

ISSN 2226-2008

A photograph of the Hippocrates statue in Odessa, Ukraine, overlooking the city. The statue is a large, classical-style sculpture of a man in a long robe, standing with his back to the viewer. Two smaller seated figures are positioned on either side of the main figure. In the background, the city of Odessa is visible, including a large domed building and a street with cars.

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (187)/2024

ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (187)



Видавничий дім
«Гельветика»
2024

Рішення Національної ради України з питань телебачення і радіомовлення
№ 37 від 11.01.2024. Протокол № 1 і № 1764 від 24.05.2024. Протокол № 16

«Одеський медичний журнал» включений до Переліку наукових фахових видань України в категорії «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).
Включено до наукометричної бази Scopus з 25.11.2023 (<https://www.scopus.com/sourceid/21101200961>)

Засновник – Одеський національний медичний університет.

Одеський медичний журнал

№ 2 (187) 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. Марічерета, С. М. Марчишин, В. В. Ніколаєвський,
Я. В. Рожковський, Нінель Ревенко, Г. С. Сенаторова, А. С. Сон, Л. М. Унгурян, С. А. Шнайдер

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон – Університетська клініка Лундського університету (Швеція), А. 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 № 9 від 30.05.2024 р.

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

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2024-2

© Одеський національний медичний університет, 2024

ISSN 2226-2008

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ODES'KIY MEDICNIJ ZURNAL

№ 2 (187)



Publishing House
"Helvetica"
2024

Decisions of the National Council of Television and Radio Broadcasting of Ukraine
№ 37 from 11.01.2024. Protocol № 1 and № 1764 from 24.05.2024. Protocol № 16.

“Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “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).
It is accepted for coverage in Scopus database since November, 25, 2023 (<https://www.scopus.com/sourceid/21101200961>)

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

Odes'kij medicnij zurnal

№ 2 (187) 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. Hodlevskiy, M. Ya. Holovenko, V. N. Horokhivskiy, B. P. Hromovik,
V. V. Hrubnik, O. V. Denha, B. S. Zaporozhchenko, M. M. Lebedyuk, V. G. Marichereda, S. M. Marchyshyn, V. V. Nikolaievskiy,
Ya. V. Rozhkovskiy, 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 30 May of 2024, protocol № 9

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

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2024-2

© The Odesa National Medical University, 2024

ЗМІСТ

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

- М. С. Регеда, П. В. Олекшій, М. М. Регеда-Фурдичко, С. М. Регеда, М. А. Колішецька
ВПЛИВ ТІОЦЕТАМУ НА ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ
У НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗАХ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ
ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ..... 9
- О. V. Denefil, O. V. Sopol, O. O. Levchuk, O. M. Sopol, O. P. Andriyishyn
MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER OF RATS OF BOTH SEXES
WITH FRUCTOSE-INDUCED NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.....14
- М. П. Первак, Н. І. Букреева, О. А. Кашенко, О. Д. Рябенка, Л. С. Годлевський
ОСОБЛИВОСТІ АНГІОГЕНЕЗУ МОЗКУ ЗА УМОВ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛ (ПТЗ)-ІНДУКОВАНОГО
КІНДЛІНГА ТА ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ПОСТІЙНИМ СТРУМОМ МОЗОЧКА.....19

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

- G. S. Manasova, Ya. O. Stasii, V. O. Sytnikova
ON THE HISTOPATHOLOGICAL PATTERNS OF THE PLACENTA IN WOMEN WITH COVID-19
DURING PREGNANCY: CROSS-SECTIONAL STUDY.....24
- В. М. Лучинський, Т. І. Балабан, М. А. Лучинський, Ю. І. Лучинська, О. О. Стаханська, Ю. К. Змарко
СТАН МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ
ТКАНИН ПАРОДОНТА..... 30
- О. V. Pasechnyk, A. O. Asmolova, A. M. Pasechnik, M. V. Rozumenko
LOCAL APPLICATION OF A NEW HYGIENE AGENT FOR PREVENTION AND TREATMENT
OF POST-IMPLANTATION INFLAMMATORY COMPLICATIONS..... 35
- О. І. Крижановська, Д. О. Говсеєв
ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ ЖІНОК ІЗ ЖІНОЧОЮ СЕКСУАЛЬНОЮ
ДИСФУНКЦІЄЮ ТА ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ..... 40
- A. S. Biduchak, Zh. A. Chornenka
ASSESSMENT OF CORRELATION LEVELS IN THE STRUCTURE OF CONFLICTS
WITHIN THE DOCTOR–PATIENT SYSTEM..... 45

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- О. О. Сергієнко, В. Б. Сегін, М. Я. Камінська, В. О. Сергієнко
МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ДИСЛІПОПРОТЕЇНЕМІЇ І МЕЛАТОНІН.....50
- В. І. Величко, В. Е Хацько, Д. О. Лагода, Я. І. Бажора, Г. О. Пенчо
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ..... 57
- О. Б. Волошина, Е. А. Зубок
ЗАСТОСУВАННЯ СУЛОДЕКСИДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ
ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ СУПУТНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У РАЗІ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ
COVID-19. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....65

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

- В. І. Гладчук, А. В. Волянчук
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: ЯЄЧНИКОВА ВАГІТНІСТЬ.....72

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

V. O. Gelmboldt, L. M. Khromagina, O. V. Nikitin, N. S. Fizzor BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3-HYDROXYMETHYLPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATE MONOHYDRATE AND 4-HYDROXYMETHYLPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATE AS CANDIDATES FOR ANTICARIES AGENTS.....	75
Я. В. Рожковський, С. І. Богату, Б. В. Приступа, П. Б. Антоненко ВИВЧЕННЯ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ І РЕПАРАТИВНОЇ ДІЇ МАЗІ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ ЯКІРЦІВ СЛАНКИХ НА МОДЕЛЯХ АСЕПТИЧНОЇ ПЛОЩИННОЇ І ЛІНІЙНОЇ РІЗАНОЇ РАНИ ШКІРИ У ЩУРІВ.....	81
D. L. Usenko, A. H. Kaplaushenko STUDY OF STRESS DEGRADATION AND DETERMINATION OF THE STABILITY OF THE SUBSTANCE AND INJECTION SOLUTION OF SODIUM 2-((4-AMINO- 5-THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO)ACETATE.....	85

CONTENTS

THEORY AND EXPERIMENT

- M. S. Regeda, P. V. Olekshij, M. M. Regeda-Furdychko, S. M. Regeda, M. A. Kolishetska
THE INFLUENCE OF THIOCETAM ON THE PARAMETERS OF PRO-OXIDANT
AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN THE ADRENAL GLANDS UNDER EXPERIMENTAL
PERIODONTITIS AND IMMOBILIZATION STRESS9
- O. V. Deneofil, O. V. Sopel, O. O. Levchuk, O. M. Sopel, O. P. Andriyishyn
MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER OF RATS OF BOTH SEXES
WITH FRUCTOSE-INDUCED NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE.....14
- M. P. Pervak, N. I. Bukreeva, O. A. Kashchenko, O. D. Ryabenka, L. S. Godlevsky
PECULIARITIES OF BRAIN ANGIOGENESIS UNDER PENTYLENETETRAZOLE (PTZ)-INDUCED
KINDLING AND CEREBELLAR TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION..... 19

CLINICAL PRACTICE

- G. S. Manasova, Ya. O. Stasii, V. O. Sytnikova
ON THE HISTOPATHOLOGICAL PATTERNS OF THE PLACENTA IN WOMEN
WITH COVID-19 DURING PREGNANCY: CROSS-SECTIONAL STUDY.....24
- V. M. Luchynskiy, T. I. Balaban, M. A. Luchynskiy, Yu. I. Luchynska, O. O. Stakhanska, Yu. K. Zmarko
METABOLIC STATE OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH PERIODONTAL TISSUE DISEASES....30
- O. V. Pasechnyk, A. O. Asmolova, A. M. Pasechnik, M. V. Rozumenko
LOCAL APPLICATION OF A NEW HYGIENE AGENT FOR PREVENTION AND TREATMENT
OF POST-IMPLANTATION INFLAMMATORY COMPLICATIONS..... 35
- O. I. Kryzhanovska, D. O. Hovsieiev
CHARACTERISTICS OF CHANGES IN THE HORMONAL PROFILE OF FEMALE SEXUAL
DYSFUNCTION AND GENITAL ENDOMETRIOSIS IN THE TREATMENT PROCESS..... 40
- A. S. Biduchak, Zh. A. Chornenka
ASSESSMENT OF CORRELATION LEVELS IN THE STRUCTURE OF CONFLICTS
WITHIN THE DOCTOR–PATIENT SYSTEM..... 45

LITERATURE REVIEW

- O. O. Serhiyenko, V. B. Sehin, M. Ya. Kaminska, V. O. Serhiyenko
METABOLIC SYNDROME, DYSLIPOPROTEINEMIA AND MELATONIN.....50
- V. I. Velychko, V. E. Khatsko, D. O. Lahoda, Ya. I. Bazhora, G. O. Pencho
MODERN VIEWS ON METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS..... 57
- O. B. Voloshyna, E. A. Zubok
THE USE OF SULODEXIDE IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL
HYPERTENSION WITH ACCOMPANYING DIABETES IN CASE OF CORONAVIRUS DISEASE
COVID-19. LITERATURE REVIEW65

A CASE FROM MEDICAL PRACTICE

- V. I. Gladchuk, A. V. Volianiuk
CLINICAL CASE: OVARIAN PREGNANCY.....72

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

- V. O. Gelmboldt, L. M. Khromagina, O. V. Nikitin, N. S. Fizor
BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3-HYDROXYMETHYLPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATE
MONOHYDRATE AND 4-HYDROXYMETHYLPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATE
AS CANDIDATES FOR ANTICARIES AGENTS.....75

Ya. V. Rozhkovskiy, S. I. Bohatu, B. V. Prystupa, P. B. Antonenko	
STUDY OF THE WOUND-HEALING AND REPARATIVE EFFECT OF AN OINTMENT BASED ON THE EXTRACT OF <i>TRIBULUS TERRESTRIS L.</i> ON MODELS OF ASEPTIC FLAT AND LINEAR CUT WOUNDS IN RATS.....	81
D. L. Usenko, A. H. Kaplaushenko	
STUDY OF STRESS DEGRADATION AND DETERMINATION OF THE STABILITY OF THE SUBSTANCE AND INJECTION SOLUTION OF SODIUM 2-((4-AMINO-5-THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4 <i>H</i> -1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO)ACETATE.....	85

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

УДК 616.311.2-002+616.314.17-008.6):612.014.484:616.45-092:612.015.11:615. 274]-092.9

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-1>

*М. С. Регада*¹ <https://orcid.org/0000-0002-1238-393X>

*П. В. Олекшій*² <https://orcid.org/0000-0002-7619-2286>

*М. М. Регада-Фурдичко*² <https://orcid.org/0000-0001-5519-5907>

*С. М. Регада*² <https://orcid.org/0000-0001-9142-7357>

*М. А. Колішецька*¹ <http://orcid.org/0000-0001-9997-0688>

ВПЛИВ ТІОЦЕТАМУ НА ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗАХ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна

²Вищий приватний навчальний заклад «Львівський медичний університет», Львів, Україна

УДК 616.311.2-002+616.314.17-008.6):612.014.484:616.45-092:612.015.11: 615. 274]-092.9

*М. С. Регада*¹, *П. В. Олекшій*², *М. М. Регада-Фурдичко*², *С. М. Регада*², *М. А. Колішецька*¹

ВПЛИВ ТІОЦЕТАМУ НА ПОКАЗНИКИ ПРООКСИДАНТНОЇ ТА АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМ У НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗАХ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ ТА ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

²Вищий приватний навчальний заклад «Львівський медичний університет», Львів, Україна

Мета дослідження – з'ясувати особливості змін перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в наднирниках тварин за умов експериментального пародонтиту (ЕП) та іммобілізаційного стресу (ІС) та оцінити ефективність застосування тіоцетаму.

Дослідження проводили на морських свинках (самцях) з подальшим моделюванням ЕП та ІС і визначенням вмісту малонового діальдегіда, дієнових кон'югатів, супероксиддисмутази, каталази та глутатіонпероксидази в тканинах наднирників до та після використання тіоцетаму.

Встановлено посилення процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення антиоксидантної системи на всіх етапах розвитку ЕП і ІС, що вказувало на наявність оксидантного стресу. Застосування тіоцетаму призводило до антиоксидантного впливу за умов ЕП і ІС.

Висновки. Встановлено розвиток оксидативного стресу у разі ЕП і ІС, який посилює перебіг пародонтиту і стресу, та доведено антиоксидантну дію тіоцетаму.

Ключові слова: пародонтит, стрес, вільнорадикальне окислення, антиоксидантний захист, тіоцетам.

UDC616.311.2-002+616.314.17-008.6):612.014.484:616.45-092:612.015.11: 615. 274]-092.9

*M. S. Regeda*¹, *P. V. Olekshij*², *M. M. Regeda-Furdychko*², *S. M. Regeda*², *M. A. Kolishetska*¹

THE INFLUENCE OF THIO CETAM ON THE PARAMETERS OF PRO-OXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEMS IN THE ADRENAL GLANDS UNDER EXPERIMENTAL PERIODONTITIS AND IMMOBILIZATION STRESS

¹Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Private higher education institution "Lviv medical university", Lviv, Ukraine

The aim of the study is to find out the peculiarities of changes in lipids peroxidation and antioxidant system in the adrenal glands of animals under experimental parodontitis (EP) and immobilization stress (IS) and evaluate the effectiveness of the use of thioacetam.

The study was conducted on guinea pigs (males) with subsequent modeling of EP and IS and determination of the content of malonic dialdehyde, diene conjugates, superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in adrenal tissues before and after the use of thioacetam.

An increase in lipoperoxidation processes was established against the background of antioxidant system suppression at all stages of EP and IS development, which indicated the presence of oxidant stress. The use of thioacetam led to an antioxidant effect under EP and IS conditions.

Conclusions. The development of oxidative stress in EP and IS has been established, which increases the course of periodontitis and stress, and the antioxidant effect of thioacetam has been proven.

Key words: periodontitis, stress, free radical oxidation, antioxidant protection, thioacetam.

© М. С. Регада, П. В. Олекшій, М. М. Регада-Фурдичко та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Вступ. Проблема високої поширеності та необхідності лікування захворювань пародонта є однією з пріоритетних для сучасної стоматології. За даними ВООЗ, у різних вікових групах спостерігається та чи інша форма патології пародонта, яка призводить до значних змін щелепно-лицевої системи, негативно впливає на процес травлення, сприяє зниженню опірності організму, погіршує якість його життя, що визначає суспільну значущість проблеми [1; 2; 4].

Захворювання пародонта складаються з широкого спектра запальних станів, які спричиняють дегенерацію пародонта та впливають на всі опорні структури зубів, такі як ясна, періодонтальні зв'язки, цемент і альвеолярна кістка тощо, що супроводжується втратою зубів. За даними різних авторів, 50–95% населення різних країн страждає від важких захворювань пародонта [2; 4]. Це комплексне інфекційне захворювання, спричинене агресивним розмноженням мікробів на зубах [1; 2; 4]. Найбільш важливою місцевою причиною є мікробний збудник, першоджерелом якого є зубний наліт. Ще одні з частих причин – травматичні. До них належать: травматичні аномалії прикусу, високе прикріплення зв'язок і вуздечок слизової оболонки порожнини рота, скупченість і аномалії положення зубів, гіпертонус жувальних м'язів. Нині уже загальноприйнятним вважається, що супутні захворювання та синдроми суттєво змінюють фізіологічні процеси в організмі, знижують його адаптаційні можливості і ефективність лікування, посилюють перебіг запалення та розвиток ускладнень, а також у 85% випадків здатні ініціювати або активізувати патологічний процес у пародонті [1; 2; 4]. В експериментальній і клінічній стоматології переконливо доведено роль провідних патогенетичних механізмів у високій чутливості органів ротової порожнини до стресових факторів, які поглиблюють функціональні зміни на різних рівнях організму [1; 2; 4].

Нині стрес розглядається як неспецифічна реакція організму, що виникає на дію зовнішніх і внутрішніх подразників і реалізується як необхідна ланка індивідуальної адаптації організму до середовища. Відомо, що розвиток іммобілізаційного стресу (ІС) супроводжується активацією систем протеолізу, перекисного окиснення ліпідів, зниженням активності антипротеїназного та антиокислювального потенціалу і залученням центральних і периферичних регуляторних механізмів, які здійснюються насамперед за патогенетичного внеску надниркових залоз [5; 6; 8; 13].

Останніми роками поряд з відомими концепціями патогенезу запальних захворювань пародонта велика увага звертається на активізацію процесів ліпопероксидації, що спричиняє деструкцію клітинних мембран і загибель клітин пародонта. Разом із тим неконтрольовані реакції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) пригнічують захисні механізми організму. Це своєю чергою сприяє активізації мікроорганізмів, що колонізують ясна і пародонтальні кишені [1; 2; 5].

Відомо, що перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) є одним із важливих механізмів, що відповідають за стабільність і проникність мембран [1; 2; 4; 12]. Антиоксидантна система (АОС) спрямована на регуляцію інтенсивності процесів ПОЛ та захист від руйнівної дії

продуктів ліпопероксидації. Системи ПОЛ і АОС добре збалансовані і функціонують за принципом зворотного зв'язку: підвищення рівня антиоксидантів призводить до гальмування вільнорадикального окислення, що змінює властивості самих ліпідів: у них з'являються легкоокислювані фракції, які прискорюють процеси ПОЛ. Вивчення механізмів вільнорадикального окиснення є актуальною медико-біологічною проблемою, оскільки порушення балансу окисного метаболізму є важливим патогенетичним етапом у розвитку багатьох захворювань, у тому числі пародонтиту [4; 6; 12].

З метою корекції змін прооксидантної і антиоксидантної системи у разі ЕП і ІС нами був застосований препарат тіоцетам, який володіє антиоксидантними, протизапальними, протинабряковими, антигіпоксичними, імуномодулюючими, дезінтоксикаційними властивостями [14; 15].

Нині не до кінця вивченим є питання щодо патофізіологічних змін ПОЛ і АОС в умовах поєданого ЕП і ІС до та після лікування тіоцетамом.

Мета – вивчити особливості функціонального стану перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантної системи тканин надниркових залоз морських свинків за умов експериментального пародонтиту (ЕП) та іммобілізаційного стресу (ІС) та оцінити ефективність застосування тіоцетама.

Матеріал та методи дослідження. Для реалізації цієї мети були проведені експериментальні дослідження на 50 морських свинках (самцях) масою тіла 0,28–0,32 кг, яких розподілили на п'ять груп (по 10 у кожній): перша – інтактні тварини – контроль; друга (дослідна) група – тварини в умовах експериментального пародонтиту та розвитку іммобілізаційного стресу (3-я доба), третя група – морські свинки з ЕП та ІС на 5-ту добу поєданого модельного процесу, четверта – тварини з ЕП та ІС на 15-у добу (без застосування тіоцетама) і п'ята – тварини на 15-у добу досліді з ЕП та ІС після застосування тіоцетама, який вводили в/м у дозі 250 мг/кг маси один раз на добу впродовж 10 днів (з 6-ої по 15-у добу). Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами.

Експериментальний пародонтит моделювався за методом З.Р. Ожоган. Методика полягає у тому, що морські свинки перебували на дієті, яка включала 1 гр. сухої ліофілізованої печінки великої рогатої худоби, 10 г сухого обезжиреного молока і 20 г сухарів. Дієта розрахована на одну добу однієї морської свинки [11]. Іммобілізаційний стрес відтворювали за методикою П. Д. Горизонтова шляхом нетравматичної фіксації тварин на спинці впродовж трьох годин [5]. Нами було використано дозу цього препарату у разі ЕП і ІС на підставі даних його застосування у тварин за умов механічної травми з масивною

кровотечею, за якої є наявність реактивного запального процесу та стресу [14; 15].

Були вибрані фіксовані – 3-я, 5-а і 15-а доба для експерименту за умов розвитку ЕП і ІС окремо, так і в їх поєднанні до та після лікування тіоцетамом, що відповідає стадіям гострої запальної відповіді, які включали розвиток хвороби, розпал і зменшення клінічних проявів, реконвалесценція і репарація та стадії стресу: 3-я доба відповідала стадії тривоги: 5-а доба – стадії резистентності і 15-а доба – стадії виснаження. Інтактних тварин декапітували під тіопенталовим наркозом, який вводили (в/о у дозі 40 мг/кг маси тіла), а також морських свинок на 3-ю, 5-у і 15-у добу розвитку ЕП і ІС до та після застосування препарату тіоцетаму і забирали тканини наднирників для проведення біохімічних досліджень.

Стан вільнорадикального окиснення ліпідів у тканинах надниркових залоз морських свинок визначали за вмістом малонового діальдегіду (МДА) за методом Є. Г. Коробейнікова [7] та дієнових кон'югатів (ДК) за методом В. Г. Гаврилова, М. І. Мишкорудної [3], вміст яких виражали в наномолях на міліграм протеїну та нмолях/г тканини.

Ступінь активності антиоксидантного захисту оцінювали за ферментами – супероксиддисмутазою (СОД) і каталазою (КТ) згідно з [9], глутатіонпероксидазою (ГПО) за методом О. Г. Архіпової [10]. Результати вимірювань виражали в у.о./мг протеїну, наномолях H_2O_2 /хв/мг протеїну та в нмолях GSH/хв мг протеїну відповідно.

Статистичне опрацювання отриманих результатів. Усі числові результати піддавали статистичному опрацюванню з використанням середньої арифметичної (М), похибки середньої арифметичної (m), критерію Стьюдента "t" (ймовірні зміни приймали при $p < 0,05$). Розрахунки були здійснені з використанням засобів статистичного та графічного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel пакета програм Microsoft Office.

Результати дослідження та їх обговорення. Одним із неспецифічних механізмів розвитку будь-яких запальних захворювань, у тому числі тканин пародонту та стресу, є активація процесів вільнорадикального окиснення. Малоновий діальдегід, дієнові кон'югати є одними з найважливіших маркерів ліпідного обміну, які дають можливість характеризувати стан вільнорадикального окиснення. ДК є первинними продуктами ПОЛ, МДА – кінцевим продуктом, на частку якого припадає 40% усіх продуктів окиснення ліпідів. Інтенсив-

ність процесів ліпопероксидації оцінювали за вмістом ДК і МДА в тканинах надниркових залоз у разі ЕП і ІС.

Проведений комплекс біохімічних досліджень показників вільнорадикального окиснення та антиоксидантного захисту показав виражені зміни у разі формування ЕП та ІС, що проявлялося послідовним накопиченням продуктів ліпопероксидації в тканинах надниркових залоз на всіх стадіях (3-я, 5-а і 15-а доба) експерименту. Визначення вмісту ДК дозволило встановити їх достовірне збільшення на 60,8% ($p \leq 0,05$) на 3-ю добу та на 67,5% ($p \leq 0,05$) на 5-у добу досліду порівняно з контрольними значеннями. Достовірне підвищення досліджуваного показника зафіксовано також у пізній фазі експериментальних моделей, а саме збільшення вмісту дієнових кон'югатів у тканинах надниркових залоз на 15-у добу ЕП та ІС відповідно на 85,1% ($p \leq 0,05$) порівняно з інтактними тваринами, що свідчить про надмірне утворення продуктів вільнорадикального окиснення (табл. 1).

Подібну тенденцію змін спостерігаємо під час визначення наступного показника прооксидантної системи. Так, на 3-ю добу досліду виявлено підвищення вмісту МДА на 65,2% ($p \leq 0,05$) порівняно з групою контрольних тварин. Надалі на 5-у та 15-у добу ЕП та ІС спостерігалось прогресування рівня МДА в тканинах надниркових залоз на 72,8% ($p \leq 0,05$) та 83,9% ($p \leq 0,05$) порівняно з 1 групою піддослідних тварин, що вказувало на стимуляцію перекисного окиснення ліпідів (табл. 1).

Швидкість радикальних реакцій у біологічних тканинах визначається функціональним станом системи антиоксидантного захисту. У роботі показано, що у досліджуваної нами поєднаної ЕП та ІС суттєво порушується антиоксидантна система організму. Зокрема, в усіх групах достовірно змінювалася активність СОД, КТ та ГПО.

Так, дослідження активності СОД уже на початковому етапі досліду показало її зниження в тканинах надниркових залоз на 26,6% ($p \leq 0,05$) на 3-ю добу досліду у разі ЕП і ІС порівняно з 1 групою тварин. Надалі ми зафіксували ще більш суттєве зниження її активності як на 5-у добу на 37,0% ($p \leq 0,05$), так і на 15-у добу на 60,8% ($p \leq 0,05$) порівняно з контролем, що свідчило про пригнічення механізмів антиоксидантного захисту (табл. 2).

Подібний вектор змін встановлено у разі дослідження активності каталази в тканинах надниркових залоз. Почи-

Таблиця 1

Вміст ДК і МДА в тканинах наднирників тварин у динаміці формування ЕП та ІС ($M \pm m$)

Форма досліду	Тривалість експерименту	Кількість тварин	ДК в нмоль/(г тканини)	МДА в нмоль/(мг протеїну)
Інтактні морські свинки	Контроль	10	$7,4 \pm 0,2$	$11,8 \pm 0,7$
Тварини з поєднаною ЕП та ІС (до лікування)	3-я доба	10	$11,9 \pm 0,4$ $p < 0,05$	$19,5 \pm 0,9$ $p < 0,05$
	5-а доба	10	$12,4 \pm 0,3$ $p < 0,05$	$20,4 \pm 1,1$ $p < 0,05$
	15-а доба	10	$13,7 \pm 0,5$ $p < 0,05$	$21,7 \pm 1,1$ $p < 0,05$

Примітка: p – достовірність різниці показників у разі порівняння ІС та ЕП з результатами контрольної групи

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

наючи з 3-ї доби ЕП та ІС активність досліджуваного ферменту знижується на 40,8% ($p \leq 0,05$) та 49,8% ($p \leq 0,05$) відповідно на 3-ю та 5-у добу експерименту проти інтактної групи. Найбільше падіння активності каталази в тканинах надниркових залоз спостерігаємо на 15-у добу дослідження у разі ЕП і ІС на 58,8% ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольною групою морських свинок (табл. 2).

Для більш повної характеристики АОС також проводилися дослідження активності ГПО. Так, на 3-ю добу ЕП та ІС виявлено достовірне зниження її на 53,7% ($p \leq 0,05$) порівняно з групою інтактних морських свинок ($p < 0,05$). На 5-у та 15-у добу цієї комбінованої дослідної моделі встановлено подальший регрес активності цього ферменту відповідно на 58,2% ($p \leq 0,05$) та на 64,1% ($p \leq 0,05$) стосовно контролю. Одержані нами результати досліджень свідчать про виражене пригнічення антиоксидантної системи в тканинах надниркових залоз за умов розвитку ЕП та ІС та нездатність її виводити з організму надмірно утворені метаболіти ліпопероксидації і вказує на розвиток оксидатного стресу, який посилює запальний процес у тканинах пародонту та перебіг стресу (табл. 2).

Застосування тіоцетаму, який має антиоксидантну, мембраностабілізуючу дію, призвело до достовірного зниження вмісту ДК та МДА у тканинах надниркових залоз на 40,8% ($p \leq 0,05$) та 44,2% ($p \leq 0,05$) відповідно та підвищення активності СОД на 86,6% ($p \leq 0,05$), КТ на 75,3% ($p \leq 0,05$), ГПО на 54,1% ($p \leq 0,05$) порівняно з морськими свинками, які не отримували лікування на 15-у добу ЕП і ІС (табл. 3).

Фармакологічний ефект цього препарату зумовлений взаємопотенціюючою дією тіазотної кислоти та пірацетаму, а саме гальмуванням шляхів утворення активних форм кисню, реактивацією антиоксидантної системи, особливо СОД і КТ, пригніченням вільнорадикальних процесів у тканинах пародонта, стабілізацією та зменшенням відповідно зони некрозу, ішемії та запалення [12; 14; 15].

Відомо, що застосований препарат тіоцетам містить два компоненти: пірацетам і тіотриазолін [14; 15]. Перший компонент цього лікарського засобу пірацетам стимулює активність ферментів антиоксидантного захисту, стабілізує клітинні мембрани, стимулює альтернативні шляхи метаболізму у разі гіпоксії, сприяє покращенню мікроциркуляції. Другий компонент – тіотриазолін проявляє протизапальні, протинабрякові, антигіпоксичні, імуномодулюючі, дезінтоксикаційні, антиоксидантні властивості й, попри активацію ферментативної ланки, має самостійну здатність бути акцептором вільних радикалів, зменшує утворення активних форм кисню в мітохондріях, сприяє репаративній регенерації печінки [14; 15].

Таким чином, проведені нами біохімічні дослідження показників ПОЛ і АОС у тканинах наднирників у разі ЕП і ІС показало формування оксидатного стресу, який має патогенний вплив на запальний процес у тканинах пародонта та перебіг стресу.

Застосування препарату тіоцетам призвело до зниження рівня продуктів ПОЛ та підвищення активності СОД і КТ, ГПО в надниркових залозах, що вказувало на його антиоксидантну дію на змінені метаболічні процеси за умов розвитку ЕП, асоційованого з ІС.

Таблиця 2

Активність СОД, КТ і ГПО в тканинах наднирників тварин у динаміці формування ЕП та ІС ($M \pm m$)

Форма досліджу	Тривалість експерименту	Кількість тварин	СОД в у.о./ (мг протеїну)	КТ в нмоль H_2O_2 / хв/мг протеїну	ГПО в нмоль GSH/хв мг протеїну
Інтактні морські свинки	Контроль	10	82,3 ± 2,1	34,5 ± 1,1	6,7 ± 0,4
Тварини з поєднаною ЕП та ІС (до лікування)	3-я доба	10	60,4 ± 1,9 $p < 0,05$	20,4 ± 0,9 $p < 0,05$	3,1 ± 0,2 $p < 0,05$
	5-а доба	10	51,8 ± 0,8 $p < 0,05$	17,3 ± 0,8 $p < 0,05$	2,8 ± 0,2 $p < 0,05$
	15-а доба	10	32,2 ± 0,6 $p < 0,05$	14,2 ± 0,7 $p < 0,05$	2,4 ± 0,2 $p < 0,05$

Примітка: p – достовірність різниці показників у разі порівняння ІС та ЕП з результатами контрольної групи

Таблиця 3

Вплив тіоцетаму на вміст ДК, МДА та активність СОД, КТ, ГПО в тканинах наднирників тварин у разі ЕП та ІС ($M \pm m$)

Форма досліджу	Кількість тварин	ДК в нмоль/ (г тканини)	МДА в нмоль/ (мг протеїну)	СОД в у.о./ (мг протеїну)	КТ в нмоль H_2O_2 /хв/ мг протеїну	ГПО в нмоль GSH/ хв мг протеїну
Інтактні морські свинки	10	7,4 ± 0,2	11,8 ± 0,7	82,3 ± 2,1	34,5 ± 1,1	6,7 ± 0,4
ЕП та ІС на 15-у добу експерименту (до лікування)	10	13,7 ± 0,5 $p < 0,05$	21,7 ± 1,1 $p < 0,05$	32,2 ± 0,6 $p < 0,05$	14,2 ± 0,7 $p < 0,05$	2,4 ± 0,2 $p < 0,05$
ЕП та ІС на 15-у добу експерименту (після лікування тіоцетамом)	10	8,1 ± 0,3 $p > 0,05$ $p_1 < 0,05$	12,1 ± 0,7 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	60,1 ± 0,9 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	24,9 ± 0,9 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$	3,7 ± 0,2 $p < 0,05$ $p_1 < 0,05$

Примітки: p – достовірність різниці показників у порівнянні ЕП і ІС з результатами у контрольній групі; p_1 – достовірність різниці показників у порівнянні до та після лікування тіоцетамом (на 15-у добу ЕП і ІС).

Висновки. 1. Поєднаний ЕП з ІС викликає послідовне наростання процесів ліпопероксидації на тлі пригнічення активності ферментів антиоксидатного захисту в надниркових залозах починаючи з раннього періоду (3-я доба) з найбільшим ступенем вираження на 15-у добу експерименту проти контролю, що вказує на розвиток оксидатного стресу та на його патогенний вплив на запальний процес у тканинах пародонту і стресу.

2. Застосування тіоцетаму зумовлювало антиоксидантний вплив на порушені показники ліпопероксидації і АОС: знижувався вміст ДК, МДА та зростала активність СОД і КТ, ГПО в тканинах наднирників на 15-у добу ЕП і ІС стосовно групи тварин з цією моделлю хвороби і стресу без впливу такого лікарського середника і вказувало на доцільність і перспективність його подальшого вивчення як в експерименті, так і в клініці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bedeniuk OS. Patohenetychni osoblyvosti rozvytku heneralizovanoho parodontytu na tli atrofichnoho hastrytu: mekhanizmy metabolichnykh porushen ta yikh kompleksna korektsiia: Avtorefer. dys. k.med.n. Ternopil. 2020: 20 (in Ukrainian).
2. Demkovych A. Effects of flavonol quercetin on activity of lipid peroxide oxidation in experimental bacterial-immune periodontitis. *Interventional Medicine and Applied Science*. 2019; 11(1): 55–59. (in Ukrainian). doi: 10.1556/1646.10.2018.48.
3. Havrylov VB, Myshkorudnaia MY. Spektrofotometrycheskoe opredeleniye sodержaniya hydroperekseye lypydov v plazme krovy. *Laboratornaia dyahnostyka yshemycheskoi bolezny serdtsa*. Kyiv: Zdorovia. 1989: 170–171 (in Ukrainian).
4. Horodetskyi O. The role of prooxidative and antioxidant processes in periodontal tissue in the mechanisms of formation of adrenalin damage of myocardium and experimental periodontitis and their correction with Corvitin. *Journal of Education, health and sport*. 2019; 9(11): 269–276. (in Ukrainian). doi: <https://doi.org/10.12775/JEHS.2019.09.11.024>.
5. Horyzontova PD. Stres i systema krovi. *Metodychni vkazivky*. 1983: 86. (in Ukrainian).
6. Hozhenko AI, Hryshko YuM. Funktsionalno-metabolichni kontynuum: Fizioloheia i patoloheia. Poltava. 2020: 200. (in Ukrainian). Available from: http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/14648/1/Hryshko_monohrafiia.pdf.
7. Korobeinykova EN. Modyfikatsiia vyznachennia produktiv POL v reaksii z tiobarbiturovoiu kysлотоiu. *Metod. vkazivky*. 1989: 38 (in Ukrainian).
8. Kovalska MI. Changes in lipid peroxidation in renal glands in exposed allergic alveolitis in stress conditions. *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*. 2017; 4(32): 47–50. (in Ukrainian). doi: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2017.v0.i4.8349>.
9. Kresyun NV, Godlevskii LS. Superoxide dismutase and catalase activities in the retina during experimental diabetes and electric stimulation of the paleocerebellar cortex. *Bull of Exp Biol Med*. 2014; 58(2): 206–208. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2723-6>.
10. Arkhypova OH. Opredeleniye aktyvnosti peroksydazy. *Metodychni vkazivky*. 1998: 15 (in Ukrainian).
11. Ozhohan ZR. Kliniko-eksperymentalne obhruntuvannia vdoskonalenykh ortopedychnykh zakhodiv pry kompleksnomu likuvanni zakhvoriuvan parodontu: Avtorefer. k.med.n. 1996: 18. (in Ukrainian). Available from: <https://medical-diss.com/docreader/412444/a?#?page=1>.
12. Pyndus VB, Makarenko OA, Pyndus TO, Anisimov MV, Tarasenko IY. Experimental evaluation of biochemical markers of rat oral mucosa against the background of modeling peroxide periodontitis and treatment-prevention measures. *Odesa Medical Journal*. 2024; 1(186): 9–12. doi: 10.32782/2226-2008-2024-1-1.
13. Reheda MS, Hali-Lutska VV. Determination of the effectiveness of corvitin and thiothiazoline regarding the correction of deviations in the parameters of prooxidant-antioxidant systems in experimental allergic alveolitis and immobilization stress. *Visnyk morskoi medytsyny*. 2023; 4 (101): 52–59 (in Ukrainian). doi: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.10606751>.
14. Sikirynska DO. Vplyv kranioskeletnoi travmy, uskladnenoї krovovtratoiu, na funktsionalni i morfolohichni porushennia pechinky u shchuriv z riznoiu rezystentnistiu do hipoksii ta yikh korektsiia: Avtorefer. dys. k.med.n. Ternopil. 2021. S. 22 (in Ukrainian).
15. Volotovska NV. Patohennyi vplyv ishemii-reperfuzii kintsivky na systemni proiavy mekhanichnoi travmy z masyvnoiu krovovtratoiu ta yikh korektsiia: Avtorefer. dys. d.med.n. Ternopil. 2021: 38 (in Ukrainian). Available from: <http://www.irbis-nbuv.gov.ua/publ/REF-0000482815>.

Надійшла до редакції 08.03.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування lvivmedinst@gmail.com

O. V. Denefil <https://orcid.org/0000-0002-3606-5215>
O. V. Sopol <https://orcid.org/0009-0000-4222-1424>
O. O. Levchuk <https://orcid.org/0000-0001-7241-3726>
O. M. Sopol <https://orcid.org/0000-0003-3807-1317>
O. P. Andriyishyn <https://orcid.org/0000-0001-7253-7761>

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER OF RATS OF BOTH SEXES WITH FRUCTOSE-INDUCED NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

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

UDC 616.36-091.8:616.36-003.826-02:547.455.633

O. V. Denefil, O. V. Sopol, O. O. Levchuk, O. M. Sopol, O. P. Andriyishyn
MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER OF RATS OF BOTH SEXES WITH FRUCTOSE-INDUCED NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

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

The aim of study is to make a comparative analysis of structural changes in the liver rats of both sexes, which consumed 20% fructose solution instead of water for 2 months (after that they drank water for 2 months) and for 4 months.

Materials and methods: 72 white Wistar rats of both sexes were used in experiments. The age of the animals at the beginning of the research was 3.5–4 months. Rats were removed from of the experiment at the age of 7.5–8 months. The animals were divided into 3 groups: 1 – control, 2 – fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease 2 months (after that they drank water for 2 months), 3 – fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease 4 months. Fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease in rats was induced by 20% fructose solution during 2 months (after that they drank water during 2 months) and 4 months. The development of nonalcoholic fatty liver disease was confirmed morphologically.

Results. Long-term use of a 20% fructose solution causes changes in lipid metabolism in the body of experimental animals, which is characterized by the development of fatty liver disease. Violation of the liver structure is more pronounced when consuming fructose for 4 months as compared to drinking fructose for 2 months with 2 months of rest. In female rats, compared to male ones, structural changes of the hepatic parenchyma (the volume of the affected areas and the degree of severity of changes in them) are significantly more evident in both terms of the study.

Key words: liver, nonalcoholic fatty liver disease, fructose, rats, sex, morphological changes.

УДК 616.36-091.8:616.36-003.826-02:547.455.633

О. В. Денефіль, О. В. Сопель, О. О. Левчук, О. М. Сопель, О. П. Андрійшин
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ В ПЕЧІНЦІ РІЗНОСТАТЕВИХ ЩУРІВ У РАЗІ ФРУКТОЗНО-ІНДУКОВАНОЇ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

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

В експериментах використано 72 різностатеві білі щури Вістар. Вік тварин становив 7,5–8 місяців. Неалкогольну жирову хворобу печінки викликали питтям 20% розчину фруктози протягом 2 (після цього 2 місяці пили воду) і протягом 4 місяців. Неалкогольна жирова хвороба печінки морфологічно підтверджена. Встановлено, що тривале, протягом 2 і 4 місяців, використання фруктози викликає зміни ліпідного обміну в організмі експериментальних тварин, що характеризуються розвитком жирової дистрофії печінки. Порушення структури печінки більш виражені у разі вживання фруктози протягом 4 місяців порівняно з 2 місяцями і 2 місяцями перерви. У самиць, порівняно із самцями, структурні зміни паренхіми печінки (об'єм уражених ділянок і ступінь вираженості змін) значно більші в обидва терміни дослідження.

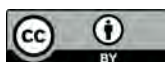
Ключові слова: печінка, неалкогольна жирова хвороба печінки, фруктоза, щури, стать, морфологічні зміни.

Introduction. Dietary habits impact human health, which leads to the increase of obesity and associated diseases, such as non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), diabetes mellitus type 2, cardiovascular disease [1; 2]. Increased fructose intake is associated with obesity, metabolic syndrome and NAFLD [3; 4; 5]. High-fructose intake increases hepatic lipogenesis and content of liver fat, decreases sensitivity of hepatic cells to insulin independently from weight increase [6]. The consump-

tion of moderate amount of fructose containing sugar-sweetened fluid for a few weeks can induce insulin resistance and change the profile of serum fatty acids [7].

Hepatic fructose and glucose metabolism promote specific mechanisms of metabolic disturbances [8], because the liver plays an important role in fructose clearance. Regular consumption of fructose-sweetened beverages in moderate doses increases hepatic fatty acids synthesis even in a basal state [9], also fructose induces the main hepatic transcription factors that regulates the expression of lipogenic enzymes (fatty acid synthase and acetyl-CoA carboxylase) [10].

It is a compensatory mechanism, which enhances hexose disposal and supports metabolic homeostasis in



response to the uptake of carbohydrate loads [11], may increase lipogenesis from microbiota-derived acetate [12]. The amount and composition of carbohydrates in the diet can modify substrate flux in the liver.

A long (7 weeks) daily consumption of fructose, glucose and sucrose increased fasting human fibroblast growth factor 21 in healthy, thin men. Authors also concluded that excessive carbohydrates may impact human fibroblast growth factor 21 concentration in people suffering from the metabolic syndrome [13]. It can lead to liver fibrosis.

Non-alcoholic steatohepatitis is a progressive form of NAFLD associated with steatosis, hepatocellular injury, inflammation and fibrosis [14]. It is well known that a low free sugar diet in overweight/obese NAFLD patients may reduce hepatic steatosis and fibrosis. The mechanism is improving glycemic indices, decreasing the concentration of inflammation biomarkers, triglycerides, and level of total cholesterol [15].

The aim of the study is to make a comparative analysis of structural changes in the liver rats of both sexes, which consumed 20% fructose solution instead of water for 2 months (after that during 2 months they drunk water) and 4 months.

Research materials and methods. 72 white Wistar rats of both sexes were used in experiments. At the beginning of the research the age of the animals was 3.5–4 months. The rats were removed from the experiment at the age of 7.5–8 months. The animals were divided into 3 groups: 1 – control, 2 – nonalcoholic fatty liver disease induced with fructose consumption during 2 months (and after that they drank water for 2 months), 3 – nonalcoholic fatty liver disease induced with fructose consumption during 4 months. Fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease was induced by drinking 20% fructose solution instead of water during 2 months (and after that for 2 months they drank water) and 20% fructose solution during 4 months [16]. The development of fructose-induced nonalcoholic fatty liver disease was confirmed morphologically. Euthanasia of rats was carried out by total bleeding from the heart after previous thiopental-sodium anesthesia (60 mg/kg⁻¹ of the animal's body weight intraperitoneally). The pieces of liver were taken immediately after taken blood from the heart of the animal and fixed in a 10% solution of neutral formalin. No earlier than in two weeks, the preparations were washed in the tap water and held in alcohol, poured into paraffin blocks [17]. Morphological study of the liver was carried out in specimens stained with hematoxylin-eosin under a light microscope.

All experiments were carried out in the first half of the day at a temperature of 18–22°C, relative humidity of 40–60% and illumination of 250 lux. The experiments were performed in compliance with the norms of the Council of Europe Convention on the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes (Strasbourg, March 18, 1986), the resolution of the First National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001), and the order of the Ministry of Health of Ukraine No 690 of September 23, 2009.

Research results and discussion. No significant differences in the structure of the studied organ were found in light-microscopic specimens of the livers of the control group of rats of both sexes. The parenchyma of the liver looks quite

homogeneous, the hepatocytes in the hepatic lobules are located in the form of trabeculae (double chains of cells), which are oriented radially in relation to the central veins. There are no distinct layers of connective tissue between the lobules, so their boundaries are conditionally determined by the location of 6 hepatic triads on the periphery of each lobule. Blood filling of all vessels is moderate (Fig. 1).

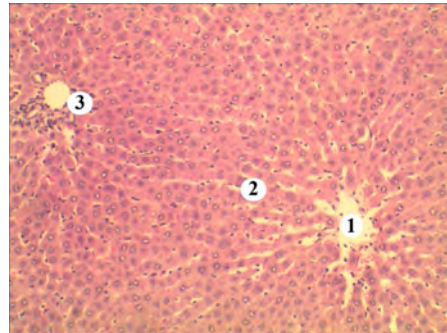


Fig. 1. A fragment of the liver of an intact female rat. Poorly defined lobular structure of the organ. 1. Central vein with blood formed elements. 2. Cords of hepatocytes. 3. Interlobular triad. Hematoxylin and eosin staining. x100

After 2 months of fructose drinking in the liver specimens, prominent parenchymal changes are revealed mostly at the periphery of female liver. They look like aggregations of enlarged hepatocytes with light oxyphilic inhomogeneous vacuolized cytoplasm. The cells were lying in a disorderly manner, their correct placement by beams, which are radially oriented in the liver lobules, was significantly disturbed, the nuclei of some cells were pycnotic. The orientation of hemocapillaries in the affected areas was disturbed, and outside the areas of fatty liver, their lumens were unevenly filled with blood (Fig. 2).

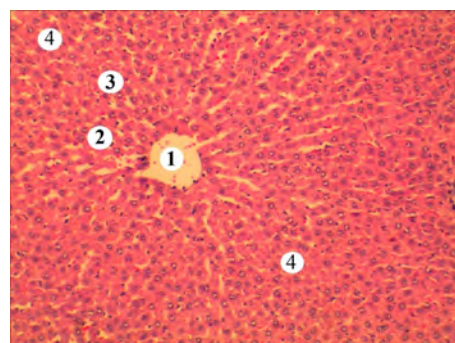


Fig. 2. 2 months of administration of 20% fructose solution, weakly expressed lobular structure of the female rat liver. 1. The central vein with blood formed elements. 2. Moderately changed cords of hepatocytes at the center of lobule. 3. Disorganized trabeculae of hepatocytes at the periphery. 4. Enlarged hepatocytes with vacuolized cytoplasm. Hematoxylin and eosin staining. x100

Hepatic parenchyma of male rats seems less changed at the same period of experiment. The areas of hepatocytes affected with lipid dystrophy were not so numerous and have smaller size. Cord-like arrangement of cells and hemocapillaries between them are better saved (Fig. 3).

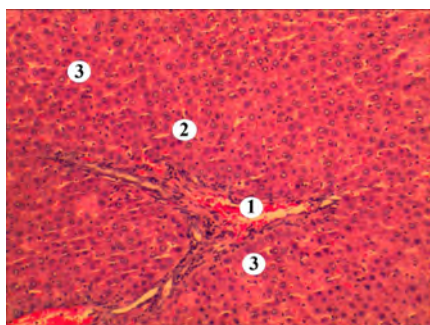


Fig. 3. A fragment of the male rat liver, 2 months of 20 % fructose solution drinking. Interlobular triad 1. Blood filled interlobular vein. 2. Clearly changed cords of hepatocytes. 3. Enlightenment and vacuolization of the cell cytoplasm. Hematoxylin and eosin staining. x100

At the same time, at the periphery of lobules, the signs of blood circulation disorders (dilatation and blood filling of vessels) are often revealed and in the nearest parenchyma the arrangement of cells was violated; the cytoplasm of enlarged cells is lighter and vacuolized. The irregular shaped heterochromatic nuclei in some hepatocytes looked pycnotic (Fig. 4).

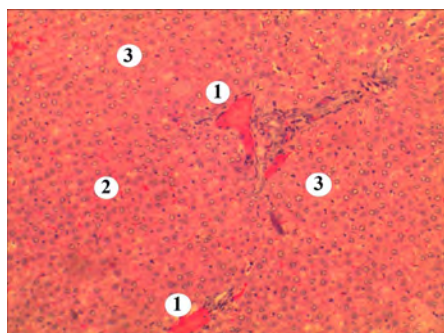


Fig. 4. A fragment of the female rat liver with triad, 2 months of 20 % fructose solution drinking. 1. Considerable hemostasis in veins. 2. Irregular arrangement of hepatocytes at the periphery of lobules. 3. Pronounced enlightenment of cells. Hematoxylin and eosin staining. x 100

Excessive fructose consumption causes the development of NAFLD, but data of literature [18] show that limitation of fructose consumption for six weeks led to a small, but statistically significant, decrease in intrahepatic lipid content in comparison with the isocaloric control group. In our experiment, greater changes were found in a female rat liver.

According to the literature data, there are the similar results in humans [19]. High fructose food significantly increased postprandial hepatic lipogenesis *de novo* and this effect was evident in women. Despite an increase in hepatic lipogenesis *de novo*, there was no change in dietary fatty acid oxidation. Women are more responsive to higher amounts of fructose in food than men. Long-term keeping to that bad habit may lead to changes in hepatic fatty acid distribution and eventually liver fat [19]. That we observed in the next part of the experiment, where fructose intake continued for 4 months.

The common structure of the liver is significantly changed. Numerous large areas of dystrophically altered cells are revealed, which (places) differ in color heterogeneity, have different sizes and are present now both at the periphery and centrally in lobules. The cells in them are significantly larger and their cytoplasm is lightened, and nuclei are weakly contoured. In cells of larger nodules, the nuclei are practically indistinguishable. Among the hepatocytes outside the changed areas, a greater number of dark cells had heterochromatic nuclei (Fig. 5).

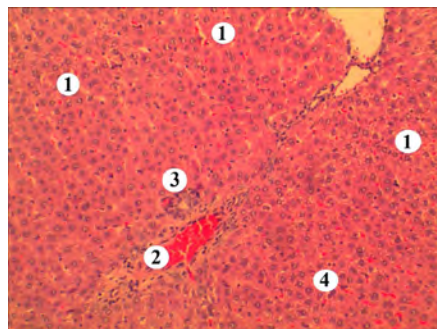


Fig. 5. A fragment of the liver of a female rat after 4 months of 20 % fructose solution drinking. 1. Numerous changed hepatocytes with inhomogeneous cytoplasm. 2. A dilated vein with significant blood filling. 3. Bile duct. 4. Cells with heterochromatic nuclei. Hematoxylin and eosin staining. x 100

Under high magnification, a pronounced dilatation and blood filling of the organ's vessels is revealed, the hepatic cords don't have a clear radial arrangement in the lobules, in some noduli, hepatocytes are completely destroyed and replaced by a homogeneous slight oxyphilic mass (lipids). Lymphohistiocytic infiltrates are found around the vessels in the hepatic triads. In the hepatic parenchyma outside the pathological nodes, the cytoplasm of most cells looks heterogeneously vacuolated, the size of such vacuoles ranging from small to medium. Single cells with signs of mitotic division are found between such vacuolated hepatocytes (Fig. 6).

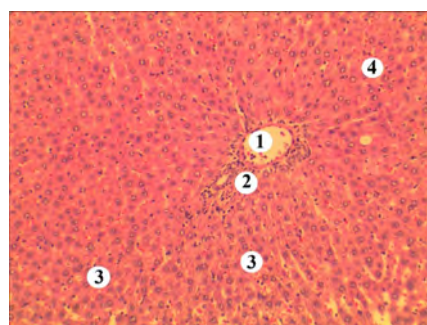


Fig. 6. A fragment of the liver of a male rat after 4 months of 20 % fructose solution drinking. 1. Interlobular vein lumen. 2. Aggregation of lymphocytes and histiocytes in hepatic triad. 3. Vacuolized hepatocytes. 4. Mitotic figures. Hematoxylin and eosin staining. x 100

In the histological specimens of the liver of male rats, a smaller number of steatohepatosis nodules is revealed. Like

in the female rats' liver they are located diffusely in different parts of the organ, but their sizes are comparatively smaller than in females. The general cytoarchitectonics of the liver is also significantly disturbed – the lobular structure is not pronounced, but the radial arrangement of the hepatic cords around the central veins is preserved better than in females (Fig. 7). Similar to the female liver, the majority of hepatocytes outside the damaged areas of pronounced fatty degeneration contain numerous small and medium-sized vacuoles, which makes their cytoplasm heterogeneous (Fig. 8).

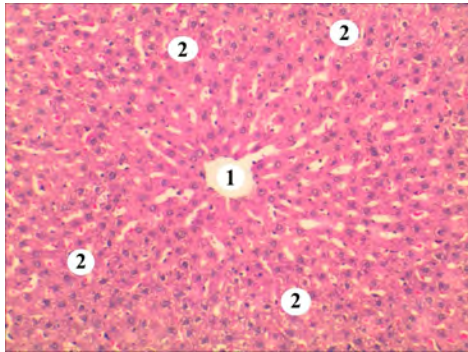


Fig. 7. A fragment of the liver of a female rat after 4 months of 20% fructose solution drinking. 1. Areas of steatohepatosis. 2. Lumen of the central vein. Hematoxylin and eosin staining. x 100

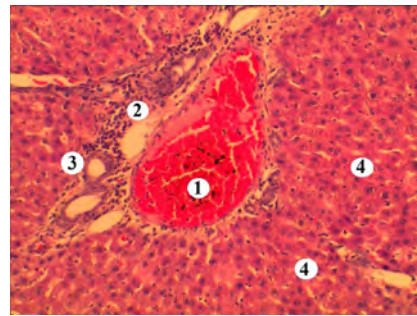


Fig. 8. A fragment of the liver of a male rat after 4 months of 20% fructose solution drinking. 1. Formation of a blood clot. 2. Aggregations of lymphocytes and histiocytes. 3. The bile duct. 4. Hepatocytes with a vacuolized cytoplasm. Hematoxylin and eosin staining. x 100

Significant blood filling of vessels and accumulation of lymphocytes and histiocytes around them is also observed. Dividing hepatocytes are found a little more often than in the preparations of female rats, but dark hepatocytes were revealed less frequently. Under high magnification, heterogeneity of hepatocyte cytoplasm is clearly visible.

Conclusions. A long usage of a 20% fructose solution causes changes in lipid metabolism in the body of experimental animals, which is characterized by the development of fatty liver disease. Disturbance of the liver structure is more pronounced when consuming fructose for 4 months compared to 2 months with 2 months of rest. In female rats, compared to male, parenchymal changes of the liver (the volume of the affected areas and severity of changes) are significantly more evident in both terms of the study.

Conflict interests. The authors declare no conflict of interest.

BIBLIOGRAPHY

- Kim D, Konyon P, Cholankeril G, Ahmed A. Physical activity is associated with nonalcoholic fatty liver disease and significant fibrosis measured by fibroscan. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022; 20(6): 143855. doi: 10.1016/j.cgh.2021.06.029.
- Anstee QM, Mantovani A, Tilg H, Targher G. Risk of cardiomyopathy and cardiac arrhythmias in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2018; 15(7): 425–439. doi: 10.1038/s41575-018-0010-0.
- Cong F, Zhu L, Deng L, Xue Q, Wang J. Correlation between nonalcoholic fatty liver disease and left ventricular diastolic dysfunction in non-obese adults: a cross-sectional study. *BMC Gastroenterol.* 2023; 23(1): 90. doi: 10.1186/s12876-023-02708-4.
- El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Relationship between heart disease and liver disease: A two-way street. *Cells.* 2020; 9(3):567. doi: 10.3390/cells9030567.
- Scalzo N, Canastar M, Lebovics E. Part 1: Disease of the Heart and Liver: A Relationship That Cuts Both Ways. *Cardiol Rev.* 2022; 30(3): 111–122. doi: 10.1097/CRD.0000000000000379.
- Anstee QM, Day CP. The Genetics of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Spotlight on PNPLA3 and TM6SF2. *Semin Liver Dis.* 2015; 35(3): 270–290. doi: 10.1055/s-0035-1562947.
- Targher G, Corey KE, Byrne CDJD. Metabolism. NAFLD, and cardiovascular and cardiac diseases: Factors influencing risk, prediction, and treatment. *Diabetes Metabolsm.* 2021; 47(2): 101215. doi: 10.1016/j.diabet.2020.101215.
- Targher G, Valbusa F, Bonapace S, et al. Non-alcoholic fatty liver disease is associated with an increased incidence of atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes. *PLoS ONE.* 2013; 8(2): 57183. doi: 10.1371/journal.pone.0057183.
- Geidl-Flueck B, Hochuli M, Németh Á et al. Fructose- and sucrose- but not glucose-sweetened beverages promote hepatic de novo lipogenesis: A randomized controlled trial. *J. Hepatol.* 2021; 75(1): 46–54. doi: 10.1016/j.jhep.2021.02.027.
- Williams FR, Williams FR, Vallance A et al. Home-based exercise in patients awaiting liver transplantation: a feasibility study. *Liver Transpl.* 2019; 25(7): 995–1006. doi: 10.1002/lt.25442.
- Turri-Silva N, Ricci-Vitor AL, Cipriano GJr et al. Functional resistance training superiority over conventional training in metabolic syndrome: A randomized clinical trial. *Res. Q. Exerc. Sport.* 2020; 91(3): 415–424. doi: 10.1080/02701367.2019.1679333.
- He B, Lu Z, He W, Huang B, Jiang H. Autonomic modulation by electrical stimulation of the parasympathetic nervous system: An emerging intervention for cardiovascular diseases. *Cardiovasc. Ther.* 2016; 34(3): 167–171. doi: 10.1111/1755-5922.12179.

13. Geidl-Flueck B, Hochuli M, Spinass GA, Gerber PA. Do Sugar-Sweetened Beverages Increase Fasting FGF21 Irrespective of the Type of Added Sugar? A Secondary Exploratory Analysis of a Randomized Controlled Trial. *Nutrients*. 2022; 14(19): 4169. doi: 10.3390/nu14194169.
14. Harrison SA, Ratziu V, Anstee QM et al. Design of the phase 3 MAESTRO clinical program to evaluate resmetirom for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024; 59(1): 51–63. doi: 10.1111/apt.17734.
15. Khodami B, Hatami B, Yari Z et al. Effects of a low free sugar diet on the management of nonalcoholic fatty liver disease: a randomized clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2022; 76(7): 987–994. doi: 10.1038/s41430-022-01081-x.
16. Kostiuk OA, Denefil OV, Holovata TK. Changes in biochemical parameters in the blood of high- and low-emotional rats with ethanol hepatitis. *Medical and clinical chemistry*. 2018; 20(3): 125–132. doi.org/10.11603/mcch.2410-681X.2018.v0.i3.9578 (in Ukrainian).
17. Horalskyi LP, Khomych VT, Kononskyi OI. Fundamentals of histological technique and morphofunctional research methods in normal and pathology: textbook. Zhytomyr: ZhNAEU, 2019: 286 p. (in Ukrainian).
18. Simons N, Veeraiyah P, Simons PIHG et al. Effects of fructose restriction on liver steatosis (FRUITLESS); a double-blind randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2021; 113(2): 391–400. doi: 10.1093/ajcn/nqaa332.
19. Low WS, Cornfield T, Charlton CA, Tomlinson JW, Hodson L. Sex Differences in Hepatic De Novo Lipogenesis with Acute Fructose Feeding. *Nutrients*. 2018; 10(9): 1263. doi: 10.3390/nu10091263.

Надійшла до редакції 15.03.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування denefil@tdmi.edu.ua

УДК 615.213: 616.13-018.74

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-3>

М. П. Первак <https://orcid.org/0000-0002-0360-5756>
Н. І. Букреєва <https://orcid.org/0009-0006-8161-1453>
О. А. Кащенко <https://orcid.org/0000-0003-0120-9503>
О. Д. Рябенка <https://orcid.org/0009-0004-1115-925X>
Л. С. Годлевський <https://orcid.org/0000-0003-0935-8255>

ОСОБЛИВОСТІ АНГІОГЕНЕЗУ МОЗКУ ЗА УМОВ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛ (ПТЗ)-ІНДУКОВАНОГО КІНДЛІНГА ТА ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ПОСТІЙНИМ СТРУМОМ МОЗОЧКА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 615.213: 616.13-018.74

М. П. Первак, Н. І. Букреєва, О. А. Кащенко, О. Д. Рябенка, Л. С. Годлевський
ОСОБЛИВОСТІ АНГІОГЕНЕЗУ МОЗКУ ЗА УМОВ ПЕНТИЛЕНЕТЕТРАЗОЛ (ПТЗ)-ІНДУКОВАНОГО КІНДЛІНГА ТА ТРАНСКРАНІАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ ПОСТІЙНИМ СТРУМОМ МОЗОЧКА

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Метою дослідження було вивчення щільності мікросудин у шурів із пентиленететразол (ПТЗ)-викликаним кіндлінгом у корі головного мозку та за умов застосування транскраніального подразнення постійним струмом. Встановлено, що ТППС катодом (ТППС, 500 μ A, 15.0 хв) мозочка затримує розвиток генералізованих судом. Щільність мікросудин у шурів із кіндлінгом перевищувала таку у шурів групи контролю на 63,1% ($P < 0,05$). У кіндлінгових шурів із ТППС подібні відмінності становили 25,7% ($P < 0,05$) і одночасно були достовірно меншими (на 23,0%) ніж у кіндлінгових шурів із хибними ТППС ($P < 0,05$). Отримані результати свідчать, що ТППС катодом мозочка попереджає формування кіндлінг-викликаних судом та ангіогенез у корі головного мозку, зменшує мітоз ендотеліальних клітин, а також продукцію колагену IV.

Ключові слова: хронічна епілептична активність, транскраніальне подразнення постійним струмом, мозочок, ангіогенез, колаген IV.

UDC 615.213: 616.13-018.74

M. P. Pervak, N. I. Bukreeva, O. A. Kashchenko, O. D. Ryabenka, L. S. Godlevsky
PECULIARITIES OF BRAIN ANGIOGENESIS UNDER PENTYLENETETRAZOLE (PTZ)-INDUCED KINDLING AND CEREBELLAR TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Background. Angiogenesis associated with neuroimmune inflammation is an important pathogenetic mechanism of chronic epileptogenesis.

The study aimed to study the microvascular density in the brain cortex of rats with pentylenetetrazol (PTZ)-induced kindling and under transcranial direct current stimulation conditions.

Methods. For three weeks, kindling was produced via PTZ (35,0 mg/kg, i.p.) administration. TDCS (500 μ A, 15.0 min) was applied with a cathode to the frontal and cerebellar cortex 60 min before each subsequent administration of an epileptogen.

Results. Cerebellar TDCS delays the development of generalized convulsions, while frontal cortex TDCS causes a less pronounced protective effect. The density of microvessels, which was determined by the presence of growth buds and endothelial cell mitoses in rats with developed kindling, increased by 47.6% compared to the control ($P < 0.05$). Against the background of cerebellar TDCS, the density of microvessels exceeded that in the control group by 10,4% ($P > 0.05$) and was significantly lower compared to the group with false stimulations ($P < 0.05$). The microvascular density determined by collagen IV staining in rats with developed kindling was 63.1% higher than in the control group ($P < 0.05$). In kindling rats with TDCS, such differences were 25.7% ($P < 0.05$) and, at the same time, were significantly lower (by 23.0%) compared to that in kindling rats with false TDCS ($P < 0.05$).

Conclusions. The cerebellar cathode-triggered TDCS prevents the formation of kindling-induced seizures and angiogenesis in the cerebral cortex. Moreover, it reduces endothelial cell mitosis and collagen IV production.

Key words: chronic epileptic activity, transcranial direct current stimulation, cerebellum, angiogenesis, collagen IV.

Скорочення

ГАМК – гама-аміномасляна кислота

ГЕБ – гемато-енцефалічний бар'єр

ПТЗ – пентиленететразол

ТППС – транскраніальне подразнення постійним струмом

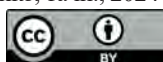
PPAR- γ – рецептор, який активує пероксисомний проліфератор гама

VEGF – фактор росту ендотелію судин

Вступ. Механізми ангіогенезу, пов'язані з утворенням мережі мікросудин, є важливими в патогенезі хронічного запалення, яке в нервовій тканині забезпечує зокрема розвиток хронічної епілептичної активності [1]. Нейроімунне запалення пов'язане із вивільненням модуляторів росту судин, зокрема фактора

© М. П. Первак, Н. І. Букреєва, О. А. Кащенко, та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



росту ендотелію судин (VEGF), змінами проникності гемато-енцефалічного бар'єру (ГЕБ), активацією місцевої мікроглії, що в комплексі забезпечує ангиогенез, підвищення збудливості нейронів, яке відбувається в тому числі за рахунок надмірного синтезу колагену, та змін міжклітинного матриксу з формуванням рубцевої тканини [2]. Остання забезпечує стійкий характер епілептогенезу.

Процеси ангиогенезу та судомної активності тісно пов'язані, позаяк нейро-васкулярний комплекс є основною функціональною одиницею нервової тканини [2; 3]. Посилення ангиогенезу та зростання щільності мікросудин спостерігали у разі пентилентетразол (ПТЗ)-індукованого кіндлінгу [4]. Останнім часом розробка підходів до попередження ангиогенезу є перспективною з точки зору визначення ефективних засобів профілактики та лікування хронічних захворювань головного мозку [1; 4]. На сьогодні встановлено низку клітинних та молекулярних механізмів реалізації впливів транскраніального подразнення постійним струмом (ТППС) на процеси ангиогенезу, нейрогенезу та розвитку нейроімунного запалення [5]. Слід зазначити, що, незважаючи на тісний зв'язок ангиогенезу та запалення, дані щодо впливу ТППС на стан мікроциркуляції є неоднозначними та потребують подальшого дослідження [6].

Мета дослідження полягала у вивченні щільності мікросудин у щурів із ПТЗ-викликаним кіндлінгом у корі головного мозку та за умов застосування ТППС структур фронтальної кори та мозочка.

Матеріал та методи дослідження.

Експериментальні тварини

Дослідження проводили на 29 щурах – самцях лінії Вістар віком 2–3 місяці, масою 180–220 г. Тварин утримували за стандартних умов температури ($23 \pm 2^\circ\text{C}$), вологості (60%) та 12-годинного циклу зміни освітлення з вільним доступом до води та їжі. Усі процедури проводились у відповідності до рекомендацій Керівництва з догляду та використання лабораторних тварин, прийнятого Національними інститутами здоров'я (Бетесда, США), а також відповідно до дозволу комісії з біоетики Одеського національного медичного університету (протокол за № 1 від 14.03.2023).

Модель хронічної епілепсії

ПТЗ-кіндлінг відтворювали відповідно до раніше наведеної методики [7]. Зокрема, ПТЗ (P6500, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) розчиняли в 0,9% розчині NaCl ex tempore і вводили внутрішньоочеревинно (в/очер) в дозі 35,0 мг/кг протягом 21 доби.

У всіх включених до імуногістохімічних досліджень щурів після кожного з трьох останніх введенень ПТЗ спостерігались судоми тяжкістю 4–5 балів. Щурам групи контролю вводили в/очер 0,9% фізіологічний розчин NaCl. Після кожної ін'єкції щурів поміщали наодинці в ізольовану прозору клітку з оргскла і оцінювали тяжкість судом протягом 30 хв за шестибальною шкалою [7]. Тяжкість судом оцінювали за такою шкалою: 0 – відсутність судом; 1 – завмирання, тремор і міоклонічні посмикування окремих груп м'язів; 2 – клонічні судоми всього тіла; 3 – клонічні нападіві судоми передніх кінцівок тіла з підйомами на задні лапи; 4 – генералізовані клоніко-тонічні судоми з втратою рівноваги

та падіннями; 5 – повторні напади, як на 4-й стадії, або летальний результат внаслідок нападів.

Експериментальні групи було сформовано таким чином (рис. 1):

- інтактні щури із введеннями 0,9% розчину NaCl та хибними ТППС (8 щурів);
- введення ПТЗ та здійснення хибних ТППС (12 щурів);
- ТППС на зону мозочка та введення ПТЗ та (9 щурів).

Вплив ТППС

За 60 хв перед кожним черговим застосуванням епілептогену здійснювали вплив катодом постійного струму («GRASS» стимулятор, Astro.Med.Inc., США) на кору мозочка. Для цього катод (діаметр 3,5 мм) фіксували за допомогою гумової стрічки каудально від ламбди по середній лінії орієнтовно в зоні проєкції мозочка [8]. Попередньо на зону розташування електрода наносили електропровідний гель. Анод (40x45 мм) розміщували на животі щура. Постійний струм (500 μA) пропускали протягом 15 хв.

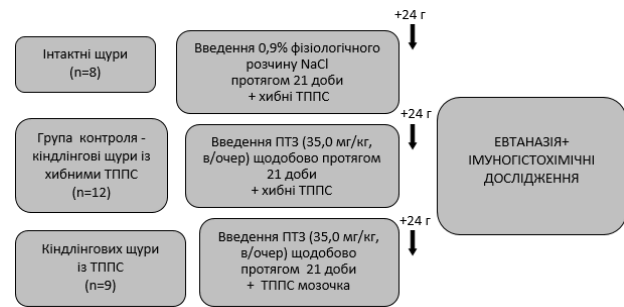


Рис. 1. Дизайн дослідження

Щурам групи контролю, а також інтактним щурам здійснювали хибні ТППС, під час виконання яких фіксували електроди та утримували щурів протягом 15 хв без пропускання електричного струму (рис. 1). Щурів спостерігали протягом 30 хв після ТППС та хибних ТППС (група контролю).

Імуногістохімічний аналіз

Для проведення імуногістохімічного дослідження згідно з раніше наведеним методом [7] використовували антитіла Collagen IV: sc-29010 (Santa Cruz Biotechnology), Collagen IV (ColIV; goat, SouthernBiotech 1340-01, 1:250, Birmingham, AL, США). Тканини головного мозку фіксували в 10% формальдегіді і згодом парафінізували. З парафінізованих блоків виготовляли зрізи товщиною 5 мкм за допомогою ротаційного мікротома, розміщували їх на предметному склі, вкритому полі-L-лізином [7]. Для визначення відмінностей у експресії колагену IV, як маркера росту судин [9], у тканині мозку використовували авідин-біотинпероксидазний метод [7]. Крім того, в окремих серіях спостережень застосовували модифіковану методику імпрегнації сріблом за [10].

Зображення отримували за допомогою світлового мікроскопа Olympus BX53 та EVOS® FL Auto Imaging System (Life Technol., Ltd.) і аналізували візуально. Підрахунок числа судин проводили сліпим методом. В 10 полях з зрізів кори мозку, які було отримано в межах

2,0–1,5 мм фронтально і кадуально від брегми кожного щура, визначали число мікросудин (капілярів) малого діаметра (7–10 мкм за [11] у полях розміром 500 x 500 мкм (0,25 мм²) за збільшення x400. Особливістю реєстрації наявності ангиогенезу в зразках з імпрегнацією сріблом здійснювали за характерними ознаками наявності «бруньок росту», а також наявності мітозу ендотеліальних клітин (рис. 2, А). Одночасно дотримувались правила щодо включення до підрахунку лише мікросудин із чітко визначеним луменом та ігноруванням випадків поперекового зрізу мікросудин [12].

Статистичні процедури

Для проведення статистичної обробки отриманих результатів використовували SPSS програму для Windows (SPSS Inc., версія 21.0, Чикаго, США). Для порівняння показників між групами контролю та ПТЗ-викликаного кіндлінгу застосовували непарний двосторонній t-тест Стюдента. Відмінності між групами приймали як достовірні при P<0,05. Розраховували середні величини, середньоквадратичне відхилення та помилку середньої величини, які використовували для представлення отриманих результатів.

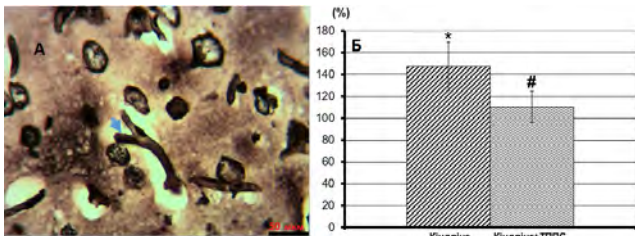


Рис. 2. Серебріння за Fujimoto et al., (1996) [10].

Наявність зони росту судини в характерному «сідловидному» розгалуженні мікросудини позначено стрілкою (А). Б – усереднені результати визначення щільності мікросудин у % стосовно групи інтактних щурів (контроль), який прийнято за 100% (ордината) при ТППС мозочка. * – P<0,05 порівняно до контролю; # – P<0,05 – порівняно до щурів із кіндлінгом (метод ANOVA+ Newman-Keuls тест)

Результати та їх обговорення

Формування кіндлінгу супроводжувалось скороченням латентного періоду судом: після останнього застосування ПТЗ (21-а ін'єкція) латентний період був меншим порівняно з таким, який реєстрували після третьої ін'єкції епілептогену на 51,1% (P<0,05). Розвинений кіндлінг характеризувався виникненням генералізованих клонічно-тонічних судом (4 бали) у шести із дванадцяти щурів, які носили повторний характер у решти тварин (табл. 1). У щурів із ТППС зони мозочка достовірно подовження латентного періоду перших судом порівняно до контролю спостерігалось вже після 9-го застосування епілептогена (на 24,7%, P<0,05) і після 21-го введення ПТЗ тривалість латентного періоду перевищувала показник у контролі на 34,8% (P<0,05).

Тяжкість судом достовірно зменшувалась починаючи з 17-го застосування епілептогена, коли у більшості щурів (6 із 9) виявлялись міоклонічні судоми м'язів тулуба та передніх кінцівок. Достовірні відмінності зберігались до кінця спостереження і після

21-го застосування ПТЗ їх тяжкість була меншою на 16,7% порівняно з контролем (P<0,05) (табл. 1).

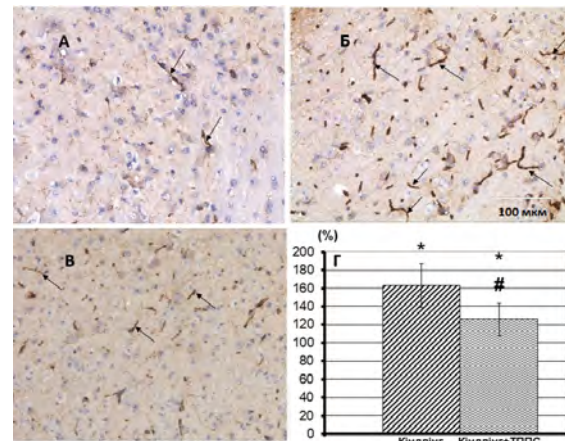


Рис. 3. Динаміка імуногістохімічного забарвлення на колаген IV тканини фронтальних відділів мозку у щурів з ПТЗ-індукованим кіндлінгом за умов застосування ТППС мозочка

Позначки: А – інтактна тварина з хибними ТППС; Б – розвинений кіндлінг на тлі хибних ТППС; В – кіндлінг за умов застосування ТППС; Г – щільність мікросудин у % стосовно групи інтактних щурів, прийнятих за 100% (ордината) в групах спостереження (абсциса). * – P<0,05 порівняно з групою інтактних щурів з хибними ТППС; # – P<0,05 порівняно з групою кіндлінгових щурів (ANOVA+ Newman-Keuls). Типові мікросудини, які брали до уваги під час підрахунку, позначені чорними стрілками

За ознакою наявності бруньок росту та мітозів ендотеліальних клітин щільність мікросудин у щурів із розвиненим ПТЗ-індукованим кіндлінгом зростала на 47,4% порівняно з групою інтактних щурів і становила 25,8±2,3 проти 17,5±1,4 мікросудин (P<0,05) (рис. 2, Б). На тлі ТППС мозочка щільність мікросудин перевищувала таку в групі інтактних щурів на 10,3% (19,3±1,7 мікросудин) (P>0,05) і була достовірно нижчою (на 33,7%) порівняно з групою кіндлінгових щурів із хибними ТППС (P<0,05) (рис. 2, Б).

У щурів із розвиненим кіндлінгом щільність мікросудин, яку визначали із забарвленням колагену IV, перевищувала таку у щурів групи контролю на 63,3% і становила 40,0±3,6 проти 24,5±1,8 мікросудин (P<0,05) (рис. 3, А, Б). У кіндлінгових щурів із ТППС подібні відмінності становили 25,7% (30,8±2,9 мікросудин) (P<0,05), однак досліджуваний показник був достовірно меншим (на 23,0%) порівняно з таким у кіндлінгових щурів із хибними ТППС (P<0,05) (рис. 3, В, Г).

Таким чином, отримані результати засвідчили, що за умови відтворення хронічної епілептичної активності методом ПТЗ-кіндлінгу в корі головного мозку щурів із розвиненими генералізованими судомними нападами спостерігається утворення нових мікросудин. На тлі застосування повторних ТППС мозочка, які здійснювали перед кожним введенням епілептогену, реєструвалось уповільнення розвитку судомних реакцій, а також

Динаміка формування ПТЗ-індукованих кіндлінгових судом за умов ТППС мозочка (M+ SEM)

	Період спостереження (добы)										
	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21
Контроль – ПТЗ+хибні ТППС (n= 12)											
Латентний період судом (секунди)	256,3+ 23,0	178,5+ 26,7	147,0+ 21,5	129,6+ 17,1	118,2+ 8,6	113,0+ 7,5	103,7+ 8,1	101,0+ 7,9	95,5+ 7,6	90,0+ 7,8	87,3+ 7,4
Тяжкість судом (бали)	0,27+ 0,14	0,67+ 0,14	1,08+ 0,19	1,42+ 0,23	2,17+ 0,21	2,75+ 0,22	3,25+ 0,3	3,67+ 0,22	4,08+ 0,19	4,25+ 0,18	4,5+ 0,2
ТППС мозочка (n=9)											
Латентний період судом (секунди)	268,1 +20,9	214,4+ 25,5	198,7+ 22,7	163,7+ 6,9	156,9+ 7,9*	153,7+ 8,3*	150,0+ 8,13*	145,6+ 7,9*	141,2+ 7,2*	136,2+ 7,2*	133,8+ 7,3*
Тяжкість судом (бали)	0,25+ 0,16	0,63+ 0,18	0,75+ 0,16	1,5+ 0,19	1,88+ 0,13	2,38+ 0,18	2,88+ 0,23	3,0 + 0,27	3,38 + 0,18*	3,63 + 0,18*	3,75+ 0,16*

Примітка: * – P<0,05 порівняно до показника в групі контролю (ANOVA+ Newman– Keuls).

усунення генералізованих тоніко-клонічних судомних нападів, що узгоджується з раніше отриманими результатами [8]. Водночас наведені дані щодо попередження ангіогенезу під впливом ТППС мозочка також свідчать на користь патогенетичного значення ангіогенезу у формуванні хронічного епілептичного синдрому, а також на здатність мозочка регулювати ангіогенез.

Наведені результати, а саме визначення показника щільності мікросудин за результатами підрахунку числа бруньок росту, наявності мітозу ендотелію, дозволяють дійти висновку щодо їх меншого числа порівняно з визначенням показника щільності мікросудин за ознакою наявності колагену IV. Причому за умов застосування ТППС щільність мікросудин не відрізнялась від контролю в групі із визначенням щільності мікросудин за наявності мітозу, тоді як за ознакою наявності колагену IV, показник щільності мікросудин залишався більш високим порівняно з контролем. Цей результат свідчить про більшу інформативність колагену IV як відомого маркера ангіогенезу, а також менш виразну ефективність ТППС щодо впливу на процеси його утворення клітинами периваскулярного матриксу. Водночас наведені дані свідчать про можливість ТППС мозочка впливати на мітотичні процеси ендотеліоцитів. Подібні ефекти можуть бути опосередковані активацією PPAR-γ рецепторів, блокада яких усуває протисудомний вплив подразнення мозочка, тоді як на тлі застосування агоніста рецепторів піоглітазона протисудомна дія ТППС мозочка посилюється [8]. Водночас сигнальні механізми PPAR-γ є важливими для регуляції функції ендотеліоцитів та ангіогенезу [13].

Слід зазначити, що визначення ангіогенезу як одного з механізмів патогенезу хронічної епілептизації мозку не відповідає припущенню щодо компенсаторної ролі утворення нових мікросудин у відношенні до гіпоксії мозку та інших тканин [14]. Однак нові мікросудини, які утворюються в результаті ангіогенезу у зрілому віці, відрізняються функціональною недосконалістю, зокрема високою проникністю, що має критичне значення для регуляції збудливості нервової тканини і може відігравати важливу роль, у виникненні повторних інсультів та подібних пароксизмальних патологічних проявів [14].

Посилений ангіогенез відбувається за участю основного фактора його ініціації, яким є VEGF [1; 4]. Можливим механізмом попередження ангіогенезу є застосування ТППС, таким чином, може бути саме пригнічення продукції VEGF, яке визначено в клінічній практиці [5]. Зокрема, автори встановили зниження вмісту у сироватці крові ангіопоетину-2, а також VEGF та інтерферон-γ-індукуючого протеїну 10, а також фактора некрозу пухлин-α після десяти сеансів анодального ТППС з відчутним покращенням здоров'я пацієнтів [5]. Крім того, вплив подразнень мозочка активує антиоксидантні механізми в нейрональних утвореннях, яке теж має значення в контролі нейроімунного запалення та ангіогенезу [15]. Таким чином, ТППС здійснює протисудомний вплив не лише шляхом зміни збудливості нейронів за рахунок відновлення ГАМКергічного гальмівного контролю, але й забезпечує довготривалі зміни з боку мікроциркуляторного русла та перфузії крові в ділянках мозку [5; 16].

Колаген IV, як маркер ангіогенезу, є основним компонентом базальної мембрани капіляра і продукується переважно ендотеліальними клітинами, а також періцитами та астроцитами, які є також основними компонентами ГЕБ [17]. Збільшення експресії колагену IV спостерігається як у судинах, так і поза ними, хоча превалює судинна локалізація у щурів із моделюваною скроневою епілепсією [17]. Згідно з даними, отриманими як *in vitro*, так і *in vivo*, молекули колагену IV здатні мігрувати до нейрональних клітин зубчастої звини гіпокампу, в розвитку якої важливою є реакція глії у формі реактивного гліального запалення, формування гліального рубця, реорганізація нейронної мережі, дисфункція ГЕБ [2]. Важливо також зазначити, що колаген IV відіграє ключову роль у розвитку нейродегенеративних процесів, впливає на прогенеторні клітини, забезпечуючи їх диференціацію [17], що дозволяє розглядати перспективу застосування ТППС мозочка в процесі реабілітації хворих з травмою головного мозку.

Висновки

1. Хронічний епілептичний синдром, викликаний за допомогою повторного застосування пентилентетразолу, характеризується утворенням нових мікросу-

дин у корі головного мозку, що має патогенетичне значення у формуванні кіндлінг-викликаних судомних проявів.

2. Застосування ТППС мозочка за допомогою катоду в процесі формування кіндлінгу попереджає виник-

нення розвинених судомних проявів, а також попереджає ангиогенез, зменшує мітоз ендотеліальних клітин та продукцію колагену IV в корі головного мозку.

Дослідження виконані за фінансової підтримки МОЗ України (НДР N0121U114510).

ЛІТЕРАТУРА

1. Vezzani A. Brain inflammation and seizures: evolving concepts and new findings in the last 2 decades. *Epilepsy Currents*. 2020; 20(6): 40–43. doi: 10.1177/1535759720948900.
2. Verkhratsky A., Butt A.M. Neuroglia: Function and Pathology. Academic Press (an imprint of Elsevier), Nikki P. Levy Publ., 2023; 347–398.
3. Wagner N, Wagner KD. PPARs and angiogenesis-implications in pathology. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(16): 5723. <https://doi.org/10.3390/ijms21165723>.
4. van Lanen RHGJ, Melchers S, Hoogland G, et al. Microvascular changes associated with epilepsy: A narrative review. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2021;41(10): 2492–2509. doi: 10.1177/0271678X211010388.
5. Straudi S, Antonioni A, Baroni A, et al. Anti-inflammatory and cortical responses after transcranial direct current stimulation in disorders of consciousness: an exploratory study. *J Clin Med*. 2024; 13: 108. <https://doi.org/10.3390/jcm13010108>.
6. Wu X, Xu W, Zhang T, Bao W. Peripheral inflammatory markers in patients with prolonged disorder of consciousness after severe traumatic brain injury. *Ann Palliat Med*. 2021; 10: 9114–9121.
7. Doganyigit Z, Okan A, Akyuz E, Poshyvak O, Pervak M, Yehorenko O, et al. On the role of tumor necrosis factor – α (TNF- α) and nuclear factor P-NF- κ B in the pentylenetetrazole kindling pathogenesis. *Odesa Medical Journal*. 2022; 1–2(179–180): 15–20. (in Ukrainian). doi: 10.54229/2226-2008-2022-1-2-2.
8. Godlevsky LS, Poshyvak OB, Pervak MP, Latypov KA, Pryboilovets KO, Yehorenko OS. Effects of a combination of transcranial DC cerebellar stimulation and pioglitazone administration on pentylenetetrazole-induced seizures in kindled rats. *Neurophysiology*. 2022; 53: 88–92. <https://doi.org/10.1007/s11062-022-09919-7>.
9. Wareham LK, Baratta RO, Del Buono BJ, Schlumpf E, Calkins DJ. Collagen in the central nervous system: contributions to neurodegeneration and promise as a therapeutic target. *Mol Neurodegeneration*. 2024; 19: 11. <https://doi.org/10.1186/s13024-024-00704-0>.
10. Fujimoto K, Murakami-Hisaichi M, Tokuda C, Kajiya F. A silver impregnation method for study of cerebral microcirculation using confocal, light, and electron microscopy. *Microvascular Research*. 1996; 51(1): 116–120. <https://doi.org/10.1006/mvre.1996.0012>.
11. Fenstermacher JD, Lin S-Z, De Maro JA, et al. Quantification of small microvascular system morphology in five rat brain areas. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2005; 25(1): 208–208. <https://doi.org/10.1038/sj.jcbfm.9591524.0208>.
12. Marien KM, Croons V, Waumans Y, et al. Development and validation of a histological method to measure microvessel density in whole-slide images of cancer tissue. *PLoS One*. 2016; 11(9): 0161496. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161496>.
13. Kotlinowski J., Jozkowicz A. PPAR-gamma and angiogenesis: endothelial cells perspective. *Diabetes Research*. 2016; 16: 8492353. <https://doi.org/10.1155/2016/8492353>.
14. Guan Y, Liu J, Gu Y, Ji X. Effects of hypoxia on cerebral microvascular angiogenesis: benefits or damages? *Aging Dis*. 2023; 1; 14(2): 370–385. <https://doi.org/10.14336/AD.2022.0902>.
15. Kresyun NV, Godlevskii LS. Superoxide dismutase and catalase activities in the retina during experimental diabetes and electric stimulation of the paleocerebellar cortex. *Bull of Exp Biol Med*. 2014; 58(2): 206–208. <https://doi.org/10.1007/s10517-014-2723-6>.
16. Pulgar VM. Direct electric stimulation to increase cerebrovascular function. *Front Syst Neurosci*. 2015; 9: 54. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2015.00054>.
17. Grigorios K., Bernard A, Bôle A, Khrestchatsky M, Ferhat L. In the rat hippocampus, pilocarpine-induced status epilepticus is associated with reactive glia and concomitant increased expression of CD31, PDGFR β , and collagen IV in endothelial cells and pericytes of the blood–brain barrier. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(3): 1693. <https://doi.org/10.3390/ijms25031693>.

Надійшла до редакції 19.03.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування tyukhailo.pervak@onmedu.edu.ua

UDC 618.36-06:616.98:578.834.1]-091.8

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-4>

G. S. Manasova <https://orcid.org/0000-0002-1600-5215>

Ya. O. Stasii <https://orcid.org/0000-0003-2623-860X>

V. O. Sytnikova <https://orcid.org/0000-0002-2111-669X>

ON THE HISTOPATHOLOGICAL PATTERNS OF THE PLACENTA IN WOMEN WITH COVID-19 DURING PREGNANCY: CROSS-SECTIONAL STUDY

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 618.36-06:616.98:578.834.1]-091.8

G. S. Manasova, Ya. O. Stasii, V. O. Sytnikova

ON THE HISTOPATHOLOGICAL PATTERNS OF THE PLACENTA IN WOMEN WITH COVID-19 DURING PREGNANCY: CROSS-SECTIONAL STUDY

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Background. The COVID-19 pandemic has led to an active surge of studies devoted to the course of pregnancy under conditions of this infection, perinatal outcomes and long-term results, morphohistological features of the placental complex. In case of COVID-19, the placenta can be both a target organ for damage and a barrier between the mother and the fetus.

Materials and methods. 58 women with a confirmed (real-time PCR) moderately severe COVID-19 during pregnancy (the main group) and 40 healthy pregnant women (the control group) took part in a case-control study. The study was conducted from November 1, 2021 to December 31, 2022 from on the basis of the Communal Non-Profit Enterprise “Maternity Hospital No. 2” (Odesa).

Socio-demographic data and perinatal outcomes have been analyzed. The placentas were subjected to histological examination and described in accordance with the recommendations of the Amsterdam Consensus of the Placental Working Group. Statistical analysis was performed on the platform <https://www.socscistatistics.com/tests/>.

Results. The study and control groups were comparable in terms of demographic and anthropometric data. The incidence of COVID-19 was higher in the 2nd and 3rd trimesters of pregnancy ($F=148.38358$, $p<0.00001$). Significantly more often in “post-COVID” placentas, hemodynamic disorders were detected in the form of plethora and hemorrhages (53.45% vs 15%, $OR=6.506$, 95% CI 2.370 17.858), maternal vascular malperfusion – villi infarctions (53.45% vs 12.5%, $OR=8.037$, 95% CI 2.758 23.423), agglutination of villi with an increase in the number of syncytial nodules (79.31% vs 15%, $OR=21.722$, 95% CI 7.409 63.684), vascular malperfusion of the fetus – hypovascularisation of the villi (only in 8.62% in the main group), and lymphoid infiltration of fetal membranes (17.24% vs 12.5%, $OR=1.458$, 95% CI 0.458 81.777).

Conclusion. The histopathological patterns found in post-COVID placentas indicate a significant impact of coronavirus infection on placental structure, but these changes are not specific and further research is needed to provide an evidence base.

Key words: COVID-19, pregnancy, histopathology of the placenta.

Г. С. Манасова, Я. О. Стасій, В. О. Ситнікова

ДО ПИТАННЯ ПРО ГІСТОПАТОЛОГІЧНІ ПАТТЕРНИ ПЛАЦЕНТИ У ЖІНОК, ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ НА COVID-19 ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ: CROSS-SECTIONAL STUDY

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Пандемія COVID-19 через її високу контагіозність та летальність призвела до активного сплеску досліджень, присвячених вивченню перебігу вагітності в умовах такої інфекції, перинатальних результатів та віддалених результатів, а також морфогістологічних особливостей плацентарного комплексу. Зокрема, відомо, що у разі інфекції COVID-19 плацента може бути як органом-мішенню для ураження, так і бар'єром між матір'ю та плодом. Проведено гістологічне дослідження 58 «постковідних» (основна група) та 40 здорових плацент жінок (контрольна група). В основній групі частіше знаходили некротичні зміни трофобласту (у 4,27–5,28 разів), гемодинамічні порушення (у 3,54 разів) та ознаки гострого запалення плодових оболонок (в 1,37 разів). Плодову судинну мальперфузію виявлено лише у 8,62% плацент в основній групі. Захворюваність COVID-19 була вищою у 2-му та 3-му триместрах вагітності ($F=148,38358$, $p<0,00001$). Знайдені гістопатологічні патерни в «постковідних» плацентах свідчать про достовірний вплив інфекції COVID-19 на структуру плаценти, проте вони не є специфічними, отже, необхідні подальші дослідження.

Ключові слова: COVID-19, вагітність, гістопатологія плаценти.

Introduction. Throughout the entire period of intrauterine development, the fetus is completely dependent on a temporary organ – the placenta, which, on the one hand, separates the blood circulation of the mother and the fetus, and on the other hand,

provides interaction and adaptation between the two organisms, as well as fetal protection [1; 2]. One of the mechanisms for preventing vertical transmission of pathogens from mother to fetus is the special structure of the epithelial covering of the placental villi, the syncytiotrophoblast, which reaches 12–14 m², and multinuclear syncytium has no intercellular spaces [1].

The unique immunological response of the placenta to bacterial and/or viral infection is realized through the

© G. S. Manasova, Ya. O. Stasii, V. O. Sytnikova, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



activation of certain cytokines, including those directly involved in the regulation of the gestational process [3]. In pregnant women, aberrant expression of pro-inflammatory cytokines with a subsequent imbalance between pro- and anti-inflammatory cytokines leads to complications of the gestational process, and COVID-19 infection is most likely no exception. According to A. Tanacan et al. (2021), the cytokine profile in pregnant women with SARS-CoV-2 infection varies depending on the trimesters of pregnancy, and cytokine levels correlate with the severity of the disease [4].

The pathogenetic mechanisms of exacerbation of SARS-CoV-2 coronavirus infection are associated with a 'cytokine storm' and multiple organ failure syndrome, so the assumption of placental involvement in the inflammatory process has led to an active study of the histopathological features of the placental complex in women who recovered from COVID-19 during pregnancy. It is reported that in some cases of SARS-CoV-2 infection during pregnancy, such changes as placental vasculopathy, atheromas in the vessels of the decidua, reduced perfusion, foci of placental infarction, inflammatory infiltrates, and chorangiomas were detected in the placenta. It is suggested that these changes relate to the expression of the primary mediators of SARS-CoV-2 penetration, ACE2 and TMPRSS2. Histological features of the placenta may increase its susceptibility to COVID-19, leading to inflammatory response with vasoconstrictive, proliferative and angiogenic effects. These events can lead to placental dysfunction and adverse pregnancy outcomes such as preeclampsia, premature birth, and increased rates of stillbirth [5; 6].

According to the Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement, when describing the results of a morphological and histological examination of placentas, it is recommended to use certain terminology [7].

Already since 2020, studies of 'post-COVID' placentas, maternal and fetal vascular malperfusion have been mentioned [8; 9]. Subsequently, similar data were obtained confirming the presence of maternal vascular malperfusion (MVM), fetal vascular malperfusion (FVM), and inflammatory lesions of the placenta, but there is no specificity of morphological changes [10; 11].

So, the COVID-19 pandemic, due to its high contagiousness and lethality, has led to an active surge in researches concerning various aspects of this infection, including the problems associated with the course of pregnancy, perinatal outcomes and long-term results. The pandemic continues, but the data available are often contradictory, in particular, this also applies to the morphology of the placental complex, which was the rationale for the purpose of our study.

The purpose is to study the range of histopathological features of the fetoplacental complex in women who recovered from COVID-19 during pregnancy, and compare the data with the uninfected control group (placentas of apparently healthy women).

Materials and methods.

Population

A prospective single-center case-control study was conducted, the participants of which were 98 women who completed their pregnancy. Of them 58 women with a confirmed COVID-19 during pregnancy were included in the

main group and 40 healthy women – in the control group. From November 1, 2021 to December 31, 2022 on the basis of the Communal Non-Profit Enterprise "Maternity Hospital No. 2" (Odesa), which was a hospital base in Odesa and Odesa region to provide medical care to pregnant women with COVID-19 infection, collected data on the course of pregnancy, maternal and fetal outcomes, and placental sampling for biometrics, macroscopic and microscopic evaluation.

Verification of COVID-19 infection

Primary verification of COVID-19 infection was performed by a rapid coronavirus test based on the detection of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein (antigen) by ICA (immunochromatographic assay) in swabs taken simultaneously from the posterior wall of the oropharynx and anterior nasal cavity. To confirm the diagnosis, biomaterials from the posterior pharyngeal and nasal wall (working part of the swab) were placed in a disposable sterile tube with 1–1.5 ml of transport medium containing viral lysis medium (commercially prepared product) and taken to a certified laboratory for detection of SARS-CoV-2 virus RNA by real-time polymerase chain reaction (PCR). The collection of material for analysis and its transportation were carried out in compliance with the requirements of regulatory documents.

Inclusion/Exclusion Criterion

Criteria for inclusion in the main group were the following: a confirmed diagnosis of moderately severe COVID-19 at the time of admission for delivery or an indication to hospitalization due to confirmed coronavirus infection during pregnancy. The severity of the disease was established on the basis of the order of the Ministry of Health of Ukraine. According to the "Patient Pathway", developed by the Health Department of the Odesa City Council, pregnant women undergo X-ray examination or chest CT scan before hospitalization. The pregnant women with severe degree of the disease were hospitalized at the 3rd level of medical care – the perinatal center of the Odesa Regional Clinical Hospital.

The control group included women with a physiological course of pregnancy without a "COVID" history and severe extragenital pathology.

Morphometry and histological examination of placentas

Placentas were subjected to histopathological examination and described according to the Amsterdam Placental Workshop Group (2016) consensus recommendations [7]. For microscopic examination, after preliminary macroscopic evaluation and morphometry of the placenta, pieces of placental tissue were taken, viz. 1×1 cm, 2 sections each from the central, paracentral and marginal parts of the placenta, 8 cm long one strip of fetal membranes, 1 piece of umbilical cord – 8 'dots' from each placenta. The material was fixed in 10% formalin solution, dehydrated in 4 alcohol solutions of different concentrations, 2 chloroform solutions of different concentrations, then in 2 containers with paraffin-base. Sections 5 μm thick were prepared on a sledge microtome, stained with hematoxylin-eosin (H&E), covered with polystyrol and examined at magnifications of 10x10, 10x20 and 10x40; a LEICA DMIS No. 760 microscope was used. Placentas were not tested for SARS-CoV-2 using RT-PCR.

Ethical aspects of the study

On admission to the hospital all patients gave informed consent to participate in the study, which was approved by the Ethics Commission of the Odesa National Medical University and carried out in accordance with the guidelines of the Declaration of Helsinki. The work is a part of the scientific theme of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Odesa National Medical University “The latest therapeutic, diagnostic and preventive approaches to diseases of the female reproductive system and high-risk pregnancy”, registration number N 0117 U007494.

Statistical data analysis

Statistical analysis was performed by the licensed programs “Microsoft Excel” and “Social Science Statistics” (<https://www.socscistatistics.com/tests>).

Results

The investigated groups were homogeneous according to demographic and anthropometric indicators. All the women in both groups were covered by antenatal care.

A study of COVID-19 incidence as a function of gestational age showed that the longer the gestational age, the higher the likelihood of incidence ($F=148.38358$, $p<0.00001$). Most of the women in the main group became ill in the 3rd trimester of pregnancy – 65.51% (38 patients), in the 2nd trimester – 25.86% (15 patients), in the 1st trimester only 8.62% (5 patients). The average gestational age at the time of the disease was (29.6 ± 9.1) weeks.

Histological examination of ‘post-COVID’ placentas showed evidence of MVM and FVM and moderate inflammatory lesions. So, hemodynamic disorders in the form of congestion of the chorionic plate vessels (Fig. 1) and sclerotic changes in the terminal chorionic villi (Fig. 2) were found in 26 (44.82%) of “post-COVID” placentas. A frequent histological pattern was hemorrhage into the following placental structures: the intervillous subchorionic space (Fig. 3) – in 18 (31.03%), the fetal membranes (Fig. 4) – 19 (32.75%), the vessels of the basal plate (Fig. 5) – 11 (18.96%) placentas. The presence of hemorrhages in Wharton’s jelly was also revealed in 12 (20.69%) placentas (Fig. 6). 15 (25.86%) placentas showed lymphoid infiltration of the fetal membranes (Fig. 7) with excessive fibrinoid deposition and lymphoid infiltration of the basal lamina (Fig. 8). In 79.31% (46 placentas), a significant number of syncytial nodules were found associated with placental risk factors for stillbirth. Other pathohistological patterns of the placenta were serous basal deciduitis, parietal amnionitis (20.69% – 12 placentas), compensatory villous angiomas (24.14% – 14 placentas) and calcium salt deposition (31.03% – 18 placentas).

The logistic regression models made it possible to establish the presence of a significant influence of the “post-COVID” status on the formation of maternal vascular malperfusion, namely such histological patterns as the presence of internal maternal chorionic villous infarctions and pseudoinfarctions, agglutination of the villous with an increased number of syncytial nodules, hemodynamic disorders in the form of congestion and hemorrhages in the placenta structures, hypovascularization of the villi of the fetal circulation, as well as a picture of acute and chronic inflammation of the fetal membranes (Table 1).

Hemodynamic disturbances: congestion of the villous vessels (26 – main group), hemorrhage in the intervillous space (18 – main group), hemorrhage in the basal plate (11 – main group, 1 – control group), hemorrhage in the fetal membranes (19 – main group, 4 – control group). Significance level $p<0.05$.

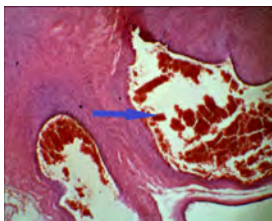


Fig. 1. (14504)
Congestion of the vessels of the chorionic plate. H&E x40

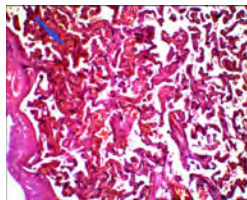


Fig. 2. (16267)
Congestion of vessels of sclerotically changed terminal chorionic villi. H&E, x40

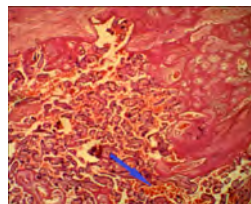


Fig. 3. (8968).
Hemorrhages into the subchorionic intervillous space. H&E, x40

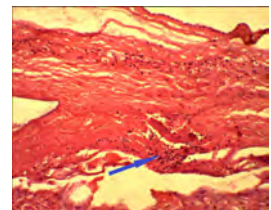


Fig. 4. (9938).
Hemorrhage into fetal membranes H&E, x100

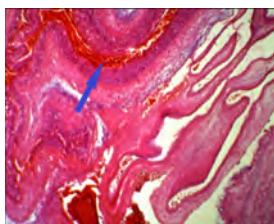


Fig. 5. (10455).
Hemorrhage into the chorionic plate. H&E, x40

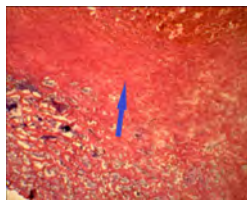


Fig. 6. (9937).
Hemorrhage in Wharton's jelly of the umbilical cord. H&E, x40

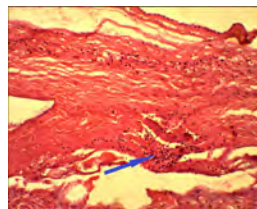


Fig. 7. (9938). Lymphoid infiltration of placental membranes. H&E, x100

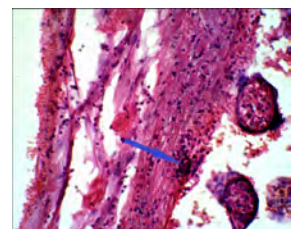


Fig. 8. (14503). Lymphoid infiltration of the chorionic membranes. H&E, x200

Highlights

The placentas of COVID-19 pregnant women are characterized by the presence of histopathological patterns in the maternal and fetal circulation and pronounced “silent” hemodynamic disturbances in the form of plethora or hemorrhages in the placental structures.

All histopathological patterns of ‘post-COVID’ placentas are not specific. Further studies are needed, in particular to determine the functional characteristics of these placentas.

Discussion. The complicated course of pregnancy and negative perinatal outcomes associated with COVID-19 are evidenced by the results of some studies. A. Tanakan et al. (2021) showed that pregnant women with COVID-19 infection have a higher levels of inflammatory markers in the blood than in the control group, and the course of pregnancy is characterized by a higher incidence of complications. In addition, cytokine levels differed by trimester of pregnancy, except for IL-6, and were significantly correlated with disease severity, except for IL-1. M. V. Surekha et al. (2023) suggest that COVID-19 infection during pregnancy, regardless of the presence of other problems, particularly anemia, may be associated with various abnormal histopathological changes in the placenta associated with placental hypoxia [6; 8].

The known theory of “cytokine” regulation of the gestational process to some extent may help to explain

the pathological mechanisms of uteroplacental complex involvement in the systemic inflammatory response in COVID-19, as well as its impact on perinatal outcomes in general, including preterm labor, preeclampsia, intrauterine growth retardation, etc. [3; 4; 12].

Depending on the stage of pregnancy, women in the 3rd trimester are the most vulnerable and susceptible to infection. This is explained by physiological features of changes in the ratio of organs of the thoracic and abdominal cavity, high diaphragm position and restricted respiratory excursion, decreased amplitude of chest movements against the background of increased metabolic processes and increased oxygen demand, as well as increased body weight [8; 13; 14]. Our study also showed that the longer the pregnancy, the greater the likelihood of COVID-19 morbidity (F=148.38358, p<0.00001).

Histopathological examination of placentas in our work showed the presence of a certain spectrum of non-specific changes, but their frequency was statistically significant compared to the control group. The most frequent (typical) ‘post-COVID’ placentas were described as follows:

A) Pathological immaturity. The variant of hypovascular chaotic sclerotic villi; small fibrin thrombi in the intervillous space; moderate compensatory villous angiomas, numerous syncytial nodules. Acute hemodynamic

Table 1

Association of the “post-COVID” status of women with histopathological features of the placenta

	Histological pattern (dependent variable)	Independent variable: COVID-19	N (%)	OR	95% CI	p value
M V M	Villous infarctions (pseudoinfarcts, anemic infarcts)	Control group	5 (12.5)	8.037	2.758 23.423	F=0 p<0.05
		Main group	31 (53.45)			
	Villi agglutination with increased number of syncytial nodules	Control group	6 (15)	21.722	7.409 63.684	
		Main group	46 (79.31)			
F V M	Chorangiosis	Control group	6 (15)	1.803	0.627 5.183	F=0.3164 p>0.05,
		Main group	14 (24.14)			
	Avascular / hypovascular villi crowding	Control group	0	-	-	
		Main group	5 (8.62)			
A I P	Serous basal deciduitis Parietal amnionitis	Control group	4 (10)	2.348	0.698 7.895	F=0.1789, p>0.05
		Main group	12 (20.69)			
C I P	Lymphoid infiltration of Fetus membranes	Control group	5 (12.5)	1.458	0.458 81.777	F=0.5807, p<0.05
		Main group	10 (17.24)			
O T H E R	Hemodynamic disturbances	Control group	6 (15)	6.506	2.370 17.858	F=0.0001, p<0.05.
		Main group	31 (53.45)			
	Hemorrhage in the Wharton’s jelly of umbilical cord	Control group	1 (2.5)	10.174	1.266 4.645	
		Main group	12 (20.69)			
	Deposition of calcium salts in the villi	Control group	10 (25)	1.35	0.545 3.342	
		Main group	18 (31.03)			
	Intervillous thrombosis	Control group	5 (12.5)	1.826	0.589 5.665	
		Main group	12 (20.69)			
	Increase in perivillous fibrin	Control group	5 (12.5)	1.826	0.589 5.665	
		Main group	12 (20.69)			

Note: AIP – acute inflammatory process; CIP – chronic inflammatory process; MVM – maternal vascular malperfusion; FVM – fetal maternal vascular malperfusion; OTHER – other pathological patterns of the placenta.

disturbance: congestion of the villous vessels, blood in the intervillous space, focal hemorrhages in the chorionic plate of the placenta, fetal membranes, Wharton's jelly of the umbilical cord.

B) Dissociated development and maturation of the chorion. Along with normal terminal villi there are zones of embryonic villi, zones of hypovascular villi and fields of compensatory capillary hyperplasia. Acute haemodynamic disorder: occlusion of villous vessels, blood in the intervillous space, focal hemorrhages in the chorionic and basal lamina of the placenta; irregular lymphoid infiltration of the basal lamina, fetal membranes.

The described histological patterns are presented in photographs.

It is known that impaired maturation of placental villous tissue is associated with negative perinatal outcomes for both the fetus and the mother [14]. MVM was supported by a significantly higher frequency of internal maternal infarctions, pseudoinfarctions (53.45% vs 12.5%) and variants of hypo/avascular villi with an increase in the number of syncytial nodules (79.31% vs 15%), as well as hemodynamic disturbances in "post-COVID" placentas (53.45% vs 15%) compared to the control group.

An increase in the number of internal maternal placental infarctions and syncytial nodules is associated with placental hypoperfusion/hypoxia and negative perinatal outcomes, including stillbirths. With COVID-19-induced maternal hypoxia, it is the maternal part of the circulation that is primarily involved in the systemic pathological process, an assumption consistent with many authors. Mother's viral invasion and hypoxia can promote ischemia of the placenta and lead to necrotic changes in the villous tree (infarction, distal villous hypoplasia, decidual arteriopathy, etc.) [5; 6; 9; 14].

In addition, cytokines play a leading role in COVID-19 pathophysiology, which also determine and regulate the interaction between the blastocyst and the endometrium during implantation and subsequent placentation. Under certain conditions (preterm birth, preeclampsia, intrauterine growth retardation, etc.), the expression of cytokines changes. In particular, under conditions of hypoxia and reoxygenation, the synthesis of TNF- α and IL-6, which are among the most aggressive cytokines with marked proinflammatory capacity, is increased in placental villi. In this situation, the effects of both COVID-19-induced hypoxia and immunopathological effects of cytokines are cumulative [12].

About the FVM was evidenced by cases of chorangiomas (24.14% vs 15%) detected in our study and aggregated avascular/hypovascular chorionic villi, which were determined only in "post-COVID" placentas (8.62%). R.N. Baergen et al. (2020) showed that signs of impaired perfusion or fetal vascular thrombosis are observed in 50% of "post-COVID" placentas, and M.V. Surekha et al. (2023) – that COVID-19 is an independent risk factor for severe chorangiomas (ad

OR 8.74, 95% CI 3.51–21.76, $p < 0.0001$) [6, 8]. S. Magawa et al (2023), evaluating placentas by MRI in pregnant women with COVID-19, found that placental oxygenation in these patients remained reduced even after recovery, but no changes in fetal development were observed [15].

According to C. Milot et al. (2023), signs of FVM are detected in 44.9%, and MVM in 89.8% of "post-COVID" placentas. These authors argue that SARS-COV-2 causes placental lesions that develop after recovery. Chronic villitis was more common in women who gave birth later than 14 days after infection than in the group who gave birth earlier than 14 days after infection (26.9% vs 4.4%, $p = 0.05$) [10]. J.E. Patiño Escarcina et al. (2023) identified chorioamnionitis, chronic villitis and focal perivillitis in 11.8%, L. Bertero et al. (2021) also indicated a higher incidence of chronic villitis and deciduitis compared to the control group [5; 16].

According to our data, signs of the chronic inflammatory process were detected in the main and control groups in 17.24% vs 12.5% ($F = 0.5807$, $p < 0.005$), and acute amnionitis and serous basal deciduitis – in 20.69% vs 10% ($F = 0.1789$, $p > 0.05$).

We found no significant difference between the groups in terms of incidence such as calcium salt deposition in placenta (31.03% vs 25%), increased perivillous fibrin deposition (20.69% vs 12.5%), intervillous thrombosis (20.69% vs 12.5%), which is in agreement with S.K. Lad et al. (2023) [2].

The present literature data on the frequency of MVM, FVM and the incidence of acute or chronic inflammatory damage to the placental complex in COVID-19 infection suggest that the placenta, as an independent organ with a self-regulating metabolism and hormonal status, may be at risk of developing "long COVID" with all its characteristics. Nevertheless, it is likely that there are certain metabolic (biochemical) or hormonal (most likely combined) mechanisms directly in the placenta that may shape the resistance of the placental barrier to coronavirus infection. These assumptions require further research.

So, the results of a comparative histopathological study of "post-COVID" placentas and placentas of healthy women allow us to draw the following conclusion.

Conclusions.

Histopathological patterns found in "post-COVID" placentas a significant effect of coronavirus infection on the structure of the placenta and these changes may reflect the presence of placental hypoperfusion and ischemia.

All histopathological patterns of "post-COVID" placentas are not specific. Further research is needed, in particular, to determine the functional characteristics of these placentas and the immunohistochemical substantiation of the mechanisms involved in the development of adverse perinatal outcomes.

Conflict of interests

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

BIBLIOGRAPHY

- Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2015; 370(1663): 20140066. doi: 10.1098/rstb.2014.0066. <https://doi/full/10.1098/rstb.2014.0066>.
- Lad SK, Jashnani KD, Pophalkar M, et al. Study of placental histopathology in COVID-19 mothers at a dedicated COVID-19 hospital in India. *J Postgrad Med.* 2024; 70(1): 15–22. doi: 10.4103/jpgm.jpgm_60_23. https://journals.lww.com/jopm/abstract/2024/70010/study_of_placental_histopathology_in_covid_19.6.aspx.

3. Ding J, Maxwell A, Adzibolusu N, et al. Mechanisms of immune regulation by the placenta: Role of type I interferon and interferon-stimulated genes signaling during pregnancy. *Immunol Rev.* 2022;308(1):9-24. doi: 10.1111/imr.13077. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/imr.13077>.
4. Tanacan A, Yazihan N, Erol SA, et al. The impact of COVID-19 infection on the cytokine profile of pregnant women: A prospective case-control study. *Cytokine.* 2021; 140: 155431. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155431. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043466621000119>.
5. Patiño Escarcina JE, da Silva AKCV, Medeiros MOda, et al. Histological Alterations in Placentas of Pregnant Women with SARS-CoV-2 Infection: A Single-Center Case Series. *Pathogens.* 2023; 12(10): 1197. <https://doi.org/10.3390/pathogens12101197>.
6. Surekha MV, Suneetha N, Balakrishna N, et al. Impact of COVID-19 during pregnancy on placental pathology, maternal and neonatal outcome – A cross-sectional study on anemic term pregnant women from a tertiary care hospital in southern India. *Front. Endocrinol.* 2023; 14: 1092104. doi:10.3389/fendo.2023.1092104. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1092104>.
7. Khong TY, Mooney EE, Ariel I, et al. Sampling and Definitions of Placental Lesions: Amsterdam Placental Workshop Group Consensus Statement. *Arch Pathol Lab Med.* 2016; 140(7): 698–713. doi: 10.5858/arpa.2015-0225-CC. <https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0225-CC>.
8. Baergen RN, Heller DS. Placental Pathology in Covid-19 Positive Mothers: Preliminary Findings. *Pediatr Dev Pathol.* 2020; 23(3): 177–180. doi: 10.1177/1093526620925569. <https://doi.org/10.1177/1093526620925569>.
9. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, et al. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020; 154(1): 23–32. doi: 10.1093/ajcp/aqaa089. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa089>.
10. Milot C, Koch A, Averous G, et al. Development of placental lesions after recovery from COVID-19 during pregnancy: case-control study. *BJOG.* 2023; 130(8): 949–958. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17458>.
11. Hantoushzadeh S, Saeednejad R, Shariat M, et al. Pathological Examination of the Placenta in COVID-19-Positive Mothers: A Short Communication. *Iran J Pathol.* 2023; 18(2): 217–220. doi: 10.30699/IJP.2023.551018.2860. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10439745/>.
12. Munro SK, Balakrishnan B, Lissaman AC, et al. Cytokines and pregnancy: Potential regulation by histone deacetylases. *Mol. Reprod. Dev.* 2021; 88(5): 321–337. <https://doi.org/10.1002/mrd.23430>.
13. Chen L, Li Q, Zheng D, et al. Clinical Characteristics of Pregnant Women with COVID-19 in Wuhan, China. *N Engl J Med.* 2020; 382(25): e100. doi: 10.1056/NEJMc2009226. <https://doi/full/10.1056/nejmc2009226>.
14. Wong YP, Tan GC, Omar SZ, et al. SARS-CoV-2 Infection in Pregnancy: Placental Histomorphological Patterns, Disease Severity and Perinatal Outcomes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022; 19(15): 9517. doi: 10.3390/ijerph19159517. <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/15/9517>.
15. Magawa S, Nii M, Enomoto N, et al. COVID-19 during pregnancy could potentially affect placental function. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2023; 36(2): 2265021 doi: 10.1080/14767058.2023.2265021. <https://doi/full/10.1080/14767058.2023.2265021>.
16. Bertero L, Borella F, Botta G. et al. Placenta histopathology in SARS-CoV-2 infection: analysis of a consecutive series and comparison with control cohorts. *Virchows Arch.* 2021; 479: 715–728. <https://doi.org/10.1007/s00428-021-03097-3>.

Надійшла до редакції 01.04.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування gulsuttanasova@gmail.com

В. М. Лучинський <https://orcid.org/0000-0002-9339-2589>

Т. І. Балабан <https://orcid.org/0009-0006-1964-3462>

М. А. Лучинський <https://orcid.org/0000-0001-7652-0684>

Ю. І. Лучинська <https://orcid.org/0000-0001-8622-7334>

О. О. Стаханська <https://orcid.org/0000-0003-3013-1346>

Ю. К. Змарко <https://orcid.org/0000-0002-2093-4471>

СТАН МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА

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

УДК 616.311.2/314.1-002.4:616.716.8-007.234]-08

В. М. Лучинський, Т. І. Балабан, М. А. Лучинський, Ю. І. Лучинська, О. О. Стаханська, Ю. К. Змарко

СТАН МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТКАНИН ПАРОДОНТА

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

Встановлено, що у разі стану мінеральної щільності кісткової тканини «норма» та «остеопенія» значення у крові остеокальцину, вітаміну D₃, C – кінцевого телопептиду не відрізнялись статистичною значущістю у чоловіків та жінок. За всіх станів мінеральної щільності кісткової тканини рівень дезоксиіпрідиноліну у сечі жінок був на 50,28% вищий ніж у чоловіків. Зі збільшенням інтенсифікації дистрофічно-запальних процесів у тканинах пародонта простежувалася тенденція до погіршення параметрів.

Ключові слова: пародонт, кісткова тканина, кістковий метаболізм, остеокальцин, вітамін D₃.

UDC 616.311.2/314.1-002.4:616.716.8-007.234]-08

V. M. Luchynskiy, T. I. Balaban, M. A. Luchynskiy, Yu. I. Luchynska, O. O. Stakhanska, Yu. K. Zmarko
METABOLIC STATE OF BONE TISSUE IN PATIENTS WITH PERIODONTAL TISSUE DISEASES

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

Introduction. Pathological processes in the bone component of the periodontium associated with the systemic loss of mineral density of bone tissue contribute to the destruction of alveolar septa, premature tooth loss, and disruption of the dento-alveolar apparatus.

Research goal is to study the bone tissue metabolism in patients with periodontal tissue diseases and low skeletal mineral density.

Research methods. Examination of 242 people aged 18–60: 116 (47,93 %) – men and 126 (52,07%) – female. Females, in turn, were divided into 2 groups: 1st group – 61 women (48,41%) in reproductive period aged from 18 to 49 years; 2nd group – 65 women (51,59%) aged from 50 to 60 in the postmenopausal period. The content of osteocalcin, vitamin D₃, and C-terminal telopeptide in the blood and deoxyypyridinoline in the urine was assessed in the metabolism of bone tissue.

Research results and discussion. It was established that upon “normal” and “osteopenic” bone mineral density, the blood values of osteocalcin, vitamin D₃, C-terminal telopeptide of human collagen type I did not differ statistically in men and women with generalized periodontitis, p>0.05. At the same time, in all states of bone mineral density, the level of deoxyypyridinoline in women’s urine was, on average, 50.28% higher than that of men, p<0.05. With the increase in the intensification of dystrophic and inflammatory processes in the periodontal tissues, there was a tendency for the deterioration of the values of the parameters analyzed in the blood and urine of the examined patients, which were especially pronounced in women with generalized periodontitis in the postmenopausal period.

Conclusions. Based on the research carried out on male and female patients suffering from generalized periodontitis, certain aspects of the changes in bone metabolism markers were identified. These changes were found to be dependent on factors such as gender, bone tissue mineral density, and the severity of the generalized periodontitis.

Key words: periodontium, bone tissue, bone metabolism, osteocalcin, vitamin D₃.

Вступ. Генералізований пародонтит, який має довготривалий хронічний, рецидивуючий, постійно прогресуючий дистрофічно-запальний процес, сприяє деструкції міжзубних коміркових кісткових перегородок, передчасній втраті зубів і порушенню зубо-щелепного апарату. Це становить актуальну проблему сучасної стоматології з огляду на його високу поширеність, складність патогенезу і нетри-

валу ефективність більшості лікувальних заходів [1; 6; 8; 11; 13; 14].

Останніми роками дослідники все частіше звертають увагу на взаємозв'язок генералізованого пародонтиту та остеодфіцитних станів. Останні проявляються у вигляді зниження кісткової маси і порушення структури кісткової тканини всього скелета. Ймовірно, що дистрофічно-запальні процеси у кістковій компоненті пародонта, пов'язані із системною втратою мінеральної щільності кісткової тканини, і є наслідком впливу загальних для обох патологій етіопатогенетичних факторів [8; 14].

Детальне вивчення особливостей мінералізації скелета, а також визначення основних показників кістко-

© В. М. Лучинський, Т. І. Балабан та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



вого формування і резорбції у пацієнтів з генералізованим пародонтитом дозволяє виявити патогенетичні зв'язки між порушеннями метаболізму кісткової тканини зі змінами, що відбуваються у щелепах у разі розвитку патології пародонта, та зумовлюють підвищення ефективності лікування захворювання шляхом включення у комплексне лікування дистрофічно-запальних процесів у тканинах пародонта препаратів для корекції порушень мінерального обміну [1; 13; 14; 15].

Таким чином, вивчення особливостей мінералізації кісткової тканини, а також визначення основних показників кісткового ремоделювання у хворих на генералізований пародонтит дозволить виявити патогенетичний зв'язок між порушеннями метаболізму кісткової тканини зі змінами, що відбуваються у кістковій складовій частині пародонта, і дадуть можливість підвищити ефективність лікування дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонта.

Мета роботи – вивчити особливості метаболізму кісткової тканини у хворих із захворюваннями тканин пародонта та низькою мінеральною щільністю скелета.

Матеріал і методи. З метою вивчення особливостей метаболізму кісткової тканини у хворих із захворюваннями пародонта проведено обстеження 242 осіб, з яких 116 (47,93%) – чоловіків та 126 (52,07%) – осіб жіночої статі. У віковому аспекті групи були сформовані рівноцінно, однак 45–60-річних жінок було дещо більше ніж чоловіків (53,17% проти 46,83% відповідно). Особи жіночої статі, своєю чергою, були поділені на 2 групи: 1-а група – 61 жінка (48,41%) репродуктивного періоду від 18 до 49 років (середній вік 38,4±1,3 року); 2-а група – 65 жінок (51,59%) віком від 50 до 60 років, які перебували від 3 років і більше у постменопаузальному періоді (середній вік 53,7±1,1, тривалість менопаузи 4,0±1,2 року). Дослідження схвалено Комісією з питань біоетики Тернопільського національного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського МОЗ України (протокол № 76 від 15.01.2024) та виконано відповідно до вимог Гельсінської декларації.

Метаболізм кісткової тканини оцінювався за вмістом у крові остеокальцину, вітаміну D_3 , С-кінцевого телопептиду та у сечі – дезоксипіридиноліну. Концентрацію маркерів кісткового ремоделювання визначали у сироватці крові методом електрохемілюмінесцентного імуноаналізу «ECLIA» на аналізаторі «Cobas e 411» [3].

Дослідження сироватки крові проводили згідно з рекомендаціями IOF та IOF-IFCC 2017 року [3] щодо стандартизованої обробки зразків та підготовки пацієнтів: забір проводили після нічного голодування за допомогою стандартних пробірок з розподільчим гелем для забору зразків. Впродовж 30 хвилин після забору кров центрифугували. Отримані зразки крові аналізувались у день забору або в межах 3 діб після його проведення, зберігаючи сироватку за температури $-20^{\circ}C$.

У сироватці крові визначали вміст остеокальцину з використанням тест-системи «Cobas 6000» (Roche Diagnostics, Швейцарія); рівень вітаміну D_3 – з використанням мікрочастинок; С-телопептиду колагену 1-го типу – з використанням стандартних тест-систем [3].

Для визначення концентрації дезоксипіридиноліну у сечі використовували першу ранкову порцію (10 мл)

[3]. Дослідження зразків проводили на хемілюмінесцентному аналізаторі «IMMULITE 2000».

Результати дослідження. Результатами проведених досліджень встановлено, що за нормальної мінеральної щільності кісткової тканини у осіб чоловічої статі у разі генералізованого пародонтиту початкового I ступеня важкості вміст у крові остеокальцину дорівнював $19,44 \pm 2,26$ нг/мл, що перевищувало дані у хворих у разі остеопенії на 42,0% ($p < 0,05$). У чоловіків з генералізованим пародонтитом II ступеня вміст остеокальцину у крові знижувався: від $17,80 \pm 2,00$ нг/мл за нормальної мінеральної щільності кісткової тканини до $8,80 \pm 1,48$ нг/мл у хворих з остеопорозом ($p < 0,01$). При цьому рівень остеокальцину у крові хворих з генералізованим пародонтитом II ступеня за нормальної мінеральної щільності кісткової тканини перевищував дані у разі остеопенії на 40,68% ($p < 0,05$) та у разі остеопорозу на 50,57% ($p < 0,01$). У осіб чоловічої статі у разі III ступеня простежувалась аналогічна тенденція, яка характеризувалась найбільшими значеннями концентрації остеокальцину у крові у разі остеопенії, яке перевищувало аналогічні дані у разі остеопорозу на 13,33% ($p < 0,05$).

У осіб жіночої статі репродуктивного періоду, хворих на генералізований пародонтит, максимальні значення вмісту остеокальцину у крові спостерігали у разі нормативного стану кісткової тканини, яке коливалося від $17,86 \pm 1,92$ нг/мл у разі початкового I ступеня до $15,38 \pm 1,48$ нг/мл у разі II ступеня. Водночас у разі остеопенії значення рівня остеокальцину знижувалась і було нижче стосовно аналогічних у разі нормативного стану мінеральної щільності кісткової тканини: у разі генералізованого пародонтиту початкового I ступеня на 53,08% та у разі II ступеня – на 57,44% ($p < 0,01$). Слід додати, що у такої групи досліджуваних стан мінеральної щільності кісткової тканини «остеопороз» не спостерігався.

У жінок з генералізованим пародонтитом у постменопаузальному періоді стан кісткової тканини «норма» не зустрічали. При цьому вміст остеокальцину у крові хворих у разі остеопорозу був найменшим, а отримані дані не відрізнялись статистичною значущістю від аналогічних значень у разі остеопенії за всіх ступенів генералізованого пародонтиту ($p > 0,05$).

Дослідження вмісту вітаміну D_3 у крові осіб чоловічої статі у разі генералізованого пародонтиту початкового I ступеня важкості встановили, що максимальне значення визначали за нормативного стану мінеральної щільності кісткової тканини – $44,28 \pm 2,15$ нг/мл. Однак у цій підгрупі у разі остеопенії досліджували зниження концентрації параметру у крові стосовно даних за нормативного стану – на 24,26% ($p < 0,01$).

У жінок репродуктивного періоду, хворих на генералізований пародонтит, максимальні значення вмісту вітаміну D_3 у крові визначали за стану кісткової тканини «норма»: $35,26 \pm 2,25$ нг/мл – у разі початкового I ступеня та $27,24 \pm 2,15$ нг/мл – за II ступеня. Привертало увагу, що у хворих II ступеня за нормального стану мінеральної щільності кісткової тканини значення вмісту вітаміну D_3 у крові було нижче фізіологічної

норми. У разі остеопенії рівень 25(ОН)Д у крові жінок знижувався і був меншим стосовно значень такого параметру за нормативного стану кісткової тканини: на 25,42% у разі початкового I ступеня і на 26,03% у разі II ступеня ($p < 0,05$).

У осіб жіночої статі у постменопаузі значення вмісту вітаміну Д₃ у крові у разі остеопенії і остеопорозу, незалежно від ступеня генералізованого пародонтиту, були нижче фізіологічної норми. При цьому у разі остеопенії значення коливалися від 24,82±2,17 нг/мл за початкових форм до 13,00±1,72 нг/мл у разі III ступеня. У осіб жіночої статі з остеопорозом у разі генералізованого пародонтиту початкового I ступеня рівень 25(ОН)Д становив 16,20±1,90 нг/мл ($p < 0,05$) та знижувався до 9,27±1,60 нг/мл ($p > 0,05$) за III ступеня.

Дослідження специфічного маркера резорбції кісткової тканини С-кінцевого телопептиду встановило, що у чоловіків з початковими формами генералізованого пародонтиту вміст його у крові за мінеральної щільності кісткової тканини «норма» становив 0,37±0,04 нг/мл, що відповідало фізіологічній нормі, а у разі остеопенії значення зростали, але вірогідно не відрізнялись від аналогічних у разі нормального стану мінеральної щільності кісткової тканини ($p > 0,05$). У чоловіків з II ступенем уже у разі стану кісткової тканини «норма» вміст С-кінцевого телопептиду у крові був підвищений стосовно нормативних даних та досягав значень рівня у разі остеопенії – 0,68±0,06 нг/мл ($p > 0,05$). При цьому у осіб чоловічої статі у разі II ступеня з остеопорозом значення параметру перевищували аналогічні у хворих з нормальним станом кісткової тканини на 20,58% ($p < 0,01$) та вірогідно не відрізнялись від даних у разі остеопенії ($p > 0,05$). У разі III ступеня спостерігалась аналогічна тенденція.

У жінок репродуктивного періоду з генералізованим пародонтитом початкового I ступеня вміст С-кінцевого телопептиду вірогідно не відрізнявся між собою у разі стану мінеральної щільності кісткової тканини «норма» і «остеопенія» ($p > 0,05$) і були вище загальноприйнятих нормативних значень.

У жінок, які перебували у постменопаузальному періоді, у разі стану кісткової тканини «остеопороз» рівень С-кінцевого телопептиду у крові був суттєво вищим за фізіологічну норму і перевищував аналогічні дані у разі мінеральної щільності кісткової тканини «остеопенія»: у разі початкового I ступеня – на 25,00%, у разі II ступеня – на 29,16% ($p < 0,05$) та у разі III ступеня – на 34,52% ($p < 0,01$).

За даними проведених досліджень встановлено, що в осіб чоловічої статі за початкових форм генералізованого пародонтиту рівень дезоксиіпрідиноліну у сечі у разі стану кісткової тканини «норма» становив 5,69±0,24 нмоль, що було на 43,0% нижче ніж у чоловіків у разі остеопенії ($p < 0,01$). У разі II ступеня у осіб чоловічої статі рівень дезоксиіпрідиноліну у сечі зростав зі збільшенням ступеня порушення мінеральної щільності кісткової тканини та був у 1,9 та у 2,6 раза вище у разі остеопенії і остеопорозу, відповідно, ніж у разі нормального стану кісткової тканини, $p < 0,01$. Водночас у разі III ступеня у чоловіків з остеопенією вміст дезоксиіпрідиноліну становив 16,80±0,58 нмоль, що

було у 1,2 раза нижче ніж у осіб чоловічої статі з остеопорозом у цій підгрупі ($p < 0,05$).

У жінок репродуктивного періоду з генералізованим пародонтитом початкового I ступеня у разі стану кісткової тканини «норма» вміст дезоксиіпрідиноліну у сечі був підвищений стосовно даних фізіологічної норми і коливався від 7,18±0,42 нмоль у разі початкового I ступеня до 7,59±0,43 нмоль у разі II ступеня. Водночас у разі остеопенії досліджували зростання рівня дезоксиіпрідиноліну у сечі жінок репродуктивного періоду: у 1,4 раза за початкових форм і 1,7 раза за II ступеня ($p < 0,01$) стосовно даних у разі мінеральної щільності кісткової тканини «норма».

У жінок у постменопаузальному періоді у разі генералізованого пародонтиту початкового – III ступеня стан кісткової тканини «норма» не визначали. У цій підгрупі у разі остеопенії вміст дезоксиіпрідиноліну у сечі зростав від 14,63±0,62 нмоль – за початкових форм до 22,34±0,82 нмоль – за III ступеня. Слід зауважити, що у жінок постменопаузального періоду у разі остеопорозу вміст цього параметру зростав: у разі початкового I ступеня – на 17,29%, у разі II ступеня – на 12,10% та у разі III ступеня – на 15,71% ($p < 0,05$) стосовно даних у жінок з остеопенією.

Обговорення результатів дослідження. Традиційне лікування генералізованого пародонтиту зводиться до ліквідації запалення шляхом усунення місцевих подразників та використання антимікробних, протизапальних, десенсибілізуючих, імуномодуючих, вітамінних препаратів і значно рідше воно доповнюється засобами, котрі специфічно стимулюють обмінні процеси у навколорубних тканинах [8; 13; 14]. Водночас заходи, скеровані на нормалізацію остеометаболізму і стимуляцію регенерації кісткового складника пародонта в комплексному лікуванні генералізованого пародонтиту, без сумніву, необхідні і додатково зумовлені уповільненим метаболізмом тканин зубощелепної системи (у тому числі альвеолярної кістки) порівняно з іншими відділами скелета [1; 4; 10; 15].

Остеодефіцити, що супроводжують хронічну патологію багатьох систем та органів організму, зокрема зубощелепної, за рахунок чого підвищується латентна готовність сполучної тканини до запального процесу, зумовлює створення сприятливого підґрунтя для резорбції кісткової тканини. Водночас прямі кореляційні зв'язки темпів втрати кісткової маси з неспецифічними параметрами ендогенної дестабілізації (порушення імунного статусу, активація синдрому мембранно-деструктивних змін, ендогенна інтоксикація) та ступенем порушення функції органу чи систем слугують підґрунтям до виділення остеопатій як неспецифічного маркера хронізації патологічного процесу [8; 12; 13; 15].

Важливим діагностичним критерієм рівня кісткового обміну є визначення різних маркерів, концентрація яких у сироватці крові відображає швидкість формування та резорбції кістки, а також узгодженість цих процесів [2; 7; 10]. До таких маркерів відносять остеокальцин – найбільш специфічний білок кісткової тканини, що відображає процеси кісткоутворення [9; 12]. Активність остеокластів натепер визначається за наяв-

ністю продуктів деградації колагену I типу, а саме N- та C-телопептиду та піридинової зшивки у сечі або у сироватці крові.

Остеокальцин – білок кісткового матриксу, основною функцією якого є синтез гідроксиапатиту, що виробляються остеобластами. Результатами дослідження його рівня у крові осіб обох статей у разі генералізованого пародонтиту залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини встановлено, що у чоловіків та жінок з патологією тканин пародонта вміст остеокальцину у крові у разі стану мінеральної щільності кісткової тканини «норма» і «остеопенія» вірогідно не відрізнялись між собою ($p > 0,05$). Однак узагальнена оцінка рівня остеокальцину у крові жінок з генералізованим пародонтитом у разі стану мінеральної щільності кісткової тканини «остеопороз» була нижче аналогічного значення у чоловіків на 38,10% ($p < 0,05$). Привертало увагу, що за початкових форм генералізованого пародонтиту значення рівня остеокальцину в крові чоловіків і жінок (рис. 1) вірогідно не відрізнялись між собою, $p > 0,05$. Однак у разі генералізованого пародонтиту II і III ступенів вміст остеокальцину у крові жінок був нижчим ніж у чоловіків: у разі II ступеня – на 32,37% та III – на 41,65% ($p < 0,05$). Слід додати, що за всіх станів мінеральної щільності кісткової тканини та незалежно від ступеня захворювання вміст остеокальцину в крові осіб обох статей перебував у межах фізіологічної норми (2–20,0 нг/мл).

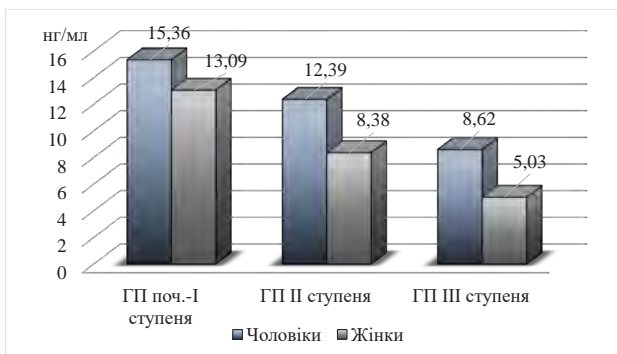


Рис. 1. Вміст остеокальцину у крові осіб обох статей з порушеннями мінеральної щільності кісткової тканини залежно від ступеня важкості генералізованого пародонтиту

Вітамін D₃ (холекальциферол) – найбільш активна форма вітаміну D, головною функцією котрого є кальцій-фосфорна регуляція, кальцифікація кістки, участь в обмінних процесах і стимуляція синтезу низки гормонів [5]. Узагальнюючи отримані дані, з'ясовано, що у разі станів мінеральної щільності кісткової тканини «норма» і «остеопенія» у осіб обох статей, хворих на генералізований пародонтит, значення вмісту вітаміну D₃ у крові вірогідно не відрізнялись між собою ($p > 0,05$). При цьому у жінок з остеопорозом вміст 25(OH)D у крові був на 33,37% нижчим, ніж у осіб чоловічої статі ($p < 0,01$), у разі II ступеня – на 23,63% та у разі III ступеня – на 35,54% ($p < 0,05$).

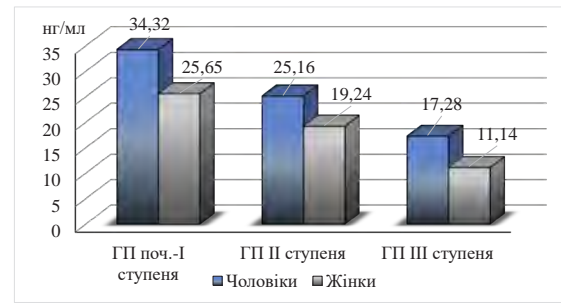


Рис. 2. Вміст вітаміну D₃ у крові хворих обох статей залежно від ступеня важкості генералізованого пародонтиту

Карбокситермінальний (С-кінцевий) телопептид людського колагену I типу – високо специфічний маркер резорбції кісткової тканини. Водночас колаген I-го типу становить понад 90% органічного матриксу кістки, де і безпосередньо синтезується. Узагальнення отриманих результатів стосовно даних вмісту С-кінцевого телопептиду у крові осіб з генералізованим пародонтитом залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини показало, що рівень параметру, котрий вивчався, у крові не залежав від статі досліджуваних, а отримані дані вмісту С-кінцевого телопептиду у крові вірогідно не відрізнялись між собою.

Дезоксипіридинолін належить до продуктів деградації колагену кісткової тканини, надходить у кровотік у разі резорбції кістки і, не зазнаючи подальших метаболічних перетворень, виводиться із сечею в незмінному вигляді, що зумовлює його ранню діагностичну значущість. Узагальнена оцінка значень вмісту дезоксипіридиноліну у сечі хворих на генералізований пародонтит залежно від стану мінеральної щільності кісткової тканини (рис. 3) засвідчила, що у жінок вміст дезоксипіридиноліну у сечі у разі нормального стану мінеральної щільності кісткової тканини був у середньому на 26,32% вищим ніж у чоловіків, хворих на генералізований пародонтит, $p < 0,05$. У разі «остеопенії» рівень дезоксипіридиноліну у сечі жінок з генералізованим пародонтитом перевищував аналогічне значення у чоловіків на 26,12%, $p < 0,01$. У осіб жіночої статі на тлі остеопорозу концентрація дезоксипіридиноліну у сечі перевищувала аналогічне значення у чоловіків на 22,28%, $p < 0,01$. Встановлено, що узагальнена оцінка вмісту дезоксипіридиноліну у сечі осіб обох статей зростала зі збільшенням ступеня генералізованого пародонтиту, і була у жінок вірогідно вищою ніж у чоловіків: у разі початкового I ступеня – на 78,90%, у разі II – на 38,79% та у разі III ступеня – на 33,15%, $p < 0,01$.

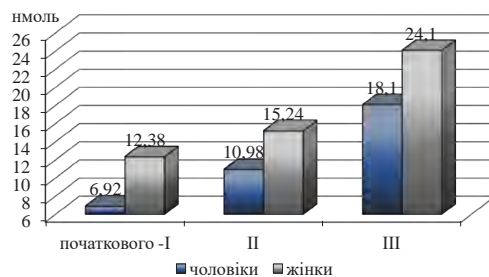


Рис. 3. Вміст дезоксипіридиноліну у сечі хворих обох статей залежно від ступеня генералізованого пародонтиту

Висновки. Отже, у результаті проведених досліджень у хворих на генералізований пародонтит обох статей встановлена низка особливостей динаміки значень маркерів кісткового метаболізму залежно від статі, стану мінеральної щільності кісткової тканини і ступеня генералізованого пародонтиту.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні мінеральної щільності кісткової тканини і на основі вивчених параметрів розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів для корекції виявлених порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Alayash Z, Baumeister S, Reckelkamm S et al. Association between total body bone mineral density and periodontitis: A Mendelian randomization study. *Journal of periodontology*. 2023; 94(6): 777–784. doi: 10.1002/JPER.22-0249.
2. Albeshri S, Alblaihees A, Niazy AA, Ramalingam S, Sundar C, Alghamdi HS. Biomarkers as Independent Predictors of Bone Regeneration around Biomaterials: A Systematic Review of Literature. *J Contemp Dent Pract*. 2018; 19(5): 605–618. PMID: 29807974.
3. Andreichyn MA, Chopiak VV, Hospodarskyi IYa. *Klinichna imunologhiia ta alerholohiia*: Pidruchnyk. Ternopil: Ukrmedknyha, 2005. 372 s. (in Ukrainian).
4. Belluci MM, de Molon RS, Rossa CJr et al. Severe magnesium deficiency compromises systemic bone mineral density and aggravates inflammatory bone resorption. *J Nutr Biochem*. 2020; 77: 108301. doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108301. PMID: 31825817.
5. Blufstein A, Behm C, Kubin B et al. Transcriptional activity of vitamin D receptor in human periodontal ligament cells is diminished under inflammatory conditions. *Journal of periodontology*. 2021; 92(1): 137–148. <https://doi.org/10.1002%2FJPER.19-0541>.
6. Borysenko AV, Volovik IV. State of stomatological status in young adults depending on the presence of periodontal diseases. *Suchasna stomatolohiia*. 2016; 1: 28–34. (in Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/ss_2016_1_8.
7. Cecilia Halling Linder, Barbro Ek-Rylander, Michael Krumpel et al. Bone Alkaline Phosphatase and Tartrate-Resistant Acid Phosphatase: Potential Co-regulators of Bone Mineralization. *Calcif Tissue Int*. 2017; 101(1): 92–101. doi: 10.1007/s00223-017-0259-2.
8. Hodovana O. I. Modern principles of etiology and pathogenesis of generalized dystrophic-inflammatory periodontal diseases with concomitant systemic osteopenia. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2017; 1(137): 35–41 (in Ukrainian). Available from: http://repository.pdmu.edu.ua/bitstream/123456789/11803/1/Hodovana_Modern_principles_of_etiology.pdf.
9. Gao J, Shui W, Ren L. Clinical Significance of Inflammatory Factors, Osteocalcin, and Matrix Metalloproteinase-8 in Gingival Crevicular Fluid in Drug Treatment of Severe Periodontitis. Evidence-based complementary and alternative medicine: Evid Based Complement Alternat Med. 2022; 8825540. doi: 10.1155/2022/8825540.
10. Kohli N, Ho S, Brown S, Sawadkar P, Sharma V, Garcia-Gareta E. Bone remodelling in vitro: Where are we headed?: A review on the current understanding of physiological bone remodelling and inflammation and the strategies for testing biomaterials in vitro. *Bone*. 2018; 110: 38–46 doi: 10.1016/j.bone.2018.01.015.
11. Kolenko UG., Volovyk IA., Myalkivsky KO. The influence of periodont tissue diseases on the quality of life of patients. *Suchasna stomatolohiia*. 2021; 2:36–42. (in Ukrainian). doi: 10.33295/1992-576X-2021-2-36.
12. Hosseini S, Naderi-Manesh H, Vali H, Eslaminejad M, Sayahpour F, Sheibani S, Faghihi S. Contribution of osteocalcin-mimetic peptide enhances osteogenic activity and extracellular matrix mineralization of human osteoblast-like cells. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2019; 173: 662–671. doi: 10.1016/j.colsurfb.2018.10.035.
13. Vadzyuk S, Boliuk Y, Luchynskyi M, Papinko I, Vadzyuk N. Prediction of the development of periodontal disease. Proceeding of the Shevchenko Scientific Society. Medical Sciences. 2021; 65(2): 107–117. (in Ukrainian). doi: <https://doi.org/10.25040/ntsh2021.02.10>.
14. Bandrivsky Y, Bandrivska O, Shkrebnuk R, Dyryk V. Prevalence of the generalized periodontitis in patients with different groups blood in depending on age and periodontal biotype. *Wiadomości Lekarski*. 2020; 1: 119–122. (in Ukrainian). doi: 10.36740/WLek202001123.
15. Zhu L, Zhou C, Chen S et al. Osteoporosis and Alveolar Bone Health in Periodontitis Niche: A Predisposing Factors-Centered Review. *Cells*. 2022; 26; 11(21): 3380. doi: 10.3390/cells11213380. PMID: 36359775; PMCID: PMC9657655.

Надійшла до редакції 19.03.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування luchynskij@tdmu.edu.ua

UDC 616.314.089.843

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

O. V. Pasechnyk <https://orcid.org/0000-0002-1350-0325>
A. O. Asmolova <https://orcid.org/0000-0001-7565-9094>
A. M. Pasechnik <https://orcid.org/0000-0002-6472-1494>
M. V. Rozumenko <https://orcid.org/0000-0003-2720-5009>

LOCAL APPLICATION OF A NEW HYGIENE AGENT FOR PREVENTION AND TREATMENT OF POST-IMPLANTATION INFLAMMATORY COMPLICATIONS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.314.089.843

O. V. Pasechnyk, A. O. Asmolova, A. M. Pasechnik, M. V. Rozumenko

LOCAL APPLICATION OF A NEW HYGIENE AGENT FOR PREVENTION AND TREATMENT OF POST-IMPLANTATION INFLAMMATORY COMPLICATIONS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Introduction. Dental implantation is widely developed in modern medicine. In order to obtain an early positive result of dental implantation, it is necessary to study and prevent early post-implantation inflammatory complications by means of local application of a new hygienic product – Apiprol dental elixir.

The aim of research is to study the changes in inflammatory reactions in the oral cavity with the local application of the new hygiene agent at the early postoperative period of dental implantation.

Material and methods. 28 patients (15 women and 13 men) with partial secondary adentia aged 32 to 60 years who underwent dental implantation. The effectiveness of the treatment was assessed by clinical and laboratory (biochemical, microbiological, immunological) examinations.

Results. The results showed that at the early postoperative stage of dental implantation in both study groups (with the local application of the new dental elixir and with the traditional use of herbal tinctures), local inflammatory processes occur in the tissues surrounding the implantation zone. At the early post-implantation period, the new dental elixir has a positive effect on the hygiene and microbiological status of the oral cavity decreasing the hygienic index on average from 3.8 to 0.5, quickly reduces the severity of edema and hyperemia of the peri-implant tissues with pain relief (on the 6th day in 91.6 % versus 72,9% in comparison group). At the early post-implantation stage, the dental elixir improves oral condition, inhibits free radical oxidation, activates enzyme components of antioxidant defence, which creates the basis for rapid recovery of peri-implant tissues compared to traditional local therapy.

Conclusion. The occurrence of early postoperative complications during dental implantation is reduced by local application of the dental elixir to the peri-implantation area during the first ten days of the post-implantation period.

Key words: dental implantation, oral fluid, markers of inflammation, dental elixir.

УДК 616.314-089.843

О. В. Пасечник, А. О. Асмолова, А. М. Пасечник, М. В. Розуменко

ЛОКАЛЬНЕ ЗАСТОСУВАННЯ НОВОГО ГІГІЄНИЧНОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПОСТІМПЛАНТАЦІЙНИХ ЗАПАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Мета дослідження – вивчення особливостей змін запальних реакцій у порожнині рота у разі місцевого застосування нового гігієнічного засобу у ранній післяопераційний період дентальної імплантації. Визначена ефективність лікування 28 пацієнтів у середньому віці 46 років з частковою вторинною адентією на основі оцінки клінічних і лабораторних досліджень. Отримані результати дають підставу вважати зменшення локального запального процесу в групі обстежених із використанням нового зубного еліксиру порівняно з групою із традиційним застосуванням настоянок трав. Висновок: виникнення ранніх післяопераційних ускладнень під час дентальної імплантації знижується у разі локального застосування на періімплантатну зону зубного еліксиру «Апіпрол» у перші десять днів постімплантаційного періоду.

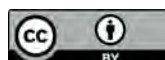
Ключові слова: дентальна імплантація, ротова рідина, маркери запалення, зубний еліксир.

Today, dental implantation dominates in complex approaches to the replacement of lost teeth. Despite the improvement of the dental implantation technique and prescription of drug therapy, the frequency of inflammatory complications at the early post-implantation period remains high [1; 2]. Many clinical studies by Ukrainian and foreign specialists confirm the great risk of inflammatory reactions

associated with dental implants at the early postoperative period, which is caused by the postoperative tissue damage, stress, and a low immune response to microflora invasion [3; 4]. Therefore, at the stage of post-implantation treatment it is most important to create a background that would facilitate the recovery of affected tissues and protect against inflammatory complications. A routine therapeutic management includes antibacterial, anti-inflammatory drugs, vitamins. However, the incidence of inflammatory reactions at the peri-implantation area remains high today. So, in order to prevent and remove post-implantation compli-

© O. V. Pasechnyk, A. O. Asmolova et al., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



cations, anti-inflammatory, regenerative, and immuno-activating drugs are included in the management protocols for patients who have undergone dental implantation. That is why the search and development of means of prevention and treatment of the inflammatory process at the postoperative period of dental implantation is of great relevance.

The aim of the study is to analyse changes in inflammatory reactions in the oral cavity with the topical application of a hygiene product at the early postoperative period of dental implantation.

Material and methods. The study included 28 patients aged on average 46 years selected for dental implantation. Among them were 15 (53.5%) women and 13 (46.4%) men with partial adentia without concomitant diseases. All patients were informed and consented to participate in the research process and use their clinical information in accordance with the World Medical Association (WMA) Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013".

The patients were examined in accordance with the protocol for treatment with dental implants, which includes questioning, medical history and clinical examination of the oral cavity. X-rays were taken for all patients as part of the initial examination before intraosseous implantation. The follow-up was carried out: at the operation day, after its completion before the 2-nd stage – replacement of the cover screw with the gingival former in order to confirm the diagnosis and monitor the results. Dental implantation was planned after an X-ray examination of the jaws and teeth, primarily at the area of implantation. With a diagnosed alveolar process atrophy, the open sinus lifting surgery was performed.

The clinical examination determined the dental status of the patients, including the assessment of the hygienic condition of the oral cavity and peri-implant tissues by the Green–Vermillion index, Russell's periodontal index [5].

All the patients who underwent intraosseous dental implantation were divided into 2 groups: the main group (14 persons) and the comparison group (14 persons). The control group (8 persons) had no dental pathology and concomitant diseases. The technique of dental implantation in the main and comparison groups was the same. If no more than 3–4 implants were installed through 1–2 surgical accesses, only anaesthetic agents for 1–2 days and rinsing the mouth with herbal tinctures for 3–8 days were recommended at the postoperative period in the comparison group. If the implantation of a greater volume and complexity was performed, anaesthetic, anti-inflammatory and hyposensitization agents were prescribed for 2–3 days, as well as antibiotics for 3–5 days.

In addition to routine postoperative therapy, patients in the main group were recommended to rinse the mouth with Apiprol dental elixir (5–8 ml) with a delay of 30–60 seconds on the wound surface [6]. The dental elixir is a newly created agent based on honey products and plant adaptogens. The patients were instructed about the need to use the dental elixir 2–3 times a day beginning from the next day after the operation for 5–8 days (depending on the type and severity of the process). The effectiveness of the treatment was evaluated by the general condition of the patients, clinical and laboratory (biochemical, microbiological) examinations. The object of the study was oral fluid collected in half an hour after rinsing the mouth daily after surgery in the course

of 12 days. In the oral fluid, lysozyme activity (including relative activity) was determined by the bacteriological method [7], urease activity (including relative activity) and the level of oral dysbiosis were determined by the enzymatic method [8]. The state of the pro-oxidant system was determined by the level of malondialdehyde (MDA) [9]. The state of the antioxidant system (AOS) was studied by the activity of catalase [9] and superoxide dismutase (SOD) [9]. The material taken from the peri-implant area on an empty stomach after rinsing the mouth with distilled water from day 1 to day 12 after dental implantation was examined according to the traditional method of processing the results in a microbiological laboratory using a molecular biological method based on the polymerase chain reaction (PCR) [10].

The data were statistically processed by the method of variation statistics using the Student's t-test with the help of Microsoft Excel 2000. The difference was considered significant at $p < 0.05$.

Research results and discussion. The early postoperative period during intraosseous dental implantation was characterized by pain syndrome, edema of muscular tissues and mucous membranes, and hyperemia at the area of the intervention. Hyperemia and edema were the most pronounced on the 3rd day after dental implantation, but decreased already on the 4th post-implantation day in the main group, on the 6th day – in the comparison group. In the main group hyperemia and edema were completely absent on the 6th day (91.6% of cases), in the comparison group – on the 8th day (72.9% of cases) respectively. Signs of residual hyperemia and edema remained on the 10th day after implantation in 2.1% in the main group, which was 18.8% (20.9%) less than in the comparison group ($p < 0.05$).

The clinical picture of inflammatory changes in the oral cavity of patients of the main group after treatment with the new hygiene agent in local therapy had more pronounced significant positive dynamics; inflammation and edema were removed faster than in the comparison group with a standard drug therapy.

The rate of the post-implantation wound epithelization was different in the main and comparison groups. The first signs of the wound's initial epithelization in most patients were observed 2 days earlier in the main group than in the comparison group (on 3rd and 5th day, respectively), with the number of patients in the main group being 18.2% higher than in the comparison group. Complete epithelization of the post-implantation mucosal lesion occurred on average 2.7 days earlier in the main group than in the comparison group (by 10.10 ± 0.10 and 12.8 ± 0.20 days, respectively) ($P < 0.05$).

The oral condition before the operation was the same in all the patients, because before implantation they had professional oral hygiene. On the 2nd day after dental implantation, the oral condition worsened due to formation of plaques. A comparative analysis of the oral condition according to the Green–Vermillion index revealed differences in patients of the investigated groups: patients receiving standard therapy had worse level of hygiene compared to the main group whose patients received the new tooth elixir. Rapid positive dynamics (in points) was determined in the main group from an average of 3.80 ± 0.01 before treatment to 0.50 ± 0.08 on 8th day of treatment against 3.40 ± 0.02 from the baseline to 1.80 ± 0.12 in the comparison group ($P < 0.05$). More than half

of the patients in the comparison group had the plaque spread to the dental neck, while in patients of the main group it was observed only in 8.2%. It proves that the local application of the dental elixir having antimicrobial properties in the complex treatment in the main group improves clinical outcomes compared to the use of a traditional local therapy alone.

The study of oral microbiocenosis during dental implantation revealed changes in the level of microbial contamination and antimicrobial protection of the oral cavity in the patients of the study groups (Table 1). So, after treatment with the dental elixir, urease activity in the oral fluid increased on the 3rd day after surgery, then returned to the baseline level on the 8th day after implantation. At the same time, with a traditional therapy the urease activity exceeds the baseline data 1.22 and 1.16 times, respectively.

This dynamic is more pronounced in the presented data of relative urease activity. Changes in the absolute and relative activity of urease of the oral fluid in the main group, which determine the decrease in the oral microbial contamination level with usage of the dental elixir, indicate its negative effect on the oral microbiota activity, as a result of which dysbiosis decreases.

According to the data on lysozyme activity, there is a tendency to increase the level of local antimicrobial protection in the oral fluid of patients in the main group compared to patients in the comparison group.

The analysis of the oral ecosystem according to the dysbiosis index revealed normalisation of the oral microbiocenosis in the main group. In contrast to the main group, the patients of the comparison group had insignificant changes in indicators of impaired oral biocenosis, which was reflected in the level of dysbiosis [11].

A biochemical study of the oral fluid showed that after dental implantation on the 3rd day, all patients had increased levels of MDA, indicating activation of free radical oxidation processes compared to healthy individuals. With the use of the dental elixir, the MDA level in the patients' oral fluid returned to the baseline values on the 8th day after surgery, in the comparison group it remained elevated (16% higher than the baseline).

The decreased activity of the key enzymes of antiradical protection – SOD and catalase – was observed at the 3rd day after dental implantation. Hypofunction of the catalase and superoxide dismutase systems causes AOS insufficiency within the first days after surgery. In the oral fluid of the main group patients, the parameters of AOS did not change significantly with a tendency to increase, at the end of treatment they were identical to the control data, while in the comparison group they differed from the control data (catalase was lower by 25% on the 3rd day, by 17% – on the 8th day. The changes in SOD activity was insignificant, on average 5%).

So, the application of the dental elixir in the complex treatment of the wound process at the postoperative period after dental implantation provided the restoration of the lost protective functions of AOS, which was reflected in the clinical picture of implant integration, reducing the average duration of inflammation in peri-implant tissues.

On the 7th day after the dental implantation, examination of periodontopathogenic anaerobic microbes on the implant's surface was carried out using a molecular biological method based on the polymerase chain reaction (PCR). In the com-

parison group, genetic markers of two periodontal pathogenic species of the 1st order were determined: *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* – in 15% and 18% of samples, respectively, but these species were not detected in the patients of the main group. Another periodontopathogenic species of the 1st order *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* was found in 14% of samples in the comparison group and only in 5% – in the main group ($P < 0.05$). Among periodontal pathogenic species of the 2nd order, the frequency of revealed genetic markers in patients on the 7th day after dental implantation was different. So, *Micromonas micros* and *Prevotella intermedia* markers occurred in 20% and 12% in the comparison group, and only in 8% and 5% in the main group, that is 2.5 times lower ($P < 0.05$). Genetic markers of *Fusobacterium nucleatum* were determined equally often in all patients, coinciding with the frequency of detection of the second type of periodontopathogens of the 2nd order – *Treponema denticola* (in 50% of patients in both groups). In our opinion, the obtained data indicate that species of the 2nd order periodontopathogens, which are equally detected in material samples of all patients after dental implantation, behave like normal resident species without causing inflammation and aggression.

Thus, the dental elixir affects the composition of the oral microbiocenosis (primarily periodontal pathogenic), preventing the persistence of pathogenic microorganisms in the peri-implantation zone, which reduces the risk of complications.

The number of patients with pain syndrome on the 1st day of the post-implantation period after the end of anesthesia in patients of both groups had no difference. Pain relief in the main group occurred 1 day faster than in the comparison group (on the 3rd day in the main group and on the 4th day in the comparison group). At the same time, the number of patients in the main group (on the 3rd day) who experienced earlier pain relief exceeded the number of similar patients in the comparison group (on the 4th day) by 37% ($P < 0.05$). On the 8th day, the number of patients with pain relief in the main group exceeded the number of patients in the comparison group by 29.5% ($P < 0.05$). By the 10th day, the pain syndrome was absent in all the patients of the main group, whereas almost a third of patients in the comparison group perceived pain as insignificant.

The obtained results demonstrated that during dental implantation the oral epithelium is injured, which leads to violation of the isolation of the internal environment and leads to entering microorganisms into the tissues. Some authors believe that inflammation of tissues around the implant is caused by microflora that is normally present in the oral cavity [12; 13]. However, the causes of these complications, the role of oral microflora species and the signs of their clinical course are not yet fully understood [14; 15]. The use of the new dental elixir significantly improved the clinical course of the postoperative period of dental implantation. Its local usage demonstrated a pronounced tendency to normalise microbiocenosis and hygiene in comparison with the use of herbal tinctures. The dental elixir accelerated removal of hyperemia and edema in peri-implant tissues, reduced pain syndrome. The biochemical studies have shown inhibition of MDA with simultaneous potentiation of stress-stabilising mechanisms in the oral cavity under the influence of local therapy with the dental elixir at the early stage of dental implantation, which forms a favourable basis for the rehabilitation period after implantation and

Changes in biochemical indicators of oral fluid during the treatment at the early period after dental intraosseous implantation

Indicator of oral liquid examination	Control group n=8	Experimental groups					
		Main group			Comparison group		
		Before operation, n=14	3rd day after operation	8th day after operation	Before operation, n=14	3rd day after operation	8th day after operation
Activity of urease, $\mu\text{mol/l}$	2.26±0.12	2.18±0.11	2.68±0.09	2.24±0.09	2.22±0.10	2.72±0.11	2.58±0.09
P_1	–	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
P_2	–	–	>0.05	>0.05	–	>0.05	>0.05
Relative activity of urease	–	0.96±0.04	1.18±0.07	0.99±0.03	0.98±0.03	1.20±0.06	1.14±0.07
P_2	–	–	<0.05	>0.05	–	<0.05	<0.05
Activity of lysozyme, unit/l	82.40±1.60	79.30±1.40	80.20±2.14	81.30±1.90	78.40±1.60	79.20±2.10	79.60±1.80
P_1	–	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
P_2	–	–	>0.05	>0.05	–	>0.05	>0.05
Relative activity of lysozyme	–	0.96±0.02	0.97±0.02	0.98±0.02	0.95±0.02	0.96±0.02	0.96±0.02
P_2	–	–	>0.05	>0.05	–	>0.05	>0.05
Level of Dysbiosis	–	1	1.2	1.01	1.03	1.25	1.18
MDA, $\mu\text{mol/l}$	0.48±0.02	0.46±0.02	0.54±0.02	0.48±0.02	0.50±0.02	0.60±0.03	0.58±0.03
P_1	–	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05
P_2	–	–	<0.05	>0.05	–	<0.05	<0.05
Catalase, mkat/l	0.12±0.01	0.11±0.01	0.10±0.01	0.13±0.02	0.12±0.02	0.09±0.01	0.10±0.03
P_1	–	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05
P_2	–	–	>0.05	>0.05	–	>0.05	>0.05
SOD, CU/l	0.50±0.04	0.48±0.03	0.47±0.02	0.48±0.02	0.47±0.02	0.45±0.03	0.45±0.03
P_1	–	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
P_2	–	–	>0.05	>0.05	–	>0.05	>0.05

Note. P_1 – the probability of the difference of indicators of the control and experimental groups; P_2 – the probability of the difference of indicators of the main group and the comparison group before treatment.

reduces inflammatory reactions. Stimulating the production of antioxidants prevents excessive cell damage and stabilises the mechanisms of stress-induced cell death [16; 17].

The above-mentioned proves that the dental elixir in combination with a standard therapy is effective at the early post-implantation period. Its local application helps to quickly relieve a nonspecific inflammatory reaction to surgery, reduce swelling, hyperaemia and pain. Thus, the dental elixir prevents the occurrence of unfavourable conditions for secondary infection and impaired healing, and creates optimal conditions for normal recovery.

Conclusions. Local application of Apiprol dental elixir in the complex treatment of tissues in the postoperative period of dental implantation can reduce or prevent inflammatory complications.

In the early post-implantation period of dental implantation, Apiprol significantly reduces the severity of edema and hyperaemia, achieving their relief 1–2 days faster than in patients in the comparison group who used herbal tinctures, and reduces the duration of the pain syndrome. The dental

elixir renders a positive effect on hygiene and microbiological status in the oral cavity after dental implantation: leads to early epithelization on the 2nd day, reduces microbial contamination and normalizes biochemical indicators of oral fluid.

The use of the dental elixir at an early stage of dental implantation helps to improve the condition of the oral cavity, inhibit free radical oxidation, activate the enzyme components of antioxidant defence, creating favourable conditions for tissue renewal in the peri-implantation zone.

The results of the study prove that dental elixir can be recommended for local use to prevent destructive and inflammatory processes during dental implantation.

Conflict of interests. The authors declare that they have no conflict of interest in relation to this research, including functional, personal, authorship or other nature, which could affect the research and its result presented in this article.

Findings. The study was conducted without financial support.

Availability of data. The manuscript has data included as electronic supplementary material

BIBLIOGRAPHY

1. Otazhonova HI, Habibullaev IA. Study of the problem of periimplantation development due to the presence of certain factors. *Educational Research in Universal Sciences (ERUS)*. 2023; 2(5): 212–214. <http://erus.uz/index.php/er/article/view/3/14> (in Ukrainian).
2. Buser D, Cho JY, Yco AB. *Surgical Manual of Implant Dentistry. Step-By-Step Procedures*. Quintessence Publishing. 2020; 297 p.
3. Clementini M, Rossetti PH, Penarroch D. Systemic risk factors for peri-implant bone loss: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2014; 43: 323–334.
4. Rodrigues DC. Etiology of peri-implant diseases. *Dental implant failure*. 2019; 49–59.
5. Konnov SV. Complex of preventive measures to minimize complications in the postoperative period during dental implantation. *Bulletin of medical Internet conferences*. 2017; 7(9): 1401–1406. ID: 2017-09-5-Д 12126 (in Ukrainian).
6. Kravchenko LS, Appelhans OL, Ivanova YI, Goncharenko OV. Dental elixir for local prevention and treatment of inflammatory processes of the mucous membrane of the oral cavity and periodontal tissues. Patent for the invention No. 122996; applicant and patent owner ONMedU. 202002339 dated 04/10/2020, publ. 27.01.2021, Bull. No. 4 (in Ukrainian).
7. Levitsky AP. Lysozyme instead of antibiotics. Odesa, KPOGT, 2005, 74 p. (in Ukrainian).
8. Levitsky AP. Enzymatic method of determining oral dysbiosis for screening proprebiotics: Methodical recommendations. Kyiv, 2007, 20 p. (in Ukrainian).
9. Horyachkovsky AM. *Clinical biochemistry in laboratory diagnostics*. 3rd ed. Odesa, Ecology, 2005, 616 p. (in Ukrainian).
10. Schrader C, Schielke A, Ellerbroek L, John R. PCR inhibitors-occurrence, properties and removal. *Journal of applied microbiology*. 2012; 113(5): 1014–26. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05384.x>.
11. Patil S, Rao RS, Amrutha N, Sanketh DS. Oral microbial flora in health. *World J Dent.* 2013; 4: 262–6. doi: 10.5005/jp-journals-10024-1477.
12. Ata-Ali J. Clinical, microbiological and immunological aspects of healthy versus peri-implantitis tissue in full arch reconstruction patients: a prospective cross-sectional study. *BMC Oral Health*. 2015; 1(15): 43. doi: 10.1186/S12903-015-0031-9.
13. Dalago HR Risk indicators for Peri-implantitis. Across-Sectional study with 916 implants. *Clin. Oral. Implant Res.* 2016; 1: 11. doi: 10.1111/clr.12772.
14. Rozhko PD, Rozumenko MV. Effectiveness of therapeutic and preventive measures in the modeling of diabetes in rats and installation of implants. *Odesa Medical Journal*. 2022; 3: 17–20. doi: 10.32782/2226-2008-2022-3-3 (in Ukrainian).
15. Park SY. An immediate peri-implantitis induction model to study regenerative peri-implantitis treatments SY Park. *Clin. Oral. Implant Res.* 2015; 5: 9. doi: 10.1111/clr.12611.
16. Frolov AA. Problems of dental implantation. *Scientific leader*. 2021; 14: 6. Available at: <https://scilead.ru/article/332-problemi-dentalnoj-implantatsii>.
17. Lepylin AV, Zakharova, NB, Shalyina, MYu, Fishchev SB, Sevastyanov AV. Prevention of inflammatory complications during immediate dental implantation surgery. *Periodontology*. 2019; 24(3): 236–242. doi: 10.33925/1683-3759-2019-24-3-236-242 (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 09.04.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування pasechnykalla@gmail.com

О. І. Крижановська^{1,2} <https://orcid.org/0000-0001-6544-5439>

Д. О. Говсєєв^{1,3} <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ ЖІНОК ІЗ ЖІНОЧОЮ СЕКСУАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ТА ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський пологовий будинок № 5», Київ, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство «Перинатальний центр міста Києва», Київ, Україна

УДК 618.14-018.73-007.41:618.17-008.6]-085:612.621.31

О. І. Крижановська^{1,2} Д. О. Говсєєв^{1,3}

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ГОРМОНАЛЬНОГО ПРОФІЛЮ ЖІНОК ІЗ ЖІНОЧОЮ СЕКСУАЛЬНОЮ ДИСФУНКЦІЄЮ ТА ГЕНІТАЛЬНИМ ЕНДОМЕТРІОЗОМ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство «Київський міський пологовий будинок № 5», Київ, Україна

³Комунальне некомерційне підприємство «Перинатальний центр міста Києва», Київ, Україна

Метою дослідження було визначення особливостей змін гормонального профілю жінок із жіночою сексуальною дисфункцією (ЖСД) та зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) у процесі лікування. Було проведено аналіз рівня пептидних, стероїдних гормонів, вітаміну Д, гомоцистеїну на 5–7 дні менструального циклу, а також через 3, 6, 9 місяців після фармакологічної корекції у 70 жінок активного репродуктивного віку із ЖСД та ЗГЕ (І група) і 30 здорових жінок (ІІ група).

У результаті проведеного лікування нормалізація рівня вітаміну Д відзначалась через 6 і 9 місяців спостереження у 32,9% і 80,0% ($p < 0,001$) жінок; на 9-му місяці нормогомоцистеїнемія спостерігалась у 38,6% жінок ($p = 0,026$ стосовно контролю). Оптимізація сексуальної функції жінок відбувається на 9-му місяці терапії і супроводжується достовірною нормалізацією індексу сексуальної дисфункції (ІСД). У цей термін показник ІСД наближається до показника норми (26,55), що класифікується як ознака відсутності ЖСД.

Ключові слова: жіноча сексуальна дисфункція, ендометріоз, гомоцистеїн, вітамін Д.

UDC 618.14-018.73-007.41:618.17-008.6]-085:612.621.31

О. І. Kryzhanovska^{1,2}, D. O. Hovsieiev^{1,3}

CHARACTERISTICS OF CHANGES IN THE HORMONAL PROFILE OF FEMALE SEXUAL DYSFUNCTION AND GENITAL ENDOMETRIOSIS IN THE TREATMENT PROCESS

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Communal non-profit enterprise Kyiv City Maternity Hospital No. 5, Kyiv, Ukraine

³Communal non-profit enterprise Kyiv Perinatal center, Kyiv, Ukraine

Vitamin D deficiency and hormonal disbalance could be involved in the development of endometriosis and female sexual dysfunction (FSD).

The **purpose** of the study – to determine the characteristics of changes in the hormonal profile of women with FSD and external genital endometriosis. The evaluation of peptide, steroid hormones, vitamin D, and homocysteine level was conducted on the 5–7th days of the menstrual cycle at the beginning of the study and 3, 6, 9 months after the treatment. A value of $p < 0.0085$ was considered significant difference between the intervention group ($n=70$) and control group (healthy women, $n=30$) under comparison.

Results. Statistical analysis (Friedman's test) of the dynamics of laboratory indicators during the control periods in group I showed a significant gradual increase in the levels of dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S), free testosterone, estradiol, progesterone, FSH, LH, and Vitamin D ($p < 0.001$) and decrease – 17-OHP, Prolactin, thyroid-stimulating hormone (TSH), antibodies to thyroperoxidase (Anti-TPO) and homocysteine ($p < 0.001$) against the background of the treatment. Normalization of the level of vitamin D was observed starting at the 6th and 9th months of observation in 32.9% ($n=23$) and 80.0% ($n=56$) and was significantly higher compared to the 6th month – $\chi^2 = 29.75$, $p < 0.001$. Reference values of the homocysteine level in the 1st group were also achieved starting from the 6th month, but the share of such women was only 20.0% ($n=14$). In the 9th month of treatment, the proportion of patients with normhomocysteinemia increased significantly to 38.6% ($n=27$), $\chi^2 = 4.97$, $p = 0.026$. Dynamics of changes in the hormonal profile of the thyroid gland after 3 months was characterized by a significant decrease in the initial levels of TSH level (on the 3rd, 6th, 9th months, $p < 0.001$). The optimization of female sexual function occurs in the 9th month of therapy and is accompanied by a reliable normalization of the index of sexual dysfunction. In this term, the indicator of the sexual dysfunction index approaches the norm (26.55), which is classified as a sign of the absence of female sexual dysfunction.

Key words: female sexual dysfunction, endometriosis, homocysteine, vitamin D.

Вступ. За даними ВООЗ, ендометріоз вражає приблизно 10% (190 мільйонів) жінок і дівчат репродуктивного віку в усьому світі [1]. Ендометріоз має руйнівні наслідки для репродуктивного здоров'я жінок, а еконо-



мічні витрати, пов'язані із втратою працездатності, лікуванням та реабілітацією, становлять близько 70 млрд дол. на рік [2]. Відновлення сексуального та репродуктивного здоров'я жінок із зовнішньо-внутрішнім ендометріозом – складне та багатofакторне завдання. Зокрема, проблема полягає як у традиційному порушенні гіпоталамо-гіпофізарних зв'язків, так і у повноцінності яєчникового стероїдогенезу. За даними дослідників, на маніфестацію клініки ЖСД у жінок із ЗГЕ має вплив гіпотиреоїдна дисфункція щитоподібної залози, аутоімунні захворювання щитовидної залози [3]. Негативний вплив на функціонування щитоподібної залози, в тому числі й аутоімунного генезу, має недостатність/дефіцит вітаміну Д [4]. За даними метааналізу, проведеного Taheriniya та іншими, який включав 42 пацієнтів з аутоімунними захворюваннями щитоподібної залози, було показано, що дефіцит вітаміну Д пов'язаний з розвитком аутоімунних захворювань щитовидної залози, тиреоїдиту Хашимото та гіпотиреозу [5]. Дефіцит вітаміну Д деякими дослідниками асоціюється із маніфестацією ендометріозу [6]. Іншим чинником порушення гормонального гомеостазу в організмі людини, який супроводжує цілу низку патологічних процесів, зокрема негативно впливає на мікроциркуляторне русло, виступає гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ). Гіпергомоцистеїнемію на сьогодні вважають не тільки однією з основних причин патологічного перебігу гестаційного процесу, а й загалом порушення репродуктивного здоров'я жінки. Науковці сьогодення припускають, що за наявності гіпотиреозу в організмі людини створюються умови для ГГЦ, адже гіпотиреоз знижує печінкові рівні ферментів, які беруть участь у шляху реметилування гомоцистеїну, спричиняючи його токсичне накопичення [7].

Порушення метаболізму проандрогенних стероїдів у організмі жінки, відповідно до Принстонського консенсусу, вважається основою для формування ЖСД. Автори відзначають значні зворотні кореляції між усіма показниками ІСД та гормональним статусом жіночого організму [8].

Мета дослідження – визначення особливостей змін гормонального профілю жінок із ЖСД та ЗГЕ, а також визначення впливу застосування вітаміну Д, зниження рівня гомоцистеїну та відновлення еутиреозу на показники ЖСД у пацієнок репродуктивного віку в процесі лікування; визначення оптимальних термінів для відновлення сексуального здоров'я жінок із ЗГЕ та ЖСД.

Матеріали і методи. Проведено аналіз результатів змін гормонального тла 70 жінок активного репродуктивного віку із ЖСД та ЗГЕ (І група). Показники порівнювали з показниками 30 здорових репродуктивно активних жінок (контрольна або ІІ група). Діагноз ЖСД встановлено за показниками їх індексу сексуальної дисфункції. За основу діагнозу взято затверджену ВООЗ (1999) нозологічну одиницю – жіночі сексуальні дисфункції, що включають порушення бажання, збудження і досягнення оргазму, диспареунію та вагінізм [9]. Критерієм залучення пацієнок до І групи був діагностований під час ультразвукового дослідження зовнішній генітальний ендометріоз (ендометріоми яєчника діаметром до 5 см). Дослідження схвалено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових

досліджень при Національному медичному університеті ім. О.О. Богомольця МОЗ України (протокол № 163 від 07.11.2022) та виконано відповідно до вимог Гельсінської декларації.

Дослідження гормонального тла репродуктивного здоров'я жінок проводили на початку лікування і через 3, 6, 9 місяців від початку лікування. Визначали показники пептидних гормонів (тиретропного гормону (ТТГ), фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), пролактину), стероїдних гормонів (антимюллерів гормон (АМГ), естрадіолу, прогестерону, дегідроандростерону сульфат (ДГЕА-С), 17-оксипрогестерон (17-ОП), тестостерон вільний), антитіл до тиреопероксидази (АТПО), вітаміну Д, гомоцистеїну на 5–7-й день менструального циклу.

Визначення рівнів вітаміну Д, гомоцистеїну, АТПО, ТТГ, ФСГ, ЛГ, естрадіолу, прогестерону, тестостерону вільного проводилось за допомогою хемілюмінесцентного імуноаналізу (імунохімічний аналізатор ARCHITECT/ALINITY (Abbott, США)). Визначення рівня 17-оксипрогестерону проводилось за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (Labor Diagnostika Nord, Germany).

Запропонований алгоритм терапевтичних заходів включав рослинну терапію, яка довела свій позитивний вплив на гормональне тло жінок із гіпоандрогенізмом [10]. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнок.

Вплив на рівень ТТГ здійснювали, призначивши рослинний комплекс, який містить перстач білий (80 мг), гадючник шестипелюстковий (30 мг), дрік красильний (10 мг), півонію незвичайну (30 мг), бруньки берези повислої (30 мг), спіруліну (40 мг) та листя ліщини (40 мг), по 1 капсулі 1 раз на добу щоденно протягом 9 місяців.

Препаратом для відновлення рівня центральних пептидних гормонів у разі функціонального гіпогонадизму було взято природний комплексний препарат, що поєднував якірці сланкі, компоненти гінкго білоба, лимонник китайський. Пацієнтки приймали по 1 капсулі 2 рази на добу з 1-го по 12-й день менструального циклу щоденно 9 місяців.

Для оптимізації обміну гомоцистеїну користувалися препаратом на основі адеметіоніну. Використовували поєднання S-аденозил-L-метіоніну – 200 мг, L-метилфолату – 0,4 мг (що еквівалентно 0,4 мг фолієвої кислоти), вітаміну В12 у формі метилкобаламіну – 250 мкг. Пацієнтки приймали по 1 капсулі 1 раз на день щоденно протягом 9 місяців.

Для нормалізації рівня вітаміну Д (норма: 75–125 мкг/л, недостатність – 50–75 мкг/л, дефіцит <50 мкг/л) використовували комплексний препарат, який містить: бета-глюкан – 250 мг, що містить 80% бета-глюканів 1,3 і 1,6, цинк – 5 мг, у перерахунку з цинку гліцинату, вітамін D3 (холекальциферол) – 100 мкг (4000 МО). Пацієнтки приймали по 1 капсулі 1 раз на день щоденно 9 місяців.

Для статистичної обробки даних використовували непараметричні методи статистичного аналізу, оскільки розподіл значень більшості показників відрізнявся від нормального. З огляду на те, що для ста-

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

тистичного аналізу ми використовуємо непараметричні критерії, то для уникнення помилки 1-го типу під час множинних порівнянь ми використовуємо рівень значущості з урахуванням поправки Бонфероні, яку розраховували за формулою: $p=1-0,951/n$, де n – кількість порівнянь.

У нашому дослідженні в кожній групі вимірювання проводили до лікування, а також через 3 місяці, 6 місяців та 9 місяців, тому всього здійснювали 6 пар порівнянь: початковий рівень vs 3 міс/6 міс/9 міс після лікування, 3 міс vs 6 міс, 3 міс vs 9 міс, 6 міс vs 9 міс. Таким чином, $n=6$. Відповідно до вищевказаної формули

$$p=1-0,95^{1/6} = 0,0085.$$

Тому у разі апостеріорних порівнянь статистично значимою різницею між пов'язаними групами, що порівнюються, вважали значення $p < 0,0085$.

Результати та їх обговорення. Результати змін лабораторних показників на фоні лікування у I групи наведено в таблиці 1.

Статистичний аналіз (критерій Фрідмана) динаміки лабораторних показників у групі I показав статистично значиме поступове збільшення рівнів ДГЕА-С, тестостерону вільного, естрадіолу, прогестерону, ФСГ, ЛГ та вітаміну Д ($p < 0,001$) та зменшення – 17-ОП, пролактину, ТТГ, АТПО та гомоцистеїну ($p < 0,001$) після проведеного лікування. Статистично значимої динаміки змін АМГ не виявлено ($p=0,39$).

Подальший апостеріорний аналіз (критерій Вілкоксона з поправкою Бонфероні) рівнів вітаміну Д та гомоцистеїну показав, що починаючи вже з 3-го місяця від початку лікування відбувалось статистично значиме підвищення вітаміну Д та зниження гомоцистеїну порівняно з початковими («до лікування» vs. 3 міс. $p < 0,001$). Незважаючи на позитивну динаміку, через 3 міс. у I групі зберігались дефіцити вітаміну Д та ГЦЦ. Подальші зміни обох показників характеризувались збереженням зазначеної раніше тенденції на 6-ому та 9-ому місяці спостереження, де статистично значимі збільшення вітаміну Д та зменшення гомоцистеїну відзначали не лише порівняно з початковими рівнями, а й значеннями в контрольні терміни: вітамін Д – «до лікування» vs. 6 міс./9 міс. $p < 0,001$; 3 міс. vs. 6 міс./9 міс. $p < 0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$; гомоцистеїн – «до лікування» vs. 6 міс./9 міс. $p < 0,001$, 3 міс. vs. 6 міс./9 міс. $p < 0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p < 0,001$. Причому нормалізацію рівня вітаміну Д спостерігали починаючи з 6 місяця спостереження у 32,9% ($n=23$) пацієток, а на 9 місяці частка таких жінок становила вже 80,0% ($n=56$) і була статистично значимо вищою порівняно з 6 міс. – $\chi^2 = 29,75$, $p < 0,001$ (рис. 1).

Таблиця 1

Динаміка змін лабораторних показників на фоні лікування пацієток I групи ($n=70$) у контрольні терміни

Показник Me [Q1; Q3]	Термін контролю				Контрольна група ($n=30$)	P-value «до лікування» vs. 9 міс.
	До лікування	3 міс.	6 міс.	9 міс.		
Вітамін Д, нмоль/л	21,3 (17,6; 25,2)	37,6 (32,5; 54,8)	65,2 (45,1; 83,5)	85,3 (78,3; 94,8)	93,7 (89,3; 100,2)	<0,001
Гомоцистеїн, мкмоль/л	11,5 (10,6; 13,4)	8,5 (7,6; 13,3)	6,6 (5,8; 9,4)	6,1 (5,4; 6,8)	5,5 (5,4; 5,8)	<0,001
ТТГ, мк МО/мл	3,6 (3,1; 4,1)	3,1 (2,6; 3,2)	2,7 (2,3; 3,1)	2,5 (2,1; 2,6)	1,7 (1,4; 1,9)	<0,001
АТПО, МО/мл	95,0 (56,0; 100,0)	73,5 (56,0; 94,3)	72,5 (53,0; 91,3)	72,3 (53,0; 91,1)	0,0 (0,0; 0,0)	<0,001
Антимюллерів гормон (АМГ), нг/мл	1,9 (1,8; 2,2)	1,9 (1,8; 2,2)	1,9 (1,8; 2,2)	1,9 (1,8; 2,2)	2,2 (1,8; 2,2)	0,39
ФСГ, Од/л	4,8 (4,2; 5,1)	5,4 (5,1; 5,6)	5,8 (5,2; 6,95)	7,1 (6,7; 7,5)	8,2 (7,9; 8,5)	<0,001
ЛГ, Од/л	4,2 (4,1; 4,4)	4,6 (4,3; 5,1)	5,1 (4,7; 6,2)	6,3 (5,9; 6,9)	7,8 (7,2; 8,1)	<0,001
Пролактин, нг/мл	22,3 (21,2; 23,3)	16,5 (13,9; 18,1)	13,1 (10,1; 14,1)	12,1 (10,1; 12,8)	11,20 (10,1; 12,1)	<0,001
Естрадіол, пкг/мл	47,6 (45,3; 51,2)	55,8 (49,3; 59,4)	64,2 (52,6; 88,9)	79,9 (77,5; 90,5)	92,2 (89,4; 98,3)	<0,001
Прогестерон, нг/мл	0,23 (0,21; 0,23)	0,23 (0,23; 0,25)	0,27 (0,23; 0,34)	0,31 (0,27; 0,36)	0,34 (0,34; 0,42)	<0,001
Тестостерон вільний, пкг/мл	1,1 (0,9; 1,2)	1,5 (1,3; 1,6)	1,7 (1,4; 2,4)	1,9 (1,7; 2,4)	3,1 (2,9; 3,3)	<0,001
ДГЕА-С мкг/дл	59,1 (53,8; 65,98)	65,7 (58,8; 115,2)	108,9 (66,7; 235,0)	187,8 (167,9; 235,0)	345,9 (309,1; 401,9)	<0,001
17-ОП, нг/мл	0,95 (0,89; 1,1)	0,88 (0,79; 0,92)	0,8 (0,76; 0,9)	0,8 (0,76; 0,81)	0,78 (0,67; 0,82)	<0,001

Примітка: критерій Фрідмана, статистично значимою вважали різницю при $p < 0,05$

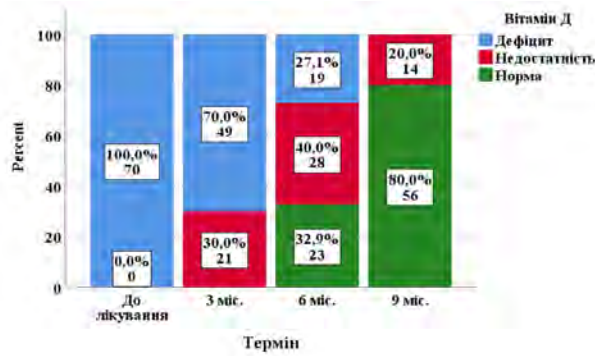


Рис. 1. Рівень вітаміну Д у крові до та після проведеного лікування

(ознаки достовірності наведено в тексті)

Референтних значень рівня гомоцистеїну у I групі також вдалось досягнути починаючи з 6 місяця, однак частка таких жінок становила лише 20,0% (n=14). На 9-ому місяці лікування частка пацієнток з нормогомоцистеїнемією статистично значимо збільшилась до 38,6% (n=27), $\chi^2 = 4,97$, $p=0,026$.

Динаміка зміни гормонального профілю щитоподібної залози через 3 міс. характеризувалась статистично значимим зменшенням стосовно вихідних рівнів показників ТТГ («до лікування» vs. 3 міс./6 міс./9 міс. $p<0,001$), АТПО («до лікування» vs. 3 міс./6 міс./9 міс. $p<0,001$). Причому така тенденція зберігалась для ТТГ у порівнянні показників, отриманих через 3, 6 та 9 міс (3 міс. vs. 6 міс./9 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$). Однак залишались функціонально збільшеними показники ТТГ у 71,5% (n=54) жінок I групи на 3 місяці, у 61,4% (n=43) – на 6-ому місяці і у 27,1% (n=19) – на 9-ому місяці. Рівні АТПО у подальшому контролі через 6 та 9 місяців не змінювались порівняно із 3 міс. та між собою (3 міс. vs. 6 міс./9 міс. $p=1,0$; 6 міс. vs. 9 міс. $p=1,0$) і відповідали його підвищенню.

Апостеріорний аналіз (критерій Вілкоксона з поправкою Бонфероні) змін рівнів статевих гормонів у контрольні терміни також виявив статистично значимі відмінності. Зокрема, поетапне статистично значиме

підвищення рівнів ФСГ («до лікування» vs. 3 міс./6 міс./9 міс. $p<0,001$; 3 міс. vs. 6 міс./9 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$), ЛГ («до лікування» vs. 3 міс./6 міс./9 міс. $p<0,001$; 3 міс. vs. 6 міс./9 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$), естрадіолу («до лікування» vs. 3 міс./6 міс./9 міс. $p<0,001$; 3 міс. vs. 6 міс./9 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$), прогестерону («до лікування» vs. 3 міс./6 міс./9 міс. $p<0,001$; 3 міс. vs. 6 міс./9 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$), ТВ («до лікування» vs. 3 міс./6 міс./9 міс. $p<0,001$; 3 міс. vs. 6 міс./9 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$), ДГЕА-С («до лікування» vs. 3 міс./6 міс./9 міс. $p<0,001$; 3 міс. vs. 6 міс./9 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$) та статистично значиме зниження рівнів пролактину («до лікування» vs. 3 міс./6 міс./9 міс. $p<0,001$; 3 міс. vs. 6 міс./9 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$) та 17-ОП («до лікування» vs. 3 міс./6 міс./9 міс. $p<0,001$; 3 міс. vs. 6 міс./9 міс. $p<0,001$; 6 міс. vs. 9 міс. $p<0,001$) порівняно з початковими рівнями та рівнями у контрольні терміни.

Ми провели аналіз показників ЖСД у пацієнток I групи в контрольні терміни. Узагальнену характеристику результатів анкетування впродовж лікування у I групі наведено в таблиці 2. На фоні проведеного лікування в контрольні терміни відзначали статистично значиме підвищення балів за всіма категоріями анкетування ($p<0,001$, критерій Фрідмана). Як видно із таблиці 2, відновлення гормонального гомеостазу супроводжувалося чіткими позитивними змінами показника ІСД у обстежених жінок.

Аналізуючи часові рамки відновлення гормонального гомеостазу у жінок із ЖСД та ЗГЕ, бачимо, що його максимальна оптимізація відбувається на 9-му місяці терапії і супроводжується достовірною нормалізацією ІСД. Саме за 9-місячний термін призначеної терапії загальний результат ІСД наближається до показника норми (26,55), що класифікується як ознака відсутності жіночої сексуальної дисфункції.

Аналіз доменів сексуальної дисфункції у жінок із ендометріозом вказує на те, що корекція гіпотиреозу була пов'язана з нормалізацією бажання, задоволення та болю, що відзначалося в контрольний термін 6 міс. Отримані

Таблиця 2

Характеристика результатів анкетування ЖСД у пацієнток I групи у контрольні терміни

Показник	I група n=70 Термін контролю				II група – контрольна n=30	P-value «до лікування» vs. 9 міс.
	До лікування	3 міс.	6 міс.	9 міс.		
Бажання	3,0 (2,4; 3,0)	3,0 (3,0; 3,6)	4,2 (3,0; 4,2)	4,8 (4,8; 5,1)	6,0 (5,3; 6,0)	<0,001
Збудження	3,3 (3,0; 3,6)	3,6 (3,3; 3,6)	4,2 (3,6; 4,8)	5,1 (4,8; 5,1)	5,4 (5,4; 5,4)	<0,001
Змащення	2,7 (2,7; 3,0)	3,0 (3,0; 3,9)	3,6 (3,0; 5,1)	5,1 (5,1; 6,0)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
Органзм	2,4 (2,4; 2,8)	3,2 (2,8; 3,6)	3,6 (3,2; 4,8)	5,6 (5,2; 6,0)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
Задоволення	2,4 (2,4; 2,4)	3,2 (2,4; 3,2)	4,0 (3,2; 4,8)	5,2 (4,8; 6,0)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
Біль	2,4 (2,0; 2,4)	3,2 (2,4; 3,2)	4,4 (3,2; 5,6)	5,6 (5,1; 6,0)	6,0 (6,0; 6,0)	<0,001
ІСД	16,5 (15,5; 17,0)	18,9 (17,0; 21,1)	23,7 (19,5; 29,3)	31,4 (29,3; 34,2)	35,4 (34,5; 35,4)	<0,001

нами дані відповідають результатам дослідження інших авторів, що дозволяє думати про вплив на формування ЖСД у разі ендометріозу саме коморбідної патології [3]. Показник оргазму та змащення мав чітку тенденцію до нормалізації лише на 9-му місяці лікування.

Висновки.

1. Формування жіночої сексуальної дисфункції у жінок репродуктивного віку із ендометріозом має коморбідне тло із залученням у процес порушення функції щитоподібної залози, дефіциту вітаміну Д та гіпергомоцистеїнемії.

2. Корекція гормональних показників, нормалізація рівня вітаміну Д та гомоцистеїну має чітку тенденцію до нормалізації після 9-місячного лікування, що супроводжується достовірним зростанням індексу сексуальної дисфункції у жінок.

3. Рівні естрадіолу, тестостерону вільного та ДГЕА-С у жінок із ендометріозом навіть після 9-місячного лікування має знижений показник стосовно групи контролю, що може бути ознакою токсичного впливу ендометріومی яєчника на його гормон-продукуючу функцію.

ЛІТЕРАТУРА

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med.* 2020; 382(13): 1244–1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764.
2. Semeniuk LM, Demyanenko LV, Chernukha LS, Kryzhanovska OI. Sexual dysfunctions an early marker of endometriosis. *Clinical endocrinology and endocrine surgery.* 2020; 2(70): 86–92. (in Ukrainian). doi: 10.30978/cees-2020-2-86.
3. Oppo A, Franceschi E, Atzeni F, Taberlet A, Mariotti S. Effects of hyperthyroidism, hypothyroidism, and thyroid autoimmunity on female sexual function. *J Endocrinol Invest.* 2011; 34(6): 449–53. doi: 10.1007/BF03346712.
4. Babić Leko M, Jureško I, Rozić I, Pleić N, Gunjača I, Zemunik T. Vitamin D and the Thyroid: A Critical Review of the Current Evidence. *Int J Mol Sci.* 2023; 24(4): 3586. doi: 10.3390/ijms24043586.
5. Taheriniya S, Arab A, Hadi A, Fadel A, Askari G. Vitamin D and thyroid disorders: a systematic review and Meta-analysis of observational studies. *BMC Endocr Disord.* 2021; 21(1): 171. doi: 10.1186/s12902-021-00831-5.
6. Miyashita M, Koga K, Izumi G, Sue F, Makabe T, Taguchi A, Nagai M, Urata Y, Takamura M, Harada M, Hirata T, Hirota Y, Wada-Hiraike O, Fujii T, Osuga Y. Effects of 1.25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2371–9. doi: 10.1210/jc.2016-1515.
7. Zhang X, Chen Y, Ye H, Luo Z, Li J, Chen Z, Zhang E, Li W. Correlation between thyroid function, sensitivity to thyroid hormones and metabolic dysfunction-associated fatty liver disease in euthyroid subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *Endocrine.* 2023; 80(2): 366–379. doi: 10.1007/s12020-022-03279-2.
8. Chedraui P, Pérez-López FR, Mezones-Holguin E, San Miguel G, Avila C. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Assessing predictors of sexual function in mid-aged sexually active women. *Maturitas.* 2011; 68(4): 387–90. doi: 10.1016/j.maturitas.2010.12.004.
9. Romashchenko OV, Yashchenko LB, Melnykov SM. Otsinka zhinochykh seksualnykh dysfunktsii u systemi planuvannia simi. *Medical aspects of women's health.* 2012; 8(61): 59–61 (in Ukrainian).
10. Semenyuk LM, Yuzvenko TY, Kozachuk YS, Chernukha LS. Pre-pregnancy preparation of women with hypoandrogenism and female sexual dysfunction. *Clinical endocrinology and endocrine surgery.* 2024; 1: 18–27 (in Ukrainian). doi: <https://doi.org/10.30978/10.30978/CEES-2024-1>.

Надійшла до редакції 14.04.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування olga27kr08@gmail.com

UDC 614.253-048.93

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-8>

A. S. Biduchak <https://orcid.org/0000-0003-3475-1497>
 Zh. A. Chornenka <https://orcid.org/0000-0003-2314-1976>

ASSESSMENT OF CORRELATION LEVELS IN THE STRUCTURE OF CONFLICTS WITHIN THE DOCTOR–PATIENT SYSTEM

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

UDC 614.253-048.93

A. S. Biduchak, Zh. V. Chornenka

ASSESSMENT OF CORRELATION LEVELS IN THE STRUCTURE OF CONFLICTS WITHIN THE DOCTOR–PATIENT SYSTEM

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

Actuality. Doctors face difficulties every day in their practical work, communicating with patients who have different emotional and psychological conditions. In most cases, patients visit the doctor not because they want to; often they are brought to the hospital unwillingly by relatives or friends. Medical care is now perceived as a service that a healthcare facility provides to a patient. Therefore, it is quite logical that the patient visiting a doctor or starting treatment has certain expectations, that is, creates an idealized image of the doctor and the treatment process in general.

The aim of the study. Analyze and evaluate relationships in conflict situations in the “doctor–patient” system.

Materials and methods. With the use of statistical and medical-epidemiological methods, an analysis of anonymous questionnaires of 48 medical heads and 1146 patients was carried out in order to study the relationship between conflict situations and the effective work of medical institutions.

The results. The average strength of the relationship regarding the assessment of conflict situations among doctors showed ($C=0.044$ ($p=0.762$)) that the respondents often and actively participate in conflicts arising in the team and do not consider it necessary to learn how to resolve such conflict situations. The weak connection of doctors demonstrated ($C=0.151$ ($p=0.295$)) that there are 2 groups of respondents – some believe that this does not prevent them and other people from solving conflicts with profit for both sides, others – who need to try to reach a compromise or not to conflict. Evaluating the responses of patients, it was established that different groups of patients are in conflict, but those who are not satisfied with sanitary and hygienic conditions ($C=0.208$ ($p<0,001$)) and stand in line for more than half an hour ($C=0,247$ ($p<0,001$)) often dissatisfied with the results of the provision medical care, and vice versa.

Conclusion. In medical teams, conflicts often arise and doctors actively participate in them. Among patients who have conflicts, there are only those who are not satisfied with the results of medical care.

Key words: conflict situations, structure of conflict, correlation, doctor, patient.

УДК 614.253-048.93

А. С. Бідучак, Ж. В. Чорненко

ОЦІНКА РІВНІВ КОРЕЛЯЦІЇ У СТРУКТУРІ КОНФЛІКТІВ У СИСТЕМІ ЛІКАР–ПАЦІЄНТ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Метою дослідження було оцінювання стосунків у конфліктних ситуаціях у системі «лікар–пацієнт». Проаналізовано анонімні анкети 48 медичних керівників та 1146 пацієнтів з метою вивчення взаємозв'язку конфліктних ситуацій з ефективною роботою медичних закладів. Середня сила взаємозв'язку щодо оцінки конфліктних ситуацій серед лікарів показала ($C=0.044$ (at $p=0.762$)), що респонденти часто та активно беруть участь у конфліктах, які виникають у колективі. Слабкий зв'язок лікарів показав ($C=0.151$ (at $p=0.295$)), що існує 2 групи респондентів: які вирішують конфлікти з користю для обох сторін, і які намагаються досягати компромісу чи не конфліктувати. Оцінка відповідей пацієнтів показала, що конфліктують переважно ті, які не задоволені санітарно-гігієнічними умовами ($C=0.208$ ($p<0.001$)), стоять у чергах більше півгодини ($C=0.247$ ($p<0,001$)), часто не задоволені результатами надання медичної допомоги, і навпаки.

Ключові слова: конфліктні ситуації, структура конфлікту, співвідношення, лікар, пацієнт.

Actuality. Conflicts are an integral part of human that arise in all spheres of business activity, including medicine [1]. The relationship between a doctor and a patient is multifaceted: it is a complex of psychological and moral and ethical problems that doctors have to constantly face [2]. Questions of a psychological nature often arise, which somehow affect treatment efficacy. Thus, the doctor must possess not only purely medical knowledge but also be able to talk to his patients, considering their psychological

characteristics and mental state. In recent years, there have been essentially revolutionary changes in the doctor-patient relationship. Based on the Convention on Human Rights and Biomedicine [3], patients have received the right to participate in the process of diagnosis and treatment, and therefore they are increasingly actively striving for an open dialogue with medical professionals.

One of the most important conditions for establishing mutual understanding between a doctor and a patient is a feeling of support [4]. If the patient realizes that the doctor intends to help him personally, and not just do what he should do according to the protocol, he will probably participate more actively in the treatment process. When

© A. S. Biduchak, Zh. A. Chornenka., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



the doctor shows understanding, the patient is sure that his complaints are not just expressed, but also heard. Understanding is impossible without respect. Respect involves recognizing the value of a person as an individual [5].

Any conflict is possible in the presence of participants in the conflict – opposing sides, taking active actions against each other. One of the conditions for the emergence and development of a conflict is the scarcity, inaccessibility for the entire object of the conflict, which is involved in the process of interaction between the sides to the conflict [6]. The situation caused by the accumulation of contradictions between the sides to the conflict, which is the basis for the emergence of a real conflict, is called a conflict situation [7].

In a conflict situation, opponents defend their goals, interests, which do not coincide with other ones, regarding the object of the conflict. Conflict situations are also characteristic of relations between employees and patients of medical institutions. Such conflict situations go beyond professional activity and affect the sphere of interpersonal relations [8].

In turn, the doctor, being “on the other side of the barricade”, during the first meeting with the patient, also has certain expectations about how the patient should behave, how he will react to the proposed treatment, etc.

These representations of the patient and the doctor are based on the life experience of each of them and social norms. However, the expectations of patients and medical professionals often differ from reality, because the doctor does not choose the patients, and it is difficult for patients to predict who the doctor they came to see will turn out to be.

It is the discrepancy between reality and expectations that causes most “medical” conflicts [9].

Patients may express dissatisfaction with the organization of medical care, qualifications of medical personnel, lack of necessary equipment and medicines, sanitary conditions in the institution, etc. [10]. However, most often conflicts arise precisely at the psychological level and are related to the behavior of each of the sides. After all, for example, a patient can subjectively perceive business communication as indifference, and friendliness as familiarity.

When assessing managerial conflicts, it is essential to identify its structure. Therefore, it is important to choose a certain system and dominant signs of management conflicts in the activities of medical institutions. To build an effective conflict management system, it is crucial to identify their root cause, and this will make it possible to implement a number of measures aimed at avoiding or reducing the negative consequences of management conflicts [11].

For a timely response to conflicts in a medical institution, it is advisable to use a set of methods for their assessment, which will allow developing preventive measures for its avoidance or settlement even at the early stages of the development of a conflict situation.

The aim of the study is to analyze and evaluate correlation level in structure of conflict within the “doctor–patient” system.

Materials and methods. The study of the correlation level in the structure of conflict in the teams of the regional clinical hospital of Chernivtsi and primary care centers of the Chernivtsi region during 2021–2022 was carried out using the medical and sociological method. The opinions

of 48 leading medical institutions (medical directors and heads of departments) and 1146 patients who were treated in the respective medical institutions during the specific period were studied via the method of direct individual survey. The research was conducted in the form of individual interviews based on an anonymous questionnaire developed by us, emphasizing the in-depth study of conflict situations in medical teams, allowing participants to express their opinions freely, without pressure. The interviews began by gathering general information about the participant and his/her work experience. The age group of respondents: from 18 to 54 years. Education: secondary, secondary special, and higher. After that, we considered more specific points regarding the definition of the relationship between conflict situations and the effective work of medical institutions.

Results of research and their discussion. In our study, we used the correlation coefficient to analyze the relationship between the respondents’ answers, and the Cramer’s correlation coefficient to assess the strength of this relationship. As you know, a correlation relationship exists when a certain value of one quantity corresponds to a set of values of another; it is revealed when the phenomenon under study is influenced by not one, but many factors. Thus, we were interested in the behavior of both heads of medical institutions and patients in certain conflict situations and ways of solving them.

Evaluating the relationship among the questions for leading doctors (Table 1) – “Do you try to take the opponent’s side in a conflict situation?” and “Do you try to prove your right in any conflict situation?”, the Cramer’s correlation coefficient was $C=0.044$ ($p=0.762$), which indicates the absence of a connection. Respondents who have chosen the answer “constantly prove their right” most often choose the answer “yes” to the question “Do you try to take the opponent’s side in a conflict situation?”, which indicates a lack of agreement in the answers.

Table 1

Evaluation of correlation between the groups of questions: “Do you try to take the opponent’s side in a conflict situation?” and “Do you try to prove your right in any conflict situation?”

Answers		Do you try to take the opponent’s side in a conflict situation?		
		Yes, I do	No, I do not	Total
Do you try to prove your right in any conflict situation?	Answer options			
	Compromise or do not conflict	17	13	30
	You constantly prove your right	11	7	18
Total		28	20	48

The next group of questions for managing doctors (Table 2) “How often do conflicts arise in your team?” and “Have you participated in a conflict situation?” established an average relationship when calculating the Cramer’s correlation coefficient $C=0.457$ ($p= 0.002$), which indicates that respondents believe that conflicts in the team occur often and actively participate in them.

No correlation was established for the group of questions “Do medical workers need to learn how to resolve

Table 2

Evaluation of correlation between the groups of questions: “How often do conflicts arise in your team?” and “Have you participated in a conflict situation?”

Answers		How often do conflicts arise in your team?		
Have you participated in a conflict situation?	Answer options	Actively	Did not participate or an observer	Total
	Often or constantly	17	3	20
	Sometimes or rarely	11	17	28
	Total	28	20	48

conflict situations?” and “Is it possible to resolve the conflict without infringing the rights and sense of dignity of all people involved in the conflict?” (Table 3) – Cramer’s correlation coefficient $C=0.151$ ($p=0.295$). This shows that both groups of respondents (and those who believe that it is possible to resolve the conflict without infringing the rights and sense of dignity of all people involved in the conflict, and those who believe that it is not possible) believe that medical workers (especially managers) need to learn how to resolve conflict situations.

Table 3

Evaluation of correlation between the groups of questions: “Do medical workers need to learn how to resolve conflict situations?” and “Is it possible to resolve the conflict without infringing the rights and sense of dignity of all people involved in the conflict?”

Answers		Do medical workers need to learn how to resolve conflict situations?		
Is it possible to resolve the conflict without infringing the rights and sense of dignity of all people involved in the conflict?	Answer options	Yes, they do	No, they do not	Total
	Yes	18	2	20
	No	22	6	28
	Total	40	8	48

The average strength of the connection (Table 4) was obtained when calculating the Cramer’s correlation coefficient $C=0.416$ ($p=0.004$) for the following group of questions – “Do medical workers need to learn how to resolve conflict situations?” and “Do you try to take the opponent’s side in a conflict situation?”. The obtained result shows that the group of interviewed medical managers who believe that medical workers do not need to learn how to solve conflict situations is dominated by respondents who do not try to take the opponent’s side in a conflict situation.

The calculated Cramer’s correlation coefficient $C=0.274$ ($p=0.058$) for the block of questions: “What prevents you and other people from solving conflicts with profit for both sides?” and “Do you try to prove your right in any conflict situation?” revealed a weak relationship for physician managers (Table 5). This shows that one group of respondents who constantly prove their right do not think that this prevents them and other people from resolving conflicts with profit for both sides. Among the second group, who believe

Table 4

Evaluation of correlation between the groups of questions: “Do health workers need to learn how to resolve conflict situations?” and “Do you try to take the opponent’s side in a conflict situation?”

Answers		Do health workers need to learn how to resolve conflict situations?		
Do you try to take the opponent’s side in a conflict situation?	Answer options	Yes, I do	No, I do not	Total
	Yes	27	1	28
	No	13	7	20
	Total	40	8	48

that the desire to prove the right prevents from resolving conflicts with profit for both sides, respondents who try to reach a compromise or do not conflict predominate.

Table 5

Evaluation of correlation between the groups of questions: “What prevents you and other people from solving conflicts with profit for both sides?” and “Do you try to prove your right in any conflict situation?”

Answers		What prevents you and other people from solving conflicts with profit for both sides?		
Have you participated in a conflict situation?	Answer options	Selfishness or unwillingness to lose	A desire to prove the own right	Total
	constantly prove your right	15	3	18
	compromise or not conflict	17	13	30
	Total	32	16	48

Simultaneously with the survey of the heads of medical institutions, a survey of patients who were treated in the respective institutions was conducted.

A correlation analysis was carried out for a group of questions that were asked to the interviewed patients “Are you satisfied with the sanitary and hygienic conditions in the medical institution?” and “Are you satisfied with the results of medical care?” (Table 6). Cramer’s correlation coefficient was $C=0.521$ ($p<0,001$), which indicates an average strength of the relationship and means that the group of patients who are not satisfied with the sanitary and hygienic conditions are often also dissatisfied with the results of medical care and, respectively, vice versa.

A weak connection (Table 7) was established when calculating the Cramer’s correlation coefficient $C=0.225$ ($p<0,001$) among patient respondents for the group of questions – “Have you ever had a conflict?” and “Are you satisfied with the results of medical care?”. Therefore, it is not possible to claim that only those patients who are not satisfied with the results of medical care are in conflict.

The calculated Cramer’s correlation coefficient $C=0.208$ ($p<0,001$) for the group of questions that were asked to patients: “Have you ever had a conflict?” and “Are you satisfied with the sanitary and hygienic conditions in the medical facility?” showed a weak connection between

Table 6

Evaluation of the correlation between the groups of questions: “Are you satisfied with the sanitary and hygienic conditions in the medical institution?” and “Are you satisfied with the results of medical care?”

Answers		Are you satisfied with the sanitary and hygienic conditions in the medical institution?		
		Unsatisfied	Satisfied	Total
Are you satisfied with the results of medical care?	Answer options			
	Unsatisfied	766	159	925
	Satisfied	51	170	221
	Total	817	329	1146

Table 7

Evaluation of the correlation between the groups of questions: “Have you ever had a conflict?” and “Are you satisfied with the results of the medical care?”

Answers		Have you ever had a conflict?		
		Yes, I have	No, I have not	Total
Are you satisfied with the results of provided medical care?	Answer options			
	Unsatisfied	477	333	810
	Satisfied	116	220	336
	Total	593	553	1146

them (Table 8), which can only indicate that there is a conflict not only among patients who are dissatisfied with sanitary and hygienic conditions.

Table 8

Evaluation of the correlation between the groups of questions: “Have you ever had a conflict?” and “Are you satisfied with the sanitary and hygienic conditions in the medical facility?”

Answers		Have you ever had a conflict?		
		Yes, I have	No, I have not	Total
Are you satisfied with the sanitary and hygienic conditions in the medical facility?	Answer options			
	Unsatisfied	520	394	914
	Satisfied	73	159	232
	Total	593	553	1146

In additions, a weak connection (Table 9) was obtained when calculating the Cramer’s correlation coefficient $C=0.247$ ($p<0.001$) for the next block of questions – “How much time do you usually spend in line at the doctor?” and “Are you satisfied with the results of medical care?”. The obtained result shows that the patients who usually waited in queues for more than half an hour, are, respectively, also dissatisfied with the results of medical care and vice versa.

In recent decades, the rate of medical conflicts has increased dramatically all over the world [12]. The number of conflict situations has increased more than threefold [13]. Such a rapid increase in conflicts in medicine was observed not only in European and American countries, but also in Asian countries, such as Japan, where a 10-fold increase in medical malpractice lawsuits was reported [14].

Table 9

Evaluation of the correlation between the groups of questions: “How much time do you usually spend in line at the doctor?” and “Are you satisfied with the results of the medical care provided to you?”

Answers		How much time do you usually spend in line at the doctor?		
		5–15 minutes	Half an hour or more	Total
Are you satisfied with the results of the medical care provided to you?	Answer options			
	Unsatisfied	135	682	817
	Satisfied	130	199	329
	Total	265	881	1146

The number of medical disputes has increased rapidly since the beginning of the 21st century in all European countries, including Ukraine, due to the mismatch between demand and supply for medical services and the growing awareness of patients about their rights, as well as the imperfection of the legal system. So, the disharmony in the relationship between the doctor and the patient was not just a medical problem, but turned into a crucial social issue. Medical disputes are defined as a patient’s proposal in exchange for an argument that may or may not be related to a medical error. Usually, a medical dispute begins when a patient claims, that doctors are not fulfilling their duties in medical practice, and symptoms worsen or death occurs as a result of their negligence [15; 16]. Medical disputes include medical malpractice, medical lawsuits and medical mistakes.

The management of conflicts between the doctor and the patient consists of several stages and is long-term [17; 18]. Only by direct participating in the process, we can provide a full understanding of the information about the conflict between the doctor and the patient and avoid further conflicts caused by asymmetry of information [19]. In the process of doctor–patient dispute settlement, the communication and exchange between multiple actors on dispute settlement measures can not only enrich the information and requirements related to dispute settlement, improve the rationality and scientific nature of dispute settlement measures, but also better help each participant. Due to the specificity of doctor-patient disputes and the main thinking of people, as well as the protection of people’s fundamental interests, the protection of the legal rights and interests of both doctors and patients is undoubtedly the main goal of doctor-patient dispute settlement [20].

Conclusions. In today’s world, it is necessary to constantly pay attention to conflicts and disputes between the doctor and the patient. Lack of government supervision, inadequate hospital management, insufficient medical resources, inappropriate behavior of doctors and nurses, errors of doctors in diagnosis and treatment, and subjective dissatisfaction of patients are important factors causing conflicts between doctors and patients. This is proved by the assessment of the correlation in our research. As for doctors, it showed that conflicts often arise in the team, and doctors of various specialties actively participate in them. As for patients, it was established that only those patients who are dissatisfied with the results of treatment usually have medical care conflicts.

BIBLIOGRAPHY

1. Ustinov OV. Conflict of interest in medicine: what is it and how to act? *Ukrainian Medical Journal* [Internet]. 2019 [cited 2023 Jun 21]. (In Ukrainian). Available from: <https://umj.com.ua/uk/stattia-161119-konflikt-interesiv-u-meditsini-shho-tse-take-i-yak-diyati>
2. Nevinska LM, Kulchytskyi VY. The role of a medical worker as a mediator in conflict resolution. *Nursing*. 2019; 4: 35–7. doi: 10.11603/2411-1597.2019.4.10836 (In Ukrainian).
3. Kalaur S. The training of future specialists of social sphere to conflict resolution as a scientific problem. *Modern Science*. 2016; 3: 42–9.
4. Al-Hamdan Z, Nussara H, Masa'deh R. Conflict management style of Jordanian nurse managers and its relationship to staff nurses' intent to stay. *Journal of Nursing Management*. 2016; 24(2): E137–145. doi: 10.1111/jonm.12314.
5. Dickens GL, Tabvuma T, Frost SA. Safewards: Changes in conflict, containment, and violence prevention climate during implementation. *Int J Ment Health Nurs*. 2020; 29(6): 1230–40. doi: 10.1111/inm.12762.
6. Zamlynskyi VA, Shardakova AD, Adil Mohamed Abdalla Sultan Al Ali. Conflict management in modern conditions of economic activity. *Economics: Time Realities*. 2022; 1 : 30–9. doi: 10.15276/ETR.01.2022.4.
7. Halynska Y, Lvovich YE, Pishenina TI, Preobrazhenskiy AP, Shaporenko OI, Stovpets OV, et al. Wissenschaft für den modern menschen. wirtschaft, management, tourismus, bildung, philosophie, gesetz. Book 1. Part 3; Koshevaya SP, Mihalchuk VN, Shaporenko OI, Radysh YF. The role and place of public policy in the processes of reforming the state governance system. Karlsruhe : NetAkhatAV. 2020, p. 29–39.
8. Alekseytsev IS, Galiahetov RM. Conflict resolution and peculiarities of national mentality. *Sociosphere*. 2020; 2: 9–12 (In Ukrainian).
9. Elder K, Turner KA, Cosgrove L, Lexchin J, Shnier A, Moore A, et al. Reporting of financial conflicts of interest by Canadian clinical practice guideline producers: a descriptive study. *CMAJ*. 2020; 192(23): 617–25. doi: 10.1503/cmaj.191737.
10. Fiester A, Stites S. Using a Mediator's Toolbox: Reducing Clinical Conflict by Learning to Reconceive the "Difficult" Patient or Family. *MedEdPORTAL* [Internet]. 2023 [cited 2023 Oct 24]; 19: 11324. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10345165/pdf/mep_2374-8265.11324.pdf doi: 10.15766/mep_2374-8265.11324.
11. Forbat L, Barclay S. Reducing healthcare conflict: outcomes from using the conflict management framework. *Arch Dis Child*. 2019; 104(4): 328–32. doi: 10.1136/archdischild-2018-315647.
12. Gilbert MH, Dextras-Gauthier J, Fournier PS, Côté A, Auclair I, Knani M. Organizational constraints as root causes of role conflict. *J Health Organ Manag*. 2019; 33(2): 204–20. doi: 10.1108/jhom-07-2017-0169.
13. He AJ, Qian J. Explaining medical disputes in Chinese public hospitals: the doctor-patient relationship and its implications for health policy reforms. *Health Econ Policy Law*. 2016; 11(4): 359–378. doi: 10.1017/s1744133116000128.
14. Hawryluck L, Downar J, Colangelo J. Legal adjudications at the end of life: The lack of difference between best interest and substantial harm standards in conflict resolution. *J Crit Care*. 2019; 54: 288–9. doi: 10.1016/j.jcrc.2019.08.003.
15. Kalbfell EL, Buffington A, Kata A, Brasel KJ, Mosenthal AC, Cooper Z, et al. Expressions of conflict following postoperative complications in older adults having major surgery. *Am J Surg*. 2021; 222(4): 670–6. doi: 10.1016/j.amjsurg.2021.06.004.
16. Koibichuk V, Dzwigol G, Stenko S. Conflict Management in Health Care Institutions. *Health Economics and Management Review*. 2021; 4: 71–7. doi: 10.21272/hem.2021.4-07.
17. Rongjuan W. How multiple interactions between policy instruments and the policy environment affect environmental governance efficiency. *Energy & Environment*. 2023; 34(3): 621–639. doi: 10.1177/09583305X221107346.
18. Baumbach L, Frese M, Härter M, König HH, Hajek A. Patients Satisfied with Care Report Better Quality of Life and Self-Rated Health-Cross-Sectional Findings Based on Hospital Quality Data. *Healthcare* (Basel) [Internet]. 2023 [cited 2023 Aug 04]; 11(5): 775. Available from: <https://www.mdpi.com/2227-9032/11/5/775>. doi: 10.3390/healthcare11050775.
19. Bautista JR, Zhang Y, Gwizdka J. US Physicians' and Nurses' Motivations, Barriers, and Recommendations for Correcting Health Misinformation on Social Media: Qualitative Interview Study. *JMIR Public Health Surveill* [Internet]. 2021 [cited 2023 Nov 13]; 7(9): e27715. Available from: <https://publichealth.jmir.org/2021/9/e27715/>. doi: 10.2196/27715.
20. Jiang F, Zhou H, Hu L, et al. Psychiatry Residents in China: Socio-Demographic Characteristics, Career Satisfaction, and Related Factors. *Front Psychiatry*. 2019; 10: 177. doi: 10.3389/fpsy.2019.00177.

Надійшла до редакції 14.02.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування biduchak.anzhela@bsmu.edu.ua

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616-008.9:616.153.915:612.015.11.018.2

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-9>

О. О. Сергієнко¹ <https://orcid.org/0000-0001-7519-2279>

В. Б. Сегін¹ <https://orcid.org/0000-0002-8046-8011>

М. Я. Камінська² <https://orcid.org/0009-0004-9099-1684>

В. О. Сергієнко¹ <https://orcid.org/0000-0002-6414-0956>

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ДИСЛІПОПРОТЕЇНЕМІЯ І МЕЛАТОНІН

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

²Комунальне неприбуткове підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», Львів, Україна

УДК 616-008.9:616.153.915:612.015.11.018.2

О. О. Сергієнко¹, В. Б. Сегін¹, М. Я. Камінська², В. О. Сергієнко¹

МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ, ДИСЛІПОПРОТЕЇНЕМІЯ І МЕЛАТОНІН

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

²Комунальне неприбуткове підприємство Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», Львів, Україна

Метаболічний синдром (МС) – це сукупність факторів ризику серцево-судинних захворювань, зокрема ожиріння, дисліпопротеїнемія, хронічного запалення низької інтенсивності, оксидантного стресу, інсулінової резистентності. Отже, для успішного лікування МС необхідний потенційний допоміжний лікарський засіб, який володіє антагоністичними ефектами на тригерні фактори МС. Дефіцит вироблення мелатоніну (МЕЛ) або порушення експресії рецепторів нейрогормону пов'язані з ожирінням, артеріальною гіпертензією, цукровим діабетом 2-го типу. Зокрема, існує значущий взаємозв'язок між рівнями МЕЛ та інсуліну у пацієнтів з МС, а також між співвідношенням МЕЛ/інсулін та змінами ліпідного профілю крові. Особлива увага в огляді приділена опису особливостей механізмів дії МЕЛ на ліпідний обмін, а також аналізу доказів експериментальних і клінічних випробувань МЕЛ.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, дисліпопротеїнемія, мелатонін.

UDC 616-008.9:616.153.915:612.015.11.018.2

A. A. Serhiyenko¹, V. B. Segin¹, M. Ya. Kaminska², V. A. Serhiyenko¹

METABOLIC SYNDROME, DYSLIPOPROTEINEMIA AND MELATONIN

¹Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

²Lviv Regional Clinical Hospital, Lviv, Ukraine

The metabolic syndrome (MetS) is a cluster of cardiovascular disease risk factors that includes obesity, dyslipoproteinemia, chronic low-intensity inflammation, oxidative stress, and insulin resistance.

Research goal. The objective of the present study was to examine the particular features of melatonin's impact on lipid metabolism in individuals with dyslipoproteinemias, both in experimental and clinical settings. We aim to evaluate whether melatonin can be used as a supplementary medication for the treatment of metabolic syndrome.

Materials and methods. We conducted the analysis of the latest scientific research available in Scopus, Science Direct (published by Elsevier), PubMed, and Medline databases.

Research results. The successful treatment of MetS requires a potential medication with antagonistic properties against the triggers of MetS. Deficiency of melatonin production or impaired expression of neurohormone receptors are associated with obesity, hypertension, and type 2 diabetes mellitus. In particular, there is a significant correlation between the levels of melatonin and insulin in patients with MetS, as well as between the melatonin/insulin ratio and changes in the blood lipid profile. The review focuses on describing the specific mechanisms of action of melatonin on lipid metabolism, as well as analyzing evidence from experimental and clinical trials of melatonin.

Key words: metabolic syndrome, obesity, dyslipoproteinemia, melatonin.

Список скорочень

ДЛП – дисліпопротеїнемія

ЗХС – загальний холестерин

ІР – інсулінова резистентність

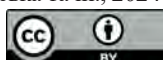
МЕЛ – мелатонін

МС – метаболічний синдром

РКД – рандомізовані клінічні дослідження

© О. О. Сергієнко, В. Б. Сегін, М. Я. Камінська та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



СХПМД – стеатотична хвороба печінки, пов'язана з метаболічною дисфункцією

ТГ – тригліцериди

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїнів високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності

АВСГ – АТФ-зв'язувальний касетний транспортер G (ATP binding cassette subfamily G)

HFD – високожирова дієта (high fat diet)

Вступ. Метаболічний синдром (МС) часто визначають як поєднання кількох пов'язаних факторів ризику метаболічного, екологічного та/або генетичного походження. Це абдомінальне ожиріння, інсулінова резистентність (ІР), дисглікемія, атерогенна дисліпопротеїнемія (ДЛП) ((гіпертригліцеридемія, високий вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ)) і/або низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ)) та артеріальна гіпертензія (щонайменше три з них) [1; 2; 3]. У хворих з МС спостерігається більший ризик ДЛП, хронічного запалення низької інтенсивності, стеатотичної хвороби печінки, пов'язаної з метаболічною дисфункцією (СХПМД), цукрового діабету 2-го типу та серцево-судинних захворювань [4; 5].

Останніми роками спостерігається зацікавленість до вивчення особливостей взаємозв'язків між МС і мелатоніном (МЕЛ) [6]. Відомо, що МЕЛ належить широкий спектр функцій, зокрема, імунорегуляторної, антиоксидантної, репродуктивної, гіпотензивної, онкостатичної, хронобіотичної тощо [7]. Дефіцит вироблення МЕЛ або порушення експресії рецепторів нейрогормону пов'язані з ожирінням, артеріальною гіпертензією, МС, цукровим діабетом 2-го типу, неврологічними та аутоімунними захворюваннями [8].

Мета дослідження – вивчити особливості впливу мелатоніну на ліпідний обмін у разі дисліпопротеїнемії в експерименті та клініці з метою з'ясування можливості використання МЕЛ як потенційного допоміжного лікарського засобу в лікуванні МС.

Матеріали і методи дослідження. Вивчено і проаналізовано сучасні наукові дослідження з використанням Scopus, Science Direct (від Elsevier) і PubMed, включно з базами даних Medline.

Результати досліджень та їх обговорення. Порушення процесів синтезу та регуляції рівня холестерину відіграє важливу роль у розвитку ожиріння, МС [9; 10]. Більшість досліджень показали, що МЕЛ пригнічує синтез холестерину, але питання чи пов'язано це з 3-гідрокси-3-метилглутарил коензим А-редуктазою (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, HMGCR) залишається дискусійним [11]. Молекулярний шлях(и), що лежить в основі потенційних ефектів МЕЛ на ключові етапи ліпідного обміну, включає можливість впливу на процеси адсорбції холестерину в кишківнику, етапи синтезу холестерину, активність ключових ферментів, що метаболізують холестерин, зокрема, ліпопротеїнілази (lipoprotein lipase, LPL) і лецитинхолестеролацилтрансферази (lecithin-cholesterol acyltransferase, LCAT), або експресії ЛПНЩ-рецепторів (low-density lipoprotein receptor, LDLR) [12].

Відомо, що у розвитку ожиріння першим кроком є порушення абсорбції поживних речовин, зокрема ліпідів, через стінку кишечника. Висловлено припущення, що холестерин, який надходить з їжею, всмоктується в кишечнику за допомогою АТФ-зв'язувальних касетних транспортерів G5 і G8 (ATP binding cassette subfamily G member 5, ABCG5) і ATP binding cassette subfamily G member 8, ABCG8), але ця гіпотеза не була підтверджена [13]. Крім того, зниження експресії генів ABCG5 і ABCG8 у товстому кишечнику може призводити до підвищеної абсорбції холестерину, принаймні за умов діабету [14]. Висунута інша гіпотеза, яка постулює значення епігенетичної, МЕЛ-опосередкованої, регуляції експресії білка ABCG. Ця гіпотеза припускає, що регуляція відбувається через зміну статусу метилювання гена(ів), які кодують білки ABCG [15]. Таким чином, поки суперечливі механізми абсорбції холестерину не з'ясовані, важко увітати молекулярний базис, що лежить в основі МЕЛ-індукованого збільшення поглинання холестерину в тонкому кишечнику [12].

Відомо, що накопичення холестерину в ліпідному бішарі мембрани клітини індукує зниження її плинності. Холестерин може взаємодіяти з мембранами одноосібно або як компонент ліпопротеїнів і цей ефект спостерігається як у моделях структури клітинної мембрани, так і в різноманітних клітинах, залучених до процесів гомеостазу серцево-судинної системи [16]. Зниження плинності мембран, імовірно, спускає активацію адгезії моноцитів до ендотеліоцитів, що є першим кроком у розвитку атеросклерозу. Продемонстровано, що МЕЛ взаємодіє з ліпідними мембранами та сприяє їх псевдорозрідженню [17]. Вважається, що МЕЛ локалізується на ділянках міжмембранного простору і взаємодіє через водневі зв'язки з фосфатними групами полярних (гідрофільних) головок мембранних фосфоліпідів. Аналіз результатів інкубації культури мембран з МЕЛ свідчить, що МЕЛ впливає на рідинно-кристалічний стан мембран, зокрема, сприяє їх потовщенню; індукції гелевої фази мембранного ліпідного бішару та зменшенню ентальпії неполярних ланцюгів ліпідів або непорядкованості вуглеводневих ланцюгів ліпідів [12]. Зміна фазового стану мембран суттєво впливає на процеси мембранного транспорту, системи трансмембранного передавання інформації, активність мембранно-зв'язаних елементів, іонний та мікроелементний склад клітин [18; 19]. Отже, МЕЛ може бути ефективним агентом у протидії холестерин-індукованій ригідності мембран [20]. Крім того, МЕЛ, на додаток до полегшеного транспортування завдяки глюкозним транспортерам (glucose transporters, GLUTs), здатний пасивно дифундувати через мембрани [21]. Таким чином, імовірно, що цитоплазматичні білки доступні для МЕЛ і, отже, для його ефектів.

Печінка є другим за важливістю місцем метаболізму холестерину. Результати низки досліджень показали, що МЕЛ може брати участь у регуляції метаболізму ліпідів у печінці. Зокрема, повідомляється, що пероральне введення сирійським хом'якам з ДЛП, індукованою високожировою дієтою (high fat diet, HFD) 10, 20 і 50 мг МЕЛ/кг маси тіла сприяє зниженню активності ліпогенних ферментів – ацетил-КоА-кар-

боксілази (acetyl-CoA carboxylase, ACC) і синтази жирних кислот (fatty acid synthase, FAS), збільшенню рівня експресії мРНК карнітин-пальмітоїлтрансферази 1-го типу (carnitine palmitoyl transferase, CPT1). Одночасно спостерігається зниження вмісту тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ЗХС) у печінці і, відповідно, концентрації ТГ, ЗХС і ХС ЛПНЩ у сироватці крові [22]. Щоденне, протягом десяти днів, підшкірне введення 10 мг МЕЛ/кг маси тіла морським свинкам з HFD-індукованим ожирінням, на фоні тривалого впливу штучного світла, помітно підвищувало експресію генів і білків АМР-активованої протеїнкінази альфа (AMP-activated protein kinase α , AMPK α), фосфорильованої АМРК α (p-AMPK α), рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом α (peroxisome proliferator-activated receptor α PPAR α) та ізоформою 1A карнітин-пальмітоїлтрансферази 1-го типу (CPT1A) [23]. Автори вважають, що МЕЛ може зменшувати ІР та ожиріння, ймовірно, через активацію сигнального шляху АМР-активованої протеїнкінази α (AMPK α /PPAR α).

Н. Ku et al. (2023) провели дослідження особливостей механізмів впливу внутрішньочеревного введення МЕЛ (50 мг/кг маси тіла протягом 17 тижнів) на біосинтез та регуляцію рівня холестерину у самців мишей лінії C57BL/6 з HFD-індукованим ожирінням. Продемонстровано, що МЕЛ зумовлює зміну експресії генів печінкового стерол-зв'язуючого регуляторного білка-2 (sterol regulatory element binding protein-2, SREBP-2), 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА редуктази та ЛПНЩ-рецепторів. Отримані результати свідчать, що МЕЛ значно знижує синтез холестерину в печінці у мишей з HFD-індукованим ожирінням. Експресія генів натрій-залежного котранспортера глюкози 1-го типу (sodium/glucose cotransporter 1, SGLT1), транспортера глюкози 2-го і 5-го типів та протеїну Німана-Піка (Niemann-Pick C1 Like 1 protein, NPC1L1) продемонструвала, що введення МЕЛ суттєво пригнічує всмокування вуглеводів та ліпідів у кишечнику мишей з HFD-індукованим ожирінням. Крім того, інкубація клітин лінії гепатоклітинної карциноми людини (human liver cancer cell line, HepG2) у присутності пальмітату сприяла зниженню рівнів експресії стерол-зв'язуючого регуляторного білка, ЛПНЩ-рецепторів та 3-гідрокси-3-метилглутарил-КоА редуктази, що свідчить про прямий механічний вплив МЕЛ на функціональний стан гепатоцитів. У сукупності ці дані вказують на те, що механізм захисної дії МЕЛ у разі ожиріння, HFD-індукованого ожиріння та СХПМД полягає у зменшенні абсорбції калорій у кишечнику та синтезу холестерину в печінці, що підкреслює його потенціал у лікуванні ожиріння, ДЛП та СХПМД [24].

МЕЛ може значно індукувати ліполіз адипоцитів і підвищувати експресію ліполітичних генів і білків, зокрема, гормоночутливої ліпази (hormone-sensitive lipase, HSL), триацилгліцеролліпази (triacylglycerol lipase, ATGL) і периліпіну 1 (perilipin 1, PLIN1) – ключового білка-регулятора ліполізу в жировій тканині [25]. Ген 2 перемикання фази спокою (Gap 0 phase, G0)/фази росту 1 (Gap 1 phase, G1) клітинного циклу (G0/G1 switch 2, G0S2), негативний регулятор ліполізу, також впливає на активність триацилгліцерол-

ліпази (triacylglycerol lipase, TGL) [26]. МЕЛ активує шлях позаклітинних сигнал-регульованих кіназ 1 і 2 (extracellular signal-regulated kinases, ERK1/2) та протеїнкінази А (protein kinase A, PKA), що значно підвищує дихальну здатність клітин; регулює експресію генів γ -коактиватора 1 α , що активується проліфератором пероксисом γ ((peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR- γ) coactivator -1 α)) та мітохондріального транскрипційного фактора А (mitochondrial transcription factor A, TFAM); збільшує кількість копій мітохондріальних ДНК [27]. Крім того, МЕЛ індукує потужну експресію генів у преадипоцитах, зокрема, карнітин пальмітоїлтрансферази-1 β (carnitine palmitoyl transferase 1 β , CPT-1 β) та роз'єднувального білка 3 (uncoupling protein 3, UCP3), а також стимулює диференціацію генів DFFA-подібного ефектора А (cell death-inducing DFFA-like effector A, CIDEA), що індукує каспазо-незалежний апоптоз [14]. МЕЛ позитивно впливає на експресію гена позитивного регуляторного домену білка 16, що містить цинковий палець (positive regulatory domain zinc finger region protein 16, PRDM16) – транскрипційний фактор, який відіграє ключову роль у метаболізмі адипоцитів [28]. Нещодавнє дослідження з використанням секвенування одноклітинної РНК (single-cell RNA sequencing, scRNA-seq) преадипоцитів показало, що МЕЛ індукує їх гетерогенність, створює підтип клітин G0S2, що сприяє ліполізу та інгібуванню адипогенезу. МЕЛ знижує регуляцію G0S2 у підтипі G0S2-клітин і, таким чином, призводить до активації триацилгліцеролліпази. Крім того, МЕЛ посилює регуляцію білка, що зв'язує жирні кислоти 4 (fatty acid binding protein 4, FABP4) у кластері G0S2-клітин. Цей ефект супроводжується пригніченням рецепторів, що активуються проліфераторами пероксисом γ , подальшим гальмуванням процесів адипогенезу [29].

Низка експериментальних і клінічних досліджень підтверджують позитивний вплив МЕЛ на параметри ліпідного і вуглеводного профілів. Зокрема, епіфізектомія у щурів супроводжується значним підвищенням концентрації інсуліну, параметрів гомеостатичної моделі ІР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR), вмісту фактора некрозу пухлини- α , ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ і холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності, а також зниженням ХС ЛПВЩ у плазмі крові. Використання МЕЛ (5 мг/кг протягом 28 днів) сприяє позитивній динаміці цих показників [30]. Повідомляється, що у сирійських хом'яків, яких годували їжею, збагаченою на 60% фруктозою, спостерігалось збільшення рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ у крові. Використання МЕЛ сприяло тенденції до їх нормалізації [31]. МЕЛ позитивно впливає на зниження рівня ХС ЛПНЩ та маси тіла у мишей з HFD-індукованим ожирінням, пов'язаним зі СХПМД [32]. Тривале застосування МЕЛ у щурів лінії Sprague-Dawley з HFD-індукованим ожирінням, запобігає збільшенню маси тіла та рівня ЗХС у сироватці крові, пригнічує абсорбцію та біосинтез холестерину, а також збільшує його катаболізм [33]. Аналогічно продемонстровано, що МЕЛ значно знижує рівні ТГ, ЗХС та ХС ЛПНЩ у сироватці крові самців мишей лінії C57BL/6, щурів лінії Wistar та сирійських хом'яків з HFD-індукованим ожирінням [34]. У щурів

з HDF-індукованою гіперхолестеринемією, які отримували перорально МЕЛ у дозі 10 мг/кг/добу, спостерігалось значне покращення профілів ХС у плазмі крові, зокрема, концентрація ЗХС, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та ХС ЛПНЩ знижувалася, а вміст ХС ЛПВЩ зростав [12]. У щурів, які отримували зростаючі дози синтетичних протівірусних препаратів з групи інгібіторів протеази, спостерігалось збільшення концентрації ЗХС, ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та ХС ЛПВЩ. Використання МЕЛ сприяло тенденції до нормалізації порушень ліпідного профілю крові, однак найвищий ступінь гіполіпідемічного ефекту МЕЛ спостерігався у разі його застосування разом з ліпоєвою кислотою [35]. Аналогічно МЕЛ може пригнічувати зміни ліпідного профілю крові, спричинені іншими ЛЗ, такими як метадон та антипсихотики, або токсичними сполуками, включаючи алюміній [36; 37; 38]. Повідомляється, що у щурів зі стрептозотоцин-індукованим діабетом спостерігається збільшення рівня фактора некрозу пухлини- α , ТГ, ХС ЛПНЩ і зменшення ХС ЛВНЩ. Внутрішньоочеревинне введення 50 мг/кг МЕЛ щодня протягом восьми тижнів позитивно впливало на ліпідний профіль крові, зокрема, сприяло значущому зменшенню вмісту фактора некрозу пухлини- α , ХС ЛПНЩ, а також зростанню концентрації ХС ЛПВЩ [39].

Продемонстровано, що у хворих на МС спостерігається пропорційна кореляція між вмістом МЕЛ, індексом атерогенності плазми крові, окружністю талії і систолічним АТ, однак існує зворотна кореляція між концентрацією МЕЛ та рівнем ХС ЛПВЩ. Отримані результати не дають вагомих підстав для висунення гіпотези про те, що збільшення концентрації МЕЛ призведе до підвищення рівня ХС ЛПВЩ і зниження вмісту ХС ЛПНЩ та ЗХС [40]. Ці результати, очевидно, не підтверджують гіпотезу про прямий вплив МЕЛ на метаболізм холестерину.

Результати подвійно сліпого, плацебо-контрольованого, перехресного, рандомізованого пілотного клінічного дослідження II фази серед пацієнтів з МС продемонстрували, що пероральне вживання 8,0 мг МЕЛ щонаочі протягом 10 тижнів сприяло зменшенню рівня ТГ, зростанню вмісту ХС ЛПВЩ, однак динаміка цих змін не була статистично значущою [41]. Повідомляється, що щоденне призначення пацієнтам з ДЛП 20 мг аторвастатину або розувастатину разом із 5 мг МЕЛ двічі на добу протягом шести місяців сприяло статистично значущому зниженню рівня ЗХС і ТГ, активності аспаратамінотрансферази та аланінамінотрансферази. Отже, МЕЛ володіє гепатопротекторними ефектами у пацієнтів, які знаходяться на статинотерапії [42]. Систематичний огляд та метааналіз рандомізованих клінічних досліджень (РКД), які оцінювали вплив добавок МЕЛ на рівень циркулюючих ліпідів у різних популяціях пацієнтів, виявив значний зв'язок між прийомом МЕЛ та зниженням рівня ТГ (середньозважена різниця, weight mean difference, WMD): -31,54 мг/дл, 95% довірчий інтервал (confidence intervals, CI): -50,71, -12,38, $p = 0,001$), а також ЗХС (середньозважена різниця: -18. 48 мг/дл, 95% довірчий інтервал: -35,33, -1,63, $p = 0,032$), тоді як значущого впливу на рівень ХС ЛПНЩ не вияв-

лено. В аналізі підгруп виявлено значне зниження рівня ТГ і ЗХС у разі доз МЕЛ ≥ 8 мг/добу та за тривалості ≥ 8 тижнів. Крім того, значуще зниження ЗХС спостерігалось у вихідному рівні ЗХС ≥ 200 мг/дл. Отже, прийом МЕЛ має значний вплив на рівень ТГ і ЗХС, що було більш очевидним у разі застосування МЕЛ ≥ 8 мг/добу та більшій тривалості прийому, а також за вищої концентрації ЗХС [43].

Результати метааналізу восьми РКД продемонстрували значущий зв'язок між вживанням МЕЛ та зниженням рівня ЗХС, ТГ у пацієнтів з ожирінням, однак не виявили значного впливу на вміст ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ [43]. Повідомляється, що пероральне призначення пацієнтам з ЦД 2-го типу 3 мг/добу МЕЛ протягом 3 місяців сприяло статистично значущому зниженню вмісту глюкози, глікованого гемоглобіну А1с, ЗХС, ХС ЛПНЩ, малонового діальдегіду і значущому збільшенню концентрації ХС ЛПВЩ [44]. Результати РКД ефективності комбінованого призначення пацієнтам з МС метформіну і МЕЛ протягом 3 місяців продемонстрували, що МЕЛ, порівняно з монотерапією метформіном, покращує ефекти бігуаніду на кілька компонентів МС (рівень препрандіальної глюкози, ліпідний профіль, вагу, ІР, гіперінсулінемію) [45].

У пацієнтів зі СХПМД лікування МЕЛ (2 x 5 мг/добу) впродовж 14 місяців значно знижувало рівні ТГ і ХС ЛПНЩ [46]. Ще одне дослідження, проведене серед хворих на СХПМД, показало, що вживання МЕЛ впродовж 14 місяців сприяло зменшенню вмісту ХС ЛПНЩ, ТГ і артеріального тиску [47]. Крім того, епідеміологічні дані та метааналізи також підтверджують позитивні ефекти МЕЛ на ліпідний профіль сироватки крові та вказують на його потенційну профілактичну роль у разі МС [48]. Продемонстровано, що 14-місячне призначення 74 пацієнтам зі СХПМД триптофану та МЕЛ (2 x 5 мг/добу) сприяло значущому зниженню активності g-глутамілтрансферази та рівнів ТГ і ХС ЛПНЩ, рівнів прозапальних цитокінів. Отримані результати показали, що МЕЛ слід розглядати як варіант лікування СХПМД, особливо у пацієнтів з ДЛП, що супроводжується гіпертригліцеридемією та високим рівнем ХС ЛПНЩ [49].

Згідно з нещодавнім систематичним оглядом і метааналізом, що включав 23 РКД, 11 з них продемонстрували значні позитивні наслідки прийому МЕЛ на зниження ваги або обхвату талії порівняно з плацебо, причому результати були кращими в дослідженнях, в яких використовували МЕЛ у дозі ≤ 8 мг/добу. Дозу, час і тривалість прийому МЕЛ слід розглядати як варіант лікування серед факторів, що визначають його ефективність [28].

Сприятливий вплив МЕЛ на ліпідний профіль можна пояснити його протизапальною та антиоксидантною дією. Гіпохолестеринемічний ефект МЕЛ реалізується через посилення механізмів кліренсу ендогенного холестерину, посиленням його катаболізму до жовчних кислот та пригнічення активності ЛПНЩ-рецепторів [34]. МЕЛ збільшує рівень циркулюючого іризину та посилює екскрецію холестерину з калом, що супроводжується гіполіпідемічним ефектом [50].

Висновки. Отже, МЕЛ багатогранно впливає на процеси холестерин-залежного атерогенезу. МЕЛ може

безпосередньо регулювати концентрацію холестерину, а також захищати тканини від шкідливого впливу окиснених ліпопротеїнів. Таким чином, МЕЛ впливає як на причини, так і на наслідки гіперхолестеринемії/ДЛП. Висловлено гіпотезу, згідно з якою механізм, за допомогою якого МЕЛ здатний впливати на ожиріння, пов'язаний з пригніченням синтезу холестерину в печінці та всмоктуванням поживних речовин у кишечнику [24].

З метою успішного лікування МС може знадобитися «ідеальний» лікарський засіб, який здатний володіти антагоністичними ефектами щодо тригерних факторів МС. МЕЛ є ефективним хронобіотиком, здатним змінювати фазу та амплітуду циркадних ритмів. МЕЛ також має значні цитопротекторні властивості, запобігає низці наслідків МС на тваринних моделях. Отже, МЕЛ є потенційним кандидатом для корекції ДЛП у разі МС завдяки його біологічному впливу на метаболізм жирової тканини, ліполіз і мітохондріальні про-

цеси, а також його антиоксидантним і протизапальним властивостям.

З'ясування особливостей патогенезу МС, а також опрацювання стратегії фармакологічної терапії, зокрема, можливостей використання МЕЛ може в тандемі підвищити ефективність успішного лікування [51]. Однак результати лише декількох РКД свідчать, що МЕЛ корисний для лікування ДЛП у разі МС [32]. Отже, необхідні подальші довгострокові РКД з більшою гетерогенністю хворих на МС, визначенням біомаркерів МЕЛ, особливостей параметрів харчування, фізичних вправ і вживання МЕЛ. Дозу, час і тривалість прийому МЕЛ слід розглядати як варіант лікування серед факторів, що визначають його ефективність [34]. Крім того, необхідно з'ясувати, чи використання МЕЛ у лікуванні ДЛП у разі МС є ефективним лише для осіб з гіпомелатонінемією або нечутливістю до МЕЛ [51]. Отримані результати будуть надзвичайно корисними для розширення знань про МЕЛ як потенційний допоміжний лікарський засіб у лікуванні МС.

ЛІТЕРАТУРА

1. Cherkas A, Eckl P, Gueraud F et al. Helicobacter pylori in sedentary men is linked to higher heart rate, sympathetic activity, and insulin resistance but not inflammation or oxidative stress. *Croat Med J.* 2016; 57(2): 141–149. doi: 10.3325/cmj.2016.57.141.
2. Ziegler D, Porta M, Papanas N et al. The role of biofactors in diabetic microvascular complications. *Curr Diabetes Rev.* 2022; 18(4): e250821195830. doi: 10.2174/1871527320666210825112240.
3. Serhiyenko VA, Serhiyenko LM, Sehin VB, Serhiyenko AA. Pathophysiological and clinical aspects of the circadian rhythm of arterial stiffness in diabetes mellitus: A minireview. *Endocr Regul.* 2022; 56(4): 284–294. doi: 10.2478/enr-2022-0031.
4. Donohoe F, Wilkinson M, Baxter E, Brennan DJ. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) and obesity-related cancer. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(4): 1241. doi: 10.3390/ijms21041241.
5. Moschonis G, Trakman GL. Overweight and obesity: the interplay of eating habits and physical activity. *Nutrients.* 2023; 15(13): 2896. doi: 10.3390/nu15132896.
6. Abood SJ, Abdulsahib WK, Hussain SA, Ismail SH. Melatonin potentiates the therapeutic effects of metformin in women with metabolic syndrome. *Sci Pharm.* 2020; 88(2): 28. doi: 10.3390/scipharm88020028.
7. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *Focus (Am Psychiatr Publ).* 2018; 16(1): 113–118. doi: 10.1176/appi.focus.16101.
8. Ahmad SB, Ali A, Bilal M et al. Melatonin and health: Insights of melatonin action, biological functions, and associated disorders. *Cell Mol Neurobiol.* 2023; 43(6): 2437–2458. doi: 10.1007/s10571-023-01324-w.
9. Wang L, McFadden JW, Yang G et al. Effect of melatonin on visceral fat deposition, lipid metabolism and hepatic lipometabolic gene expression in male rats. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* 2021; 105: 787–796. doi: 10.1111/jpn.13497.
10. Duan Y, Gong K, Xu S, Zhang F, Meng X, Han J. Regulation of cholesterol homeostasis in health and diseases: from mechanisms to targeted therapeutics. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7: 265. doi: 10.1038/s41392-022-01125-5.
11. Mi Y, Tan D, He Y, Zhou X, Zhou Q, Ji S. Melatonin modulates lipid metabolism in HepG2 cells cultured in high concentrations of oleic acid: AMPK pathway activation may play an important role. *Cell Biochem Biophys.* 2018; 76(4): 463–470. doi: 10.1007/s12013-018-0859-0.
12. Karolczak K, Watala C. The mystery behind the pineal gland: melatonin affects the metabolism of cholesterol. *Oxid Med Cell Longev.* 2019; 2019: 4531865. doi: 10.1155/2019/4531865.
13. Hong F, Pan S, Xu P et al. Melatonin orchestrates lipid homeostasis through the hepatointestinal circadian clock and microbiota during constant light exposure. *Cells.* 2020; 9(2): 489. doi: 10.3390/cells9020489.
14. Li Y, Ma J, Yao K et al. Circadian rhythms and obesity: Timekeeping governs lipid metabolism. *J Pineal Res.* 2020; 69(3): e12682. doi: 10.1111/jpi.12682.
15. Martín V, Sanchez-Sanchez AM, Herrera F et al. Melatonin-induced methylation of the ABCG2/BCRP promoter as a novel mechanism to overcome multidrug resistance in brain tumour stem cells. *Br J Cancer.* 2013; 108(10): 2005–2012. doi: 10.1038/bjc.2013.188.
16. Kaddah S, Khreich N, Kaddah F, Charcosset C, Greige-Gerges H. Cholesterol modulates the liposome membrane fluidity and permeability for a hydrophilic molecule. *Food Chem Toxicol.* 2018; 113: 40–48. doi: 10.1016/j.fct.2018.01.017.
17. Čejková S, Králová-Lesná I, Poledne R. Monocyte adhesion to the endothelium is an initial stage of atherosclerosis development. *Cor Vasa.* 2016; 58(4): e419–e425. doi: 10.1016/j.crvasa.2015.08.002.
18. Cherkas A, Abrahamovych O, Golota S et al. The correlations of glycated hemoglobin and carbohydrate metabolism parameters with heart rate variability in apparently healthy sedentary young male subjects. *Redox Biol.* 2015; 5: 301–307. doi: 10.1016/j.redox.2015.05.007.

19. Serhiyenko V, Serhiyenko A, Segin V, Serhiyenko L. Association of arterial stiffness, N-terminal pro-brain natriuretic peptide, insulin resistance, and left ventricular diastolic dysfunction with diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Vessel Plus*. 2022; 6: 11. doi: 10.20517/2574-1209.2021.83.
20. Choi Y, Attwood SJ, Hoopes MI, Drolle E, Karttunen M, Leonenko Z. Melatonin directly interacts with cholesterol and alleviates cholesterol effects in dipalmitoylphosphatidylcholine monolayers. *Soft Matter*. 2014; 10(1): 206–213. doi: 10.1039/C3SM52064A.
21. Hevia D, González-Menéndez P, Quiros-González I et al. Melatonin uptake through glucose transporters: a new target for melatonin inhibition of cancer. *J Pineal Res*. 2015; 58(2): 234–250. doi: 10.1111/jpi.12210.
22. Ou TH, Tung YT, Yang TH, Chien YW. Melatonin improves fatty liver syndrome by inhibiting the lipogenesis pathway in hamsters with high-fat diet-induced hyperlipidemia. *Nutrients*. 2019; 11(4): 748. doi: 10.3390/nu11040748.
23. Liu W, Zhang Y, Chen Q et al. Melatonin alleviates glucose and lipid metabolism disorders in guinea pigs caused by different artificial light rhythms. *J Diabetes Res*. 2020; 2020: 4927403. doi: 10.1155/2020/4927403.
24. Ku H, Kim Y, Kim AL, Lee G, Choi Y, Kim B. Protective effects of melatonin in high-fat diet-induced hepatic steatosis via decreased intestinal lipid absorption and hepatic cholesterol synthesis. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2023; 38(5): 557–567. doi: 10.3803/EnM.2023.1672.
25. Yang W, Tang K, Wang Y, Zhang Y, Zan L. Melatonin promotes triacylglycerol accumulation via MT2 receptor during differentiation in bovine intramuscular preadipocytes. *Sci Rep*. 2017; 7(1): 15080. doi: 10.1038/s41598-017-12780-y.
26. de Souza CAP, Gallo CC, de Camargo LS et al. Melatonin multiple effects on brown adipose tissue molecular machinery. *J Pineal Res*. 2019; 66(2): e12549. doi: 10.1111/jpi.12549.
27. Liu Z, Gan L, Luo D, Sun C. Melatonin promotes circadian rhythm-induced proliferation through Clock/histone deacetylase 3/c-Myc interaction in mouse adipose tissue. *J Pineal Res*. 2017; 62(4): e12383. doi: 10.1111/jpi.12383.
28. Delpino FM, Figueiredo LM. Melatonin supplementation and anthropometric indicators of obesity: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition*. 2021; 91–92: 111399. doi: 10.1016/j.nut.2021.111399.
29. Li Z, Zheng M, Mo J et al. Single-cell RNA sequencing of preadipocytes reveals the cell fate heterogeneity induced by melatonin. *J Pineal Res*. 2021; 70(3): e12725. doi: 10.1111/jpi.12725.
30. Biggio G, Biggio F, Talani G et al. Melatonin: from neurobiology to treatment. *Brain Sci*. 2021; 11(9): 1121. doi: 10.3390/brainsci11091121.
31. Santos-Ledo A, Luxán-Delgado B, Caballero B et al. Melatonin ameliorates autophagy impairment in a metabolic syndrome model. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(5): 796. doi: 10.3390/antiox10050796.
32. Cardinali DP, Brown GM, Pandi-Perumal SR. Melatonin's benefits and risks as a therapy for sleep disturbances in the elderly: current insights. *Nat Sci Sleep*. 2022; 14: 1843–1855. doi: 10.2147/NSS.S380465.
33. Tung YT, Chiang PC, Chen YL, Chien YW. Effects of melatonin on lipid metabolism and circulating irisin in Sprague-Dawley rats with diet-induced obesity. *Molecules*. 2020; 25(15): 3329. doi: 10.3390/molecules25153329.
34. Guan Q, Wang Z, Cao J, Dong Y, Chen Y. Mechanisms of melatonin in obesity: A review. *Int J Mol Sci*. 2021; 23(1): 218. doi: 10.3390/ijms23010218.
35. Adikwu E, Bokolo B. Melatonin and N-acetylcysteine as remedies for tramadol-induced hepatotoxicity in albino rats. *Adv Pharm Bull*. 2017; 7(3): 367–374. doi: 10.15171/apb.2017.044.
36. Allagui MS, Hachani R, Saidi S et al. Pleiotropic protective roles of melatonin against aluminium-induced toxicity in rats. *Gen Physiol Biophys*. 2015; 34(4): 415–424. doi: 10.4149/gpb_2015028.
37. Wang HR, Woo YS, Bahk WM. The role of melatonin and melatonin agonists in counteracting antipsychotic-induced metabolic side effects: a systematic review. *Int Clin Psychopharmacol*. 2016; 31(6): 301–306. doi: 10.1097/YIC.000000000000135.
38. Ghaderi A, Banafshe HR, Mirhosseini N et al. The effects of melatonin supplementation on mental health, metabolic and genetic profiles in patients under methadone maintenance treatment. *Addict Biol*. 2019; 24(4): 754–764. doi: 10.1111/adb.12650.
39. Uluişik D, Keskin E, Hatipoğlu D. A study on effect of melatonin in dyslipidemia caused by experimentally diabetes. *TJSE*. 2019; 21(1): 117–121. doi: 10.15314/tsed.541834.
40. Al-Sarraf IAK, Kasabri V, Akour A, Naffa R. Melatonin and cryptochrome 2 in metabolic syndrome patients with or without diabetes: a cross-sectional study. *Horm Mol Biol Clin Invest*. 2018; 35(2). Available from: /j/hmbci.2018.35.issue-2/hmbci-2018-0016/hmbci-2018-0016.xml. doi: 10.1515/hmbci-2018-0016.
41. Goyal A, Terry PD, Superak HM et al. Melatonin supplementation to treat the metabolic syndrome: a randomized controlled trial. *Diabetol Metab Syndr*. 2014; 6: 124. doi: 10.1186/1758-5996-6-124.
42. Chojnacki C, Błońska A, Chojnacki J. The effects of melatonin on elevated liver enzymes during statin treatment. *Biomed Res Int*. 2017; 2017: 3204504. doi: 10.1155/2017/3204504.
43. Mohammadi-Sartang M, Ghorbani M, Mazloom Z. Effects of melatonin supplementation on blood lipid concentrations: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2018; 37(6 Pt A): 1943–1954. doi: 10.1016/j.clnu.2017.11.003.
44. Peneva VM, Terzieva DD, Mitkov MD. Role of melatonin in the onset of metabolic syndrome in women. *Biomedicines*. 2023; 11(6): 1580. doi: 10.3390/biomedicines11061580.
45. Abood SJ, Abdulsahib WK, Hussain SA, Ismail SH. Melatonin potentiates the therapeutic effects of metformin in women with metabolic syndrome. *Sci Pharm*. 2020; 88(2): 28. doi: 10.3390/scipharm88020028.
46. Sun H, Wang X, Chen J et al. Melatonin treatment improves insulin resistance and pigmentation in obese patients with acanthosis nigricans. *Int J Endocrinol*. 2018; 2018: 2304746. doi: 10.1155/2018/2304746.
47. Boutin JA, Kennaway DJ, Jockers R. Melatonin: facts, extrapolations and clinical trials. *Biomolecules*. 2023; 13(6): 943. doi: 10.3390/biom13060943.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

48. Loloeci S, Sepidarkish M, Heydarian A et al. The effect of melatonin supplementation on lipid profile and anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabetes Metab Syndr.* 2019; 13(3): 1901–1910. doi: 10.1016/j.dsx.2019.04.043.
49. Celinski K, Konturek PC, Slomka M et al. Effects of treatment with melatonin and tryptophan on liver enzymes, parameters of fat metabolism and plasma levels of cytokines in patients with non-alcoholic fatty liver disease--14 months follow up. *J Physiol Pharmacol.* 2014; 65(1): 75–82. PMID: 24622832.
50. Ozkalayci F, Kocabas U, Altun BU, Pandi-Perumal S, Altun A. Relationship between melatonin and cardiovascular disease. *Cureus.* 2021; 13(1): e12935. doi: 10.7759/cureus.12935.
51. Genario R, Cipolla-Neto J, Bueno AA, Santos HO. Melatonin supplementation in the management of obesity and obesity-associated disorders: a review of physiological mechanisms and clinical applications. *Pharmacol Res.* 2021; 163: 105254. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105254.

Надійшла до редакції 19.01.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування serhiyenkoa@gmail.com

УДК 616-008.9-053.2/.6

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-10>**В. І. Величко**^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-1936-3421>**В. Е. Хацько**¹ <https://orcid.org/0009-0002-7338-9902>**Д. О. Лагода**^{1,2} <https://orcid.org/0000-0003-0783-6225>**Я. І. Бажора**¹ <https://orcid.org/0000-0002-7622-0750>**Г. О. Пенчо**² <https://orcid.org/0009-0004-8359-0073>**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ**¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна²Комунальне неприбуткове підприємство «Дитячий клініко-діагностичний центр імені академіка Б. Я. Резніка» Одеської міської ради, Одеса, Україна

УДК 616-008.9-053.2/.6

В. І. Величко^{1,2}, **В. Е. Хацько**¹, **Д. О. Лагода**^{1,2}, **Я. І. Бажора**¹, **Г. О. Пенчо**²**СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ**¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна²Комунальне неприбуткове підприємство «Дитячий клініко-діагностичний центр імені академіка Б. Я. Резніка» Одеської міської ради, Одеса, Україна

Історично метаболічний синдром виник як концепція, а не як діагноз, і протягом багатьох років описувався під кількома іншими назвами. Важко оцінити поширеність метаболічного синдрому у дітей, оскільки в його численних визначеннях використовувалося багато різних критеріїв. Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) схвалило фармакотерапію для дітей і підлітків з ожирінням, яку слід розглянути після того, як програма інтенсивної зміни способу життя не допомогла знизити масу тіла, а саме ліраглутид та симаглутид. Необхідно звернути увагу практикуючих лікарів на те, що нині в Україні ліраглутид зареєстрований для дітей віком старше 12 років, а симаглутид – для використання у дорослих старше 18 років. Необхідно, щоб практикуючі лікарі будь-якої спеціальності виявляли пацієнтів групи ризику та надавали вказівки щодо профілактики та лікування метаболічного синдрому.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, цукровий діабет, діти, підлітки, лікування метаболічного синдрому.

UDC 616-008.9-053.2/.6

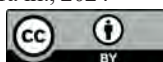
V. I. Velychko^{1,2}, **V. E. Khatsko**¹, **D. O. Lahoda**^{1,2}, **Ya. I. Bazhora**¹, **G. O. Pencho**²**MODERN VIEWS ON METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN AND ADOLESCENTS**¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine²Municipal Non-Commercial Enterprise "Children's Advisory and Diagnostic Center named after Academician B. Ya. Reznik" of the Odesa City Council, Odesa, Ukraine**Introduction.** Historically, metabolic syndrome has emerged as a concept rather than a diagnosis and has been described by several other names over the years.**The research aim is** to find out the latest views and approaches to the management of metabolic syndrome in children.**Materials and methods.** Information from scientific sources, such as PubMed, Medscape, Researchgate, and V. I. Vernadskyi National Library of Ukraine, was used to identify the latest views on metabolic syndrome in children.**Results.** Obesity is an integral component of metabolic syndrome and the possible development of type 2 diabetes and cardiovascular disease. This is evident in the strong association between obesity and the prevalence of metabolic syndrome and insulin resistance. The integration of waist measurements is believed to improve cardiometabolic risk stratification among children, suggesting that waist measurements should be considered in routine paediatric screening. **Discussion.** Weight loss in obese children and adolescents after comprehensive non-surgical interventions, including diet, physical activity, education and behavioural therapy, is associated with improvements in several metabolic parameters such as lipid profile and blood pressure. The US Food and Drug Administration (FDA) has approved pharmacotherapy for obese children and adolescents that should be considered after an intensive lifestyle change programme has failed to reduce body weight, namely liraglutide and semaglutide. Practitioners should note that in Ukraine, liraglutide is now registered for children over 12 years of age, and semaglutide is registered for adults over 18 years of age. Other weight-loss medications for adults are still being studied for the use by children and represent a wide range of future possibilities. **Conclusions.** It is essential that practitioners of any speciality identify patients at risk and provide guidance on the prevention and treatment of metabolic syndrome.**Key words:** metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus, children, adolescents, treatment of metabolic syndrome.

Вступ. На сьогодні відомо, що кількість пацієнтів з ожирінням кожного року зростає у всьому світі. Оскільки частка населення з ожирінням продовжує зростати, поширеність метаболічного синдрому (МС) зростає

як серед дітей, так і підлітків [1; 2]. Діти з метаболічним синдромом з дитинства мають підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому в дорослому віці та підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД2) та серцево-судинних захворювань (ССЗ) [3; 4]. Таким чином, стало надзвичайно важливим отримати краще розуміння його патофізіології, факторів ризику та визначити стратегії лікування метаболічного синдрому в дитинстві [5].

© В. І. Величко, В. Е. Хацько, Д. О. Лагода та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Історично МС виник як концепція, а не як діагноз, і протягом багатьох років описувався під кількома іншими назвами [6]. Вперше це було описано ще у 1920-х роках, коли шведський лікар Kylin продемонстрував зв'язок гіпертонії, гіперглікемії та подагри [7]. Пізніше в 1947 році Vague показав, що центральне ожиріння було пов'язане з метаболічними аномаліями, виявленими у разі ССЗ та ЦД2 [8]. Avogaro і Sreepaldi описали цей синдром у 1965 році та зазначили, що він складається з артеріальної гіпертензії (АГ), гіперглікемії та ожиріння [9]. Reaven у 1988 році описав кластер факторів ризику діабету та серцево-судинних захворювань та назвав їх «синдром Х». Він був першим, хто описав резистентність до інсуліну та її зв'язок з МС [10]. У 1989 році Kaplan перейменував синдром на «смертельний квартет», де вказав комбінації ожиріння верхньої частини тіла, непереносимості глюкози, гіпертригліцеридемії та АГ [11], а в 1992 році він був знову перейменований на «синдром інсулінорезистентності» [12]. За останні багато років дослідження в цій галузі значно збільшилися. Тим не менш залишається багато питань без відповіді щодо визначення МС та наслідків у клінічній педіатрії [13].

Мета – дослідити новітні погляди та підходи до менеджменту метаболічного синдрому у дітей.

Матеріали та методи. Було проведено пошук інформації в наукових джерелах PubMed, Medscape, Researchgate, Національній бібліотеці України імені В.І. Вернадського щодо виявлення новітніх поглядів на метаболічний синдром у дітей.

Результати. Метаболічний синдром визначається сукупністю фізіологічних, біохімічних, клінічних та метаболічних факторів, які безпосередньо збільшують ризик атеросклерозу, ЦД 2 типу та смертності від усіх причин [6]. Через різні визначення та спроби досягти певного консенсусу Спільна робоча група зробила заяву. Згідно з цією заявою, запропоновані критерії МС у дорослих повинні включати 3 із таких 5 критеріїв [14; 15; 16] (табл. 1).

Натепер не існує узгоджених рекомендацій або діагностичних критеріїв МС у педіатричній популяції [17]. На сьогодні є понад 40 різних визначень [18]. Хоча визначення мають багато подібностей, між ними є важливі відмінності щодо граничних точок для різних параметрів [13; 14; 19; 20].

Важко оцінити поширеність МС у дітей, оскільки в його численних визначеннях використовувалося багато різних критеріїв (табл. 2). Різні публікації помітили показники поширеності від 0,2% до 38,9% [21]. Дослідження говорять, що розповсюдженість МС загалом становить 3,3% (діапазон 0–19,2%), у дітей із надмірною масою тіла (НадМТ) – 11,9% (діапазон 2,8–29,3%), а в популяції з ожирінням – 29,2% (діапазон 10–66%). У популяції дітей без ожиріння або НадМТ діапазон становив 0–1% [22]. Близько 90% дітей та підлітків із ожирінням мають принаймні одну ознаку метаболічного синдрому [19].

Хоча патогенез МС повністю не вивчений, останні дані свідчать про те, що взаємодія між ожирінням, інсулінорезистентністю та запаленням відіграє ключову роль у його розвитку [14]. Припускають, що накопи-

чення вільних жирних кислот у печінці, адипоцитах, скелетних м'язах і підшлунковій залозі в умовах ожиріння призводить до порушення сигналізації інсуліну та подальшої резистентності до інсуліну. Резистентність до інсуліну в печінці призводить до зниження його впливу на пригнічення виробництва глюкози [23; 24]. Вважається, що підвищення АГ у разі МС є вторинним стосовно гіперінсулінемії через такі механізми, як активність симпатичної нервової системи, затримка натрію в нирках та ріст гладкої мускулатури [14].

Обговорення. Інсулін чинить судинорозширювальний ефект на ендотелій внаслідок виробництва оксиду азоту [25]. Ендотеліальна дисфункція та порушення вазодилаторної функції часто виникають внаслідок резистентності до інсуліну [26]. Вивільнення запальних цитокінів з адипоцитів, які мають порушену функцію, сприяє міграції макрофагів до жирової тканини та подальшому збільшенню виробництва цитокінів [14]. Крім того, зниження рівня адипонектину, що спостерігається у разі ожиріння, може призвести до посилення запального процесу в жировій тканині [14; 27].

Клінічні ознаки МС у дітей та підлітків

Ожиріння – це важливий компонент МС та можливого розвитку ЦД 2 типу та ССЗ [14]. Це очевидно завдяки сильному зв'язку між ступенем ожиріння та поширеністю МС і резистентності до інсуліну [27]. Ожиріння діагностується на основі індексу маси тіла (ІМТ) та відповідає ІМТ \geq 95^{-то} процентиля для певної статі та віку [14]. Діагноз надмірної ваги визначається як ІМТ \geq 85^{-то} процентиля та <95^{-то} процентиля у дітей [28; 29]. Окружність талії (ОТ) вважається показником вісцерального ожиріння [30], відсутність педіатричних референтних даних перешкоджає використанню її в рутинній оцінці дитячого ожиріння. Крім того, для дітей використовується співвідношення об'єму талії до росту. Співвідношення 0,6 або більше вказує на підвищений ризик розвитку метаболічного синдрому та ССЗ [31]. Вважається, що включення вимірювань талії може покращити стратифікацію кардіометаболічного ризику серед дітей, що свідчить про те, що вимірювання талії слід враховувати під час рутинного педіатричного скринінгу [31; 32].

1. Дисліпідемія: збільшення співвідношення тригліцеридів до ЛПВЩ може бути використано як маркер підвищеного рівня ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у підлітків [32; 33].

2. Артеріальна гіпертензія: важливий компонент метаболічного синдрому та модифікований фактор ризику серцево-судинних захворювань.

3. Непереносимість глюкози (порушення рівня глюкози натщесерце або порушення толерантності до глюкози) та ЦД2 розвиваються в результаті погіршення функції β -клітин і подальшого зниження здатності до секреції інсуліну. Згідно з даними Американської діабетичної асоціації (ADA), діабет діагностують, якщо відповідає хоча б одному з таких критеріїв: HbA1c становить 6,5% або більше; рівень ГПН натщесерце 6,99 ммоль/л або більше; рівень глюкози в крові ПТТГ становить 11,1 ммоль/л або більше; випадковий рівень глюкози в крові 11,1 ммоль/л або більше з класичними симптомами гіперглікемії або гіперглікемічного

Визначення метаболічного синдрому у дорослих [16]

Параметри	NCEP ATR3 2005	IDF 2009	EGIR 1999	BOO3 1999	AACE 2003
		Інсулінорезистентність або гіперінсулінемія натщесерце (тобто у верхніх 25% лабораторного референтного діапазону)	Інсулінорезистентність у верхніх 25%; глюкоза натщесерце $\geq 6,1$ ммоль/л; 2-годинний рівень глюкози $\geq 7,8$ ммоль/л	Інсулінорезистентність у верхніх 25%; глюкоза натщесерце $\geq 6,1$ ммоль/л; 2-годинний рівень глюкози $\geq 7,8$ ммоль/л	Високий ризик резистентності до інсуліну або ІМТ ≥ 25 кг/м ² або об'єм талії ≥ 102 см (чоловіки) або ≥ 88 см (жінки)
Кількість аномалій	≥ 3 з:	≥ 3 з:	$I \geq 2$ з:	$I \geq 2$ з:	$I \geq 2$ з:
Глюкоза	Рівень глюкози натщесерце $\geq 5,6$ ммоль/л або медикаментозне лікування підвищеного рівня глюкози в крові	Рівень глюкози натщесерце $\geq 5,6$ ммоль/л або діагностований діабет	Рівень глюкози натщесерце 6,1–6,9 ммоль/л		Глюкоза натщесерце $\geq 6,1$ ммоль/л; Рівень глюкози ≥ 2 години 7,8 ммоль/л
Холестерин ЛПВЩ	$< 1,0$ ммоль/л (чоловіки); $< 1,3$ ммоль/л (жінки) або медикаментозне лікування низького рівня холестерину ЛПВЩ	$< 1,0$ ммоль/л (чоловіки); $< 1,3$ ммоль/л (жінки) або медикаментозне лікування низького рівня холестерину ЛПВЩ	$< 1,0$ ммоль/л	$< 0,9$ ммоль/л (чоловіки); $< 1,0$ ммоль/л (жінки)	$< 1,0$ ммоль/л (чоловіки); $< 1,3$ ммоль/л (жінки)
Тригліцериди	$\geq 1,7$ ммоль/л або медикаментозне лікування підвищеного рівня тригліцеридів	$\geq 1,7$ ммоль/л або медикаментозне лікування високих тригліцеридів	або $\geq 2,0$ ммоль/л або медикаментоз-не лікування дисліпідемії	або $\geq 1,7$ ммоль/л	$\geq 1,7$ ммоль/л (150 мг/дл)
Ожиріння	Талія ≥ 102 см (чоловіки) або ≥ 88 см (жінки)	Талія ≥ 94 см (чоловіки) або ≥ 80 см (жінки)	Талія ≥ 94 см (чоловіки) або ≥ 80 см (жінки)	Співвідношення окружності талії/стегон $> 0,9$ (чоловіки) або $> 0,85$ (жінки) або ІМТ ≥ 30 кг/м ²	
Гіпертонічна хвороба	$\geq 130/85$ мм рт.ст. або медикаментозне лікування гіпертонії	$\geq 130/85$ мм рт.ст. або медикаментозне лікування гіпертонії	$\geq 140/90$ мм рт.ст. або медикаментоз-не лікування гіпертонії	$\geq 140/90$ мм рт.ст	$\geq 130/85$ мм рт.ст

Примітки: NCEP – третій звіт групи експертів національної освітньої програми щодо холестерину, IDF – Міжнародна діабетологічна асоціація, EGIR – Група з вивчення резистентності до інсуліну, BOO3 – Всесвітня організація охорони здоров'я, AACE – Американська асоціація клінічних ендокринологів, ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності.

Таблиця 2

Визначення метаболічного синдрому у педіатричній практиці

Параметр	Вік <10 років	Вік 10–16 років	Скоок зі співавторами
Визначення критеріїв	Не можна діагностувати у цій віковій групі	Центральне ожиріння плюс щонайменше 2 з 4 критеріїв	≥ 3 критерії
Центральне ожиріння		Маса тіла (МТ) ≥ 90 -го перцентиля або порогове значення для дорослих, якщо нижче	Маса тіла ≥ 90 -й перцентиль
Артеріальна гіпертензія		САТ ≥ 130 мм рт.ст. або ДАТ ≥ 85 мм рт.ст. або лікування антигіпертензивними препаратами	АТ ≥ 90 перцентиля
Гіпертригліцеридемія		Тригліцериди (ТГ) ≥ 150 мг/дл	ТГ ≥ 110 мг/дл
Низький рівень ЛПВЩ		ЛПВЩ < 40 мг/дл	ЛПВЩ ≤ 40 мг/дл
Порушення рівня глюкози		Глюкоза плазми натщесерце (ГПН) $\geq 6,01$ ммоль/л або встановлений діагноз ЦД2	ГПН $\geq 6,01$ ммоль/л

кризу. За відсутності однозначної гіперглікемії результати повинні бути підтверджені повторним тестуванням [32; 34; 35].

Прогресування від резистентності до інсуліну до непереносимості глюкози та/або ЦД 2 типу варіюється в окремих людей. Отже, регулярний моніторинг розвитку явних симптомів ЦД 2 типу є важливим.

Інші коморбідні захворювання у підлітків з МС включають:

- неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) [36]. Вважається, що накопичення внутрішньопечінкового жиру є вторинним стосовно резистентності до інсуліну, що, своєю чергою, призводить до макросудинного стеатозу печінки [36]. Діагностика є складною, оскільки потрібна біопсія печінки. Однак неінвазивне вимірювання біохімічних маркерів і ультразвукове зображення печінки можуть бути корисними [36];

- синдром полікістозних яєчників (СПКЯ): характеризується гіперандрогенією та зазвичай асоціюється з ожирінням та резистентністю до інсуліну у дівчат-підлітків. Однак СПКЯ є незалежним фактором ризику розвитку МС, незалежно від МТ або наявності інсулінорезистентності [37; 38]. Дівчат-підлітків із СПКЯ слід часто спостерігати та обстежувати на розвиток ознак МС [14];

- маркери запалення: ожиріння пов'язане з прозапальним станом, вторинним у зв'язку зі збільшенням виробництва запальних цитокінів вісцеральними адипоцитами. Запальні маркери включають інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини-альфа та С-реактивний білок (СРБ) [27; 39]. У дітей та підлітків, які живуть із надлишковою масою тіла (НадМТ) та ожирінням, СРБ асоціюється з резистентністю до інсуліну, хоча точний зв'язок між СРБ та МС на сьогодні не є з'ясованим [35; 40].

Скринінг дітей із ожирінням або НадМТ, які входять до групи ризику ЦД 2 та ССЗ, є обов'язковим у рутинній практиці кожного лікаря [41]. Наявність ожиріння у батьків є основним фактором ризику дитячого ожиріння, який слід включити до скринінгової оцінки [41].

Збір анамнезу та фізикальне обстеження є першим кроком у скринінгу супутніх захворювань. Клініцисти повинні запитати про ознаки та симптоми супутніх захворювань, таких як обструктивне апное сну, яке може бути підтверджено полісомнографією, СПКЯ та захворювання печінки [41]. Визначення рівнів печінкових ферментів, таких як аланінамінотрансфераза (АЛТ) і аспаратамінотрансфераза (АСТ) є досить хорошими скринінговими тестами щодо наявної жирової хвороби печінки. Направлення до дитячого гепатолога рекомендується за рівнів, які вдвічі перевищують верхню межу норми [35; 37; 41]. Пропонується, щоб скринінг на захворювання печінки проводився двічі на рік, починаючи з 10-річного віку дітей, які мають ожиріння, або для тих, хто має НадМТ та інші фактори ризику [41; 42].

Скринінг на ЦД 2 типу рекомендовано дітям та підліткам із НадМТ або ожирінням із будь-якими двома з таких факторів ризику, як:

- сімейний анамнез ЦД 2 у родичів першого або другого ступеня;
- расова або етнічна приналежність до групи ризику;
- ознаки резистентності до інсуліну або пов'язані з нею захворювання;

- діабет у матері або гестаційний діабет під час виношування дитини [34].

ADA рекомендує починати скринінг у віці 10 років або на початку статевого дозрівання залежно від того, що настане раніше, і повторювати його кожні 3 роки [34]. ППТГ є золотим стандартом діагностики діабету. Глюкоза та/або HbA1c натщесерце можуть бути корисними для виявлення пацієнтів із підвищеним ризиком [34].

Артеріальний тиск слід визначати щорічно під час усіх візитів для підтримки здоров'я, починаючи з 3-річного віку, і порівнювати з референтними діапазонами [32; 43]. Нарешті, для всіх дітей рекомендований рутинний скринінг на дисліпідемію з універсальним скринінгом ліпідів у віці від 9 до 11 років із визначенням ліпідного профілю. Ожиріння вважається фактором ризику від середнього до високого рівня, для виявлення якого дітям віком 2–8 років рекомендується проводити скринінг ліпідного профілю натщесерце [43]. Ліпідний профіль слід повторити у віці від 12 до 16 років у підлітків із НадМТ.

Лікування

Загалом, лікування МС у дітей натеper зосереджено на кількох напрямках, які включають зниження МТ за допомогою модифікації способу життя, а саме дієтичного втручання, підвищення фізичної активності та лікування різних компонентів, специфічних для захворювання [14; 32; 42]. Інші доступні варіанти боротьби з ожирінням включають втручання в поведінку, фармакологічну терапію та баріатричну хірургію.

Модифікація способу життя та поведінкове лікування

Програми із залученням усієї сім'ї до програм зміни способу життя мають позитивні результати щодо зниження ІМТ порівняно з програмами, спрямованими лише на дитину [32; 42; 44; 45]. Зниження МТ у дітей та підлітків із ожирінням після комплексних нехірургічних втручань, включаючи дієту, фізичну активність, освіту та поведінкову терапію, пов'язане з покращенням кількох метаболічних параметрів, таких як показники ліпідного профілю та АТ [32; 42; 46]. Діти та підлітки з ожирінням повинні проходити обстеження на предмет ментальних розладів, таких як тривога та депресія.

Дієтичне втручання

Дієтичні втручання, рекомендовані в останніх рекомендаціях Ендокринного товариства, заснованих на ААР та Міністерстві сільського господарства США, включають: виключення підсолоджених напоїв; зменшення споживання фастфуду; менше цукру; обробленої їжі з меншим вмістом натрію; менше насичених харчових жирів у підлітків і дітей старше 2 років. Крім того, споживання цілих фруктів, овочів та дієтичних волокон заохочується на додаток до контролю за порціями, покращення маркування харчових продуктів [32; 42; 47]. Важливо, щоб дієтичне втручання у дітей та підлітків контролювалось досвідченим дієтологом з урахуванням зростаючих потреб дітей у процесі зростання [48].

Фізична активність

Загальновідомим є те, що бездіяльність може призвести до зниження чутливості скелетних м'язів до

інсуліну, і це можна змінити за допомогою збільшення фізичної активності [14; 32; 42]. Мінімум 20 хвилин помірної та інтенсивної фізичної активності щодня; з метою збільшення до 60 хвилин щодня [48]. Фізична активність корисна для поліпшення ліпідного профілю шляхом підвищення концентрації ЛПВЩ та зниження концентрації як ЛПНЩ, так і тригліцеридів [49]. Встановлено, що фізична активність знижує інсулінорезистентність та корелює зі зниженням рівня інсуліну натщесерце [32]. Фізичні вправи можуть призвести до покращення функції ендотелію зі зниженням систолічного та діастолічного АТ на додаток до ефекту зменшення абдомінального жиру [42]. Також встановлено, що фізична активність має протизапальну дію [49].

Фармакологічні методи лікування

Фармакологічна терапія ожиріння стає все більш поширеною, особливо серед тих пацієнтів, хто не відповідає лише на поведінкову терапію [50]. Управління з контролю за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) схвалило фармакотерапію для дітей і підлітків з ожирінням, яку слід розглянути після того, як програма інтенсивної зміни способу життя не допомогла знизити МТ. Необхідно наголосити, що програми модифікації способу життя високої інтенсивності слід продовжувати разом з фармакотерапією [48; 51]. Загалом, схвалені FDA препарати для дорослих також схвалені для підлітків віком ≥ 16 років з ІМТ ≥ 30 або ≥ 27 кг/м² та хоча б одним коморбідним захворюванням, на перебіг якого можна вплинути за рахунок зниження МТ [48; 50].

Орлістат (інгібітор шлунково-кишкової ліпази) є препаратом для лікування ожиріння, дозволеним для використання у підлітків старше 12 років [48; 52]. Орлістат був схвалений FDA у 2003 році [53]. Інгібуючи шлунково-кишкову ліпазу, орлістат знижує всмоктування тригліцеридів і холестерину [54]. Відомі побічні ефекти включають значні шлунково-кишкові симптоми, тому його слід приймати під час їжі. Крім того, це може впливати на засвоєння жиророзчинних вітамінів [54].

Окрім орлістату у фармакологічному лікуванні підлітків із ожирінням використовують препарати – аналоги глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Найбільш широко застосованими з них є ліраглутид та семаглутид.

Згідно з даними досліджень, застосування ліраглутиду асоціювалося зі зниженням МТ та ІМТ у дітей старше 12 років. Разом із цим було виявлено позитивний вплив щодо зниження рівня HbA1c та ГПН. Аналіз підгруп показує покращення контролю HbA1c лише серед дітей з діабетом 2 типу. Не було виявлено відмінностей у сироватковому інсуліні натщесерце, САТ, ДАТ, ЛПВЩ, ЛПНЩ та ТГ між ліраглутидом і плацебо. Крім того, не було виявлено різниці в частоті побічних явищ, серйозних побічних явищ і небажаних явищ, що призвели до припинення терапії між групами лікування ліраглутидом і плацебо [55; 56; 57].

Окрім цього, FDA схвалило ще одним із вищевказаних препаратів, а саме семаглутид для лікування ожиріння у дітей віком від 12 років. Під час проведення досліджень було встановлено, що на тлі застосування семаглутиду у підлітків відзначалось зниження ІМТ на

5%. При цьому 77% пацієнтів, які приймали семаглутид, мали 5% зниження МС, проти 20% пацієнтів, які приймали плацебо.

Побічні реакції у підлітків, які приймали семаглутид, були такими ж, як і у дорослих, з найпоширенішими реакціями, включаючи головний біль, біль у животі, нудоту, блювання та діарею. У підлітків частіше, ніж у дорослих, спостерігалися проблеми з жовчним міхуром, включаючи жовчні камені, низький кров'яний тиск, висип і свербіж.

Рекомендована доза семаглутиду для педіатричної практики становить 2,4 мг та її слід застосовувати разом із низькокалорійним планом харчування та підвищеною фізичною активністю для лікування ожиріння. Семаглутид не слід приймати разом з іншими продуктами, що містять семаглутид, або рецепторами GLP-1 [58; 59].

Необхідно звернути увагу практикуючих лікарів на те, що на сьогодні в Україні ліраглутид зареєстрований для дітей віком старше 12 років, а семаглутид – для використання у дорослих старше 18 років. Інші засоби для схуднення, які використовуються у дорослих, все ще досліджуються на предмет їх застосування у підлітків та представляють широкий спектр можливостей у майбутньому.

Баріатрична хірургія

Баріатрична хірургія може призвести до значного короточасного зниження МТ у дітей та підлітків із ожирінням [60]. Хірургічне втручання з приводу ожиріння можна розглядати у підлітків, які завершили або майже завершили свій ріст та завершили пубертатний розвиток. Баріатричну хірургію рекомендують лише, якщо ІМТ становить >40 кг/м², якщо наявні легкі супутні захворювання, пов'язані з вагою, або > 35 кг/м², якщо це пов'язано зі значними та екстремальними супутніми захворюваннями. Екстремальні супутні захворювання включають цукровий діабет 2 типу, апное сну від середнього до важкого ступеня, псевдопухлину головного мозку, виснажливі ортопедичні проблеми та НАСГ із прогресуючим фіброзом [48]. Легкі супутні захворювання включають гіпертензію, дисліпідемію, помірні ортопедичні проблеми, легке апное сну, НАСГ та сильний психологічний стрес, пов'язаний з ожирінням [32; 42; 61].

Згідно з міжнародними даними, варіанти хірургічного втручання можуть бути розглянуті без попереднього лікування фармакологічними препаратами, лише якщо програма зміни способу життя не принесла результатів. Кандидат на хірургічне втручання повинен мати доступ до досвідченого хірурга в центрі дитячої баріатричної хірургії, який забезпечує необхідну інфраструктуру для догляду за пацієнтом, включаючи команду, здатну довгостроково стежити за метаболічними та психосоціальними потребами пацієнта та його сім'ї [42; 48]. Баріатричні операції протипоказані в підлітковому віці, вагітним та годуючим підліткам, а також тим, хто планує завагітніти протягом наступних 2 років. Крім того, хірургічне лікування протипоказане пацієнтам із невирішеним зловживанням психоактивними речовинами, розладом харчової поведінки або будь-якими іншими основними нелікованими психічними захворюваннями. Усі кандидати повинні про-

йти психологічне обстеження перед операцією та в після-операційний період [60; 61].

Висновки. Метаболічний синдром є серйозним розладом та пов'язаний із коморбідними захворюваннями, які можуть призвести до незворотних наслідків для життя дитини та підлітка. Визначення та критерії метаболічного синдрому у дітей та підлітків наразі залишаються не з'ясованими до кінця. Ожиріння в дітей

є ризиком розвитку метаболічного синдрому в подальшому житті, та раннє втручання може допомогти сповільнити прогресування захворювання та здебільшого призвести до його регресу. Необхідно, щоб практикуючі лікарі будь-якої спеціальності виявляли пацієнтів групи ризику та надавали вказівки щодо профілактики та лікування цього захворювання. Для кращого розуміння цього синдрому необхідні подальші дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

- Ogden CL, Carroll MD, Lawman HG, et al. Trends in Obesity Prevalence Among Children and Adolescents in the United States, 1988–1994. Through 2013–2014. *JAMA*. 2016; 315(21): 2292–2299. doi: 10.1001/jama.2016.6361.
- Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA*. 2012; 307(5): 491–497. doi: 10.1001/jama.2012.39.
- Morrison JA, Friedman LA, Gray-McGuire C. Metabolic syndrome in childhood predicts adult cardiovascular disease 25 years later: the Princeton Lipid Research Clinics Follow-up Study. *Pediatrics*. 2007; 120(2): 340–345. doi: 10.1542/peds.2006-1699.
- Morrison JA, Friedman LA, Wang P, Glueck CJ. Metabolic syndrome in childhood predicts adult metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus 25 to 30 years later. *J Pediatr*. 2008; 152(2): 201–206. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.09.010.
- Wu YE, Zhang CL, Zhen Q. Metabolic syndrome in children (Review). *Exp Ther Med*. 2016; 12(4): 2390–2394. doi: 10.3892/etm.2016.3632.
- Bhat RC, Santhosh T, Sudha KM. Metabolic syndrome: a comprehensive review. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2024; 13(1): 181–183. doi: <https://doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20233913>.
- Kylin E. Studien ueber das Hypertonie-Hyperglyca “mie-Hyperurika” miesyndrom. *Zentralblatt fuer Innere Medizin*. 1923; 44: 105–127.
- Vague J. Sexual Differentiation, a Factor Affecting the Forms of Obesity. *La Presse Médicale*. 1947; 55: 339–340.
- Avogaro P, Crepaldi G. Essential hyperlipidemia, obesity and diabetes. *Diabetologia*. 1965; 1: 137.
- Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37(12): 1595–607. doi: 10.2337/diab.37.12.1595.
- Kaplan NM. The deadly quartet. Upper-body obesity, glucose intolerance, hypertriglyceridemia, and hypertension. *Arch Intern Med*. 1989; 149(7): 1514–20. doi: 10.1001/archinte.149.7.1514.
- Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes*. 1992; 41(6): 715–22. doi: 10.2337/diab.41.6.715.
- Magge SN, Goodman E, Armstrong SC. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics*. 2017; 140(2): e20171603. doi: 10.1542/peds.2017-1603.
- Wittcopp C, Conroy R. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents. *Pediatr Rev*. 2016; 37(5): 193–202. doi: 10.1542/pir.2014-0095.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2009; 120(16): 1640–5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
- Roberts CK, Hevener AL, Barnard RJ. Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol*. 2013; 3(1): 1–58. doi: 10.1002/cphy.c110062.
- Panda PK. Metabolic Syndrome in Children: Definition, Risk Factors, Prevention and Management – A Brief Overview. *Pediatr Oncall J*. 2019; 16: 67–72. doi: 10.7199/ped.oncall.2019.17.
- Bitew ZW, Alemu A, Ayele EG, Tenaw Z, Alebel A, Worku T. Metabolic syndrome among children and adolescents in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2020; 12: 93. doi: 10.1186/s13098-020-00601-8.
- Cook S, Weitzman M, Auinger P, Nguyen M, Dietz WH. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157(8): 821–7. doi: 10.1001/archpedi.157.8.821.
- Reisinger C, Nkeh-Chungag BN, Fredriksen PM, Goswami N. The prevalence of pediatric metabolic syndrome – a critical look on the discrepancies between definitions and its clinical importance. *Int J Obes (Lond)*. 2021; 45(1): 12–24. doi: 10.1038/s41366-020-00713-1.
- Agudelo GM, Bedoya G, Estrada A, Patiño FA, Muñoz AM, Velásquez CM. Variations in the prevalence of metabolic syndrome in adolescents according to different criteria used for diagnosis: which definition should be chosen for this age group? *Metab Syndr Relat Disord*. 2014; 12(4): 202–9. doi: 10.1089/met.2013.0127.
- Friend A, Craig L, Turner S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord*. 2013; 11(2): 71–80. doi: 10.1089/met.2012.0122.
- D’Adamo E, Santoro N, Caprio S. Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2013; 43(5): 114–23. doi: 10.1016/j.cppeds.2013.02.004.
- Privitera G, Spadaro L, Alagona C, et al. Hepatic insulin resistance in NAFLD: relationship with markers of atherosclerosis and metabolic syndrome components. *Acta Diabetol*. 2016; 53(3): 449–59. doi: 10.1007/s00592-015-0816-y.

25. Zhang J, Xiang L, Zhang B, Cheng Y. Endothelial dysfunction in normoglycaemic first-degree relatives of type 2 diabetes mellitus complicated with hyperuricaemia. *Diab Vasc Dis Res.* 2017; 14(2): 88–93. doi: 10.1177/1479164116678158.
26. Fernández JR, Redden DT, Pietrobelli A, Allison DB. Waist circumference percentiles in nationally representative samples of African-American, European-American, and Mexican-American children and adolescents. *J Pediatr.* 2004; 145(4): 439–44. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.06.044.
27. Cong X, Liu S, Wang W, Ma J, Li J. Combined consideration of body mass index and waist circumference identifies obesity patterns associated with risk of stroke in a Chinese prospective cohort study. *BMC Public Health.* 2022; 22(1): 347. doi: 10.1186/s12889-022-12756-2.
28. Steinfath M, Vogl S, Violet N, et al. Simple changes of individual studies can improve the reproducibility of the biomedical scientific process as a whole. *PLoS One.* 2018; 13(9): e0202762. doi: 10.1371/journal.pone.0202762.
29. Khoury M, Manlihot C, McCrindle BW. Role of the waist/height ratio in the cardiometabolic risk assessment of children classified by body mass index. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62(8): 742–51. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.026.
30. Abaturon OE, Yur'eva LM, Velychko VI, et al. Obesity and disorders of food behavior: diagnosis, prevention and therapy: basic method. / Abaturon OE, Yur'eva LM, editors. Lviv: Vidavets Marchenko TV; 2021. 267 p.
31. Kavey RW. Combined Dyslipidemia in Children and Adolescents: a Proposed New Management Approach. *Curr Atheroscler Rep.* 2023; 25(5): 237–245. doi: 10.1007/s11883-023-01099-x.
32. Standards of Medical Care in Diabetes-2017: Summary of Revisions. *Diabetes Care.* 2017; 40 (Suppl 1): S4–S5. doi: 10.2337/dc17-S003.
33. Velychko VI, Lahoda DO, Kornovan GV, Bazhora YI. The role of family in treating obesity in children. Clinical decline. *Healthy child.* 2023; 18(1). doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.18.1.2023.1560>.
34. Mann JP, Valenti L, Scorletti E, Byrne CD, Nobili V. Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Children. *Semin Liver Dis.* 2018; 38(1): 1–13. doi: 10.1055/s-0038-1627456.
35. Artyomenko VV, Velychko VI, Lahoda DO, Nastradina NM, Nitochko KO. Polycystic ovarian syndrome: competencies of a family doctor. *Reproductive endocrinology.* 2023; 67(5): 63–67. doi: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2023.67.63-67>.
36. Fu L, Xie N, Qu F, Zhou J, Wang F. The Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Metabolic Syndrome in Adolescents: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci.* 2023; 30(1): 28–40. doi: 10.1007/s43032-022-00864-8.
37. Codazzi V, Frontino G, Galimberti L, Giustina A, Petrelli A. Mechanisms and risk factors of metabolic syndrome in children and adolescents. *Endocrine.* 2023 Dec 22. doi: 10.1007/s12020-023-03642-x.
38. Podeanu MA, Turcu-Stiolică A, Subțirelu MS, et al. C-Reactive Protein as a Marker of Inflammation in Children and Adolescents with Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomedicines.* 2023; 11(11): 2961. doi: 10.3390/biomedicines11112961.
39. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics.* 2007; 120 (Suppl 4): S164–92. doi: 10.1542/peds.2007-2329C.
40. Velychko VI, Mankovsky BM, Lahoda DO, Danylychuk GO, Wenger YI. Treatment of excess body mass or obesity in children. DOMC [Internet]. 2021 [cited 2024 ber. 22]; 6: 34–39. Available from: https://doms.org.ua/wp-content/uploads/2022/08/DOMS_1_2022_full-for-net-3.pdf.
41. Johnston BC, Merdard R, Sherifali D, et al. Updating the Canadian clinical practice guideline for managing pediatric obesity: a protocol. *CMAJ Open.* 2022; 10(1): E155–E164. doi: 10.9778/cmajo.20200289.
42. O'Hara V, Cuda S, Kharofa R, Censani M, Conroy R, Browne NT. Clinical review: Guide to pharmacological management in pediatric obesity medicine. *Obes Pillars.* 2023; 6: 100066. doi: 10.1016/j.obpill.2023.100066.
43. Hoelscher DM, Kirk S, Ritchie L, Cunningham-Sabo L. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the prevention and treatment of pediatric overweight and obesity. *J Acad Nutr Diet.* 2013; 113(10): 1375–94. doi: 10.1016/j.jand.2013.08.004.
44. Rajjo T, Mohammed K, Alsawas M, et al. Treatment of Pediatric Obesity: An Umbrella Systematic Review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(3): 763b75. doi: 10.1210/jc.2016-2574.
45. Gow ML, Ho M, Burrows TL, et al. Impact of dietary macronutrient distribution on BMI and cardiometabolic outcomes in overweight and obese children and adolescents: a systematic review. *Nutr Rev.* 2014; 72(7): 453–70. doi: 10.1111/nure.12111.
46. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric Obesity-Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(3): 709–757. doi: 10.1210/jc.2016-2573.
47. Bremer AA, Auinger P, Byrd RS. Relationship between insulin resistance-associated metabolic parameters and anthropometric measurements with sugar-sweetened beverage intake and physical activity levels in US adolescents: findings from the 1999–2004 National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163(4): 328–35. doi: 10.1001/archpediatrics.2009.21.
48. Al-Mansoori L, Al-Jaber H, Prince MS, Elrayess MA. Role of Inflammatory Cytokines, Growth Factors and Adipokines in Adipogenesis and Insulin Resistance. *Inflammation.* 2022; 45(1): 31–44. doi: 10.1007/s10753-021-01559-z.
49. Herouvi D, Paltoglou G, Soldatou A, Kalpia C, Karanasios S, Karavanaki K. Lifestyle and Pharmacological Interventions and Treatment Indications for the Management of Obesity in Children and Adolescents. *Children (Basel).* 2023; 10(7): 1230. doi: 10.3390/children10071230.
50. Singhal V, Sella AC, Malhotra S. Pharmacotherapy in pediatric obesity: current evidence and landscape. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2021; 28(1): 55–63. doi: 10.1097/MED.0000000000000587.
51. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger. *JAMA Pediatr.* 2014; 168(2): 178–84. doi: 10.1001/jamapediatrics.2013.4200.
52. Brummer D. Obesity and Weight Loss in Adolescents. 2020. Available from: <https://www.acc.org/Latest-in-Cardiology/Articles/2020/08/19/08/06/Obesity-and-Weight-Loss-in-Adolescents> (Last accessed: 26.02.2024).

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

53. Tamborlane WV, Barrientos-Pérez M, Fainberg U, et al. Liraglutide in Children and Adolescents with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 381(7): 637–646. doi: 10.1056/NEJMoa1903822.
54. Cornejo-Estrada A, Nieto-Rodríguez C, León-Figueroa DA, Moreno-Ramos E, Cabanillas-Ramirez C, Barboza JJ. Efficacy of Liraglutide in Obesity in Children and Adolescents: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Children (Basel).* 2023; 10(2): 208. doi: 10.3390/children10020208.
55. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2020; 382(22): 2117–2128. doi: 10.1056/NEJMoa1916038.
56. Weghuber D, Barrett T, Barrientos-Pérez M, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adolescents with Obesity. *N Engl J Med.* 2022; 387(24): 2245–2257. doi: 10.1056/NEJMoa2208601.
57. Krewson C. FDA approves semaglutide for obesity in adolescents. Available from: <https://www.contemporarypediatrics.com/view/fda-approves-semaglutide-for-obesity-in-adolescents> (Last accessed: 26.02.2024).
58. Kansra AR, Lakkunarajah S, Jay MS. Childhood and Adolescent Obesity: A Review. *Front Pediatr.* 2021; 8: 581461. doi: 10.3389/fped.2020.581461.
59. Nobili V, Vajro P, Dezsöfi A, et al. Indications and limitations of bariatric intervention in severely obese children and adolescents with and without nonalcoholic steatohepatitis: ESPGHAN Hepatology Committee Position Statement. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; 60(4): 550–61. doi: 10.1097/MPG.0000000000000715.
60. Schmoke N, Ogle S, Inge T. Adolescent Bariatric Surgery. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, et al., editors. *Endotext* [Internet]. 2000. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK575728/> (Last accessed: 26.02.2024).
61. Velychko VI, Yurchenko IV, Lahoda DO, Yurchenko YeI. Type 2 diabetes mellitus: epidemiology, complications and early diagnosis. *Odesa Medical Journal.* 2023; 3: 76–83. doi: <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-3-14>.

Надійшла до редакції 16.03.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування velichko_2007@gmail.com

УДК 616.12-008.331.1.-06:[616.37-008.64+616.98:578.834]-085:615.22
DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-11>

О. Б. Волошина <https://orcid.org/0000-0002-7685-7313>
Е. А. Зубок <https://orcid.org/0009-0005-1755-5912>

ЗАСТОСУВАННЯ СУЛОДЕКСИДУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У РАЗІ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-008.331.1.-06: [616.37-008.64+616.98:578.834]-085:615.22

О. Б. Волошина, Е. А. Зубок

ЗАСТОСУВАННЯ СУЛОДЕКСИДУ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ У РАЗІ КОРОНАВІРУСНОЇ ХВОРОБИ COVID-19. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Мета цього огляду літератури – оцінити ефективність застосування сулодексида у комплексному лікуванні хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом у разі COVID-19.

Результати. Антикоагулянтна, антитромботична дія сулодексида, його здатність індукувати вивільнення тумор-некротичного фактора, покращувати реологічні властивості крові та функцію ендотелію судин супроводжується позитивними клінічними ефектами у разі серцево-судинних захворювань, зокрема у разі артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, захворювань периферичних артерій і вен та COVID-19. Застосування сулодексида у комплексному амбулаторному лікуванні хворих на COVID-19 сприяє зменшенню потреби у госпіталізації та потреби у кисневій терапії. Додавання сулодексида до комплексної терапії хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом у постковідному періоді сприяє корекції порушень у разі цієї коморбідної патології та зменшенню проявів постковідного синдрому.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, COVID-19, сулодексид.

UDC 616.12-008.331.1.-06:[616.37-008.64+616.98:578.834]-085:615.22

О. В. Voloshyna, E. A. Zubok

THE USE OF SULODEXIDE IN THE COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH ACCOMPANYING DIABETES IN CASE OF CORONAVIRUS DISEASE COVID-19. LITERATURE REVIEW

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Background. It was found that comorbidities in COVID-19, including arterial hypertension (AH) and diabetes mellitus (DM), may be risk factors for complications and reasons for hospitalization in intensive care units. Given the need for additional exposure to micro- and macrovascular disorders in comorbidities, the data on the use of sulodexide in such comorbid pathology in patients with COVID-19 attract attention.

Aim. The purpose of the review is to assess the effectiveness of sulodexide in the complex treatment of patients with arterial hypertension with accompanying diabetes in COVID-19.

Methods. The search was conducted in open databases PubMed/MEDLINE. Articles with original data, systematic reviews, meta-analyses, and Guidelines of International medical societies published before March 1, 2024 were included.

Results. Combined glycosaminoglycan sulodexide demonstrated a positive effect on micro- and macrovascular disorders in patients with DM micro- and macrovascular disorders. Anticoagulant, antithrombotic action of sulodexide, its ability to induce the release of tumor necrosis factor, improve the rheological properties of blood and the function of the endothelium of vessels explains the positive clinical effects in cardiovascular diseases, in particular, in hypertension and COVID-19. The use of sulodexide in patients with COVID-19 contributed to reducing the need for hospitalization in intensive care units and the need for oxygen.

Conclusions. It has been established that the use of sulodexide in the basic therapy of patients with comorbid pathology facilitates the correction of most symptoms in COVID-19 and long-term post-covid syndrome.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, COVID-19, sulodexide.

Вступ. Артеріальна гіпертензія (АГ) та цукровий діабет (ЦД) мають спільні патогенетичні механізми виникнення та прогресування (вік, рівень загального холестерину, макро- і мікросудинні порушення тощо) [1]. АГ є сильним, модифікованим фактором ризику макро- та мікросудинних ускладнень діабету [2]. Зважаючи на значне збільшення мікро- та макросудинних порушень у поєднанні АГ та ЦД, запропоновано розподіляти АГ на стадії залежно від наявності уражень

органів-мішеней у разі ЦД. Зокрема, Європейським Товариством Кардіологів у 2018 році вперше було запропоновано за наявності супутнього ЦД з ураженням органів-мішеней розподіляти пацієнтів до 3-ї стадії АГ [3]. Аналогічні рекомендації залишилися і у керівництва Європейського Товариства Гіпертензії 2023 року [4]. Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) у хворих на АГ із супутнім ЦД призводить до погіршення контролю артеріального тиску (АТ), функціонального стану серцево-судинної системи (ССС) та погіршення показників вуглеводного обміну, які залишаються і в постковідному періоді [5–7].

© О. Б. Волошина, Е. А. Зубок, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



З огляду на необхідність додаткового впливу на мікро- та макросудинні порушення у разі цієї коморбідної патології заслуговує на увагу доцільність застосування сулодексиду [8; 9].

Мета цього огляду літератури – оцінити ефективність застосування сулодексиду у комплексній терапії хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом у разі COVID-19.

Методи. Пошук проводився у відкритих базах PubMed/MEDLINE. Були включені статті з оригінальними даними, систематичними оглядами та метааналізами, а також Керівництва (Рекомендації) міжнародних лікарських товариств, які були опубліковані до 1 березня 2024 року і стосувались ключових слів: сулодексид, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, COVID-19. Пошук обмежувався статтями англійською мовою. Для виключення неякісних досліджень використані загальноприйнятні критерії, зокрема, такі як: мала кількість досліджуваних, поодинокі клінічні випадки, відсутність статистично обґрунтованих результатів і висновків порівняно з контрольною групою або плацебо тощо. До цього огляду літератури були включені і проаналізовані результати 5 рандомізованих клінічних випробувань, 11 проспективних експериментальних і клінічних досліджень, 10 систематичних оглядів і метааналізів, 2 систематичних огляди і 11 несистематичних оглядів літератури, 10 рекомендацій міжнародних наукових товариств, трьох національних когортних досліджень, на які є посилання у списку літератури. Резюме визначених досліджень рецензувалися обома авторами незалежно один від одного і після обговорення у разі досягнення консенсусу дані цих публікацій були включені до цієї статті.

Результати та їх обговорення. Сулодексид – сульфатований полісахаридний комплекс, являє собою суміш двох компонентів глікозаміноглікану (ГАГ), а саме фракції швидкого гепарину (ГП) (80%) і дермансульфату (ДС) (20%) [8; 9].

Основною властивістю препарату є широке всмоктування ендотелієм судин [8]. Було доведено, що сулодексид впливає на фібринолітичну систему, тромбоцити, ендотеліальні клітини, показники запалення і на металопротеази. Він також продемонстрував зниження в'язкості як цільної крові, так і плазми [8]. Крім того, пероральний прийом сулодексиду не впливає на фармакологічну дію препаратів, які зазвичай використовуються [8].

Сулодексид відрізняється від ГП біодоступністю у разі перорального прийому та довшим періодом напіввиведення, має менший ризик кровотеч. У разі перорального застосування сулодексиду виникають мінімальні зміни в класичних коагуляційних тестах, але зберігається позитивний вплив на структуру та функцію ендотеліальних клітин (ЕК) і міжклітинного матриксу [9]. Значна кількість досліджень свідчить передусім про ефективність та безпечність застосування сулодексиду у разі захворювань артерій та вен, мікро- та макроваскулярних порушень у хворих на ЦД [9; 10].

Наявність ЦД значно підвищує ризик захворювань периферичних артерій (ЗПА), а також прискорює їх перебіг, збільшуючи ризик ішемічних явищ і порушень функціонального статусу порівняно з пацієнтами без ЦД [11].

Пацієнти із ЗПА та ЦД мають високий ризик розвитку серцево-судинних захворювань та ішемії кінцівок навіть у сучасній терапії [11]. В EUCLID (A Study Comparing Cardiovascular Effects of Ticagrelor and Clopidogrel in Patients With Peripheral Artery Disease) дослідженні доведено, що кожне підвищення рівня HbA1c на 1% асоціювалося з підвищенням відносного ризику значних кардіоваскулярних ускладнень (КВУ) на 14,2% (95% ДІ: 1,09–1,20; $p < 0,0001$) [12]. Зважаючи на це, ефективне лікування васкулярних ускладнень у хворих на ЦД є обґрунтованим і вкрай важливим [13–16].

Лікування сулодексидом доведено або перорально тривалістю від трьох тижнів до 6 міс. призводило до покращення периферичного кровообігу та дистанції безбольової ходьби у разі діабетичних ЗПА [17; 18]. У шести клінічних дослідженнях доведено, що застосування СДКС у 2,4 раза збільшувало максимальну дистанцію безбольової ходьби порівняно з контрольною групою, що свідчило про покращення периферичного кровообігу [11]. Загалом сулодексид збільшив дистанцію безболісної ходьби на 52 м (95% ДІ 49–55 м) і максимальну дистанцію ходьби на 130 м (95% ДІ 127–135 м) у суб'єктів із ЦД та периферичною ангіопатією та кульгавістю [11].

Позитивний вплив сулодексиду на мікроциркуляторні порушення у хворих на ЦД досліджено у хворих з діабетичною нефропатією та ретинопатією [8; 19]. Аналіз досліджень, у яких повідомляються дані про вплив сулодексиду на лікування діабетичної нефропатії, показав, що він значно зменшив альбумінурію порівняно з контрольною групою [9; 19; 20].

Деякі дослідження також констатували, що парентеральне лікування за цим показанням не має суттєвих переваг перед пероральним лікуванням [20] і що ефект, імовірно, буде більшим у разі більшої тривалості лікування [21; 22].

Додатковий аналіз подвійних сліпих, рандомізованих, плацебо-контрольованих досліджень щодо застосування сулодексиду у разі мікроальбумінурії (Sun-MICRO) і макроальбумінурії (Sun-MACRO), які включали 1056 пацієнтів з мікроальбумінурією та 843 суб'єктів з макроальбумінурією, у хворих на ЦД 2 типу, які отримували максимально переносиму терапію інгібіторами ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) порівняли вплив плацебо та сулодексиду на систолічний АТ (САТ) у групах із альбумінурією [23; 24]. Аналіз коваріації, включаючи дані з обох досліджень, показав, що вихідний рівень індексу співвідношення альбуміну до креатиніну у сечі (ІАКС) був єдиним предиктором відповіді САТ ($P = 0,001$) [23; 24]. Зокрема, у суб'єктів із ІАКС > 1000 мг/г застосування сулодексиду знижувало САТ на 4,6 мм рт.ст. (95% довірчий інтервал (ДІ) 3,6, – 5,6; $P < 0,001$) порівняно з плацебо (на 2,3 мм рт.ст.). Сулодексид не знижував САТ у суб'єктів з ІАКС < 300 мг/г (-0,2 мм рт.ст., 95% ДІ -0,8, 0,5; $P = 0,60$). Автори зробили висновок, про здатність сулодексиду відновлювати поверхневий шар ендотелію, що може являти собою нову ціль для лікування АТ у пацієнтів з діабетичною нефропатією [24].

На підставі аналізу результатів 8 рандомізованих клінічних досліджень, у яких застосовувався сулодексид

щонайменше 4 тижні, Olde Engberink та співавтори [25] зробили висновок, що сулодексид здатний зменшувати як систолічний артеріальний тиск (САТ), так і діастолічний артеріальний тиск (ДАТ). Середній вік пацієнтів становив 61 рік, а середній вихідний рівень АТ становив 135/75 мм рт. Встановлено, що порівняно з контрольною групою у групі сулодексиду спостерігалось достовірне зниження САТ у середньому на 2,2 мм рт. ст. (95% ДІ 0,3, 4,1, $P = 0,02$), ДАТ – на 1,7 мм рт. ст. (95% ДІ 0,6, 2,9, $P = 0,004$). Цікаво, що вплив сулодексиду на АТ залежав від вихідного рівня АТ. У пацієнтів, хворих на АГ, спостерігалось найбільше зниження систолічного АТ та діастолічного АТ (10,2/5,4 мм рт. ст., $P < 0,001$) [25]. Крім того, зниження систолічного ($r^2 = 0,41$, $P = 0,03$) і діастолічного АТ ($r^2 = 0,60$, $P = 0,005$) було значно пов'язане зі зниженням альбумінурії. Системний вплив сулодексиду на АТ автори пов'язують з точки зору антиальбумінуричної ефективності цього препарату [25].

Аналогічні висновки зроблені у дослідженні Х. Tang та співавт. [26], до якого було включено 215 пацієнтів з гіпертензією та співвідношенням альбумін-креатинін у сечі (ІАКС) ≥ 30 мг/г і рівнем креатиніну сироватки $< 1,5$ мг/дл. Після 12 тижнів лікування рівень ІАКС різко знизився в групі сулодексиду порівняно з вихідним рівнем ($146,8 \pm 31,4$ проти $207,8 \pm 63,7$ мг/г, $P=0,023$), тоді як у контрольній групі не було виявлено значущих змін ($187,1 \pm 51,7$ проти $197,8$). $\pm 72,4$ мг/г, $P=0,238$). Крім того, рівень ІАКС далі знизився до $96,3 \pm 28,6$ мг/г у групі сулодексиду після 24 тижнів лікування ($P=0,039$), тоді як незначне зниження ІАКС порівняно з вихідним рівнем у контрольній групі ($197,8 \pm 72,4$ проти $163,5 \pm 43,8$ мг/г), $P=0,047$).

Антикоагулянтна, антитромботична та профібринолітична дія сулодексиду, його здатність індукувати вивільнення тумор-некротичного фактора (ТНФ), покращувати реологічні властивості крові та функцію ендотелію судин пояснює позитивні клінічні ефекти і за інших серцево-судинних захворювань [27]. Зокрема, багатоцентрове рандомізоване дослідження IPO-V2 було спрямоване на вивчення ефективності сулодексиду у запобіганні серцево-судинним і тромботичним подіям або смерті з будь-якої причини протягом першого року після гострого інфаркту міокарда (ГІМ) [27]. Майже 4000 пацієнтів взяли участь у дослідженні та були рандомізовані протягом 7–10 днів після гострого епізоду, щоб отримувати або не отримувати сулодексид, спочатку парентерально протягом 1 місяця, а потім перорально, загалом протягом щонайменше 1 року лікування та подальшого спостереження [27]. Усім пацієнтам проводили стандартне фармакологічне лікування з виключенням антиагрегантів та антикоагулянтів. Наприкінці дослідження було зафіксовано значне зниження смертності (32%), повторних інфарктів (28%) і виникнення тромбів лівого шлуночка (53%) у групі сулодексиду [27].

Подальші клінічні дослідження, що свідчать про переваги сулодексиду у разі переміжної кульгавості, були оцінені в метааналізі Gaddi та ін. [28]. У цьому систематичному огляді проаналізовано 18 досліджень щодо застосування сулодексиду у разі ЗПА, до яких було

включено загалом 1159 пацієнтів. Лікування сулодексидом асоціювалося зі збільшенням дистанції безболісної ходьби на 36%. Цей ефект супроводжувався зниженням рівня фібриногену, в'язкості плазми та тригліцеридів із підвищенням холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Автори зробили висновок, що сулодексид здатен впливати не тільки на симптоми ЗПА, але й на фактори ризику КВУ.

Ефективність сулодексиду у разі ЗПА також продемонстровано у роботах Coccoheri та співавторів [29] та Lasierra-Cirujeda та співавторів [30], які прокоментували сприятливий вплив сулодексиду на рівень фібриногену та показники фібринолізу, ліпідного обміну, гемореологію, наголошуючи також на відсутності взаємодії між сулодексидом та більшістю інших препаратів, які використовуються в тривалому лікуванні ЗПА.

Заслужують на увагу публікації стосовно застосування сулодексиду у хворих на COVID-19. Хоча він, можливо, більш відомий своїм антитромботичним ефектом [17; 31], ендотеліально-захисні властивості сулодексиду можуть сприяти такій же чи більшій значущості на ранніх стадіях COVID-19 [32]. Як попередник для синтезу глікозаміногліканів сулодексид може допомогти відновити подрібнений ендотеліальний глікокалікс і запобігти подальшій його деградації [17; 18; 33]. Це покращення відновлює функцію ендотеліального бар'єру та дозволяє ендотелію краще модулювати генерацію ключових запальних молекул, водночас знижуючи свою реакцію на них [17; 31; 34]. Антитромботичний і профібринолітичний ефекти сулодексиду все ще можуть бути значними проти стану прокоагуляції, спричиненого SARS-CoV-2 [35].

Публікації свідчать про те, що застосування антикоагулянтів, зокрема низькомолекулярного гепарину (НМГ), супроводжується зниженням смертності у разі застосування в умовах стаціонару [36]. На цій основі була висунута гіпотеза, що пацієнти, які постійно приймають антикоагулянт, можуть мати нижчу частоту тромбоемболічних подій після госпіталізації з приводу COVID-19; отже, було запропоновано дослідження його амбулаторного використання для полегшення клінічного перебігу захворювання [36; 37].

Результати проспективного, рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження, в якому оцінювали вплив сулодексиду (500 ОД двічі на день або плацебо двічі на день) у хворих на COVID-19 свідчать, що після 3-тижневого лікування потребували госпіталізації лише 17,7% пацієнтів у групі сулодексиду порівняно з 29,4% у групі плацебо ($p = 0,03$). У разі застосування сулодексиду менша кількість пацієнтів потребувала додаткової кисневої терапії (30 проти 42% ($p = 0,05$)). Через 2 тижні менша кількість пацієнтів мала рівень D-димеру >500 нг/дл (22 проти 47% ($p < 0,01$)), а також мали нижчі середні рівні ц-реактивного білка (Ц-РБ) (12,5 проти 17,8 мг/дл, $p < 0,01$). Між групами не було відмінностей у тромбоемболічних подіях, великих кровотечах або смертності. Автори зробили висновок, що лікування пацієнтів із COVID-19 сулодексидом, яке було надано протягом 3 днів після початку клінічної картини, покращувало їхні клінічні результати [32; 33].

Одним з пояснень позитивного клінічного ефекту в пацієнтів із COVID-19 може бути те, що сулодексид модулює та пригнічує утворення вільних радикалів і критичних запальних молекул, таких як інтерлейкін (IL)-1 β (β), IL-6, IL-8 і фактор некрозу пухлини- α [34; 36; 37].

Цей ефект може допомогти пояснити зниження потреби у стаціонарному лікуванні та додатковому кисні, що спостерігається в групі сулодексиду [32; 34]. Отже, зниження рівнів D-димеру та Ц-РБ, що спостерігаються під час лікування сулодексидом, можуть бути наслідком дії препарату у відповідь на запалення та утворення мікросудинного тромбу [32]. Коагулопатія у разі важкої форми COVID-19 характеризується підвищенням D-димеру [35; 36]. Хоча це підвищення неспецифічне, це свідчить про активацію коагуляційного каскаду внаслідок синдрому системної запальної відповіді [36; 37]. Сулодексид був запропонований як варіант для зниження ризику тромбоемболії в пацієнтів із COVID-19 [37].

Автори констатують, що результати цього клінічного дослідження дозволяють рекомендувати вживання сулодексиду для амбулаторного лікування COVID-19, особливо в пацієнтів з коморбідною патологією [32].

У метааналізі [38], в якому було проаналізовано результати семи досліджень, у які було включено 1576 інфікованих пацієнтів, виявили, що основне захворювання, включаючи АГ, захворювання дихальної системи та ССЗ, можуть бути факторами ризику для важких пацієнтів порівняно з нетяжкими пацієнтами, хворими на COVID-19 [38]. Найпоширенішими супутніми захворюваннями були АГ (21,1%, 95% ДІ: 13,0–27,2%) і ЦД (9,7%, 95% ДІ: 7,2–12,2%), а потім ССЗ (8,4%, 95% ДІ: 3,8–13,8) та захворювання дихальної системи (1,5%, 95% ДІ: 0,9–2,1%) [38].

В інших метааналізах констатовано, що АГ була пов'язана з майже в 2,5 рази підвищеним ризиком тяжкого перебігу COVID-19 (OR, 2,49; 95% ДІ, 1,98–3,12; I² = 24%), а також з таким же значно вищим ризиком смертності (OR, 2,42; 95% ДІ, 1,51–3,90; I² = 0%), особливо в пацієнтів старших вікових груп [39; 40]. Метааналіз показав, що Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) частіше виникав у пацієнтів із ССЗ. Серед пацієнтів з інфекцією MERS-CoV і важкими симптомами 50% мали АГ та ЦД і до 30% мали захворювання серця [41].

Механізм ураження кардіоваскулярної системи, викликаного інфекцією SARS-CoV-2, може бути пов'язаний з ангіотензінперетворюючим ферментом 2 типу (АПФ2) [42; 43]. АПФ 2 – це мембранозв'язана амінопептидаза, яка відіграє важливу роль у серцево-судинній та імунній системах [43; 44]. АПФ2 бере участь у роботі серця і розвитку АГ та ЦД [45]. Крім того, ФПФ2 було ідентифіковано як функціональний рецептор для коронавірусів, включаючи SARS-CoV і SARS-CoV-2 [44]. Інфекція SARS-CoV-2 викликається зв'язуванням спайкового білка вірусу з АПФ2, який сильно експресується у серці та легенях [44].

Пацієнти із серцево-судинними захворюваннями та інфекцією SARS-CoV-2 мають несприятливий прогноз, зокрема за рахунок виникнення гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС), що асоціюється з висо-

кою смертністю, і АПФ2 має захисний вплив на цей тип гострого ураження легень [44; 45].

Характерним для ураження інфекцією SARS-CoV-2 є тривалий COVID – це клінічний синдром, що характеризується збереженням або розвитком симптомів, спричинених COVID-19, щонайменше протягом 12 тижнів після первинного інфікування [46; 47].

Понад 200 різних симптомів приписують тривалому COVID, найпоширенішими з яких є втома, задишка та м'язова слабкість [47]. Жінки мають утричі вищий ризик діагностувати тривалий COVID, а симптоми, які частіше описуються, – це постійна слабкість, біль у грудях, зміна нюху та смаку, серцебиття або біль у м'язах, а також неврологічні, шлунково-кишкові та ревматологічні симптоми [47].

Поточні рекомендації Національного інституту охорони здоров'я та догляду Великої Британії стверджують, що тривалий COVID охоплює триваючий симптоматичний COVID-19, у разі якого симптоми тривають від 4 до 12 тижнів, і постковідний синдром, коли вони зберігаються понад 12 тижнів після COVID-19 за відсутності альтернативного діагнозу [47].

У дослідженні TUN-EndCOV [48] констатовано, що у хворих з тривалим постковідним синдромом спостерігається стійка мікросудинна та ендотеліальна дисфункція, що може пояснити велику множину симптомів тривалого COVID-19.

У наступному дослідженні цих же авторів проведено вивчення корекції ендотеліальної дисфункції та симптомів тривалого COVID-19 за допомогою сулодексиду [49]. Загалом було включено 290 пацієнтів із дослідження TUN-EndCOV із симптомами тривалого перебігу COVID-19 та ендотеліальною дисфункцією. Серед досліджуваних АГ траплялась найчастіше – у 36,9% (107 з 290), за нею йшов діабет – 27,9% (81 із 290). Автори [49] встановили, що сулодексид, який призначався по 250 LSU (LSU – ліпаземічні одиниці, які приблизно еквівалентні 25 мг) два рази на день протягом 21 дня, значно зменшував ендотеліальну дисфункцію після COVID-19 і полегшував біль у грудях та серцебиття. Отримані результати можуть дати поштовх до застосування сулодексиду у разі постковідного синдрому для нормалізації функції ендотелію та одночасної профілактики серцево-судинних ускладнень як наслідків інфекції SARS-CoV-2 [50].

Однак точний механізм розвитку серцево-судинних подій після COVID-19 до кінця не з'ясований. Було виявлено, що підвищення D-димерів є загальною ознакою пацієнтів із COVID-19 під час реконвалесценції [50]. Пропонуються проведення клінічних випробувань, щоб визначити, чи відіграє роль тривала активація ендотеліальних клітин з посиленою коагуляцією у стратифікації пацієнтів для тромбопрофілактики та захисту судин після COVID-19, а також для перевірки ефективності сулодексиду серед пацієнтів, які одужують [50; 51].

Гепарини та інші глікозаміноглікани впливають на тромбозапальний процес за допомогою антикоагулянтної та неантикоагулянтної дії. Беручи до уваги ці потенційні нові механізми антикоагулянтів, переваги будь-якого глікозаміноглікану, зокрема сулодексиду,

треба призначати якнайшвидше в пацієнтів із легкими або помірними симптомами SARS-CoV-2 для запобігання госпіталізації [51].

На відміну від НМГ, сулодексид доступний у формі пероральних капсул і не шкідливий у разі ниркової недостатності та менш ймовірно пов'язаний з гепарин-індукованою тромбоцитопенією, лікарською гіперчутливістю та лікарськими взаємодіями [50; 51].

Застосування сулодексиду перорально за амбулаторних умов у рандомізованому плацебо-контрольованому амбулаторному дослідженні [52] зменшувало необхідність госпіталізації та потреби у кисневій терапії на ранній стадії інфекції SARS-Cov-2.

Важливість тромбопрофілактики у хворих на COVID-19 висвітлена у статті Ferrandis, Sierra, Gomez-Luque [53], в якій проаналізовані результати 14 рандомізованих клінічних випробувань, 14 метааналізів і Рекомендацій 12 наукових товариств, розподілених відповідно до етапу надання медичної допомоги (амбулаторного, госпіталізованого, госпіталізованого у реанімацію або після виписки). В цьому огляді літератури НМГ рекомендується з метою тромбопрофілактики у госпіталізованих пацієнтів із важким COVID-19 та терапевтичні дози у некритичних госпіталізованих пацієнтів, якщо ризик кровотечі низький. У амбулаторних пацієнтів і тих, хто виписаний зі стаціонару, НМГ можна застосовувати в профілактичній дозі, якщо є фактори ризику тромбоутворення та ризик кровотечі низький [53].

Метааналіз, опублікований у 2024 році [54], до якого було включено п'ять досліджень, у яких пацієнти (2005 учасників із легкою та помірною формою COVID-19) отримували рівароксабан/апиксабан, еноксапарин, сулодексид, не показав суттєвих переваг більшості антикоагулянтів. Узагальнені результати показують, що антитромботики, порівняно з плацебо, незначно знижують смертність від усіх причин (ВР 0,51, 95% ДІ 0,15–1,68; $P = 0,27$; $I^2 = 0$), тромбоемболічні події (ВР 0,78, 95% ДІ 0,17–3,51; $P = 0,74$; $I^2 = 0$), потреби в госпіталізації (ВР 0,73, 95% ДІ 0,51–1,03; $P = 0,08$; $I^2 = 0$), а також значного збільшення клінічно значущих невеликих кровотеч (ВР 2,36, 95% ДІ 0,56–9,89; $P = 0,24$; $I^2 = 0$). Однак, коли сулодексид порівню-

вали незалежно від інших антитромботичних засобів, він значно зменшив потребу в госпіталізації (ОР 0,60, 95% ДІ 0,37–0,95; $P = 0,03$).

На підставі великої доказової бази, зокрема результатів рандомізованих клінічних досліджень, сулодексид було включено до останнього Керівництва з антитромботичної терапії у разі COVID-19 Міжнародного Товариства Тромбозу та Гемостазу у 2022 році (2022 International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19) [55]. В цих рекомендаціях віддається перевага щодо застосування сулодексиду не госпіталізованим пацієнтам, хворим на COVID-19 [55].

Висновки. Антикоагулянтна, антитромботична дія сулодексиду, його здатність індукувати вивільнення тумор-некротичного фактора, покращувати реологічні властивості крові та функцію ендотелію судин пояснює позитивні клінічні ефекти у разі ЦД, серцево-судинних захворювань, зокрема у разі АГ та на різних етапах лікування COVID-19.

Застосування сулодексиду у комплексній терапії хворих на COVID-19 на амбулаторному етапі сприяє зменшенню потреби у госпіталізації та потреби у кисневій терапії.

Додавання сулодексиду до комплексної терапії хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім цукровим діабетом у постковідному періоді сприяє корекції порушень у разі цієї коморбідної патології та зменшенню проявів постковідного синдрому.

Перспективи подальших досліджень. Подальшого обґрунтування потребують методики застосування сулодексиду (ін'єкційної та пероральної форм), оптимальне дозування та тривалість використання у разі конкретних нозологічних форм захворювань.

Перспективними видаються дослідження щодо застосування сулодексиду у разі коморбідної патології, зокрема у разі АГ та ЦД, комбінованих макро- і мікрораскулярних порушень, у пацієнтів, які перенесли інфекційні хвороби, в тому числі у разі постковідного синдрому.

Конфлікт інтересів. Автори наголошують на відсутності конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Ogunmuyiwa Oluwatoyosi. "Hypertension and Diabetes Comorbidity: Factors that are Associated with their Joint Occurrence". Thesis, Georgia State University, 2023. doi: <https://doi.org/10.57709/35480760>.
- de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and Hypertension: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017; 40(9): 1273–1284. doi: [10.2337/dci17-0026](https://doi.org/10.2337/dci17-0026). PMID: 28830958.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104. doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339).
- Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023; 41(12): 1874–2071. doi: [10.1097/HJH.0000000000003480](https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000003480).
- Voloshyna O, Zbitneva V, Zubok E, et al. Peculiarities of Arterial Hypertension Course in Patients with Concomitant Diabetes Mellitus in the Post-COVID Period. 2022; *Lviv clinical bulletin*. 2022, 1(37)–2(38): 75–80. <https://doi.org/10.25040/lkv2022.01-02.075> (in Ukrainian).
- Zbitneva V, Voloshyna O, Balashova I, Zubok E, Dukova O, Kovalchuk L. Peculiarities of ambulatory blood pressure monitoring in patients who have suffered from COVID-19. *Med. perspekt*. 2023; 28(4): 71–9. Available from: <https://journals.urau.ua/index.php/2307-0404/article/view/294034> (in Ukrainian).

7. Voloshyna OB, Kovalchuk LI, Balashova IV, Buheruk VV, Zbitnieva VO. Coronavirus disease: impact on risk and clinical course of cardiovascular diseases. *Odesa Medical Journal*. 2023; 2(183): 98–103. doi: 10.32782/2226-2008-2023-2-18 (in Ukrainian).
8. Hoppensteadt DA, Fareed J. Pharmacological profile of sulodexide. *Int Angiol*. 2014; 33(3): 229–35. PMID: 24936531.
9. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Devel Ther*. 2013; 8: 49–65. doi: 10.2147/DDDT.S6762.
10. Bigmini AA, Chebil A, Gambaro G., Matuška J. Sulodexide for Diabetic-Induced Disabilities: A Systematic Review and Meta-Analysis 2021. *Advances in Therapy*. 2021; 38: 1483–1513, <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.13526489>.
11. Thiruvoipati T, Kielhorn CE, Armstrong EJ. Peripheral artery disease in patients with diabetes: Epidemiology, mechanisms, and outcomes. *World J Diabetes*. 2015; 6(7): 961–9. doi: 10.4239/wjd.v6.i7.961.
12. Low Wang CC, Blomster JI, Heizer G, et al. EUCLID Trial Executive Committee and Investigators. Cardiovascular and Limb Outcomes in Patients With Diabetes and Peripheral Artery Disease: The EUCLID Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(25): 3274–3284. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.078.
13. Enea I, Martelli E. Focus on the Prevention of Acute Limb Ischemia: Centrality of the General Practitioner from the Point of View of the Internist. *J Clin Med*. 2023; 12(11): 3652. doi: 10.3390/jcm12113652.
14. Hirsch AT, Murphy TP, Lovell MB, et al. Gaps in public knowledge of peripheral arterial disease: The first national PAD public awareness survey. *Circulation*. 2007; 116(18): 2086–2094. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.725101.
15. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio Thoracic Surgery (EACTS): The Task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology developed with special contribution of the European heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur. Heart J*. 2021; 42: 373–398. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
16. Aboyans V, Ricco JB, Bartelink ML, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of Periphera Arterial Diseases in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) *Eur. Heart J*. 2018; 39: 763–821. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095.
17. Coccheri S, Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: implications for treatment. *Drug Des Dev Ther*. 2013; 8: 49– 65. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S6762>.
18. Higgins JP, Li T, Deeks JJ. Choosing effect measures and computing estimates of effect, version 6.0. In: Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al., editors. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. New York: Wiley. 2019, p. 143–76.
19. Packham DK, Wolfe R, Reutens AT, et al. Collaborative Study Group. Sulodexide fails to demonstrate renoprotection in overt type 2 diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(1): 123–30. doi: 10.1681/ASN.2011040378.
20. Li H, Ke W, Liu J, He X Jr, Liu L, Li Y. Effect of intravenous and oral therapy with sulodexide on diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2017; 66: 597.
21. Achour A, Kacem M, Dibej K, Skhiri H, Bouraoui S, El May M. One year course of oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol*. 2005; 18(5): 568–74.
22. Blouza S, Dakhli S, Abid H, et al. Efficacy of low-dose oral sulodexide in the management of diabetic nephropathy. *J Nephrol*. 2010; 23(4): 415–24.
23. Olde Engberink RHG, Vogt L. The renoprotective effects of sulodexide. *Drug Design, Development and Therapy*. 2016: 1233–1234. doi: 10.2147/DDDT.S102814
24. Olde Engberink RH, Heerspink HJ, de Zeeuw D, Vogt L. Blood pressure-lowering effects of sulodexide depend on albuminuria severity: post hoc analysis of the sulodexide microalbuminuria and macroalbuminuria studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2016; 82(5): 1351–7. <https://doi.org/10.1111/bcp.13062>.
25. Olde Engberink RH, Rorije NM, LambersHeerspink HJ, De Zeeuw D, van den Born BJ, Vogt L. The blood pressure lowering potential of sulodexide – a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80(6): 1245–53. doi: 10.1111/bcp.12722.
26. Tang, X, Peng, L, Li, S. GW29-e0893 Sulodexide effectively alleviated urine protein in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72 (16 Supplement): 155. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.709>.
27. Condorelli M, Chiariello M, Dagianti A, et al. IPO-V2: a prospective, multicenter, randomized, comparative clinical investigation of the effects of sulodexide in preventing cardiovascular accidents in the first year after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23(1): 27–34. doi: 10.1016/0735-1097(94)90498-7.
28. Gaddi A, Galetti C, Illuminati B, Nascetti S. Meta-analysis of some results of clinical trials on sulodexide therapy in peripheral occlusive arterial disease. *J Int Med Res*. 1996; 24(5): 389–406. doi: 10.1177/030006059602400501.
29. Coccheri S, Scondotto G, Agnelli G, Palazzini E, Zamboni V. Sulodexide in the treatment of intermittent claudication. Results of a randomized, double blind, multicentre, placebo-controlled study. *EurHeart J*. 2002; 23(13): 1057–1065.
30. Lasierra-Cirujeda J, Coronel P, Aza MJ, Gimeno M. Use of sulodexide in patients with peripheral vascular disease. *J Blood Med*. 2010; 1: 105–115.
31. Jarzabek K, Gabryel B, Urbanek T. Sulodexide in the treatment of vascular disease: its therapeutic action on the endothelium. *Phlebol Rev*. 2016; 24 (4): 51–59. doi: <https://doi.org/10.5114/pr.2016.67742>.
32. Gonzalez-Ochoa AJ, Raffetto JD, Hernández AG, et al. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *Thromb Haemost*. 2021; 121(7): 944–954 doi: 10.1055/a-1414-5216.
33. Rajewska-Tabor J, Sosińska-Zawierucha P, Pyda M, Lesiak M, Bręborowicz A. Protective role of N-acetylcysteine and Sulodexide on endothelial cells exposed on patients' serum after SARS-CoV-2 infection. *Front Cell Infect Microbiol*. 2023; 13: 1268016. doi: 10.3389/fcimb.2023.1268016.

34. Ciszewicz M, Polubinska A, Antoniewicz A, Suminska-Jasinska K, Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. *Transl Res*. 2009; 153(3): 118–123. doi: 10.1016/j.trsl.2008.12.007.
35. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020; 180(7): 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
36. Bikdeli B, Madhavan MV, Gupta A, et al. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost*. 2020; 120(7): 1004–1024. doi:10.1055/s-0040-1713152.
37. Fröhlich GM, Jeschke E, Eichler U, et al. Impact of oral anticoagulation on clinical outcomes of COVID-19: a nationwide cohort study of hospitalized patients in Germany. *Clin Res Cardiol*. 2021; 110: 1041–1050. doi: 10.1007/s00392-020-01783-x.
38. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020; 94: 91–95. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.017.
39. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med*. 2020; 130(4): 304–309. doi: 10.20452/pamw.15272.
40. Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, Rigatelli A, Mazza A, Roncon L. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: Systematic review and meta-analysis. *J Infect*. 2020; 81(1): 84–86. doi: 10.1016/j.jinf.2020.03.059.
41. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Infect. Dis*. 2016; 49: 129–133. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.015.
42. Akkus E, Sahin M. Related molecular mechanisms of COVID-19, hypertension, and diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020; 318(6): 881. doi: 10.1152/ajpendo.00164.2020.
43. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020; 17(5): 259–260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
44. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends Pharmacol. Sci*. 2004; 25: 291–294. doi: 10.1016/j.tips.2004.04.001.
45. Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol*. 2020; 92(7): 726–730. doi: 10.1002/jmv.25785.
46. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med*. 2021; 114(9): 428–442. doi: 10.1177/01410768211032850.
47. Sivan M, Taylor S. NICE guideline on long COVID. *BMJ (Clinical Research ed)*. 2020; 371: 4938. doi: 10.1136/bmj.m4938.
48. Charfeddine S, Amor H, Jdidi J, et al. Long COVID 19 Syndrome: Is It Related to Microcirculation and Endothelial Dysfunction? Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8: 745758. doi: 10.3389/fcvm.2021.745758.
49. Charfeddine S, Ibnhadjamor H, Jdidi J, et al. Sulodexide Significantly Improves Endothelial Dysfunction and Alleviates Chest Pain and Palpitations in Patients With Long-COVID-19: Insights From TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med*. 2022; 9: 866113. doi: 10.3389/fcvm.2022.866113.
50. Szolnoky G, González-Ochoa AJ. Sulodexide: A Benefit for Cardiovascular Sequelae of Long COVID Patients? *Clin Appl Thromb Hemost*. 2022; 28:10760296221084300. doi: 10.1177/10760296221084300.
51. Szolnoky G. Sulodexide may be a real alternative to low molecular weight heparins in the prevention of COVID-19 induced vascular complications. *Dermatol Ther*. 2020; 33(6): 14437. doi: 10.1111/dth.14437.
52. Schulman S, Harenberg J. Anticoagulant Treatment of COVID-19 as Early as Possible-Sulodexide and Perspectives. *Thromb Haemost*. 2021; 121(7): 849–853. doi: 10.1055/a-1477-3569.
53. Ferrandis R, Sierra P, Gomez-Luque A. COVID-19 thromboprophylaxis. New evidence. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed)*. 2024; 71(1): 34–47. doi: 10.1016/j.redare.2022.11.004.
54. Ansari SA, Merza N, Salman M, et al. Safety and efficacy of antithrombotics in outpatients with symptomatic COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cardiol*. 2024; 49(4): 102451. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2024.102451.
55. Schulman S, Sholzberg M, Spyropoulos AC, et al. ISTH guidelines for antithrombotic treatment in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2022; 20(10): 2214–2225. doi: 10.1111/jth.15808.

Надійшла до редакції 08.04.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування obv5@ukr.net

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

УДК 618.311-089-072.1

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-12>

В. І. Гладчук <https://orcid.org/0000-0002-1935-7099>

А. В. Волянюк <https://orcid.org/0009-0008-8286-3198>

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: ЯЄЧНИКОВА ВАГІТНІСТЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.311-089-072.1

В. І. Гладчук, А. В. Волянюк

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: ЯЄЧНИКОВА ВАГІТНІСТЬ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Мета цього дослідження – дослідити та проаналізувати особливості ранньої діагностики та лікування яєчникової вагітності (ЯВ) на основі клінічного випадку.

Матеріалом слугував клінічний випадок ЯВ, методи інструментальної діагностики та об'єктивного аналізу. За результатами цього клінічного випадку визначено особливості обстеження пацієнок із підозрою на ЯВ, діагностики та лікування. Цей клінічний випадок підкреслює, що діагностика ЯВ утруднена й на сьогодні через відсутність специфічної клінічної картини, проте завдяки удосконаленню трансвагінальної ультразвукової діагностики та вчасному виконанню хірургічного втручання можна попередити виникнення серйозних ускладнень та втрат.

Ключові слова: яєчникова вагітність, позаматкова вагітність, лапароскопія.

UDC 618.311-089-072.1

V. I. Gladchuk, A. V. Volianiuk

CLINICAL CASE: OVARIAN PREGNANCY

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Ovarian pregnancies (OP) are a rare form of ectopic pregnancy, occurring in 0.5% to 1% of ectopic gestations, or one in 7000 to 40.000 live births. OP shares similar clinical symptoms with tubal ectopic pregnancy, rupture of a hemorrhagic cyst of the corpus luteum, and rupture of an endometrioid cyst. Consequently, its preoperative diagnosis is challenging, and most cases of OP are diagnosed intraoperatively. We present the case of a 28-year-old woman who was admitted with vaginal bleeding and abdominal pain in anamnesis. Transvaginal ultrasound (TVS) revealed no evidence of intrauterine pregnancy, but a gestational sac in the left ovary was assumed. The patient was successfully treated with laparoscopy and marginal resection of the left ovary. Histopathological studies confirmed the diagnosis of ovarian ectopic pregnancy. Next day after the operation, the patient was discharged in good state without any complications.

The purpose is to study and analyze the features of early diagnosis and treatment following a specific case of OP.

Materials and methods. The material was a clinical case of OP, methods of instrumental diagnosis and objective analysis.

The results. A specific case of OP was studied, and the features of examination, diagnosis, and treatment were determined.

Conclusions. The present clinical case emphasizes that even today, the diagnosis of OP is challenging due to the lack of specific clinical symptoms. However, thanks to the improvement of transvaginal ultrasound diagnostics and timely surgical intervention, it is possible to prevent the occurrence of serious complications and losses.

Key words: ovarian pregnancy, ectopic pregnancy, laparoscopy.

Вступ. Яєчникова вагітність (ЯВ) є однією з рідкісних форм позаматкової вагітності, діагностика якої продовжує залишатися проблемою для клініцистів. Частота виникнення ЯВ коливається від 1 на 7000 до 1 на 40000 вагітностей та становить 0,5–1% від усіх випадків ектопічної вагітності [1; 2]. Складність діагностики пов'язана з відсутністю чітких критеріїв та подібністю клінічної картини із трубною вагітністю, розривом геморагічної кісти жовтого тіла та розривом ендометріодної кісти [3; 4]. Завдяки вдосконаленню трансвагінальної ультразвукової діагностики деякі

випадки ЯВ можна діагностувати до операції, проте хірургічне втручання залишається найкращим методом диференціальної діагностики та лікування [5; 6].

Мета – проаналізувати особливості ранньої діагностики та лікування ЯВ на основі клінічного випадку.

Матеріали і методи дослідження. Матеріалом слугував клінічний випадок ЯВ у 28-річної пацієнтки із встановленим діагнозом ЯВ за допомогою трансвагінального ультразвукового дослідження з послідуочим його підтвердженням під час лапароскопії та на патогістологічному дослідженні. Це дослідження проводилося із дотриманням міжнародних чинних принципів етичного кодексу.

Клінічний випадок. 05.09.2023 до медичного центру звернулася 28-річна пацієнтка зі скаргами на кров'янисті виділення зі статевих шляхів. Зі слів,

© В. І. Гладчук, А. В. Волянюк, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



попередні менструальні цикли були регулярними, рясними та болісними, остання нормальна менструація 14.07.2023. Гінекологічний анамнез не обтяжений. Супутні захворювання: аутоімунний тиреїдит, еутіреоз, медикаментозна компенсація (приймає Еутирокс 75 мкг). Операції заперечує. 17.08.2023 – позитивний сечовий тест на вагітність, рівень β -ХГЛ крові – 1202 МО/мл. Вагітність перша, бажана. 18.08.2023 з'явилися кров'яністі виділення зі статевих шляхів. 19.08.2023 – рівень β -ХГЛ крові – 1458 МО/мл. 21.08.2023 повторно з'явилися рясні кров'яністі виділення зі статевих шляхів тривалістю 5 днів та біль внизу живота. За даними ультразвукового дослідження органів малого тазу (УЗД ОМТ), у порожнині матки плідне яйце відсутнє. Звернулася до лікаря-гінеколога, встановлений діагноз «мимовільний викидень». 24.08.2023 – рівень β -ХГЛ крові – 1165 МО/мл. 31.08.2023 повторно з'явилися кров'яністі виділення зі статевих шляхів. 01.09.2023 – рівень β -ХГЛ крові – 652 МО/мл (рис. 1).

Загальний аналіз крові від 01.09.2023 – еритроцити $3.68 \times 10^{12}/л$, гемоглобін – 109 г/л, тромбоцити – $208 \times 10^9/л$, лейкоцити – $4.69 \times 10^9/л$. 04.09.2023 – рівень β -ХГЛ крові – 495 МО/мл.



Рис. 1. Рівень β -ХГЛ крові пацієнтки

За даними УЗД ОМТ від 05.09.2023, у порожнині матки плідне яйце відсутнє, латерально від лівого яєчника візуалізується широке ехогенне кільце з внутрішньою ехопрозорою ділянкою на поверхні яєчника розмірами 14.0x10.0 мм (плідне яйце?) (рис. 2).

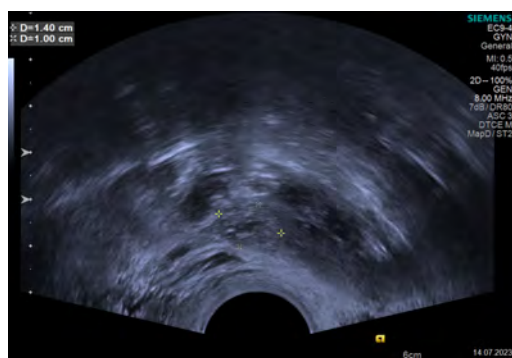


Рис. 2. УЗ-ознаки плідного яйця у лівому яєчнику

Об'єктивно загальний стан задовільний, свідомість ясна, блідість шкірних покривів відсутня, пульс – 65 ударів за хвилину, артеріальний тиск – 120/80 мм рт.ст.

Під час гінекологічного огляду: в дзеркалах шийка матки конічної форми, зовнішнє вічко точкове, тіло матки не збільшене, екскурсія шийки матки безболісна, придатки ліворуч не збільшені, чутливі під час дослідження, придатки праворуч не збільшені, безболісні, виділення зі статевих шляхів кров'яністі, мажучі.

У плановому порядку пацієнтці була виконана лапароскопія.

Виявлено: матка нормальних розмірів, грушоподібної форми, рожевого кольору. Права труба видна вся, колір рожевий, не розширена, фібрії збережені. Правий яєчник розмірами 4x2 см, форма овоїдна, колір білісватий, оболонка гладка. Ліва труба видна вся, колір рожевий, не розширена, фібрії збережені. Лівий яєчник розмірами 3x2 см, форма овоїдна, колір білісватий, оболонка гладка, у латерального краю візуалізується фіолетово-чорне утворення розмірами до 1 см (рис. 3).



Рис. 3. Плідне яйце у лівому яєчнику

Передньоматковий простір без особливостей. Позаматковий простір – виявлені множинні глибокі вогнища ендометріозу. Крижово-маткові зв'язки: права – множинні поверхневі вогнища ендометріозу, ліва – без особливостей. Широкі маткові зв'язки без особливостей. Випіт геморагічний до 50 мл. Злуковий процес відсутній. Ендометріодні гетеротопії виявлені. Інші особливості не виявлені.

Проведено: Утворення повністю видалене шляхом крайової резекції лівого яєчника з використанням ножиць (рис. 4) та відправлено на патогістологічне дослідження. Окрім цього, виконана задня центральна перитонектомія, ексцизія та коагуляція вогнищ ендометріозу. За результатами ПГД у матеріалі виявлені елементи плідного яйця, що підтверджує діагноз ЯВ. Наступного дня пацієнтка виписана в задовільному стані. Через тиждень пацієнтка повторно виконала аналіз крові на β -ХГЛ – результат негативний.



Рис. 4. Плідне яйце видалене шляхом крайової резекції лівого яєчника

ВИПАДОК ІЗ ЛІКАРСЬКОЇ ПРАКТИКИ

Таким чином, інтраопераційні результати та гістопатологічне дослідження відповідали критеріям ЯВ, описані Спігельбергом [7]: інтактна маткова труба на стороні ураження, плідне яйце займає частину яєчника на стороні ураження, яєчник з'єднаний з маткою власною зв'язкою яєчника, тканина яєчника розташована у стінці плідного мішка, що було підтверджено патологічним дослідженням.

Висновок. Незважаючи на те, що ЯВ вважається однією з рідкісних форм позаматкової вагітності, цей клінічний випадок демонструє важливість детального збору анамнезу та проведення УЗД для вибору коректної тактики, своєчасного лікування та попередження виникнення серйозних ускладнень та втрат.

ЛІТЕРАТУРА

1. Goyal LD, Tondon R, Goel P, Sehgal A. Ovarian ectopic pregnancy: A 10 years' experience and review of literature. *Iran J. Reprod. Med.* 2014; 12: 825–830.
2. Bouab M, Touimi AB, Jalal M, Lamrissi A, Fichtali K, Bouhya S. Diagnosis and management of ectopic ovarian pregnancy: A rare case report. *Int. J. Surg. Case Rep.* 2022; 91: 106742. doi: 10.1016/j.ijscr.2021.106742.
3. Ren F, Liu G, Wang T, et al. Unruptured ovarian ectopic pregnancy: Two case reports and literature review. *Front Physiol.* 2022; 13: 1036365. doi: 10.3389/fphys.2022.1036365.
4. Begum J, Pallavee P, Samal S. Diagnostic dilemma in ovarian pregnancy: a case series. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9(4): Qr11–3. doi: 10.7860/JCDR/2015/11501.5772.
5. Russel JB, Cutler LR. Transvaginal ultrasonographic detection of primary ovarian pregnancy with laparoscopic removal. *Fertil Steril.* 1989; 51: 1055.
6. Aydin T, Yucel B, Aksoy H, Ekemen S, et al. Successful laparoscopic management of a rare complication after embryo transfer: ovarian pregnancy. A case report and up-to-date literature review. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne.* 2016; 10(4): 574–9. doi: 10.5114/wiitm.2015.55893.
7. Spiegelberg O. On the casuistry of ovarian pregnancy. *Arch Gyneakol.* 1878, 13:73 (in German).

Надійшла до редакції 20.03.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування alinka98@ukr.net

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

UDC 615.1:546.284'161-32:547.82

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-13>

V. O. Gelmboldt¹ <http://orcid.org/0000-0001-8492-964X>
 L. M. Khromagina² <https://orcid.org/0000-0002-8340-7329>
 O. V. Nikitin¹ <http://orcid.org/0000-0002-2173-0796>
 N. S. Fizor¹ <https://orcid.org/0000-0003-2204-9879>

**BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3-HYDROXYMETHYLPYRIDINIUM
 HEXAFLUOROSILICATE MONOHYDRATE
 AND 4-HYDROXYMETHYLPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATE
 AS CANDIDATES FOR ANTICARIES AGENTS**

¹ Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,² State Institution "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, Ukraine

UDC 615.1:546.284'161-32:547.82

V. O. Gelmboldt¹, L. M. Khromagina², O. V. Nikitin¹, N. S. Fizor¹
**BIOLOGICAL ACTIVITY OF 3-HYDROXYMETHYLPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATE MONOHYDRATE AND
 4-HYDROXYMETHYLPYRIDINIUM HEXAFLUOROSILICATE AS CANDIDATES FOR ANTICARIES AGENTS**

¹ Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine,² State Institution "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Odessa, Ukraine

The aim of the study. Determination of the biological activity of new compounds – 3-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate monohydrate (I) and 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate (II), which we synthesized earlier.

Materials and methods. The experiments were carried out on 42 white male Wistar rats, divided into 7 equal groups; working groups received Stefan's cariogenic diet. Fluorine-containing salts were used in the composition of gels, with dose of fluorine of 1.00 mg/kg. All rats (except Sundays) had applications of gels, covering the teeth and gums. Reference drugs – sodium fluoride and $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$.

Results and discussion. The caries-preventive efficacy (CPE) of fluorine-containing compounds was calculated. The activity of acid and alkaline phosphatases was determined in the incisor pulp homogenate, and the levels of malondialdehyde, elastase, and lysozyme were determined in the homogenate of the oral mucosa. Alanine aminotransferase activity was determined in blood serum. The CPE value for II is 41.5%, which is 1.4 times greater than NaF. A significant positive effect of fluoride agents on the biochemical parameters of the dental pulp and oral mucosa of rats (mineralizing index, elastase, urease and lysozyme activities) that received a cariogenic diet was established. Hexafluorosilicates more effectively normalize biochemical parameters compared to the action of sodium fluoride in the absence of hepatotoxic effects for all the studied compounds.

Key words: pyridinium hexafluorosilicates, caries-preventive efficacy, mineralizing index, activity of alanine aminotransferase, level of malondialdehyde.

УДК 615.1:546.284'161-32:547.82

V. O. Гельмбольдт¹, Л. М. Хромагіна², О. В. Нікітін¹, Н. С. Фізор¹
**БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ 3-ГІДРОКСИМЕТИЛПІРИДИНІУ ГЕКСАФТОРСИЛКАТУ МОНОГІДРАТУ
 ТА 4-ГІДРОКСИМЕТИЛПІРИДИНІУ ГЕКСАФТОРСИЛКАТУ ЯК КАНДИДАТІВ У ПРОТИКАРІЄСНІ
 АГЕНТИ**

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

Об'єктами дослідження є дві нові сполуки – 3-гідроксиметилпіридинію (I) і 4-гідроксиметилпіридинію (II) гексафторсилікати. Досліди проводили на білих щурах-самцях Вістар; робочі групи отримали карієсогенний раціон Стефана. У складі гелів використовували фторвмісні солі з дозою фтору 1,00 мг/кг. Препарати порівняння – фторид натрію та $(\text{NH}_4)_2\text{SiF}_6$. Значення карієспрофілактичної ефективності (КПЕ) для II становить 41,5%, що в 1,4 раза більше, ніж NaF. Встановлено достовірний позитивний вплив фторвмісних препаратів на біохімічні показники пульпи зуба та слизової оболонки порожнини рота щурів. Гексафторсилікати більш ефективно нормалізують біохімічні показники порівняно з дією натрію фториду за відсутності гепатотоксичної дії для всіх досліджуваних сполук.

Ключові слова: піридинові гексафторсилікати, карієспрофілактична ефективність, індекс мінералізації, активність аланінамінотрансферази, рівень малонового діальдегіду.

© V. O. Gelmboldt, L. M. Khromagina, O. V. Nikitin et al., 2024



Стаття поширюється на умовах ліцензії

Introduction. Caries – progressive damage to tooth tissues – is one of the most common chronic diseases, and this pathology is a problem for health care systems in most countries of the world [1]. In the existing schemes for the treatment and prevention of caries, the undisputed leader is fluoride preparations, mainly inorganic fluorides, as well as fluorides with organic ammonium cations, such as aminofluoride and fluorinol – 3-hydroxymethylpyridinium fluoride [2]. The latter drugs have certain advantages over inorganic analogues. Thus, according to in vitro experiments [2], the rate of adsorption and the amount of fluoride ions absorbed by the surface of tooth enamel or synthetic apatites when using fluorinol significantly exceeds the similar effect of sodium fluoride, which indicates the effectiveness of fluorinol as a remineralizing agent. In recent years, ammonium hexafluorosilicates (AHFS) have been actively studied as potential anti-caries agents [3], the use of which is accompanied by the effect of prolonged occlusion of dentinal tubules by calcium fluoride deposits. Of special interest are AHFS with biologically active cations: in this case, there is a potential opportunity to enhance the caries-preventive effect of the fluoride-containing anion due to the positive contribution of the pharmacological action of the cation (for example, bactericidal, anti-inflammatory) [3]. As evidenced by the results [4; 5], AHFS with substituted pyridinium cations, which are well soluble in water [3], relatively low-toxic and characterized by a wide spectrum of biological activity of pyridine ligands. Recently, we demonstrated [6] the possibilities of qualitative identification of a series of AHFS with pyridinium cations. In the course of studying this group of AHFS, this publication presents the results of determining the biological activity of 3-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate monohydrate and 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate as potential anti-caries agents.

The aim of the work is to study caries preventive efficacy of 3-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate monohydrate (**I**) and 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate (**II**) in an experiment on rats fed a cariogenic diet.

Materials and methods. 3-Hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate monohydrate (3-HOCH₂C₅H₄NH)₂[SiF₆]·H₂O and 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate (4-HOCH₂C₅H₄NH)₂[SiF₆] were synthesized and identified

earlier [6; 7]. Ammonium hexafluorosilicate and sodium fluoride are commercial reagents of analytical grade (“Reakhim”). Fluorine-containing salts were used in the composition of phytogels based on the sodium salt of carboxymethyl cellulose [8]. The concentration of substances in the gel corresponds to a dose of fluoride 1.00 mg/kg.

Animal experiments were carried out in compliance with the provisions of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, 1986) and the Law of Ukraine “On the Protection of Animals from Cruelty” (Ukraine, 2006). The experiments were carried out on 42 white Wistar male rats (1.5 months old, body weight 67–70 g), divided into 7 equal groups. Groups 2–7 received Stefan’s Cariogenic Diet (CGD) [9].

All rats in control groups 2–7 were given daily (except Sundays) applications of phytogels at a dose of 0.3 ml per rat, covering teeth and gums. After application, the animals were not fed or watered for one hour. Animals were euthanized on the 36th day of the experiment using thiopental anesthesia (20 mg/kg) by total bloodletting from the heart. Then the pulp was removed from the incisors, in the homogenate of which the activity of acid (AcP) and alkaline phosphatases (ALP) was determined [10]. The level of malondialdehyde (MDA) [10], elastase [10] and lysozyme [10] was determined in the homogenate of the oral mucosa. Blood serum was obtained, in which the activity of alanine aminotransferase (ALT) was determined [11].

The mineralizing index (MI) was calculated based on the ratio of alkaline and acid phosphatase [12]. The pulp was extracted from the incisors and the number and depth of carious lesions of the teeth were counted [13]. Caries preventive efficiency (CPE) was calculated according to the presented formula (1):

$$CPE = [(A-B)/A] \times 100\%, (1)$$

where A is the average number of carious lesions per rat treated with CGD, B is the average number of carious lesions per rat treated with CGD and fluoride-containing drugs.

All research results were subjected to statistical processing, arithmetic mean (M) and error (±m) were calculated. Comparisons by groups of indicators were performed using Student’s t-test [14].

Table 1

Caries-prophylactic effectiveness of fluoride-containing compounds

No. i/o	Groups	Number of lesions	Depth of lesions	CPE, %
1.	Intact	6.4±0.3	7.0±0.3	–
2.	CGD + gel-placebo	8.2±0.4 p<0.002	8.5±0.4 p<0.02	–
3.	CGD + gel-NaF	5.8±0.4 p>0.4; p ₁ <0.002	6.4±0.6 p>0.4; p ₁ <0.01	29.3
4.	CGD + gel-(NH ₄) ₂ SiF ₆	5.6±0.7 p>0.4; p ₁ <0.02	6.9±0.2 p>0.8 p ₁ <0.002	31.7
5.	CGD + gel-I	5.6±0.8 p>0.4; p ₁ <0.02	6.6±0.4 p>0.4 p ₁ <0.002	31.7
6.	CGD + gel-II	4.8±0.6 p<0.01; p ₁ <0.001	5.6±0.5 p<0.02; p ₁ <0.01	41.5

Note: p – compared to group 1; p₁ – compared to group 2.

Results and discussion

The table 1 and Fig. 1 show the results of the determination of dental caries and the calculated CPE values of the studied fluorine-containing salts.

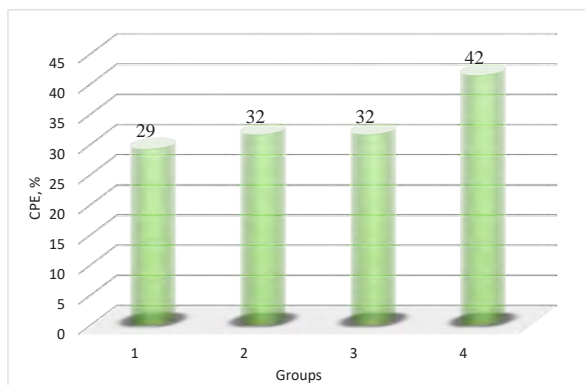


Fig. 1. CPE of fluoride preparations.

Note: 1 – CGD + gel-NaF; 2 – CGD + gel-(NH₄)₂SiF₆; 3 – CGD + gel-I; CGD + gel-II

Table 1 demonstrates that the use of CGD significantly increases the incidence of dental caries. On the contrary, all fluoride preparations investigated in the experiment show a caries-prophylactic effect. The maximum CPE value was found for compound II, which 1.4 times exceeds the value for sodium fluoride. However, the use of gel with compound I leads to slight increase in CPE relative to sodium fluoride (29.3% and 31.7%, respectively).

The results of determining the activity of acid and alkaline phosphatases and the calculated indicators of MI of the dental pulp in rats that received CGD under the influence of fluorine-containing compounds are shown in table 2 and Fig. 2.

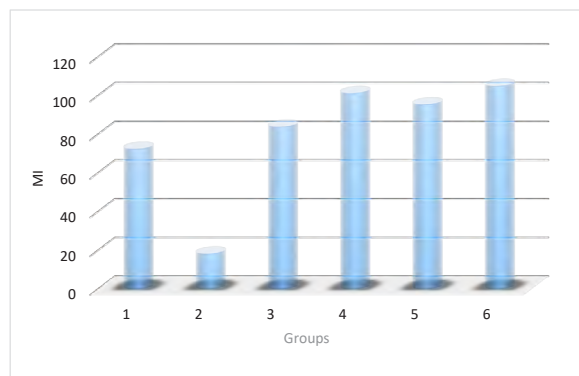


Fig. 2. The effect of fluorine-containing compounds on MI pulp in rats treated with CGD. Note: 1 – intact; 2 – CGD + gel-placebo; 3 – CGD + gel-NaF; 4 – CGD + gel-(NH₄)₂SiF₆; 5 – CGD + gel-I; 6 – CGD + gel-II

As a result of the action of CGD, there is a significant decrease in the activity of alkaline phosphatase and an increase in the activity of AcP; at the same time, the value of MI decreases 4 times. When using gels with fluoride preparations, an effective increase in AIP activity and a decrease in AcP activity were recorded, so that all relevant MI values exceeded this indicator for the group of intact animals; all studied AHFS show a more significant increase in MI compared to the similar effect of sodium fluoride. The maximum value of MI was recorded when using a gel with complex II, which 1.25 times exceeds that for sodium fluoride.

The table 3 shows the results of determining the level of inflammatory markers (elastase activity and MDA level) in the homogenate of the oral mucosa and the “hepatic”

Table 2

The effect of fluorine-containing compounds on the activity of phosphatase and MI of dental pulp in rats receiving a cariogenic diet

№ i/o	Groups	AIP, μ-kat/kg	AcP, μ-kat/kg	MI
1.	Intact	26.30±0.10	36.22±0.18	72.61±4.82
2.	CGD + gel-placebo	12.60±0.09 p<0.002	68.32±0.28 p<0.001	18.44±1.05 p<0.001
3.	CGD + gel-NaF	22.30±0.09 p<0.002 p ₁ <0.02	26.53±0.18 p<0.001 p ₁ <0.001	84.06±5.86 p>0.2 p ₁ <0.001
4.	CGD + gel-(NH ₄) ₂ SiF ₆	25.00±0.08 p>0.3 p ₁ <0.001 p ₂ <0.02	24.65±0.16 p<0.001 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001	101.42±5.84 p<0.002 p ₁ <0.001 p ₂ <0.05
5.	CGD + gel-I	26.90±0.10 p>0.7 p ₁ <0.001 p ₂ <0.002	28.15±0.12 p<0.001 p ₁ <0.001 p ₂ <0.002	95.56±6.52 p<0.01 p ₁ <0.001 p ₂ >0.2
6.	CGD + gel-II	25.50±0.08 p>0.5 p ₁ <0.001 p ₂ <0.02	24.25±0.20 p<0.001 p ₁ <0.001 p ₂ <0.002	105.15±7.53 p<0.002 p ₁ <0.001 p ₂ <0.05

Notes: p – In comparison with gr. 1; p₁ – In comparison with gr. 2; p₂ – In comparison with gr. 3.

marker (ALT activity) in the blood serum of rats treated with CGD and fluorine-containing salts.

It is known that the degree of lipid peroxidation (LPO) in biological objects can be evaluated by the level of MDA [15]. Under the influence of CGD, a significant increase in the level of inflammatory markers is observed: in particular, the content of MDA, one of the main products of lipids, almost 2 times increases compared to the norm. The use of gel applications with fluorine-containing preparations was accompanied by a significant decrease of this indicator to values close to the norm, and all studied AHFS more effectively normalized the level of elastase compared to sodium fluoride (Fig. 3). As for the results of determining the activity of ALT (Table 3), which is a sensitive marker of hepatotoxicity of drugs [16], the obtained data indicate the absence of hepatotoxic effects for all the studied compounds.

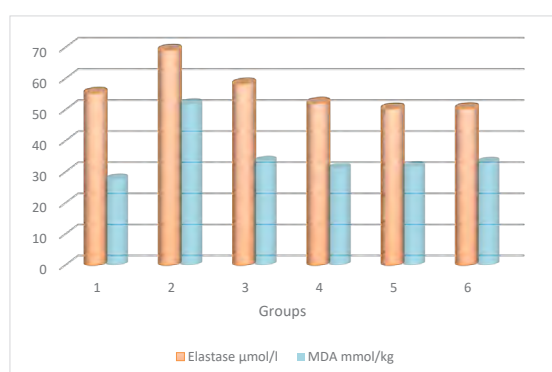


Fig. 3. Effect of fluorine-containing salts on the level of inflammatory markers in rats fed a cariogenic diet.
Note: 1 – intact; 2 – CGD + gel-placebo; 3 – CGD + gel-NaF; 4 – CGD + gel-(NH₄)₂SiF₆; 5 – CGD + gel-I; 6 – CGD + gel-II

The results of determining the activity of urease and lysozyme in the homogenate of the mucous membrane of the oral cavity of rats that received CGD are presented in table 4. As you know, lysozyme activity is an indicator of the state of the antimicrobial systems of the microorganism [13], and urease activity indirectly characterizes the degree of microbial contamination of the oral cavity [13]. According to the data in table 4, a significant increase in urease activity is observed in rats treated with CGD, which indicates an increase in microbial contamination of the oral cavity. All investigated fluorine-containing compounds effectively reduce urease activity, and the maximum effect is achieved when compound II is used.

In contrast, lysozyme activity in the oral cavity is significantly reduced in rats treated with CGD and increased after the use of gels with fluorine-containing drugs. At the same time, all AHFS increase the activity of lysozyme to a greater extent compared to the similar effect of sodium fluoride.

Judging by the data [4, 5] and the results of this work, AHFS with substituted pyridinium cations in an experiment on rats have a higher CPE compared to sodium fluoride and in some cases (NH₄)₂SiF₆. In particular, the CPE value of 4-carboxymethylpyridinium, 3-carboxyethylpyridinium salts of the composition [X-HO(O)C(CH₂)_nC₅H₄NH]₂SiF₆ (X = 4, n = 1, III; X = 3, n = 2, IV) and 4-hydroxymethylpyridinium (4-HOCH₂C₅H₄NH)₂SiF₆, I, 5, 1.75 and 1.4 times higher than for sodium fluoride, respectively [4; 5]. In addition, as stated in [4], the presence of pharmacophores of anti-inflammatory activity in the cations of salts III and IV – residues of acetic and propionic acids can be accompanied by the realization of the corresponding pharmacological effect and indirectly lead to an increase in the anti-carries effect of compounds III and IV. However, to confirm the presence of anti-inflammatory activity in an experiment on the carrageenan model of inflammation for a series of compounds [X-HO(O)CCH₂C₅H₄NH]₂SiF₆

Table 3

The effect of fluorine-containing salts on the level of inflammatory markers (oral mucosa homogenate) and ALT activity (blood serum) in rats fed a cariogenic diet

№ i/o	Groups	Elastase activity, µ-kat/kg	MDA level, mmol/kg	ALT activity, µ-cat/l
1.	Intact	55.38±3.62	27.74±1.10	0.254±0.005
2.	CGD + gel-placebo	69.19±2.83 p<0.002	51.92±2.32 p<0.001	0.316±0.002 p<0.001
3.	CGD + gel-NaF	58.33±3.3 p>0.8 p ₁ <0.02	33.46±1.22 p<0.001 p ₁ <0.001	0.421±0.007 p<0.001 p ₁ <0.001
4.	CGD + gel-(NH ₄) ₂ SiF ₆	52.14±1.45 p>0.8 p ₁ <0.001 p ₂ >0.1	31.25±1.56 p>0.1 p ₁ <0.001 p ₂ >0.2	0.360±0.009 p<0.001 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001
5.	CGD + gel-I	50.33±2.0 p>0.8 p ₁ <0.001 p ₂ <0.05	31.73±1.48 p<0.05 p ₁ <0.001 p ₂ >0.4	0.313±0.010 p<0.001 p ₁ >0.6 p ₂ <0.001
6.	CGD + gel-II	50.43±2.60 p>0.8 p ₁ <0.001 p ₂ >0.1	33.12±1.24 p<0.02 p ₁ <0.001 p ₂ >0.8	0.329±0.008 p<0.001 p ₁ >0.2 p ₂ <0.001

Notes: p – In comparison with gr. 1; p₁ – In comparison with gr. 2; p₂ – In comparison with gr. 3.

Table 4

The effect of fluorine-containing salts on the activity of urease and lysozyme in the homogenate of the mucous oral cavity of rats receiving a cariogenic diet

№ i/o	Groups	Urease activity, μ -kat/kg	Lysozyme activity, units/kg
1.	Intact	0.215±0.009	99±4
2.	CGD + gel-placebo	0.618±0.012 p<0.001	31±1 p<0.001
3.	CGD + gel-NaF	0.327±0.009 p<0.001 p ₁ <0.001	67±3 p<0.001 p ₁ <0.001
4.	CGD + gel-(NH ₄) ₂ SiF ₆	0.281±0.008 p<0.001 p ₁ <0.001 p ₂ <0.002	88±3 p<0.05 p ₁ <0.001 p ₂ <0.001
5.	CGD + gel-I	0.280±0.008 p<0.001 p ₁ <0.001 p ₂ <0.002	88±4 p<0.05 p ₁ <0.001 p ₂ <0.002
6.	CGD + gel-II	0.268±0.007 p<0.001 p ₁ <0.001 p ₂ <0.002	87±4 p<0.05 p ₁ <0.001 p ₂ <0.002

Notes: p – In comparison with gr. 1; p₁ – In comparison with gr. 2; p₂ – In comparison with gr. 3.

(X = 2, 3, 4) did not succeed. In the context of evaluating the prospects for the use of compounds **I** and **II** as anti-carries agents, it should be emphasized that these complexes do not have a hepatotoxic effect. Note that the absence of manifestations of hepatotoxic activity was also previously established for hexafluorosilicates of other substituted pyridinium cations – 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium [4], 2-, 3-, 4-carboxyethylpyridinium [5].

Along with the caries-prophylactic effect, the effect of the fluorine-containing salts studied in the work, including salts **I** and **II**, is accompanied by a significant improvement in the biochemical parameters of the dental pulp and the homogenate of the oral mucosa of rats treated with CGD. In addition, the normalization of MI indicators, elastase, urease and lysozyme activity when using gels of hexafluorosilicates (NH₄)₂SiF₆, **I** and **II** is more effective compared to the action of sodium fluoride.

Conclusions. Thus, salts **I** and **II** in the composition of phytogels in the conditions of the model of experimental caries in rats demonstrate a caries-prophylactic effect in the absence of manifestations of hepatotoxicity. Salt **I** and (NH₄)₂SiF₆ are similar in their caries prevention parameters and slightly different from sodium fluoride, while complex **II** shows a more pronounced anti-carries effect: CPE **II** 1.4 times exceeds that of sodium fluoride. The investigated hexafluorosilicates **I** and **II** more effectively normalize the biochemical parameters of the dental pulp and the homogenate of the mucous membrane of the oral cavity of rats compared to sodium fluoride; according to some indicators, the use of complex **II** leads to the best results. The previously published [3] characteristics of solubility and hydrolytic instability of salt **II** and the results of this work make it possible to consider 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate a promising object for further in-depth study as an anti-carries agent.

BIBLIOGRAPHY

- Pitts NB, Zero DT, Marsh PD. et al. Dental caries. *Nat. Rev. Dis. Primers.* 2017; 3: 17030. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.30>.
- Sharkov N. Effects of nicomethanol hydrofluoride on dental enamel and synthetic apatites: a role for anti-carries protection. *Eur. J. Paediatr. Dent.* 2017; 18: 411–418. <https://doi.org/10.1007/s40368-017-0314-8>.
- Gelmboldt VO, Kravtsov VCh, Fonari MS. Ammonium hexafluoridosilicates: Synthesis, structures, properties, applications. *J. Fluor. Chem.* 2019; 221: 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.04.005>.
- Gelmboldt VO, Anisimov VYu, Shyshkin IO, Fonari MS, Kravtsov VCh. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates. *J. Fluor. Chem.* 2018; 205: 15–21. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2017.11.004>.
- Gelmboldt VO, Lytvynchuk IV, Shyshkin IO, Khromagina LN, Kravtsov VCh, Fonari MS. Bis(2-, 3-, 4-carboxyethylpyridinium) hexafluorosilicates as potential caries prophylactic agents. *Arch. Pharm.* 2022; 335(7): e2200074. <https://doi.org/10.1002/ardp.202200074>.
- Shyshkin IO, Nikitin OV, Gelmboldt VO. Identification of ammonium hexafluorosilicates using chemical methods of analysis. *Odesa Med. J.* 2023; 4(185): 94–98. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-18>.
- Gelmboldt VO, Shyshkin IO, Anisimov VYu, Fonari MS, Kravtsov VCh. Bis(3-hydroxymethylpyridinium) hexafluorosilicate monohydrate as a new potential anticaries agent: Synthesis, crystal structure and pharmacological properties. *J. Fluor. Chem.* 2020; 235: 109547. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109547>.

8. Lepskiy VV, Anisimov VYu, Prodan OV, Gelmboldt VO. Experimental evaluation of caries preventive efficiency “onium” hexafluorosilicates. *Visnyk stomatologii*. 2015; 2: 10–13 (in Russian).
9. Stephan RM, Harris MR. Location of experimental caries on different tooth surfaces in the Norway rat, in: R.F. Sognnaes (Ed.), *Advances in Experimental Caries Research*. Washington: American Association for the Advancement of Science, 1955; 47–65.
10. Makarenko OA, Khromagina LM, Khodakov IV, Maikova HV, Mudryk LM, Kika VV, Mogilevska TV. Methods of researching the state of intestines and bones in laboratory rats. *Directory*. Odesa: publisher S.L. Nazarchuk, 2022; 81 p. (in Ukrainian).
11. Goryachkovsky AM. *Clinical biochemistry in laboratory diagnostics*. Odessa: Ecology, 2005; 616 p. (in Russian).
12. Levitsky AP, Makarenko OA, Khodakov IV, Zelenina YuV. Enzymatic method of the estimation of bone tissue state. *Odesa Med. J.* 2006; 3: 17–21 (in Ukrainian).
13. Levitsky AP. *Therapeutic and prophylactic dental elixirs: a tutorial*. Odessa: KP OGT, 2010; 258 p. (in Russian).
14. Prylutskyi YuI, Ilchenko OV, Tsymbalyuk OV, Kosterin SO. *Statistical methods in biology: tutorial*. Kyiv: Nauk. dumka, 2017. 216 p.
15. Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S. Lipid peroxidation: Production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2014. Article ID 360438. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/360438>.
16. Kobayashi A, Suzuki Yu, Sugai S. Specificity of transaminase activities in the prediction of drug-induced hepatotoxicity. *J. Toxicol. Sci.* 2020; 45(9): 515–537. <https://doi.org/10.2131/jts.45.515>.

Надійшла до редакції 13.03.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування vgelmboldt@te.net.ua

УДК 616-001.4:547.728.2001.5

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-14>

Я. В. Рожковський <https://orcid.org/0000-0002-3650-9701>
 С. І. Богату <https://orcid.org/0000-0002-7979-8232>
 Б. В. Приступа <https://orcid.org/0000-0002-9100-0860>
 П. Б. Антоненко <https://orcid.org/0000-0002-9697-1615>

ВИВЧЕННЯ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ І РЕПАРАТИВНОЇ ДІЇ МАЗІ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ ЯКІРЦІВ СЛАНКИХ НА МОДЕЛЯХ АСЕПТИЧНОЇ ПЛОЩИННОЇ І ЛІНІЙНОЇ РІЗАНОЇ РАНИ ШКІРИ У ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-001.4:547.728.2001.5

Я. В. Рожковський, С. І. Богату, Б. В. Приступа, П. Б. Антоненко
 ВИВЧЕННЯ РАНОЗАГОЮВАЛЬНОЇ І РЕПАРАТИВНОЇ ДІЇ МАЗІ НА ОСНОВІ ЕКСТРАКТУ ЯКІРЦІВ СЛАНКИХ НА МОДЕЛЯХ АСЕПТИЧНОЇ ПЛОЩИННОЇ І ЛІНІЙНОЇ РІЗАНОЇ РАНИ ШКІРИ У ЩУРІВ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Стаття присвячена визначенню ранозагоювальної та репаративної дії мазі з екстрактом якірців сланких у разі експериментальних ранових ушкоджень шкіри у щурів. У досліджах на моделях асептичної площинної та лінійної різаної рани у щурів підтверджена виразна ранозагоювальна і репаративна активність мазі на основі екстракту якірців сланких. Встановлена здатність мазі на основі якірців сланких у 1,5–2 рази скорочувати термін загоєння асептичної площинної рани шкіри у щурів і показано, що за виразністю ранозагоювальної дії в усі терміни експерименту досліджувана мазь не поступається перед препаратом порівняння – мазь метилурацилова. На моделі асептичної лінійної різаної рани шкіри у щурів мазь на основі екстракту якірців сланких перевершує за репаративною активністю мазь метилурацилову. Встановлена лікувальна дія мазі на основі екстракту якірців сланких відкриває перспективи створення на її основі нового препарату для лікування ранових процесів шкіри.

Ключові слова: мазь з екстрактом якірців сланких, мазь метилурацилова, ранозагоювальна дія, репаративна дія.

UDC 616-001.4:547.728.2001.5

Ya. V. Rozhkovskiy, S. I. Bohatu, B. V. Prystupa, P. B. Antonenko
 STUDY OF THE WOUND-HEALING AND REPARATIVE EFFECT OF AN OINTMENT BASED ON THE EXTRACT OF *TRIBULUS TERRESTRIS* L. ON MODELS OF ASEPTIC FLAT AND LINEAR CUT WOUNDS IN RATS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

One of the promising ways to improve wound healing is the creation and wider introduction into clinical practice of natural ointments with pronounced anti-inflammatory and reparative properties, which are able to provide a complex therapeutic effect on treating skin wounds.

The aim of the study is to determine the wound-healing and reparative effect of ointment with *Tribulus terrestris* L. extract in experimental wound damage to the skin in rats.

Materials and methods. In experiments on 80 non-linear white rats of both sexes, it was analyzed the comparative wound-healing and reparative effect of an ointment based on the extract of *Tribulus terrestris* L., which was created at the Department of General and Clinical Pharmacology and Pharmacognosy of the Odesa National Medical University, and the comparison drug – methyluracil ointment. The comparative wound-healing effect of ointments was studied on the model of an aseptic planar skin wound in rats and evaluated by the planimetric method. The reparative effect of ointments was studied on a model of an aseptic linear incised skin wound and evaluated by the strength of the scar formed during wound healing in rats using the wound tensiometry method. Treatment was carried out by daily one-time application of ointments to the wound surface using an open method.

Results. The property of an ointment based on the extract of *Tribulus terrestris* L. to shorten the healing time of an aseptic planar skin wound in rats by 1.5–2.0 times was established. In addition, it was shown that in terms of the expressiveness of the wound-healing effect in all terms of the experiment, the ointment under study is not inferior to the comparison drug – methyluracil ointment. In the model of aseptic linear incised skin wound in rats, ointment based on *Tribulus terrestris* L. extract is superior to methyluracil ointment in terms of reparative activity. The established therapeutic effect of the ointment based on the extract of *Tribulus terrestris* L. opens up prospects for creating a new ointment based on it for the effective treatment of wound processes of the skin of various genesis.

Key words: ointment with *Tribulus terrestris* L. extract, methyluracil ointment, wound healing effect, reparative effect.

Підвищення ефективності лікування запальних процесів і ранових ушкоджень шкіри залишається важливим завданням сучасної фармакології і в умовах сьогодення набуває особливої актуальності. Одним з перспективних шляхів у вирішенні цього питання

є створення та більш широке впровадження в клінічну практику мазей природного походження з виразними протизапальними, репаративними властивостями і водночас відсутністю токсичного впливу на організм. Перш за все це стосується ефективних і безпечних мазевих препаратів на основі лікарської рослинної сировини, яка містить БАР з широким спектром фармакологічної активності: протизапальної, антимікробної, репаративної, імуномодуючої тощо, яка здатна забезпечити комплексний лікувальний вплив на перебіг

© Я. В. Рожковський, С. І. Богату, Б. В. Приступа та ін., 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



ранового процесу шкіри [1–4]. Однією з перспективних вітчизняних рослин, поширених на теренах Північного Причорномор'я, є якірці сланкі (*Tribulus terrestris L.*). До складу лікарської рослинної сировини (ЛРС) якірців сланких входять у значній кількості поліфенольні сполуки, фітостероли, стероїдні сапоніни, комплекс макро– і мікроелементів з потенційними протизапальними, антиоксидантними та антимікробними властивостями [5–7]. Наявність широкого спектра загально-метаболическої дії у діючих речовин *Tribulus terrestris L.* могло б позитивним чином вплинути на перебіг ранозагоювального процесу в умовах застосування фітозасобів на основі цієї сировини у разі місцевого лікування запальних і ранових пошкоджень шкіри різного генезу. Серед наявних показань у фітозасобів, представлених на фармацевтичному ринку України, до складу яких входить сировина якірців сланких, головними є ерекційна дисфункція, деякі ендокринні форми безпліддя, клімактеричний синдром, порушення жирового балансу. Проте у закордонній літературі описана їхня здатність посилювати репаративні процеси і прискорювати загоєння трофічних виразок шкіри [8; 9].

Метою подальших досліджень було визначення ранозагоювальної та репаративної дії мазі якірців сланких у разі експериментальних ранових ушкоджень шкіри у щурів.

Матеріали і методи дослідження. На кафедрі загальної і клінічної фармакології та фармакогнозії ОНМедУ в рамках науково-дослідної роботи «Створення та дослідження препаратів протизапальної і репаративної дії на основі регіональної природної сировини» створений і стандартизований густий екстракт обмолоченої від плодів трави якірців сланких та на основі ПЕГ-400 і ПЕГ-1500 розроблений найоптимальніший за своїми біофармацевтичними параметрами мазевий препарат, який проявляє найбільшу протизапальну активність порівняно з екстрактом якірців сланких на інших гідрофільних мазевих основах [10; 11].

Дослідження проводили на 80 нелінійних білих щурах обох статей масою 220–240 г, розділених на групи по 10 тварин у кожній, вирощених у розпліднику віварію Одеського національного медичного університету на стандартному раціоні згідно із санітарно-гігієнічними нормами та вимогами GLP.

Ранозагоювальну дію мазей вивчали на моделі асептичної площинної рани шкіри у щурів і оцінювали за динамікою зміни площі ранової поверхні, яку визначали планіметричним методом [12]. Стандартні асептичні площинні дермотомні рани розміром 20x20 мм (400 мм²) моделювали під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг, внутрішньоочеревинно) в асептичних умовах на попередньо депільованих міжлопаткових ділянках тулуба. Динаміку ранового процесу оцінювали за такими клінічними показниками, як: термін появи грануляції, крайова епітелізація, повна епітелізація. Лікування проводили шляхом щоденного одноразового нанесення мазей на ранову поверхню починаючи з першого дня після відтворення асептичної рани і до повного закриття ранового дефекту. Ступінь лікувальної дії оцінювали на 7, 14, 21 та 28 добу експерименту за динамікою площі рани та за терміном її повного загоєння.

Репаративну дію мазей досліджували на моделі асептичної лінійної різаної рани шкіри і оцінювали за міцністю рубця, що утворюється у разі загоєння ран у щурів, використовуючи метод ранотензіометрії [13]. Під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг, внутрішньоочеревинно) в асептичних умовах на попередньо депільованих міжлопаткових ділянках тулуба робили розтини довжиною 50 мм на відстані 10 мм один від одного, накладали вузлуваті шовкові шви та обробляли рану 5% спиртовим розчином йоду.

Лікування ран починали відразу ж після виходу тварин з наркозу шляхом щоденного одноразового нанесення мазей на ранову поверхню відкритим методом. Щури I групи лікування не отримували і слугували контролем; тварини II групи протягом лікування отримували мазь з екстрактом якірців сланких; у III групі лікування проводили препаратом порівняння – «Мазь метилурацилова» (ЗАТ Фармацевтична фабрика «Віола», Україна). На 7 і 14 добу досліду щурів виводили з експерименту шляхом декапітації. Вирізували ділянки шкіри з повним захопленням рани, оперовану ділянку брали по всій довжині та глибині операційного рубця, розрізали на стрічки шириною 5 мм. Репаративну активність розраховували за формулою:

$$PA = \frac{(\Delta M_d - \Delta M_k)}{\Delta M_k} \times 100\%,$$

де PA – репаративна активність, (%); ΔM_d – навантаження, у разі якого розривається шов у дослідній групі, ΔM_k – навантаження, у разі якого розривається шов у контрольній групі.

Усі експерименти проведені відповідно до загальних етичних принципів експериментів на тваринах, регламентованих положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р., зі змінами, 1998 р.) та Законом України № 249 від 01.03.2012 «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах». Отримані дані були статистично оброблені за допомогою Microsoft Excel і пакета програм Statistica 6,0 (StatSoft Inc., США). Визначали нормальність розподілу, використовуючи критерій W Шапіро-Воліса. У разі нормального розподілу варіантів використовували дисперсійний аналіз ANOVA. Отримані дані виражали у форматі $M \pm m$. Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що на другу добу досліду у тварин, які отримували лікування, рани були сухі, а краї рани трохи набрякли. У нелікованих тварин набряк був більш виразним. Починаючи з третьої доби досліду в усіх групах тварин площа рани починала зменшуватися. Проте у тварин контрольної групи без лікування процес загоєння відбувався значно повільніше, ніж у щурів дослідних груп. Через 21 добу експерименту у тварин контрольної групи повне загоєння спостерігалось у 1 тварини, через 28 діб – у 7 тварин. У 2 тварин контрольної групи на 28-у добу площа ранової поверхні зменшувалась на 95,9%, однак рана повністю не загоїлась. Водночас повне загоєння площинних ран шкіри на фоні лікування маззю, що містить густий екстракт

якірців сланких, у 6 тварин мало місце вже на 14-ій добі експерименту, а через 21 добу повне загоєння спостерігалось у всіх тварин цієї групи (табл. 1).

Динаміка загоєння рани на фоні застосування мазі метилурацилової була подібною до динаміки планіметричних показників рани тварин, які лікувались маззю на основі екстракту якірців сланких: на 7-у добу площа дермотомної рани щурів у середньому зменшувалась на 51,4%, через 14 діб – відповідно на 84,8%. При цьому у 6 з 10 тварин рана загоювалась повністю, а повне загоєння рани у всіх тварин цієї групи нами фіксувалось на 21-ій добі спостережень.

Таким чином, результати проведених дослідів показали, що мазь на основі екстракту якірців сланких спричиняє антиальтеративну і ранозагоювальну дію на площинні асептичні рани шкіри у щурів. За виразністю антиальтеративної дії, яка оцінювалась за показником повного закриття ранового дефекту, ця мазь у 1,5–2 рази скорочує термін епітелізації рани порівняно з контрольною групою, не поступаючись за ранозагоювальною активністю перед препаратом порівняння – маззю метилурациловою (рис. 1).

Результати дослідження порівняльної ранозагоювальної дії мазевих препаратів на моделі асептичної лінійної різаної рани у щурів виявили, що більш повноцінне загоєння відбувалося у тварин, яких лікували маззю з екстрактом якірців сланких. У тварин цієї групи міцність післяопераційного рубця через 7 діб спостережень збільшувалась порівняно з показником нелікованої групи на 89,1% (P<0,05), а через 14 діб – відповідно на 76,0% (P<0,05).

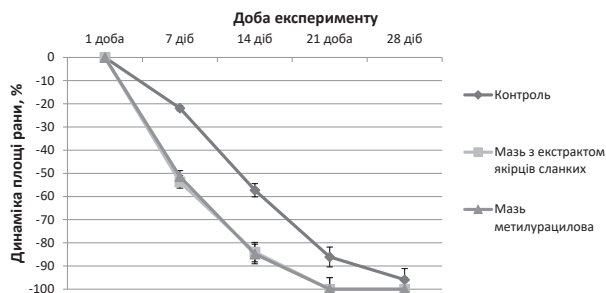


Рис. 1. Порівняльний вплив мазі на основі екстракту якірців сланких та мазі метилурацилової на динаміку площі асептичної рани шкіри щурів, (M ± m) (n=10)

Репаративна активність засобу порівняння мазі метилурацилової за таких умов виявилась достовірно нижчою. Під впливом цього фітозасобу на 7-у та 14-у добу експерименту міцність рубця за даними ранотензіометрії зростала стосовно показників контрольної групи лише на 49,4% та 41,8% (P<0,05) (табл. 2).

Отже, нами встановлено, що за показником репаративної активності, яка вимірювалась через 7 і 14 діб після відтворення лінійної різаної рани у щурів і оцінювалась за даними ранотензіометрії, мазь з екстрактом якірців сланких у зазначені терміни відповідно у 1,80 рази (P<0,05) та 1,82 рази (P<0,05) переважає препарат порівняння – мазь метилурациловою.

Отже, встановлена виразна ранозагоювальна та репаративна дія мазі на основі екстракту якірців слан-

Таблиця 1

Порівняльний вплив мазі з екстрактом якірців сланких і мазі метилурацилової на динаміку площі асептичної рани шкіри щурів, (M ± m) (n=10)

Термін спостереження (доба)	Контроль (без лікування)		Мазь з екстрактом якірців сланких		Мазь метилурацилової	
	S, мм ²	Динаміка (%)	S, мм ²	Динаміка (%)	S, мм ²	Динаміка (%)
Початковий рівень	400		400		400	
7	312,2 ± 22,3	-21,9	185,0 ± 13,9*	-53,7	194,5 ± 12,8*	-51,4
14	170,8 ± 20,0	-57,3	64,0 ± 6,0* (6)	-84,0	60,9 ± 8,1* (6)	-84,8
21	55,7 ± 6,7 (1)	-86,1	Рани загоїлись		Рани загоїлись	
28	16,4 ± 3,0 (7)	-95,9				

Примітка: * – зміни достовірні стосовно контрольної групи тварин (P<0,05); у дужках позначено кількість тварин з повним загоєнням рани.

Таблиця 2

Порівняльний вплив мазі з екстрактом якірців сланких і мазі метилурацилової на міцність рубця неінфікованої рани шкіри у щурів, (M ± m) (n=10)

Термін спостереження (доба)	Контроль (без лікування)	Мазь з екстрактом якірців сланких		Мазь метилурацилової	
		Показник ранотензіометрії, г	Репаративна активність, %	Показник ранотензіометрії, г	Репаративна активність, %
7	180,8 ± 9,4	342,0 ± 14,0*	89,1	270,2 ± 18,6*	49,4
14	401,2 ± 23,6	706,1 ± 37,1*	76,0	568,8 ± 24,2*	41,8

Примітка: * – зміни достовірні стосовно контрольної групи тварин (P<0,05).

ких відкриває перспективи подальших доклінічних і клінічних досліджень з метою створення на її основі нового мазевого препарату для ефективного лікування ранових процесів шкіри різного генезу.

Таким чином, результати проведеної роботи дають підстави зробити такі висновки:

1. Мазь на основі екстракту якріців сланких володіє досить виразною ранозагоювальною і репаративною активністю.

2. Мазь на основі екстракту якріців сланких у 1,5–2 рази скорочує термін загоєння асептичної площинної рани шкіри у щурів і за виразністю ранозаговальної дії всі терміни експерименту не поступається перед маззю метилурациловою.

3. На моделі асептичної лінійної різаної рани шкіри у щурів мазь на основі екстракту якріців сланких перевершує за репаративною активністю мазь метилурациловою.

ЛІТЕРАТУРА

1. Larionov VB, Tsisak AO, Eberle LV, Bieniet SS. Adaptogenic effect of gels with *Cetraria islandica* L. extract on regenerative properties of skin in a model of thermal burn. *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*. 2022; 16(4): 240–247. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.33250/16.04.240>.
2. Koshova OIu, Myrhorod VS, Bashura OH, Bobro SH, Yeromin OP. Farmakolohichne doslidzhennia kombinovanoho heliu na osnovi ekstraktiv likarskykh roslyn dlia likuvannia dermatoziv. *Farmatsevychnyi chasopys*. 2021; (3): 57–63. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2021.3.12438>.
3. Maloshtan LM, Zehkhdani EA, Shakina LA. Effect of ointment containing dry licorice root extract on phagocytic activity of blood granulocytic neutrophils in mice with experimental dermatitis. *Farmatsevychnyi chasopys*. 2017; (4): 44–47. (in Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/2312-0967.2016.4.71204>.
4. Maliuhina OO, Smoilovska HP, Bielenichev IF, Mazulin OV, Khortetska TV. Wound healing activity of the lipophilic extract of *Tagetes erecta* L. *Zaporozhye medical journal*. 2019; (2): 253–257. Available from: <http://znmj.zsmu.edu.ua/article/view/161510>.
5. Zhu W, Du Y, Meng H, Dong Y, Li L. A review of traditional pharmacological uses, phytochemistry, and pharmacological activities of *Tribulus terrestris*. *Chem Cent J*. 2017; 11(1): 60. doi: 10.1186/s13065-017-0289-x.
6. Ștefănescu R, Tero-Vescan A, Negroiu A, Aurică E, Vari CE. A Comprehensive Review of the Phytochemical, Pharmacological, and Toxicological Properties of *Tribulus terrestris* L. *Biomolecules*. 2020; 10(5): 752. doi: 10.3390/biom10050752.
7. Tian C, Chang Y, Zhang Z, et al. Extraction technology, component analysis, antioxidant, antibacterial, analgesic and anti-inflammatory activities of flavonoids fraction from *Tribulus terrestris* L. leaves. *Heliyon*. 2019; 5(8): e02234. Published 2019 Aug 22. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e02234.
8. Khalid A, Nadeem T, Khan MA, Ali Q, Zubair M. *In vitro* evaluation of immunomodulatory, anti-diabetic, and anti-cancer molecular mechanisms of *Tribulus terrestris* extracts. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 22478. doi: 10.1038/s41598-022-26742-6. PMID: 36577761; PMCID: PMC9797551.
9. Ghildiyal S, Gautam MK, Joshi VK, Goel RK. Wound healing and antimicrobial activity of two classical formulations of *Laghupanchamula* in rats. *J Ayurveda Integr Med*. 2015; 6(4): 241–7. doi: 10.4103/0975-9476.157952. PMID: 26834423; PMCID: PMC4719484.
10. Burda NYe, Klyvniak BM, Zhuravel IO.; National Pharmaceutical University. Medical agents with anti-inflammatory action: pat. 110212 UA. 2016 December 26. 18. 3 p. (in Ukrainian).
11. Klyvniak BM. Pharmacognostic study of *Tribulus terrestris* L. (dissertation). Odesa: Odesa National Medical University; 2017. 139 p. (in Ukrainian).
12. Yakovlieva LV, Tkachova OV, Butko YaO, Larianovska YuB. Experimental study of new drugs for local treatment of wounds. Guidelines. Kharkiv: NfaU; 2013. 52 p. (in Ukrainian).
13. Stefanov OV. Preclinical research of medicines: method. recommendations. Kyiv: Avitsena; 2001. 528 p. (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 21.03.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування svetabogatu.sb@gmail.com

UDC 544.424:615.31'792:615.458

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2024-2-15>

D. L. Usenko <https://orcid.org/0000-0001-7593-5482>
 A. H. Kaplaushenko <https://orcid.org/0000-0003-3704-5539>

STUDY OF STRESS DEGRADATION AND DETERMINATION OF THE STABILITY OF THE SUBSTANCE AND INJECTION SOLUTION OF SODIUM 2-((4-AMINO-5-THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO)ACETATE

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

UDC 544.424:615.31'792:615.458

D. L. Usenko, A. H. Kaplaushenko

STUDY OF STRESS DEGRADATION AND DETERMINATION OF THE STABILITY OF THE SUBSTANCE AND INJECTION SOLUTION OF SODIUM 2-((4-AMINO-5-THIOPHEN-2-YLMETHYL)-4H-1,2,4-TRIAZOL-3-YL)THIO)ACETATE

Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Research goal. The aim of the work was to investigate stress degradation and determine the stability of the substance and injection solution of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate (API) to determine storage conditions and establish shelf life.

Research materials. The substance API was synthesized earlier. The chromatographic system used was Agilent 1260 Infinity HPLC, equipped with a diode array detector and a single quadrupole mass spectrometric detector Agilent 6120. Software was OpenLAB CDS.

Methods, research results, and their discussion. The stability determination procedure of the substance and injection solution involves maintaining the dosage forms at a temperature higher than the average storage temperature and constant monitoring of the quantitative content of the active substance during storage. Investigation of stress-induced thermal degradation was conducted in a dry heat oven. Additionally, samples of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate with hydrogen peroxide, 0.1 M alkali, and 0.1 M acid were kept at room temperature for 4 days. The influence of ultraviolet (UV) irradiation on the substance and solution of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate was also investigated. HPLC system was used to monitor the quantitative content of the active substance. It has been established that the shelf life of substance API and a 1% solution of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate is at least 2 years. Hydrogen peroxide and ultraviolet radiation have the greatest impact on sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, so it is recommended to store the observed objects in conditions free from solar radiation.

Key words: 1,2,4-triazoles, active pharmaceutical ingredient, shelf life, stress degradation, parenteral dosage form.

УДК 544.424:615.31'792:615.458

Д. Л. Усенко, А. Г. Каплаушенко

ДОСЛІДЖЕННЯ СТРЕСОВОЇ ДЕГРАДАЦІЇ І ВИЗНАЧЕННЯ СТАБІЛЬНОСТІ СУБСТАНЦІЇ ТА ІН'ЕКЦІЙНОГО РОЗЧИНУ НАТРІЙ 2-((4-АМІНО-5-ТІОФЕН-2-ІЛМЕТИЛ)-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)ТІО)АЦЕТАТУ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Запоріжжя, Україна

Процедура визначення стабільності субстанції та ін'екційного розчину включає утримання лікарських форм у разі температури, вищої за середню температуру зберігання, та в процесі зберігання постійний контроль кількісного вмісту діючої речовини. Дослідження стресової термічної деградації проводилось у сухожаровій шафі, крім того, зразки натрій 2-((4-аміно-5-тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетату (АФІ) з H_2O_2 , 0.1 М луку і 0.1 М кислотою тримали за кімнатної температури протягом 4 днів. Також досліджено вплив ультрафіолетового випромінювання на субстанцію і розчин АФІ. Для контролю кількісного вмісту діючої речовини використали систему Agilent 1260 Infinity HPLC, діодно-матричний детектор та одноквадрупольний мас-спектрометричний детектор Agilent 6120 з іонізацією в електроспрее.

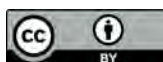
Ключові слова: 1,2,4-тріазоли, активний фармацевтичний інгредієнт, термін придатності, стресова деградація, парентеральна лікарська форма.

Introduction. In the modern world, derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione have attracted significant attention from researchers, as they exhibit various biological properties, and scientists, in turn, are interested in the search for new biologically active compounds [1–6]. One example of creating active pharmaceutical ingredients (API) and dosage forms based on derivatives of 1,2,4-triazole-3-thione is sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, for which experimental evidence

of actoprotective and stress-protective action has been confirmed [7]. Previous studies have analyzed the patterns of maintaining API and possible technological impurities, such as 2-(thiophen-2-yl)acetohydrazide, potassium 2-(2-(thiophen-2-yl)acetyl)hydrazine-1-carbodithioate, and 4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thione, under reversed-phase chromatography conditions. Special attention was paid during the research to studying the influence of the eluent composition on the characteristics of analyte retention. Additionally, within the scope of investigating the thermodynamic functions of chromatographic retention of API sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate and its impurities [8], it was possible to theoretically and

© D. L. Usenko, A. H. Kaplaushenko, 2024

Стаття поширюється на умовах ліцензії



practically consider the thermodynamic process of transferring API and their impurities from the mobile phase to the stationary phase, study the dependency of the retention of the aforementioned compounds on temperature, and based on the obtained data, improve the methodology of quantitative determination of API sodium 2-((4-amino-5-thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate using high-performance liquid chromatography. Isotonicity determination of the potential dosage form based on API was also carried out [9], during which, based on the experimental data obtained, depression of the crystallization temperature and calculations were conducted to establish and scientifically justify the final composition for the preparation of an isotonic 1% aqueous solution of sodium 2-((4-amino-5-thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate for parenteral application.

In the development of quality control methodologies for pharmaceutical substances, one of the important and key stages is the investigation of accelerated stress degradation of API in substances and various dosage forms. This research allows predicting the impact of the environment on the pharmaceutical substance and enables the development of storage conditions. Moreover, the investigation of stress degradation of API is necessary to confirm the selectivity of analysis methodologies in the presence of various degradation products. Additionally, determining the stability and establishing the shelf life of the substance and dosage form is very important, as every developed pharmaceutical preparation, besides specific storage conditions, must be maximally effective and safe for application. Ignoring storage rules and expiry dates of medicines can lead to changes in their composition, resulting in side effects, loss of effectiveness, and in some cases, improperly stored medicines can become a source of toxins or other harmful substances.

The aim of the work involves stress degradation investigation and stability determination of the substance and 1% aqueous injection solution of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate to determine storage conditions, establish shelf life, and sensitivity to external environmental factors.

Research materials. The research object is sodium 2-((4-amino-5-thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate, which has experimentally proven act- and stress-protective effects. The substance was synthesized at the Department of Toxicological and Inorganic Chemistry of Zaporizhzhia State Medical University by Doctor of Pharmacy A.A. Safonov.

Reagents and solvents – CH₃CN for HPLC classification Super Gradient (Avantor Performance Materials Poland S.A., Poland), HCOOH “For analysis” (98%) (Appli-Chem GmbH, Germany), 3% solution of H₂O₂ (PC VIOLA LLC, Ukraine), 0.1 M solution of NaOH, 0.1 M solution of HCl, high-quality purified water (Q₃, 18 MΩ, 25 °C). For the preparation of high-quality purified water used Direct Q 3UV (Millipore, Molsheim, France).

During the investigation of the UV radiation influence, a fluorescent ultraviolet lamp YF UV-9W was used (with a long-wave ultraviolet range and a maximum emission wavelength of 365 nm).

The quantitative content of API was monitored using a patented high-performance liquid chromatography (HPLC)

method [10] (priority belongs to Zaporizhzhia State Medical University). The chromatographic system used was Agilent 1260 Infinity HPLC, equipped with a diode array detector and a single quadrupole mass spectrometric detector Agilent 6120. The column used was Zorbax SB-C18; 30 mm x 4.6 mm; 1.8 μm. The mobile phase consisted of water (0.1% formic acid) and acetonitrile (0.1% formic acid) (75:25). The flow rate of the eluent was 0.4 μL/min. The wavelength of the diode array detector was set at 232 nm. Mass spectrometry was performed in scanning mode within the range of m/z 100–2000. The injection volume was 0.5 μL for accelerated degradation and 2 μL for stability investigation using accelerated aging method. The flow rate of the drying gas (nitrogen) was set to 10 L/min, and the gas pressure was 55 psi.

The working solutions were prepared according to the requirements of the State Pharmacopoeia of Ukraine, section “Reagents” [11].

Methods, research results, and their discussion.

During the investigation of stress degradation, samples of the API sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate were collected daily over a period of 4 days of exposure to each stress factor. These samples were prepared for injection and analyzed using HPLC. The percentage content was determined based on the OpenLab CDS Software report using the signal from the diode array detector at a wavelength of 232 nm [10].

Degradation under laboratory conditions: substance and a 1% aqueous solution of the API were stored at room temperature under laboratory conditions [12].

Thermal degradation: substance and a 1% aqueous solution of the API were stored in a dry heat oven at a temperature of 70°C [12].

Oxidative degradation: 10 mg of the API substance was dissolved in 1 mL of 3% H₂O₂, and the influence of the oxidizing agent was investigated [12].

Alkaline and acid hydrolysis: to study the influence of an alkaline or acidic environment, 10 mg of the API substance was separately dissolved in 1 mL of 0.1 M NaOH and in 1 mL of 0.1 M HCl [12].

Ultraviolet degradation: substance and a 1% aqueous solution of the API were subjected to UV radiation [12]. The samples were mixed at intervals of 4 hours during the study.

To prepare a 1% aqueous solution of the API for studying degradation under laboratory conditions, thermal and ultraviolet degradation, 10 mg of the API substance was dissolved in 1 mL of high-quality purified water. Similarly, for the investigation of the substance, 10 mg of the API substance was dissolved in 1 mL of high-quality purified water.

The results of determining the quantitative content of the API sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate after exposure to degradation factors are presented in Table 1. The quantity of the API in the substance and prepared solutions was taken as 100%.

Degradation under laboratory conditions: during storage of the 1% solution of the API at room temperature under laboratory conditions, the percentage of the main substance remained almost unchanged, with changes from the initial percentage content at the beginning of the experiment to its end being approximately 0.17%. Storage under laboratory conditions did not affect the substance.

Thermal degradation: under the influence of high temperature (70°C), the 1% solution of the API degraded by approximately 0.37%. Thermal degradation had almost no effect on the substance over 4 days (~0.1%).

Oxidative degradation: the influence of 3% hydrogen peroxide over 4 days results in a decrease in the concentration of the API by approximately 30% (Figure 1).

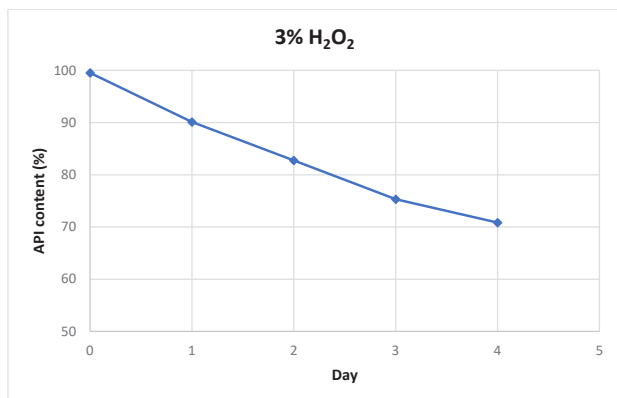


Fig. 1. The degradation curve of the API sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate under the influence of 3% hydrogen peroxide

Alkaline and acidic hydrolysis: under the action of 0.1 M NaOH and 0.1 M HCl solutions, the quantitative content of the API remained substantially unchanged throughout the experiment (approximately ~0.1% in both cases).

Ultraviolet degradation: ultraviolet irradiation over 4 days leads to the decomposition of the 1% solution of the API by more than 20% (Figure 2). At the same time, the content of the API in the substance almost did not change during UV irradiation.

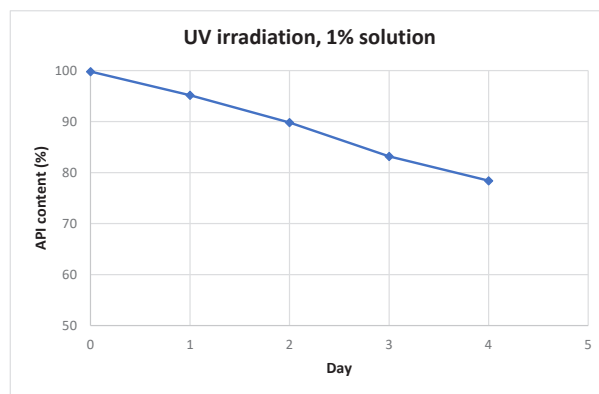


Fig. 2. Degradation curve of the 1% solution of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate under ultraviolet irradiation

Stability studies and determination of the shelf life of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate were conducted using the “accelerated aging” method, which involves exposing the test sample of the pharmaceutical formulation to a temperature higher than the average room temperature (~20°C). The substance API and the 1% solution (in 3 series each) were investigated under conditions of 40°C storage in a drying cabinet. Samples for analysis were taken every 60 days, prepared for injection, and analyzed using HPLC (3 series of 6 replicates each). Quantitative content control was performed based on the OpenLab CDS Software report using the signal from the diode array detector at a wavelength of 232 nm. The experiment lasted for six months, which corresponds to a shelf life of 2 years when storing the pharmaceutical formulation at room temperature.

Preparation of a 1% solution of the API for the investigation was carried out by dissolving 100 mg of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in 10 ml of high-quality purified water, while for the investigation of the API substance itself, 10 mg of the API substance was dissolved in 1 ml of high-quality purified water. Samples were stored in 10 ml ampoules made of NS-3 glass.

Table 1

The quantitative content of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate under different degradation conditions

Degradation conditions	Experiment day				
	0	1	2	3	4
Laboratory conditions, substance	99.85	99.84	99.81	99.81	99.80
Laboratory conditions, 1% solution	99.51	99.45	99.37	99.37	99.34
Dry heat oven 70°C, substance	99.70	99.68	99.65	99.61	99.59
Dry heat oven 70°C, 1% solution	99.49	99.41	99.28	99.16	99.12
3% hydrogen peroxide	99.53	90.12	82.76	75.32	70.84
0.1 M NaOH solution	99.61	99.58	99.51	99.49	99.50
HCl 0.1 M solution	99.57	99.55	99.51	99.51	99.45
Impact of UV radiation, substance	99.35	99.34	99.12	99.11	99.09
Impact of UV radiation, 1% solution	99.81	95.16	89.82	83.19	78.41

The results of the investigation of the series of 1% aqueous solution of the API and the substance throughout the experiment are presented in Tables 2 and 3, as well as in Figure 3.

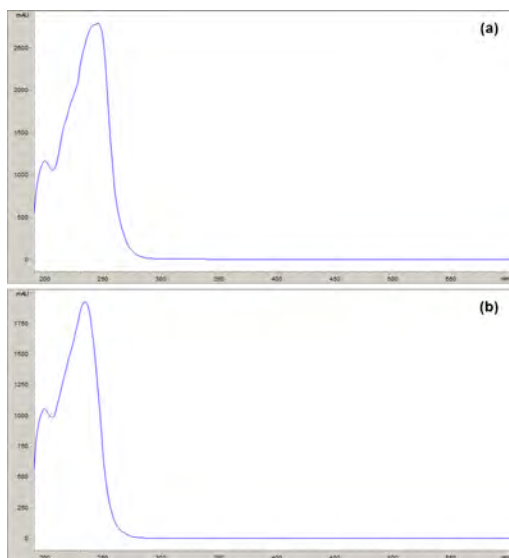


Fig. 3. The absorption spectrum of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate in the UV region after storage at 40°C (spectrum corresponds to 60, 120, 180 days of storage, there were no significant changes); a – spectrum of 1% solution; b – spectrum of substance

The shelf life (C) at the average storage temperature (~20°C) is directly proportional to the experimental shelf life (C_e) at the elevated storage temperature (40°C) and has the following relationship:

$$C = C_e \times K$$

Conformity coefficient (K) $t_{exp}^o - t_{stor}^o = 20^\circ C$ is 4.

The analysis using HPLC allowed establishing that during “accelerated aging” at a set temperature of 40°C, the 1% aqueous solution and the substance sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate remained unchanged in composition after 180 days of the experiment. For all investigated series, the pH level of the API solution and the visual condition also remained unchanged.

Determining the shelf life:

$$C = 180 \times 4 = 720 \text{ days } (\sim 2 \text{ years})$$

Thus, it has been established that after the completion of experimental storage under the influence of high temperature (40°C) using the “accelerated aging” method, the 1% aqueous solution of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate and its substance correspond to a shelf life of at least 2 years (in ampoules at room/nominal temperature of 20°C). Determination of the shelf life of the substance API and the 1% aqueous solution at normal storage temperature continues.

Conclusions

1. The influence of degrading factors such as temperature, hydrogen peroxide, sodium hydroxide, hydrochloric acid, and ultraviolet radiation on a 1% solution and sub-

Table 2

Results of the analysis of the 1% solution of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate during the accelerated aging study

Series	Experiment duration	Equivalent storage period	Quality indicators		
			pH	The quantitative content of the active substance per 1 ml	Appearance
A	60 days	240 days	7.0	0.01056	Transparent yellowish liquid
B			7.0	0.01082	
C			7.0	0.0110	
A	120 days	480 days	7.0	0.00991	Transparent yellowish liquid
B			7.0	0.00997	
C			7.0	0.01014	
A	180 days	720 days	7.1	0.00952	Transparent yellowish liquid
B			7.0	0.00943	
C			7.0	0.00963	

Table 3

Results of the analysis of the substance sodium 2-((4-amino-5-(thiophene-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate during the accelerated aging study

Series	Experiment duration	Equivalent storage period	Quality indicators		
			pH	The quantitative content of the active substance per 1 ml	Appearance
A	60 days	240 days	7.0	0.01023	Powder of yellowish color
B			7.0	0.01038	
C			7.0	0.01028	
A	120 days	480 days	7.0	0.00987	Powder of yellowish color
B			7.0	0.00991	
C			7.0	0.00984	
A	180 days	720 days	7.0	0.00960	Powder of yellowish color
B			7.0	0.00968	
C			7.0	0.00961	

stance of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate has been investigated.

2. It has been determined that hydrogen peroxide and ultraviolet radiation have the greatest impact on the sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. Therefore, it is recommended to store the observed objects in conditions free from solar radiation.

3. Long-term exposure to high temperature was investigated for the 1% aqueous solution and the substance sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. It was determined that the shelf life of the substance and the 1% aqueous solution of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate is at least 2 years.

BIBLIOGRAPHY

1. Safonov A, Demianenko D, Vashchuk Y, Larianovska Y, et al. Histological study of a corrective influence of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate on the state of rats liver under conditions of acute immobilization stress. *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*. 2022; 46(2): 330–341. <https://doi.org/10.33483/jfpau.1012893>.
2. Gotsulya A. Synthesis and antiradical activity of alkyl derivatives of 5-(5-Methyl-1H-Pyrazol-3-YL)-4-Phenyl-4H-1,2,4-Triazole-3-Thiol. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2020, 44 (2), pp. 211-219. <https://doi.org/10.33483/jfpau.616116>.
3. Samelyuk Y.G., Kaplaushenko A.G. Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at c5atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2014, 6(5), 1117–1121. <https://www.scopus.com/record/display.uri?eid=2-s2.0-84907100730&origin=resultslist&sort=plf-f>
4. Shcherbyna R. Microwave-assisted synthesis of some new derivatives of 4-substituted-3-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thioles. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2019, 43 (3), pp. 220–229. <https://doi.org/10.33483/jfpau.533166>.
5. Safonov A.A. Microwave synthesis of new 3-(alkylthio)-5-(thiophen-2-ylmethyl)-1,2,4-triazol-4-amines. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2020, 44 (1), pp. 89–98. <https://doi.org/10.33483/jfpau.620599>.
6. Safonov A.A., Nevmyvaka A.V., Panasenko O.I., Knysh Y.G. MICROWAVE SYNTHESIS OF 3- AND 4-SUBSTITUTED-5-((3-PHENYLPROPYL)THIO)-4H-1,2,4-TRIAZOLES. *Ankara Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi*. 2021, 45 (3), pp. 457–466. <https://doi.org/10.33483/jfpau.902274>.
7. Safonov AA. Synthesis, transformation, physicochemical and biological properties of 1,2,4-triazole derivatives, which form a thiophen-2-ylmethyl substituent: dissertation doctor of pharmaceutical sciences. Zaporizhzhia, 2023. 426 p. (in Ukrainian). Available from: <https://mphu.edu.ua/upload/updisert/d1760003/16830164012.pdf>.
8. Usenko D, Varynskyi B, Kaplaushenko A. Thermodynamic Functions of Chromatographic Retention of Sodium 2-((4-Amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio) acetate and its Impurities. *Pharmakeftiki*. 2023; 35(2): 32–41. Available from: https://www.hsmc.gr/wp-content/uploads/2015/12/farmakeftiki_2_2023.pdf.
9. Usenko DL, Kaplaushenko AG, Varynsky BO. Determination of the isotonicity 1% solution of sodium 2-((4-amino-5-thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2024; 17(1): 31–34 (in Ukrainian). doi: 10.14739/2409-2932.2024.1.292556.
10. Usenko DL, Safonov AA, Varynskyi BO, Kaplaushenko AH. Method for quantitative determination of sodium 2-((4-amino-5-(thiophen-2-ylmethyl)-4H-1,2,4-triazol-3-yl)thio)acetate. Patent for an invention 127442 Ukraine, IPC G01N 30/00 (2023.01). № a 2021 04603; applic. 09.08.2021; publ. 23.08.2023, bull. № 32 (in Ukrainian).
11. State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 vol. State enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products”. 2nd edition Kharkiv: State enterprise “Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products”. 2016 (in Ukrainian).
12. Blessy M, Ruchi DP, Prajesh NP, Agrawalet YK. Development of forced degradation and stability indicating studies of drugs. A review. *J. Pharm. Analysis*. 2014; 4(3): 159–165. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2013.09.003>.

Надійшла до редакції 09.03.2024 р.

Прийнята до друку 30.05.2024 р.

Електронна адреса для листування usenko.d.l@ukr.net

ДЛЯ АВТОРІВ

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» було засновано в 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чий імена були всесвітньо відомі вже того часу або які здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 1930-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором із часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України, лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні й зарубіжні вчені.

«Одеський медичний журнал» включений до Переліку наукових фахових видань України в категорії «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 дев'яноста статей і повідомлень. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни – він занесений до Index Copernicus, Ulrich's Periodicals Directory, BASE-Search, Google Академії, «Наукової періодики України», Scopus Content Selection and Advisory Board (CSAB) розглянула заявку журналу «Одеського медичного журналу» та схвалила її для реферування в наукометричній базі Scopus 25.10.2023 р.

У серпні 2022 року наукове видання «Одеський медичний журнал» отримало тримісячну стипендію від проєкту «Підтримка українським редколегіям» (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff). SUES є ініціативою європейських установ та організацій, мета яких полягає в підтримці наукової спільноти України.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна в будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс – 48717.

Журнал виходить шість разів на рік.

ISSN 2226-2008

DOI 10.54229/2226-2008, 10.32782/2226-2008 (починаючи з № 3 (181) 2022 р.)

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних та експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт із медицини, стоматології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні та оригінальні статті загальним обсягом 7–15 сторінок, огляди – до 12–20 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, стоматологічних та фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних та прикладних проблем із таких спеціальностей: 221 – стоматологія, 222 – медицина, 226 – фармація, промислова фармація, 228 – педіатрія:

– генетика та прикладні аспекти медичної генетики;
– біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;
– роботи з новітніх клітинних технологій;

– новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

– досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

– профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) експериментальні дослідження, огляди, клінічні випадки, нові методи та технології з сучасних актуальних проблем стоматології, медицини, педіатрії та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї, матеріали з історії науки та медицини, фармації, стоматології, рецензії.

5. Стаття надсилається до редакції в електронному варіанті зі сканом першої сторінки з підписами всіх авторів. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті в журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується сканом (1) направлення до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, (2) відомостями про авторів (з декларуванням участі кожного автора з деталізацією вкладу у підготовці статті), (3) декларацією щодо оригінальності тексту наукової статті, а для

вітчизняних авторів також (4) експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію від кожної із цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього – по 2 см, правого – 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мова статей – англійська та українська (перевага віддається англійським роботам).

10. Матеріал статті має бути викладений за такою схемою:

а) індекс УДК – зліва, відповідно до ключових слів;
б) ініціали та прізвище автора (авторів), ORCID ID кожного автора;

в) назва статті;

г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, тоді необхідно арабськими цифрами позначити цифровий надрядковий знак, що відповідає установі, де працює кожний з авторів; а назва установи має бути вказана з відповідним цифровим позначенням, електронна адреса (адреси), номер телефону;
д) два резюме: українською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) та англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка). Резюме українською мовою має складатися за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти);

е) постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;

ж) формулювання мети статті (постановка завдання);

з) матеріали і методи дослідження з описами методів дослідження, кількості та розподілу об'єктів дослідження. Має бути зазначено дотримання принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучаються люди, або принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах;

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;

л) літературні посилання в порядку їх цитування або за алфавітом.

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включно зі вступом, метою та завданнями, методами, результатами, висновками, і містити ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальноживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери

(великі позначають двома рисками знизу, малі – двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі – обводять червоним олівцем; підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід вказати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 10 років і лише в окремих випадках – більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 20 джерел, в оглядах – до 60. На кожну роботу у списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї в тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список літератури оформлюється латиницею за нижченаведеними схемами англійською мовою або транслітеровані. Оформлювати їх необхідно згідно зі стандартом National Library of Medicine (NLM) або Vancouver style.

Для статей:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Транслітерацію можна зробити автоматично на сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. У бібліографічному посиланні кожного джерела слід вказати всіх авторів, відокремлюючи один від одного комою і пробілом. Ініціали вказують після прізвища, знаками пунктуації не відокремлюються. Повні імена авторів не наводяться. У випадку **7 і більше** авторів ставиться посилання “et al.” після перших трьох прізвищ. Якщо авторів **6 і менше**, “et al.” не використовується. Після переліку авторів ставлять крапку і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою повністю, без скорочень. Після назви статті ставлять крапку і пробіл. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерується символами латинського алфавіту. Дозволяється наводити зареєстровані скорочення назви періодичного видання. Зазвичай ця форма написання самостійно

приймається виданням, її можна дізнатися на сайті журналу, видавництва, на сайті ISSN або необхідно наводити його повну назву без скорочення. Назви вітчизняних журналів скорочувати не можна. Після назви видання ставлять крапку і пробіл. Інформація щодо видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, якщо необхідно, у круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки наводиться діапазон сторінок. Для статті, що надрукована не англійською мовою, наприкінці сформованого посилання у круглих дужках вказується мова оригіналу. Додаткова інформація стосовно статті – номери DOI («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, режим доступу до першоджерела тощо – наводиться наприкінці посилання у форматі активного гіперпосилання. Форма для пошуку DOI: Crossref system.

Для матеріалів конференцій:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці – у перекладі англійською. Головне в описах конференцій – назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви англійською. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) – англійською.

Для монографій та інших книжок:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, autors; 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 зазначити 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 – Чебаненко Марія,

тел.: +380 (67) 761 76 60

Контактна особа (Видавничий дім «Гельветика») – Демченко Христина, тел.: +380 (93) 035 42 60; e-mail: omj@onmedu.od.ua

Науковий редактор – Антоненко Петро, тел.: +380 (97) 587 56 36

Сторінки журналу: journal.odmu.edu.ua, journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home

25. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Середній час очікування публікації (від дня подачі до дня публікації) – 2–8 місяців (залежно від фактичної кількості поданих авторами публікацій у конкретний випуск).

ДЕКЛАРАЦІЯ щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), *(П.І.Б. автора або авторів – зазначаються всі автори наукової статті)*, декларує(ємо), 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 прінтиру, 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 90 articles are published in the Journal annually.

It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Index Copernicus, Ulrich’s Periodicals Directory, BASE-Search, Google Academy, “Scientific Periodics of Ukraine”, “Scientific Periodics of Ukraine”. The Scopus Content Selection & Advisory Board (CSAB) has reviewed application of the Odesa Medical Journal and approved it for coverage in Scopus database 25.10.2023. In August 2022, the scientific publication “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 bimonthly.

DOI 10.54229/2226-2008, 10.32782/2226-2008 (since N 3 (181) 2022)

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“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 7–15 pages, reviews – up to 12–20 pages.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, dental and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental and applied problems in 221 – dentistry, 222 – medicine, 226 – pharmacy, industrial pharmacy, 228 – pediatrics;

– genetics and applied aspects of medical genetics;

– biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

– works on modern cellular technologies;

– modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

– achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

– prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) c) experimental manuscripts, reviews, clinical cases, novel methods and technologies on current issues of dentistry, medicine, pediatrics, and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries, materials on history of science and medicine, pharmacy, dentistry, reviews.

5. The author sends to the editorial office an on-line version of the article with a scan of the first page and signatures of all authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “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 (with each author's contribution statement detailing his/her participation in the work), (3) the declaration of originality of the text of the scientific article and for the home authors also (4) by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right – 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian and English.

10. The material of the article should be placed in the following order:

a) UDC index – on the left correspondingly to key words;

b) initials and the last name of the author (authors), authors' ORCID ID;

c) the title of the article;

d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country. If there are several authors and they work in different institutions, it is necessary to indicate in Arabic numerals a digital superscript corresponding to the institution where each of the authors works; and the name of the institution must be indicated with the appropriate numerical designation, e-mail, phone number;

e) two abstracts – in Ukrainian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page). Ukrainian abstracts after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five);

f) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;

g) formulation of the aim of the article (raising a task);

h) research materials and methods with descriptions of research methods, number and distribution of the research objects. Compliance with the principles of the World Medical Association Code of Ethics (Helsinki Declaration) for human research or the principles of the EU Directive 2010/10/63 EU on animal experiments should be noted;

i) presentation of the main material of the study with a full justification of the obtained scientific results;

j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;

k) references in the citation order or after the alphabet order.

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration,

the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are inprinted or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones – by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones – with a red pencil; subscript and superscript letters – by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 10 years and only sometimes – more early publications. In the original works they quote no more than 20 sources, in the reviews – about 60. Every work in the references should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works which have not been published yet.

17. The references should be arranged in Latin alphabet according to rules below in English or transliterated according to the National Library of Medicine (NLM) standard or Vancouver style.

For articles:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensing C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

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/transliterationsii>. In the bibliographic reference of each source it is necessary to specify all authors, separating from each other a comma and a space. Initials are indicated after the surname, punctuation marks are not separated. The full names of the authors are not given. In the case of 7 or more authors, the reference "et al." after the first three surnames. If the authors are 6 or less, "et al." not used. After the list of authors a point and a space is put. The title of the publication is given in English in full, without abbreviations. After the title of the article a

point and a space are put. The title of the periodical is given in English or transliterated with the symbols of the Latin alphabet. It is allowed to cite the registered abbreviations of the title of the periodical. Usually this form of writing is accepted by the publication itself, it can be found on the website of the Journal, publisher, on the ISSN website, or it is necessary to give its full name without abbreviation. The names of domestic Journals cannot be abbreviated. After the title of the publication a point and a space are put. Information about the publication: the year of publication is separated by a semicolon, then the volume's number is given, if necessary, in parentheses indicate the number of the Journal, after the colon follows the range of pages. For an article that is not published in English, the language of the original is indicated in parentheses at the end of the generated link. Additional information about the article – DOI number («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, source access mode, etc. – is provided at the end of the link as hyperlink. Search form for DOI: Crossrefsystem.

For materials of conferences:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the work – in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English title), indicated by italic. Translation of the title into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) – in English.

For monographs and other books:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, autors; 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 – Mariya Chebanenko, phone +380 (67) 761 76 60

Person of contact (Publishing House "Helvetica") – Khrystyna Demchenko,

phone: +380 (93) 035 42 60;

e-mail: omj@onmedu.od.ua

Scientific editor – Petro Antonenko, phone: + 380 (97) 587 56 36

Journal sites: journal.odmu.edu.ua,

journals.onmedu.od.ua/index.php/med/home

25. The articles that fail to meet these requirements are not admitted. Reprinting of articles is possible only with the written consent of the editors and with reference to the Journal.

The average waiting time of publication (from the day of submission to the day of publication) is 2–3 months (depending on the actual number of publications submitted by authors to a definite issue).

DECLARATION on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) (*name, first name and patrymonic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)*) declare that in (*the name of the scientific article*) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine “On Higher Education” *absent*.

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate’s and doctoral dissertations have the proper references.

I’m(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal of scientific article publication in the scientific journals of the Odesa National Medical University.

Date

Signature(s)

Notes: 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER

Scientific articles submitted to “Odes’kij medičnij žurnal” (“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.

Науково-практичний журнал

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 2 (187) 2024

Коректура • *Наталія Славгородська*

Комп'ютерна верстка • *Марина Михальченко*

E-mail: omj@onmedu.od.ua

Сайти: <http://journals.onmedu.od.ua>, <http://journal.odmu.edu.ua>

Підписано до друку: 02.06.2024.

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.

Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 11,62. Ум. друк. арк. 11,39.

Замов. № 0724/504. 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.