	0.82	1.15*	131.20*	6.56*
Tamiflu	capsules of 75 mg No. 10	Switzerland	1.1	5.07	524.11	52.41
Azelta	capsules of 75 mg No. 10	Ukraine	0.72	3.31	390	39
Flucap	capsules of 75 mg No. 10	India	1.67	2.15	188	18,8

• $c_{liq} = \frac{(P_{max} - P_{min})}{P_{min}}$ – liquidity ratio of the drug price;

P_{max} – the maximum price of drugs on the market for a certain period of time, hryvnias;

P_{min} – the minimum price of drugs on the market for a certain period of time, hryvnias;

$C_{a.s.} = \frac{P_{r.p.}}{W_{a.w.}} \cdot 100\%$ – solvency adequacy ratio;

$P_{r.p.}$ – the average retail price of drugs for the corresponding period of time;

$W_{a.w.}$ – average salary for the relevant period of time [15; 16]

* – recalculated price per 20 tablets

** – the price is selected from tabletki.ua [13] as the cheapest available offer on the Ukrainian market

the goods for the acyclovir group (J05AB01). These goods include Flucap 75 mg No. 10 capsules from the Indian company Hetero Labs Limited (Ca.s. = 2.15) and Azelta 75 mg No. 10 capsules from the Ukrainian company Biofarm Ltd (Ca.s. = 3.31) for the oseltamivir group (J05AH02).

Low indicator of socio-economic affordability was observed for foreign drugs. In particular, Acyclovir 200 Stada tablets of 200 mg No. 25 (Ca.s. = 1.15) and Tamiflu capsules of 75 mg No. 10 (Ca.s. = 5.07), which had the lowest socioeconomic affordability among acyclovir and oseltamivir products accordingly. Obtained results for socioeconomic affordability are shown in Table 3.

As can be seen from the analysis, the cost of domestic drugs and in some cases is lower than that of imported drugs with the same active ingredient (the exception was some Indian drugs), so the logical step to improve the socio-economic affordability of antiviral drugs for Ukrainian citizens is to develop domestic production of drugs of this class.

In today's conditions, the development of the domestic pharmaceutical industrial production of substances is

complicated by the challenges of wartime. Taking into account the relatively low price of Indian drugs to improve the social availability of antiviral agents for citizens of Ukraine, it is advisable to establish cooperation with Indian manufacturers, for example, in the field of purchasing cheaper active substances for manufacturing of ready-made dosage forms.

Conclusion. Having analyzed the domestic market of antiviral drugs using the State Register of Medicines, it was found that as of January 2023, 277 medicines of the relevant group were registered in Ukraine. The most common representative is acyclovir, which lays the groundwork for other 26 names, accounting for 9.38% of all antiviral drugs. However, there is no obvious leader among the drugs that would occupy the lion's share of the market.

It was also established that the only subgroup of drugs that contains a medicinal form convenient for children's prescription is J05AX05 – Inosine Pranobex (8 names). Of these, 3 names are represented by Ukrainian manufacturers: Ecopharm LLC and Pharmaceutical Company "Darnitsa" PrJSC.

It was determined that antiviral drugs are represented on the market by 18 countries. The most numerous are the drugs produced in India, the number of which is 122 items, i.e., 44.2% of the total number of drugs, and Ukraine – 55 items, which is 19.9%, respectively.

The results of the study on the socioeconomic accessibility of antiviral medications on the Ukrainian pharmaceutical market can be used as a factual justification for the potential for local drug development and range expansion.

BIBLIOGRAPHY

1. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ, Hsueh PR. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 55(3). doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.105924>.
2. Public health center of the Ministry of Health of Ukraine. Available from: <https://npsi.phc.org.ua/MortalityDashboard>.
3. Cascini F, Hoxhaj I, Zaçe D, Ferranti M, Di Pietro ML, Boccia S, Ricciardi W. How health systems approached respiratory viral pandemics over time: a systematic review. *BMJ Global Health*. 2020; 5(12). doi: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003677>.
4. Safdar A, Hasan R, Riaz H. Antiviral drugs and their targets. *Frontiers in pharmacology*. 2015; 6, 181. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00181>.
5. CDC (2019). Viral Hepatitis. Centers for Disease Control and Prevention. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/index.htm>.
6. Dietmar A, Angelika M, Adolf E. Relationship between depression, anxiety, stress, and SARS-CoV-2 infection: a longitudinal study. *Frontiers in Psychology*. 2023; 14. doi: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2023.1116566>.
7. Coughlin S. Anxiety and Depression: Linkages with Viral Diseases. *Public Health Reviews*. 2012; 34(7). doi: <https://doi.org/10.1007%2F03391675>.
8. Mitrica B, Mocanu I, Grigorescu I, et al. Population Vulnerability to the SARS-CoV-2 Virus Infection. A County-Level Geographical-Methodological Approach in Romania. *GeoHealth*. 2021; 5(11). doi: <https://doi.org/10.1029/2021GH000461>.
9. Foster MA, Hofmeister MG, Kupronis BA et al. Increase in Hepatitis A Virus Infections – United States, 2013–2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019; 68(18). doi: <https://doi.org/10.15585%2Fmmwr.mm6818a2>.
10. An overview of the pharmaceutical market of Ukraine in times of difficult trials. Available from: <https://promoboz.com/journal/2023/1-94-2023/oglyad-farmatsevtichnogo-rynku-ukrayiny-v-chasy-vazhkyh-vyprobuvan/>.
11. State register of medicines. Available from: <http://www.drlz.com.ua> (Last accessed: March 2023).
12. Popova IA, Kurylenko YE, Podgayna MV, Podkolzina MV. Evaluation of competitive advantages of pharmacy chains in Ukraine. *Modern Economics*. 2022; 31, 104–112. doi: [https://doi.org/10.31521/modecon.V31\(2022\)-15](https://doi.org/10.31521/modecon.V31(2022)-15).
13. Official site of Tabletki UA. Available from: <https://tabletki.ua/>.
14. Who owns the largest pharmacy chains in Ukraine. Available from: <https://rau.ua/novyni/volodari-aptek/>.
15. Olkhovska A, Stremoukhov O, Spiridonov S, Hrybnyk I, Kutsenko S. Justification of the expediency of creating new medicines and ginkgo dietary supplements biloba based on a study of the pharmaceutical market of Ukraine. *Modern medicine, pharmacy and psychological health*. 2022; 2 (9). doi: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2022-2-10>.
16. Symonenko NA, Podgayna MV, Nemchenko AS, Shpychak OS. Analysis economic availability of certain groups of cardiac drugs in Ukraine from 2016 to 2020 years. *Pharmaceutical journal*. 2021; 2: 79–86. doi: <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.2.12183>.

Надійшла до редакції 08.11.2023 р.

Прийнята до друку 20.03.2024 р.

Електронна адреса для листування azarii.a.korak@lpni.ua

UDC 615.015.16:616-002

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-1-15>*B. V. Prystupa* <https://orcid.org/0000-0002-9100-0860>*S. I. Bogatu* <https://orcid.org/0000-0002-7979-8232>*V. Y. Kresyun* <https://orcid.org/0000-0002-6660-8858>*I. A. Boiko* <https://orcid.org/0000-0002-3101-8540>*L. M. Unhurian* <https://orcid.org/0000-0001-5391-9676>**DOSE-DEPENDENT EFFECT OF HEXADECYL ESTER OF IBUPROFEN ON THE MODEL OF FORMALIN-INDUCED INFLAMMATION**

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 615.015.16:616-002

B. V. Prystupa, S. I. Bogatu, V. Y. Kresyun, I. A. Boiko, L. M. Unhurian**DOSE-DEPENDENT EFFECT OF HEXADECYL ESTER OF IBUPROFEN ON THE MODEL OF FORMALIN-INDUCED INFLAMMATION***Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine***Introduction.** Inflammation is a protective reaction of the organism to the damaging agent. Ibuprofen has anti-inflammatory, antipyretic, and anti-edema effect. But ibuprofen has also side effects.**The main goal** was to estimate the “dose-effect” dependence of the hexadecyl ester of ibuprofen on the formalin model of inflammation.**Materials and methods.** An acute inflammatory reaction was caused by the subplantar injection of 0.1 ml of 2% formalin into the hind limb of experimental rats. After the development of the inflammatory process, rats were treated by transdermal administration of the hexadecyl ester of ibuprofen as an ointment containing the ester in various concentrations – 5%, 2.5%, 1% and 0.5%. The dynamics of change in the inflammatory process determined by measuring the width and volume of the affected limbs.**Results.** The hexadecyl ester of ibuprofen reduces the width and volume area of the inflammation in animals and has anti-inflammatory activity at the concentrations 0.5–5%.**Conclusion.** The hexadecyl ester of ibuprofen demonstrated the high anti-inflammatory activity. The anti-inflammatory activity was not dependent from the concentration. It is advisable to use the 0.5% ointment of ibuprofen ester, which is almost equal in their efficiency to the 5% ointment.**Key words:** pharmacological screening, anti-inflammatory effect, ibuprofen hexadecyl ether, dose-effect, formalin-induced inflammation.

УДК 615.015.16:616-002

Б. В. Приступа, С. І. Богату, В. Й. Кресюн, І. А. Бойко, Л. М. Унгурян**ЗАЛЕЖНІСТЬ ДОЗА-ЕФЕКТ ГЕКСАДЕЦИЛОВОГО ЕФІРУ ІБУПРОФЕНУ НА МОДЕЛІ ФОРМАЛІНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ***Одеський національний медичний університет*

Досліджено залежність доза-ефект гексадецилового ефіру ібупрофену на моделі формалінового запалення. Запальний процес викликали субплантарним введенням 0,1 мл 0,2% формаліну під підошовний апоневроз задньої кінцівки дослідних шурів. Після розвитку процесу запалення проводили аплікацію мажевої основи, яка містила гексадециловий ефір ібупрофену у різних концентраціях – 5%, 2,5%, 1% та 0,5%. Встановлено, що в групах тварин, де гексадециловий ефір ібупрофену використовувався для лікування процесу запалювання, спостерігалось значне зменшення показників ширини та об'єму осередку запалення. Варто зазначити, що для досягнення основного фармакологічного ефекту на організм необхідно використовувати 0,5% мазь гексадецилового ефіру ібупрофену, оскільки його ефективність не поступається 5% мазі.

Ключові слова: фармакологічний скринінг, протизапальна дія, гексадециловий ефір ібупрофену, доза-ефект, формалін індуковане запалення.**Introduction.** The vast majority of diseases include general pathological processes, among which inflammation is the most well-known [1].

Inflammation is a protective reaction of the body, which is aimed at destroying the damaging agent and eliminating ensuing changes in tissues. The local effect of the inflammatory process is always accompanied by general changes in the entire body. First of all, it manifests itself in increased temperature, leukocytosis, violation of all types of metabolism, and hypoproteinemia in chronic inflammation [2; 3].

The medicines actively used for the treatment of the inflammatory process include non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), among which the most famous is ibuprofen [3]. According to modern terminology, ibuprofen belongs to “acidic” anti-inflammatory agents and has a large number of possible side effects, such as an irritating effect on the mucous membrane of the gastrointestinal tract, impaired kidney function, and others [4]. Its local usage as a soft dosage requires frequent application to the skin (3–4 times a day) [5], so it is relevant to create derivatives based on ibuprofen, which would be characterized by an increase in the retention time of the active molecule in the body both due to an increase in lipophilicity and slow hydrolysis, which leads to prolonged action.

© B. V. Prystupa, S. I. Bogatu, V. Y. Kresyun, et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



The analysis of literary sources demonstrates a lack of information about the anti-inflammatory properties of ibuprofen esters during transdermal administration. No information was found on the concentration-dependent activity of ibuprofen hexadecyl ester in the formalin model of inflammation too.

One of the ways to solve this problem is to develop methods of chemical modification of the ibuprofen molecule, as a result of which it would be possible to obtain more active analogues. One of these medicinal forms are prodrugs [6]. From a chemical point of view, prodrugs can be qualified as medicinal compounds temporarily containing special biologically inert groups, which are used to change the undesirable properties of the parent molecule: solubility, bioavailability, specific action, instability, long time of release of the substance from the dosage form, toxicity, and inconvenience of use for patient (taste, smell).

The most widely used compound for creating prodrugs is ester. Esters are easily synthesized from active substances containing alcohol groups and carboxylic acids [7].

The main goal was to establish the "dose-effect" dependence of the hexadecyl ester of ibuprofen on the formalin model of inflammation.

Materials and methods.

Animal groups

Experiments involved 96 purebred white rats of the Wistar line, weighing 150–180 g, obtained from the vivarium of the Odesa National Medical University. Animals were subject to a standard diet with water and food ad libitum. Experimental studies were conducted following the methodological recommendations of the State Pharmacological Center, Ministry of Health of Ukraine, and the bioethics commission of the Odesa I.I. Mechnikov National University, Ministry of Education of Ukraine.

Synthesis

The hexadecyl esters of ibuprofen were synthesized by the azeotropic water distillation with benzene using a Dean-Stark nozzle (Fig. 1).

The purity of the obtained esters was verified by the method of thin layer chromatography (TLC) in the system – heptane-chloroform-ethyl acetate 1:1:0.5.

Hexadecyl ester of ibuprofen was synthesized at the Pharmaceutical Chemistry Department of Odesa I.I. Mechnikov National University ($C_{16}H_{33}$) (Fig. 2).

Design of the experiment. An acute inflammatory reaction was induced by the method of subplantar injection of 0.1 ml of 2% formalin [8; 9] into the hind limb of experimental rats. After 24 hours, rats were treated by transdermal administration of the hexadecyl ester of ibuprofen (see Fig. 2) with an ointment containing the ester at various concentrations – 5%, 2.5%, 1% and 0.5%.

The hydrophilic base, consisted of PEG-1500:PEO-400:1,2-propylene glycol, in a ratio of 4:2:3, respectively, is often used in medical practice and does not cause allergic reactions and has no contraindications for use [10].

The results of the experimental study were evaluated on the basis of the dynamics of changes in the width and volume of the affected limb (the width was determined by an electronic calliper, and the volume by the volumetric method).

Results and discussion.

The study of dose-effect response to the model of formalin inflammation showed that the use of ibuprofen hexadecyl ester for treating the inflammatory process demonstrates significant anti-inflammatory activity (Tables 1, 2).

The formalin model leads to the development of chronic inflammation, which can cause tissue necrosis. This is a classic model of the chronic inflammatory process [9]. Therefore, we studied the dose-effect relationship of the hexadecyl ester of ibuprofen with transdermal administration specifically on the formalin model of inflammation.

The obtained results reveal that on the 1st day (24 hrs) of treatment, the parameters of the width and volume of the affected limbs of the experimental rats in the groups where ibuprofen hexadecyl ester was used did not differ from the control group, where the treatment was not carried out.

Starting from the second day of treatment, there is a tendency to a significant decrease in inflammation indicators in the groups that were injected with ibuprofen hexadecyl ester, and there is a return of the width indicators of the affected limbs to the initial ones on the 10th day, and the volume indicators – on the 9th day of the experiment.

In the control group of animals, the width and volume of the inflammation at the end of the experiment did not reach the intact ones and exceeded the indicators of the other groups by 48% (width of the affected limbs) and 35% (volume of the affected limbs), respectively.

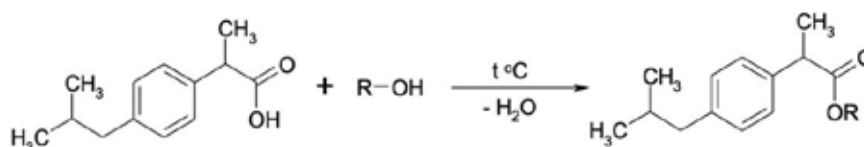


Fig. 1. Synthesis reaction of hexadecyl ester ibuprofen

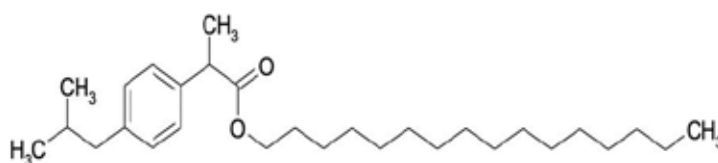


Fig. 2. Molecular structure of hexadecyl ester ibuprofen (IBP- $C_{16}H_{33}$)

Table 1

Anti-inflammatory activity of the hexadecyl ester of ibuprofen on the model of formalin inflammation depending on the concentration (width of swelling of the affected limbs of rats, in % of intact ones, ($M \pm m$) (n=10))

Day	Control	Ibuprofen	IBP-C ₁₆ H ₃₃ 0.5%	IBP-C ₁₆ H ₃₃ 1 %	IBP-C ₁₆ H ₃₃ 2.5%	IBP-C ₁₆ H ₃₃ 5.0%
Intact indicators	100±4.2					
24 hrs	155±5.3					
2	161.2±2.2	145.6±4.2*	149.6±3*	145.3±4*	142.5±3*	144.1±5.8*
3	152.6±2.3	137.0±3.8*	133.0±2.7*	132.8±3.2 *	134.8±2.1*	131.3±3.6*
4	160.0±1.5	134.0±2.1*	135.5±2.4*	130.1±3.1 *	132.7±3.5*	129.0±4.1 *
5	159.7±3.1	131.8±2.4*	136.6±3.5 *	132.8±1.9 *	125.3±2.6*	124.2±3.4*
6	153.9±3.2	128.1±1.8*	120.1±2.9 *	126.4±2.7 *	121.1±3.9*	122.6±2.6*
7	152.4±2.1	124.9±2.9*	118.5±2.1 *	121.2±1.5 *	119.5±3.2*	118.2±4.3*
8	147.2±1.3	122.5±1.7*	115.3±4.7 *	119.8±3.7*	113.9±2.7*	116.1±4.0*
9	162.3±3.2	125.7±3.5*	121.1±3.6 *	122.2±2.8 *	118.4±3.6*	119.2±2.4*
10	160.3±2.6	120.7±3.7*	116.8±2.1 *	115.8±2.2 *	114.2±3.0*	113.7±2.5*
11	150.0±2.4	115.4±3.1*	111.5±3.1 *	110.8±1.4 *	108.2±2.4*	106.0±2.0*
12	148.0±1.2	111.3±4.5*	107.0±2.6 *	105.1±2.4 *	104.3±1.2*	105.0±1.1 *

Note: * – p < 0.05 – matched with the control group

Table 2

Anti-inflammatory activity of the hexadecyl ester of ibuprofen on the formalin inflammation model depending on the concentration (volume of edema of the affected limbs of rats, in % of intact ones, ($M \pm m$) (n=10))

Day	Control	Ibuprofen	IBP-C ₁₆ H ₃₃ 0.5%	IBP-C ₁₆ H ₃₃ 1 %	IBP-C ₁₆ H ₃₃ 2.5%	IBP-C ₁₆ H ₃₃ 5.0%
Intact indicators	100±6.4					
24 hrs	162±7.1					
2	164.9±3.1	160.8±3.4*	162.1±4.3*	158.6±3.1*	154.2±4.8*	155.9±3.2*
3	167.5±4.2	153.2±4.1 *	149.5±3.0*	147.5±2.8*	149.8±4.0*	147.3±2.1*
4	175.3±2.1	142.3±4.7*	135.5±4.1*	136.8±3.9*	130.2±3.7*	132.0±2.8*
5	162.4±4.2	138.1±3.5*	130.1±3.9*	137.2±4.2*	132.5±3.0*	127.8±1.8*
6	156.4±3.1	138.7±3.1*	127.6±2.7*	129.2±3.7*	130.4±1.8*	125.3±2.0*
7	157.1±3.8	126.4±2.4*	122.0±3.8*	128.3±4.0*	125.6±2.7*	123.2±1.2*
8	155.1±4.0	120.6±1.8*	118.7±2.5*	122.4±3.2*	115.4±2.3*	114.3±3.4*
9	163.8±3.2	126.6±3.4*	123.1±3.1*	128.8±2.9*	125.1±1.2*	121.1±2.2*
10	158.9±2.4	121.7±2.1*	119.0±1.8*	121.0±2.4*	118.0±3.4*	119.5±3.4*
11	145.6±1.8	116.0±3.2*	112.6±2.7*	114.0±3.4*	111.3±3.1*	114.0±2.8*
12	136.0±3.3	109.8±4.2*	106.2±3.5*	105.0±3.3*	103.4±1.8*	107.5±2.8*

Note: * – p < 0.05 – matched with the control group

The anti-inflammatory activity in the group with 5% hexadecyl ester of ibuprofen was slightly better than in the groups where 2.5%, 1% and 0.5% ointment was used.

Conclusions. Consequently, referring to the results of indicators of the inflammation of the hind paw on the formalin model of inflammation, it can be stated that the use of transdermal administration of the hexadecyl ester of ibuprofen demonstrates high anti-inflammatory activity in a wide range of concentrations. It means that in order to achieve the desired pharmacological

response to the inflammatory process, it is advisable to use 0.5% ibuprofen ester ointment, which is almost as effective as 5% ointment.

Such a phenomenon can be explained by the fact that during transdermal administration the amount of the active substance penetrating through the skin barrier is limited by the permeability of the stratum corneum and the release of the active substance from the skin depot. These parameters lead to slight differences in the manifestation of anti-inflammatory activity at different concentrations of the ester in the soft dosage form.

BIBLIOGRAPHY

1. Kravchenko IA, Aleksandrova OI, Kireva MV. Pharmacokinetics of ¹⁴C-ethyl ester of ibuprofen under the conditions of its oral administration. *Actual problems of transport medicine*. 2015; 1(39):137–142. Available from: <http://jnas.nbu.gov.ua/article/UJRN-0000411127>.
2. Roe K An inflammation classification system using cytokine parameters. *Scand J Immunol*. 2021; Feb 93(2):12970. doi: 10.1111/sji.12970.
3. Bondar YYa, Faifura VV. Pathological anatomy and pathological physiology of a person: a textbook. Ternopil: Ukrmedknyga. 2019; 494 p.
4. Rainsford KD. Fifty years since the discovery of ibuprofen. *Inflammopharmacology*. 2011; 19(6):293–297. doi: 10.1007/s10787-011-0103-7.
5. Manoukian MAC, Migdal CW, Tembhekar AR, Harris JA, DeMesa C. Topical Administration of Ibuprofen for Injured Athletes: Considerations, Formulations, and Comparison to Oral Delivery. *Sports Med Open*. 2017 Oct 5;3(1):36. doi: 10.1186/s40798-017-0103-2.
6. Golovenko NY, Kravchenko IA. Biochemical pharmacology of prodrugs. *Ekologiya*. Odessa. 2007.
7. Theodosios-Nobelos P, Kourti M, Tziona P, et al. Esters of some non-steroidal anti-inflammatory drugs with cinnamyl alcohol are potent lipoxygenase inhibitors with enhanced anti-inflammatory activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2015; 25(22):5028–5031. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.10.036.
8. Prokopchuk EG, Aleksandrova IO, Kravchenko IA. Anti-inflammatory activity of complex compounds tin (IV) chloride (SnCl₄) with salicyloyl hydrazones benzaldehyde and 4-bromobenzaldehyde on carrageenan and formalin-induced inflammation. *Actual problems of transport medicine*. 2019; 1(55):64–70. Available from: <http://jnas.nbu.gov.ua/article/UJRN-0001027791>.
9. López-Cano M, Fernández-Dueñas V, Llebaria A, et al. Formalin Murine Model of Pain. *Bio Protoc* 2017; 7(23):2628. doi: 10.21769/BioProtoc.2628.
10. Kravchenko IA, Nazemchuk II. Synthesis and pharmacological activity of salicyloyl hydrazones of r-benzaldehydes. Abstracts of the reports of the 54th conference of young researchers of ONPU-masters “Modern information technologies and telecommunication networks”. Odesa: ONPU, 2019; 54:39–44.

Надійшла до редакції 15.01.2024 р.

Прийнята до друку 20.03.2024 р.

Електронна адреса для листування bodernet@meta.ua

ДЛЯ АВТОРІВ

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» було засновано в 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чий імена були всесвітньо відомі вже того часу або які здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 1930-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором із часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України, лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні й зарубіжні вчені.

«Одеський медичний журнал» включений до Переліку наукових фахових видань України в категорії «Б» (галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «Стоматологія», 222 «Медицина», 226 «Фармація, промислова фармація», 228 «Педіатрія» (Наказ Міністерства освіти і науки України № 894 від 10.10.2022, додаток 2; доступ за посиланням <https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/634/554/a9b/634554a9b478a810320066.pdf>; Наказ Міністерства освіти і науки України №185 від 20.02.2023, додаток 4; доступ за посиланням

<https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/640/5b3/0d1/6405b30d14b2a618655959.pdf>). Щороку в журналі друкується близько вісімдесяти 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 чотири рази 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 6–12 сторінок, огляди – до 12–20 сторінок, короткі повідомлення – до 2 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, (3) декларацією щодо оригінальності тексту наукової статті, а для вітчизняних авторів також (4) експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію від кожної із цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього – по 2 см, правого – 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей – англійська та українська (перевага віддається англійським роботам).

10. Матеріал статті має бути викладений за такою схемою:

- а) індекс УДК – зліва, відповідно до ключових слів;
- б) ініціали та прізвище автора (авторів), ORCID ID кожного автора;
- в) назва статті;

г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, тоді необхідно арабськими цифрами позначити цифровий надрядковий знак, що відповідає установі, де працює кожний з авторів; а назва установи має бути вказана з відповідним цифровим позначенням, електронна адреса (адреси), номер телефону;

д) два резюме: українською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) та англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка). Резюме українською мовою має складатися за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти);

е) постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;

ж) формулювання мети статті (постановка завдання);

з) матеріали і методи дослідження з описами методів дослідження, кількості та розподілу об'єктів дослідження. Має бути зазначено дотримання принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей, або принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах;

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;

л) літературні посилання в порядку їх цитування або за алфавітом.

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включно зі вступом, метою та завданнями, методами, результатами, висновками, і містити ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальновживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі – двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери

підкреслюють синім олівцем; грецькі – обводять червоним олівцем; підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 10 років і лише в окремих випадках – більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 15 джерел, в оглядах – до 60. На кожену роботу у списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї в тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список літератури оформлюється латиницею за нижченаведеними схемами англійською мовою або транслітеровані. Оформлювати їх необхідно згідно зі стандартом National Library of Medicine (NLM) або Vancouver style.

Для статей:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Транслітерацію можна зробити автоматично на сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. У бібліографічному посиланні кожного джерела слід вказати всіх авторів, відокремлюючи один від одного комою і пробілом. Ініціали вказують після прізвища, знаками пунктуації не відокремлюються. Повні імена авторів не наводяться. У випадку **7 і більше** авторів ставиться посилання “et al.” після перших трьох прізвищ. Якщо авторів **6 і менше**, “et al.” не використовується. Після переліку авторів ставлять крапку і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою повністю, без скорочень. Після назви статті ставлять крапку і пробіл. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерується символами латинського алфавіту. Дозволяється наводити зареєстровані скорочення назви періодичного видання. Зазвичай ця форма написання самостійно приймається виданням, її можна дізнатися на сайті журналу, видавництва, на сайті ISSN або необхідно

наводити його повну назву без скорочення. Назви вітчизняних журналів скорочувати не можна. Після назви видання ставлять крапку і пробіл. Інформація щодо видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, якщо необхідно, у круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки наводиться діапазон сторінок. Для статті, що надрукована не англійською мовою, наприкінці сформованого посилання у круглих дужках вказується мова оригіналу. Додаткова інформація стосовно статті – номери DOI («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, режим доступу до першоджерела тощо – наводиться наприкінці посилання у форматі активного гіперпосилання. Форма для пошуку DOI: Crossref system.

Для матеріалів конференцій:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці – у перекладі англійською. Головне в описах конференцій – назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви англійською. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) – англійською.

Для монографій та інших книжок:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, authors; Panasyuk YN, editor. *Lektyny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]*. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки – у транслітерації з перекладом англійською мовою у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок – англійською, назва видавництва – у транслітерації.

Зауважуємо: у списку латиницею потрібно зазначати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь. Також не слід у ньому застосовувати знаки розділення: // та –. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Наприкінці літературного джерела потрібно вказувати цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки в електронному вигляді.

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів – 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх зміст, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Після отримання підтвердження від редколегії про прийняття статті до публікації надаються реквізити для сплати публікаційного внеску. Вартість публікації становить 2000 гривень (за 12 сторінок). За кожен додатковий сторінку необхідно додати до публікаційного внеску 40 гривень. Публікаційний внесок покриває витрати, пов'язані з коректурою і редагуванням статей, макетуванням журналу та розміщенням його електронної версії. За бажанням автор статті може замовити собі друкований примірник журналу. Вартість друкованого примірника – 800 гривень, які необхідно сплатити додатково до публікаційного внеску. Підтвердження проведеної оплати (відскановану квитанцію або її фотографію) автор надсилає в електронному вигляді на e-mail omj@onmedu.od.ua.

24. Редакція «Одеського медичного журналу»: Валіховський пров., 2, ректорат Одеського національного медичного університету, м. Одеса, 65082, Україна; e-mail: redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua

Технічний секретар редакції – Юрченко Ірина, тел.: +380 (50) 815 53 05

Контактна особа (Видавничий дім «Гельветика») – Демченко Христина, тел.: +380 (93) 035 42 60; e-mail: omj@onmedu.od.ua

Науковий редактор – Антоненко Петро, тел.: +380 (97) 5875636

Сторінки журналу: journal.odmu.edu.ua, journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home

25. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Середній час очікування публікації (від дня подачі до дня публікації) – 2–3 місяці (залежно від фактичної кількості поданих авторами публікацій у конкретний випуск).

ДЕКЛАРАЦІЯ щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), **(П.І.Б. автора або авторів – зазначаються всі автори наукової статті)**, декларує(мо), що у статті **(назва наукової статті)** наявний оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), **відсутні** некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не містяться елементи плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної установи.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ рукописів наукових статей, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню. Завданням рецензування є максимально об'єктивна оцінка змісту наукової статті, її відповідності вимогам журналу, аналіз її переваг та недоліків, винесення конкретних рекомендацій щодо її вдосконалення. Відповідальний секретар журналу проводить попередній аналіз статей, що надійшли до редакції, їхню відповідність тематиці та спеціалізації журналу. Рецензентів призначає головний редактор журналу. В окремих випадках за рішенням головного редактора призначення рецензента(ів) може бути доручене члену редакційної колегії або вирішене на засіданні редакційної колегії.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці – доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. У разі потреби редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Рецензенти мають відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з Наказом МОН України від 15.01.2018 № 32. Наукові статті, що надійшли до журналу, спрямовуються на рецензію одному рецензенту, за необхідності – двом рецензентам. Для всіх статей, що надходять до журналу, визначається рівень їхньої унікальності за допомогою Системи програмно-обчислювального комплексу Strikeplagiarism.com.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, переваги й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензування проводиться конфіденційно за принципом подвійного «сліпого» рецензування (ані автор, ані рецензент не знають П.І.Б. одне одного). Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

В окремих випадках на прохання рецензента та за узгодженням із редакційною колегією журналу взаємодія рецензента та автора може відбуватись у відкритому режимі. Така практика застосовується лише в тому випадку, якщо відкрита взаємодія забезпечить поліпшення викладу матеріалу роботи, що рецензується. Зазвичай рецензент робить висновок щодо можливості публікації статті протягом 14 діб.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через сім днів після одержання. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання прейниту, у якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден із думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

У разі потреби за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.

INFORMATION ABOUT EDITION

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odesa Medical Journal”)

Publication information

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The 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 “The 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.

“The Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “B” (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. 894 dated 10.10.2022, appendix 2; available at <https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/634/554/a9b/634554a9b478a810320066.pdf> and Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 185 dated 20.02.2023, appendix 4; available at

<https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/640/5b3/0d1/6405b30d14b2a618655959.pdf>). About 80 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 “The 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 quarterly.

DOI 10.54229/2226-2008, 10.32782/2226-2008 (since N 3 (181) 2022)

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The 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 6–12 pages, reviews – up to 12–20 pages, short reports – up to 2 pages are submitted.

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 “The 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, (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 corres-

pond 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 printed 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 15 sources, in the reviews – about 60. Every work in the references should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works which have not been published yet.

17. The references should be arranged in Latin alphabet according to rules below in English or transliterated according to the National Library of Medicine (NLM) standard or Vancouver style.

For articles:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

The authors' surnames and the title of the Journal are given in Latin in transliteration, the title of the article is translated into English. Transliteration can be done automatically at the site: <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. In the bibliographic reference of each source it is necessary to specify all authors, separating from each other a comma and a space. Initials are indicated after the surname, punctuation marks are not separated. The full names of the authors are not given. In the case of 7 or more authors, the reference "et al." after the first three surnames. If the authors are 6 or less, "et al." not used. After the list of authors a point and a space is put. The title of the publication is given in English in full, without abbreviations. After the title of the article a point and a space are put. The title of the periodical is given in English or transliterated with the symbols of the Latin

alphabet. It is allowed to cite the registered abbreviations of the title of the periodical. Usually this form of writing is accepted by the publication itself, it can be found on the website of the Journal, publisher, on the ISSN website, or it is necessary to give its full name without abbreviation. The names of domestic Journals cannot be abbreviated. After the title of the publication a point and a space are put. Information about the publication: the year of publication is separated by a semicolon, then the volume's number is given, if necessary, in parentheses indicate the number of the Journal, after the colon follows the range of pages. For an article that is not published in English, the language of the original is indicated in parentheses at the end of the generated link. Additional information about the article – DOI number («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, source access mode, etc. – is provided at the end of the link as hyperlink. Search form for DOI: Crossrefsystem.

For materials of conferences:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultra-structure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the work – in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English title), indicated by italic. Translation of the title into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) – in English.

For monographs and other books:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, authors; Panasyuk YN, editor. *Lektyny v gistokhimii* [Lektins in histochemistry]. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the book – in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages – in English, name of publishing house – in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. It should also not use punctuation: // and –. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

At the end of the literature source, the digital identifier DOI must be indicated (if it is present). The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of citation databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to State Standards of Ukraine 3582-97 and National State Standard 7.12-93.

Those who have no access to the full content of NSS can find it at the site of the Odesa Medical University, the

bibliography examples style is presented. Available from http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. The printed materials executed with the use of computer technologies are added by computer type-setting materials and graphic in digital form.

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

The graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of line originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, halftone (pictures, etc.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals – 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

20. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision is taken whether to publish the work or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

21. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors.

22. The date of article's coming to the Journal is the day when the editorial office receives the final variant of the text.

23. After the editorial board confirms that the article has been submitted, requisite payment details are provided. The cost of publication is UAH 2,000 (up to 12 pages). Each additional page is paid separately UAH 40. The publication fee covers costs of proofreading and editing, page-planning and on-line version of the Journal. At the request the author of the article can order a printed copy of the Journal. The cost of a printed copy is UAH 800, which must be paid in addition to the publication fee. The author sends confirmation of the payment (a scanned check or its photo) to e-mail omj@onmedu.od.ua.

24. "Odesa Medical Journal" contacts:

Valikhovsky Lane, 2, Odesa National Medical University Rectorate, Odesa, 65082, Ukraine;

e-mail: redkolehiaOMJ@onmedu.edu.ua

Technical secretary of editorial – Iryna Yurchenko, phone +380 (50) 815 53 05

Person of contact (Publishing House "Helvetica") – Khrystyna Demchenko,

phone: +380 (93) 035 42 60;

e-mail: omj@onmedu.od.ua

Scientific editor – Petro Antonenko, phone: + 380 (97) 5875636

Journal sites: journal.odmu.edu.ua,

journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home

25. The articles that fail to meet these requirements are not admitted. Reprinting of articles is possible only with the written consent of the editors and with reference to the Journal.

The average waiting time of publication (from the day of submission to the day of publication) is 2–3 months (depending on the actual number of publications submitted by authors to a definite issue).

DECLARATION on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) (*name, first name and patrymonic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)*) declare that in (*the name of the scientific article*) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine “On Higher Education” **absent**.

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate’s and doctoral dissertations have the proper references.

I’m(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal of scientific article publication in the scientific journals of the Odesa National Medical University.

Date

Signature(s)

Notes: 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER

Scientific articles submitted to “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odesa Medical Journal”) need reviewing. The task of reviewing is the most objective assessment of the content of the scientific article, its compliance with the requirements of the Journal, analysis of its advantages and disadvantages, making specific recommendations for its improvement. The executive secretary of the Journal conducts a preliminary analysis of the articles received by the editors, their relevance to the subject and specialization of the Journal. The reviewers are appointed by the editor-in-chief of the Journal. In some cases, by the decision of the editor-in-chief, the appointment of the reviewer (s) may be entrusted to a member of the editorial board or decided at the meeting of the editorial board.

The reviewers of the Journal are experienced specialists – doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors invite external experts for cooperation. The reviewers must meet the qualification requirements in accordance with the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 15.01.2018 No 32. The scientific articles submitted to the Journal are sent for review to one reviewer, if necessary – to two reviewers. For all articles submitted to the Journal, the level of their uniqueness is determined using the programming and computing suite Strikeplagiarism.com. The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondence of the article style to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn at the end.

Reviewing is conducted confidentially by the principle of double “blind” reviewing (neither the author nor the reviewer know each other’s names). The review is provided to the author of the article at his request without a signa-

ture, indication of the name, position and place of work of the reviewer. In some cases, at the request of the reviewer and in agreement with the editorial board of the Journal, the interaction of the reviewer and the author may take place in an open mode. This practice is used only if open interaction will improve the presentation of the peer-reviewed work. Usually the reviewer concludes that the article can be published within 14 days.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in. The articles submitted to authors for correction should be returned to the editors no later than seven days after receipt. Proofreaders are not sent to the authors, but if this does not disturb the schedule of the Journal, it is possible to provide a preprint in which it is permissible to correct only typing and factual errors.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent a reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer’s point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief’s or vice-editor-in-chief’s decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.

НОТАТКИ

Науково-практичний журнал

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 1 (186) 2024

Коректура • *Наталія Славгородська*

Комп'ютерна верстка • *Оксана Молодецька*

E-mail: omj@onmedu.od.ua

Сайти: <http://journals.onmedu.od.ua>, <http://journal.odmu.edu.ua>

Підписано до друку: 29.03.2024.

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.

Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 12,32. Ум. друк. арк 11,93.

Замов. № 0424/283. Наклад 100 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»

65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1

Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08

E-mail: mailbox@helvetica.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 7623 від 22.06.2022 р.